

FARMACOLOGÍA ANTIBACTERIANA



2

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica.

Antibióticos antifólicos.

Antibióticos que actúan sobre los ácidos nucleicos.

Otros quimioantibióticos.

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 II

Quimioantibioticoterapia
antibacteriana.



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Índice

Capítulo 1 Antibióticos que inhiben la síntesis proteica: Aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, linezolid, cloranfenicol y otros. 7

Capítulo 2 Antibióticos antifólicos: Sulfonamidas, sulfonas y diaminopirimidinas 33

Capítulo 3 Antibióticos que actúan sobre ácidos nucleicos: Quinolonas y rifamicinas..... 33

Capítulo 4 Otros quimioantibióticos: Drogas antituberculosas y nitrocompuestos. 33

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.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Introducción

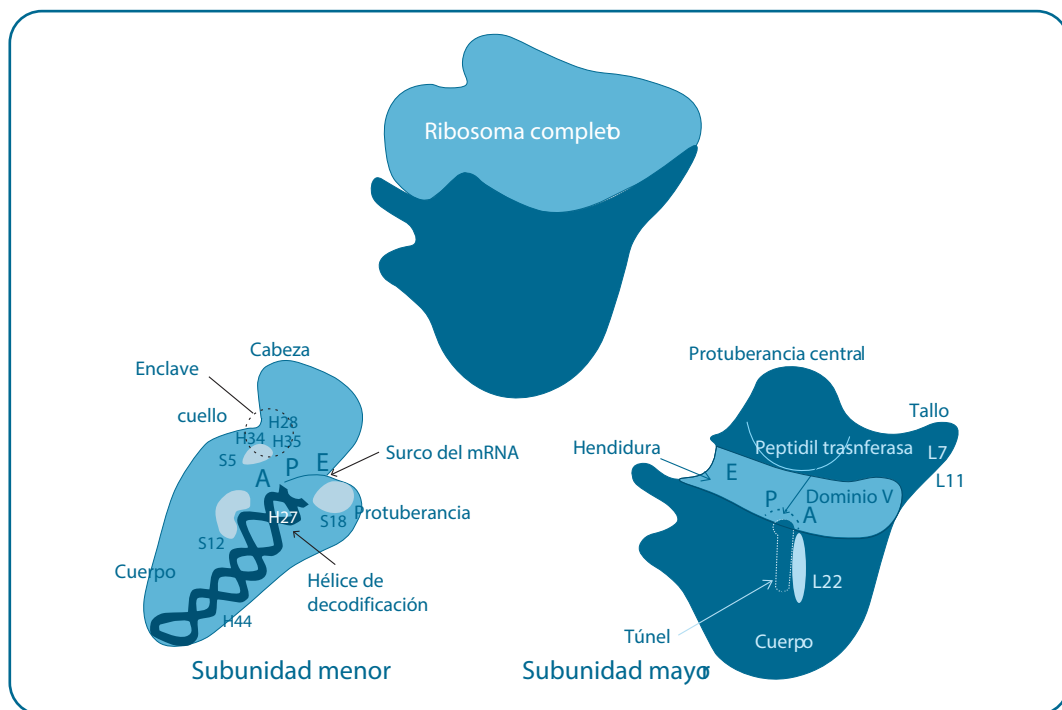
La síntesis proteica es uno de los procesos críticos de la vida en nuestro planeta. Es la culminación del dogma central de la biología molecular, donde la información contenida en los ácidos nucleicos se traduce en proteínas que dan estructura y funcionalidad a todos los seres vivos, tanto procariotes como eucariotes. Ocurre en el citosol y es un mecanismo continuo de lectura y ensamble, montado sobre los ribosomas, de acuerdo a las reglas del código genético. Los elementos partícipes son:

Ribosomas (figura 1): Son ribozimas o estructuras de ribonucleoproteína con poder catalítico. Tienen dos subunidades (mayor y menor) disociables. Se calcula que existen alrededor de 20.000 ribosomas en el citosol de una bacteria tipo. Los ribosomas bacterianos son idénticos a los mitocondriales, pero parcialmente diferentes a los citoplasmáticos y leen los mRNA siempre en grupo constituyendo polisomas. Sobre el ribosoma comple-

to se observan varios sitios funcionales que permiten la interacción de todos los elementos necesarios para la síntesis proteica, y en cuya formación contribuyen ambas subunidades: el A o aminoacídico, el P o peptidílico y el E o de salida.

La subunidad menor está formada por el rRNA 16S y 21 proteínas. El rRNA ocupa casi toda la subunidad y las proteínas se ubican en su periferia, dándole una forma de clava con una cabeza, cuello y cuerpo. Sus funciones son asegurar la precisa interacción codón - anticodón o decodificación durante la lectura del mRNA y producir el movimiento necesario para la translocación. El rRNA 16S forma el piso de los tres sitios funcionales. En la decodificación las adeninas 1492 y 1493 adyacentes a la unión codón - anticodón, dentro del sitio A, adoptan una disposición espacial funcional llamada conformero ribosomal restrictivo para comprobar que el codón coincide exactamente con el anticodón. En la translocación, la cabeza tiende a desplazarse unos 60 nm impulsada

Figura 1. Partes relevantes del ribosoma procariote. Las letras H, indican hélices dentro del rRNA 16S, las S y las L, las proteínas de las subunidades menor y mayor respectivamente.



por el factor soluble EF-G (ver luego), usando al cuello como bisagra; desplazamiento que arquea al rRNA 16.

La subunidad mayor consta de dos rRNA de 23S y de 5S, y 31 proteínas. Como en la subunidad menor, los rRNA son centrales y las proteínas, periféricas. El rRNA 5S, de 120 nucleótidos, forma la protuberancia central mientras que el rRNA 23S, de 2904 nucleótidos divididos en seis dominios, forma el cuerpo globular. Una importante hendidura en el cuerpo queda limitada, arriba, por la protuberancia y, abajo y atrás, por el dominio V (quinto) del rRNA 23S. En el fondo de esta hendidura yacen las paredes de los sitios A, P y E y el núcleo catalítico de la peptidil trans-

ferasa, que resulta ser la adenine 2451, estabilizada por las guaninas 2061 y 2447 y la adenina 2450. Las proteínas L7/L12 y L11 conforman un tallo sobre el extremo proximal de la hendidura, necesario para que funcionen algunos de los factores solubles. Finalmente, un túnel de 10 nm que se inicia en medio de la hendidura, atraviesa todo el cuerpo ribosomal y termina en la otra cara; esta estructura sirve de sostén y separación del péptido nascente.

mRNA (figura 2): Es un polinucleótido lineal monocatenario unido por enlaces fosfodiéster (aunque en algunas zonas presenta complementariedad de bases y forma asas u horquillas bicatenarias de enmascarado,

por ser zonas poco accesibles a los ribosomas si previamente no se desenlazan). El mRNA es el portador de la información necesaria para síntesis de una o más proteínas y su secuencia de bases se lee en dirección 5'-3'. En todo mRNA se observan dos tipos de secuencias con sentido, una regulatoria inicial (RBS) que reconoce el rRNA de la subunidad menor, y otra informativa posterior o cistron que codifica el orden de aminoácidos de la proteína (muchos mRNA bacterianos son policistrónicos pues codifican más de una proteína). La secuencia cistronica se informa en tripletes consecutivos de bases que corresponden a cada aminoácido (codones) y se reconoce por estar comprendida entre el codón de iniciación AUG y por los de terminación UAA, UAG y UGA. **La relación de correspondencia entre aminoácidos y codones es el código genético.**

tRNA: Son las moléculas que transportan los aminoácidos hacia el sitio de síntesis. En el espacio adoptan una forma de L. Cada tRNA se reconoce por una secuencia de tres bases que se ubica en el extremo de uno de sus brazos, llamada anticodón. Enzimas específicas, las aminoacil-tRNA sintetetasas, le adicionan a su extremo 3' (ubicado en el brazo opuesto al anticodón) cada uno de los veinte aminoácidos (por el grupo carboxilo) que participan en la construcción proteica de acuerdo al anticodón que presentan. El anticodón es complementario de cada codón sobre el mRNA.

Proteínas citosólicas solubles: Además de las aminoacil-tRNA sintetetasas, otras proteínas, los Factores de Etapa, participan en el proceso biosintético. Algunos son enzimas y otras simplemente proteínas de reconocimiento y conducción (ver tabla 1).

Figura 2. Esquema funcional de un mRNA.

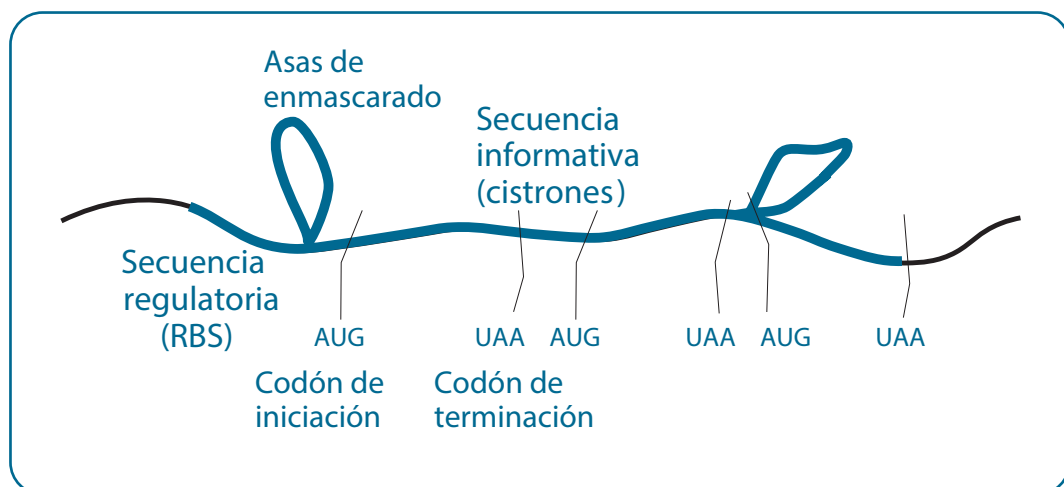


Tabla 1. Factores de Etapa procariotes

Factor	Funciones
Factores de iniciación o IF (<i>initiating factors</i>):	
<i>IF-1</i>	Estabiliza la subunidad menor cuando está disociada.
<i>IF-2</i>	Es una GTPasa necesaria para ajustar al tRNA de iniciación (fmet-tRNA) sobre la subunidad menor y formar el complejo de iniciación.
<i>IF-3</i>	Mantiene separada la subunidad menor y la conduce sobre el mRNA hacia el codón de iniciación.
Factores de elongación o EF (<i>elongation factors</i>):	
<i>EF-T</i>	Es una Proteína G dimérica formada por: EF-Tu, que es la GTPasa conductora del aminoacil-tRNA hasta el sitio A del ribosoma funcionante, y EF-Ts, que es un péptido regulador.
<i>EF-G</i>	Es la Translocasa, una GTPasa que se une a las proteínas de la subunidad mayor y al rRNA de la menor, propiciando el corrimiento del ribosoma consumiendo el GTP que se halla unido a ella.
Factores de terminación o RF (<i>releasing factors</i>):	
<i>RF1 y RF2</i>	Reconocen los codones de terminación; RF-1 a UAA y UAG, mientras que RF-2 a UGA y UAA. Al hacerlo cambian la actividad peptidil transferasa de la subunidad mayor a hidrolasa, como resultado se libera la proteína recientemente sintetizada
<i>RF-3</i>	Es la GTPasa necesaria para separar del ribosoma a los RF-1 y 2 una vez que cumplieron su función.
<i>RRF</i>	Produce la separación de las subunidades ribosomales y la liberación del mRNA leído. Actúa en concordancia con EF-G e IF-3.

Sustratos: Corresponden a los aminoácidos, a las moléculas dadoras de energía (ATP para la activación y GTP para las demás etapas) y a los cationes divalentes como el Mg^{2+} .

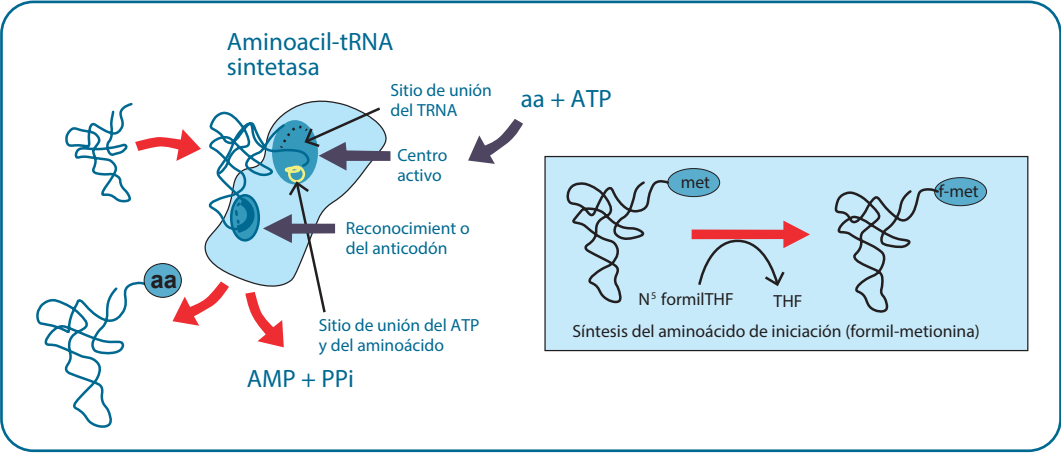
Etapas de la síntesis proteica: Este proceso consta de cuatro etapas bien diferenciadas: activación; iniciación, elongación y terminación (figuras 3 a 6).

~ La activación consiste en la unión del tRNA con el correspondiente aminoácido gastando un ATP, reacción que es cataliza-

da por las aminoacil-tRNA sintetetasas.

~ La iniciación consiste en la separación de las subunidades ribosomales por acción de los Factores de Iniciación o IF, la conducción del mRNA hacia la subunidad menor y la formación del complejo de iniciación. Tal complejo surge cuando al mRNA-IF-subunidad menor se asocia el formilmetionil-tRNA (tRNA de iniciación en procariotes, formado especialmente) que reconoce el codón de iniciación AUG. Una vez que el complejo de iniciación está listo

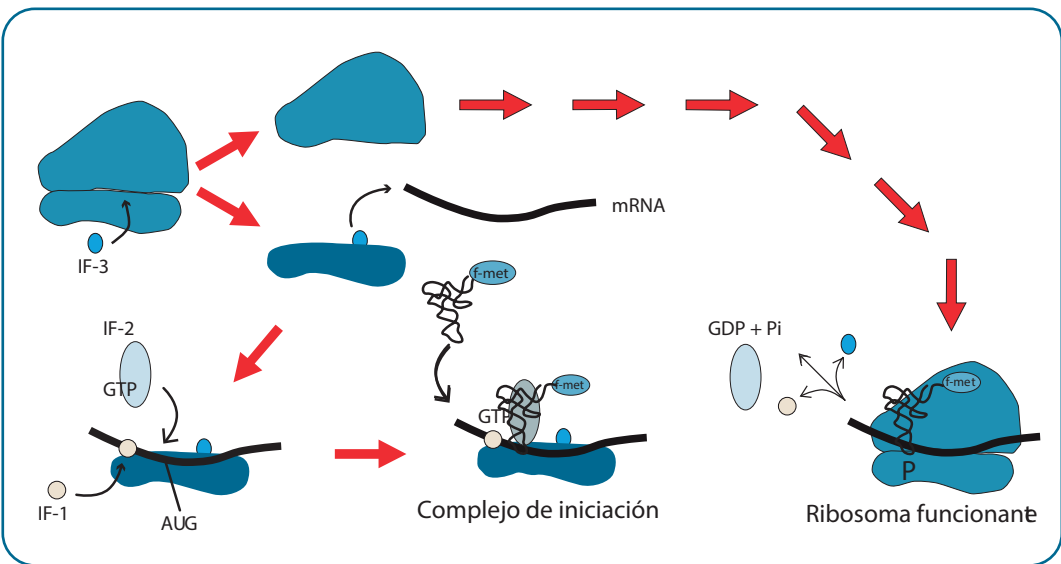
Figura 3. **Activación.**



se adiciona la subunidad mayor y se forma el ribosoma funcionante. Los IF se disocian y la hidrólisis de GTP impulsa estos fenómenos.

~ La elongación es el proceso cíclico de adición de aminoácidos, establecimiento del enlace peptídico que hace crecer la cadena proteica naciente y el corrimiento del ribosoma sobre el mRNA para seguir con

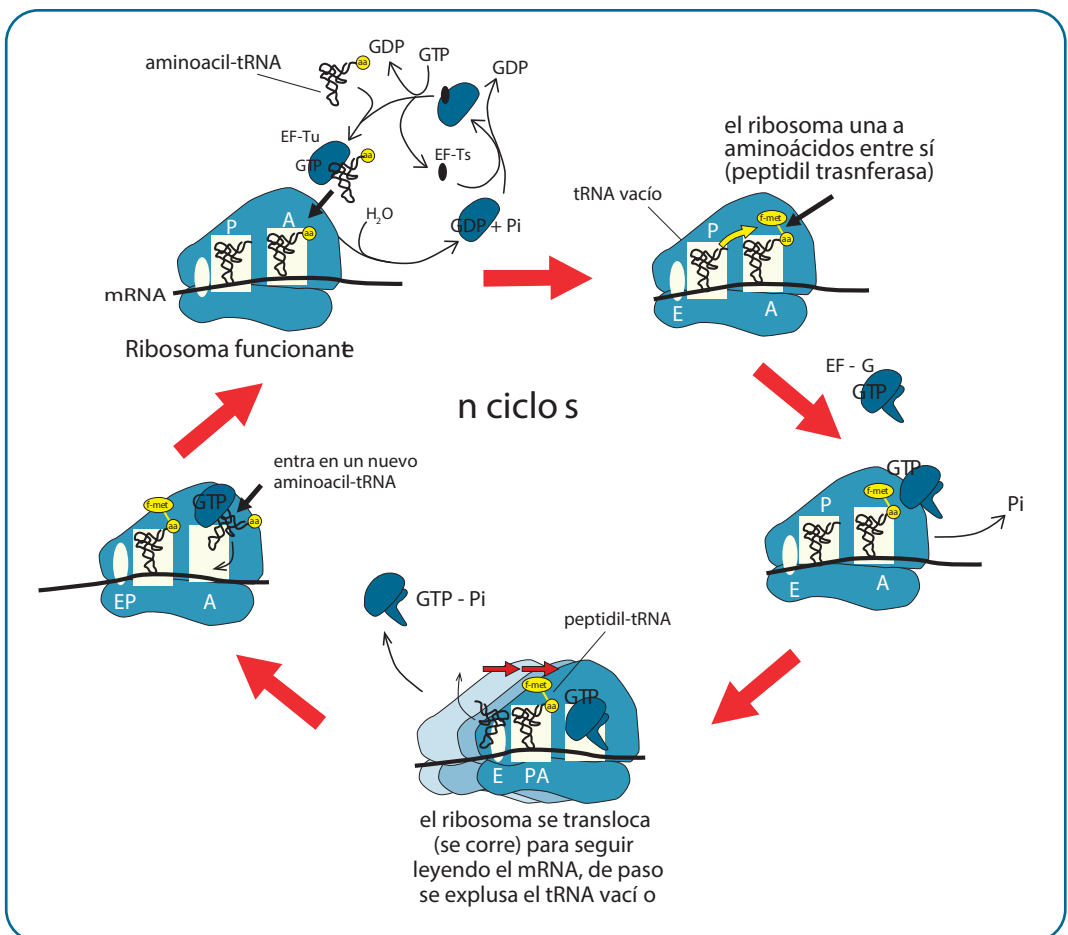
Figura 4. **Iniciación.**



su lectura. El sitio A es siempre ocupado por el aminoacil- tRNA entrante mientras que el P es ocupado por el peptidil-tRNA (cadena naciente unida a un tRNA por su extremo carboxílico). El sitio E conduce los tRNA vacíos fuera del ribosoma. El Factor de Elongación T o EF-T lleva al aminoacil-tRNA y lo acomoda sobre el sitio A. EF-T es una proteína G con dos subunidades EF-Tu (conductora y GTPasa) y EF-Ts (regulatoria) que cumple un ciclo similar a las heterotriméricas transductoras de membrana.

La hidrólisis de GTP por EF-Tu se producirá siempre y cuando coincida codón y anticodón; pero para que esta sea perfecta, el rRNA 16S produce la decodificación o veracidad de lectura fijando apropiadamente el mRNA al aminoacil tRNA. La formación del enlace peptídico está catalizada por la actividad peptidil transferasa ejecutada por el rRNA 23S, aunque para la máxima eficacia es necesario el ribosoma completo. La reacción consiste en la transferencia del péptido creciente hacia el nuevo aminoacil

Figura 5. **Elongación.**



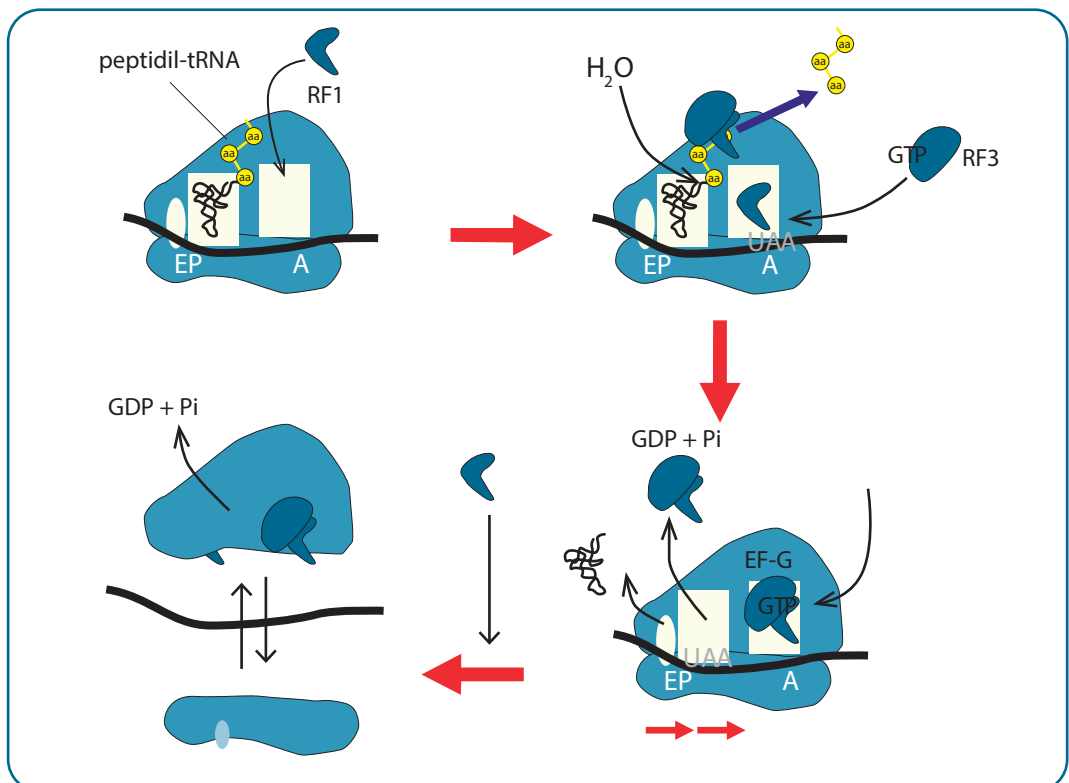
cil-tRNA dejando el tRNA del sitio P libre. Para que tenga lugar, no necesita energía ya que consume la conservada durante la etapa de activación, cuando se formó el aminoacil-tRNA. Una vez realizada la síntesis del enlace peptídico se produce la translocación ribosomal (corrimiento) que, además de permitir la continuidad de la lectura, desaloja al tRNA vacío por el sitio E. La translocación consume también GTP y depende del Factor de Elongación G (EF-G) o translocasa.

~ La terminación ocurre cuando el ribosoma detecta los codones de terminación sobre el mRNA, Factores de Liberación o

RF específicos producen el cambio de actividad de la peptidil transferasa haciendo que esta hidrolice el enlace péptido-tRNA, lo que provoca la liberación de la proteína. Además, por acción del RF y del EF-G, las subunidades ribosomales se separan, abandonan al mRNA y están listas para leer nuevamente.

La síntesis proteica es un blanco antibiótico sumamente importante. Como el proceso es distinto en procariotes que en eucariotes, aquellas moléculas que inhiben la síntesis en los primeros son las que tienen importancia clínica; otras, tales como la puromicina, la cicloheximida y la esparsomicina, no pueden

Figura 6. Terminación.



ser usadas por su elevada toxicidad hacia el huésped y quedan relegadas. Los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas actúan, en su mayoría, sobre los ribosomas:

- Los aminoglucósidos se unen al rRNA 16S y la proteína S12 de la subunidad menor produciendo lectura errónea del mRNA, son los únicos bactericidas de este conjunto de antibióticos, pues desencadenan otros mecanismos, además de la inhibición de la síntesis proteica, que, en definitiva, culminan con la muerte de las bacterias.
- Las tetraciclinas interactúan con el rRNA 16S en dos sitios e inhiben la incorporación de los aminoacil-tRNA al sitio A generando un gasto inútil y excesivo de GTP.
- La espectinomicina, que también interactúa con el rRNA 16S, impide la translocación.
- Los macrólidos, las lincosamidas, el linezolid, el cloranfenicol y las estreptograminas se unen al rRNA 23S de la subunidad mayor, y aunque todos comparten sitios comunes y se interfieren cuando acceden a los ribosomas, el resultado final de su accionar es distinto: Los macrólidos disocian los peptidil t-RNA del ribosoma funcionante. Las linco-

samidas y el linezolid son inhibidores de la formación del ribosoma funcionante (desestabilizantes estructurales). El cloranfenicol inhibe directamente la actividad peptidil transferasa, mientras que las estreptograminas funcionan como macrólidos y cloranfenicol sumados.

- El ácido fusídico y la mupirocina son antibióticos que no actúan sobre los rRNA, el primero inhibe la translocación porque se une al EF-G y el segundo inhibe la activación del aminoácido isoleucina porque bloquea la isoleucil t-RNA sintetasa.

Si bien, como se dijo estos antibióticos son bacteriostáticos (excepto los aminoglucósidos) la susceptibilidad individual de un germen o las propiedades farmacológicas de los mismos determina que, bajo ciertas circunstancias, algunos sean bactericidas. Como en todos los casos, el uso inadecuado de estos antibióticos ha aumentado la resistencia. Por ello, antes de iniciar un tratamiento, deben evitarse asociaciones irracionales (como lincosamidas más cloranfenicol) para que los pacientes puedan obtener los beneficios adecuados.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas que actúan durante todo el ciclo celular bacteriano. Lamentablemente, poseen un estrecho rango terapéutico, lo que determina la necesidad de adecuar sus dosis para evitar efectos tóxicos. El primer miembro de este grupo fue la estreptomina, aislada en 1944 a partir una cepa de *Streptomyces griseus*; por ser el primer antimicrobiano activo frente a *M tuberculosis*, le valió a su descubridor S. Waksman el premio Nobel en 1952. Posteriormente se aislaron la neomicina del *S fradiae*, la kanamicina del *S kamamyceticus*, la paromomicina del *S rimosus* y la tobramicina del *S tenebrarius*. A partir del actinomiceto *Micromonospora purpurea*, se aisló la gentamicina y posteriormente del *M inyoensis*, la sisomicina. De estos aminoglucósidos naturales se obtuvieron, por modificación química, nuevos compuestos semisintéticos como la dihidroestreptomina, que deriva de la estreptomina, la dibekacina y la amikacina que derivan de la

kanamicina, y la netilmicina que deriva de la sisomicina. Los aminoglucósidos son aminociclitolos (anillo derivado del inositol) con dos o más glúcidos o aminoazúcares unidos, los que determinan propiedades farmacocinéticas y tóxicas. Estos antibióticos se agrupan en cuatro familias (los marcados con asterisco no se comercializan en Argentina):

- ~ Familia estreptomina: Estreptomina, dihidroestreptomina*.
- ~ Familia neomicina: Neomicina B, paromomicina*.
- ~ Familia gentamicina: Gentamicina C, tobramicina, sisomicina*, netilmicina*.
- ~ Familia kanamicina: Kanamicina A*, amikacina, dibekacina*.

Son drogas de pm entre 400 y 600, básicas con alto pKa por lo que a pH fisiológico están siempre cargadas positivamente y disueltas en el medio acuoso. Su tamaño promedio les permite pasar por las fenestras capilares y la membrana glomerular. Para su administración

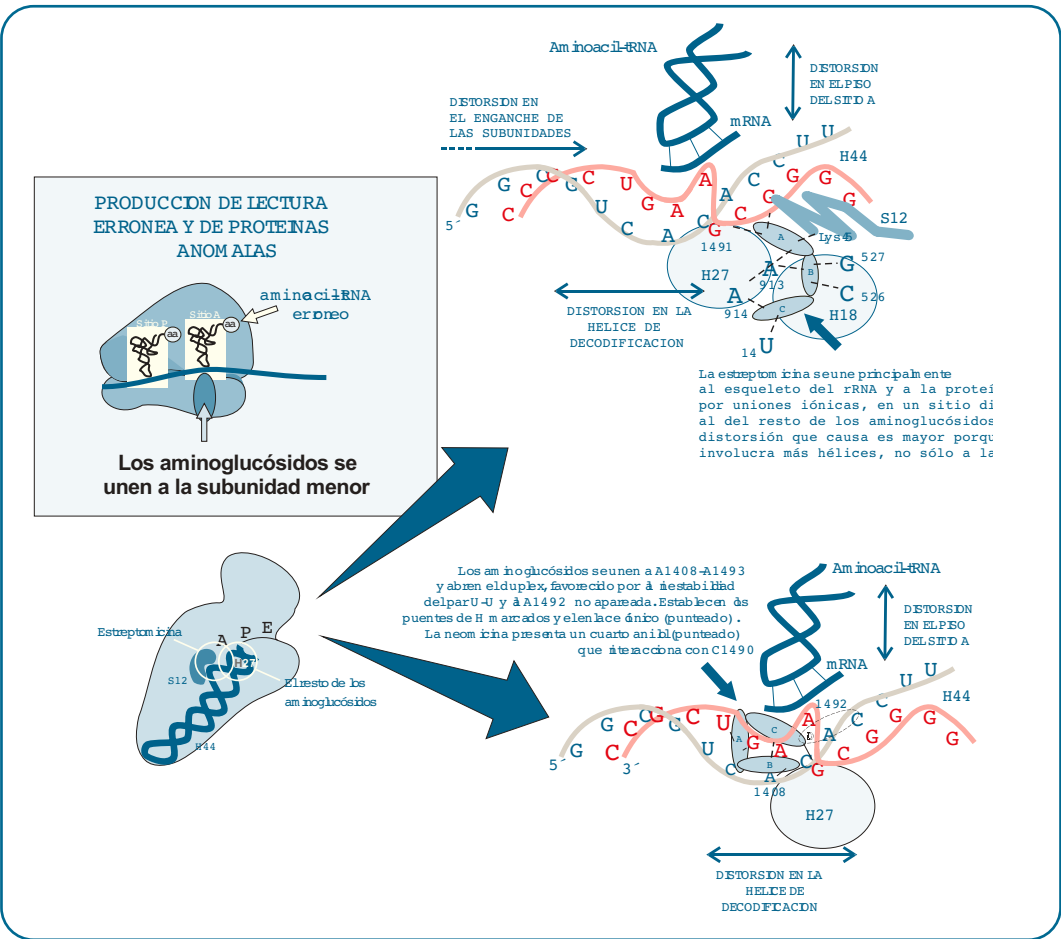
parenteral se preparan como sales de sulfato.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Los aminoglucósidos modifican la calidad de la síntesis proteica bacteriana, acción que es especialmente manifiesta en los gérmenes Gram negativos. Para ello se adhieren a la superficie de la membrana externa por enlaces iónicos (posiblemente desplazan cationes divalentes unidos), pasan a través de porinas inespecíficas por difusión, acceden al espacio periplasmático y se incorporan inmediatamente al citoplasma bacteriano mediante transporte activo, identificado como de fase I. Este es un antiporte lento que usa el gradiente protónico y acumula a los aminoglucósidos en el citosol, pues por sus cargas quedan atrapados. Como el antiporte depende de la cadena respiratoria y, en última instancia, del consumo de oxígeno, estos antibióticos no actúan sobre bacterias anaeróbicas. El transporte de fase I disminuye en presencia de cationes divalentes como el Ca^{2+} o Mg^{2+} y en la hiperosmolaridad; se anula en anaerobiosis y en pH bajos (como el observado en abscesos u orina ácida) y puede aumentar por acción de antibióticos que actúan sobre la pared como β -lactámicos o vancomicina. Una vez en el citosol, los aminoglucósidos se unen irreversiblemente a la subunidad 30S. La interacción se establece sobre unas pocas bases del rRNA 16S (figura 7). Una vez unido, se forma un bolsillo donde el aminoglucósido queda fijo e intercalado; la neomicina y la paromomicina, como son más grandes, interaccionan con más bases adyacentes y forman un segundo bolsillo. La estreptomicina difiere del resto, pues se une a la proteína S12 y al esqueleto fosfodiéster del

rRNA 16S; razón por la cual, los demás aminoglucósidos no compiten con ella. La unión de estas drogas cambia la conformación y la afinidad del sitio A y altera la función decodificante (al pasar del cófrmero restrictivo al cófrmero ambiguo). Como el sector del rRNA 16S modificado por los aminoglucósidos participa también en la interacción con la subunidad 50S, estas drogas, especialmente la estreptomicina, impiden la asociación y la separación de subunidades. Así, se produce: Generación de complejos de iniciación anormales (monosomas de estreptomicina) la falta de ribosomas funcionantes. Lectura errónea del código genético durante la elongación, ya que al fallar la corrección ingresan aminoacil-tRNAs incorrectos y se sintetizan proteínas anormales. Terminación prematura de la traducción con génesis de polipéptidos incompletos, inútiles y/o tóxicos para la bacteria. Y falta de separación de subunidades con disminución del fondo funcional de ribosomas. Los efectos de la estreptomicina son concentración dependiente; a concentraciones bajas se observa principalmente la lectura errónea de los mRNA, mientras que a concentraciones más altas se ve la inhibición de la iniciación. Estudios realizados en *E. coli*, indican que los aminoglucósidos, por su carácter básico, inducen la expresión del operón opp (oligopeptide permease protein) responsable del principal sistema transportador de la vía secretoria (ya que las poliaminas, espermina y espermidina, son inductoras de tal operón). El opp contiene cinco genes para sendas proteínas que constituyen una permeasa ABC, involucrada en la secreción activa de proteínas de virulencia, en la adhesión bacteriana y en la extrusión de drogas. Asimismo, participa en la captación de glúcidos, oligopéptidos y

Figura 7. Sitio y mecanismo de acción de los aminoglucósidos.



otras moléculas de interés. OppA es la proteína de captación extracelular y se ha visto que su mutación confiere resistencia a los aminoglucósidos; por consiguiente, se supone que tal sistema es el transporte activo de fase II. Asimismo, la inducción del operón puede ser directa ya que los aminoglucósidos son agonistas de los sitios poliamínicos. El ingreso rápido por el transporte de fase II potencia la acumulación intrabacteriana que termina con la muerte (figura 8). Se considera que durante

la captación de fase II el 20% de una colonia bacteriana sufre injurias letales. Las causas se deberían al gasto excesivo de ATP por este transporte o a la modificación del medio interno bacteriano por la naturaleza catiónica de los concentrados; si a ello se le suma la producción de proteínas erróneas que alteran la permeabilidad normal o modifican el metabolismo, aparece sin duda el efecto bactericida.

Acción antibacteriana y espectro: Los ami-

noglucósidos son antibióticos de pequeño espectro (tabla 2) y efecto bactericida concentración dependiente. Son especialmente activos frente a gérmenes Gram negativos aerobios, incluyendo *P aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Si bien el espectro de los aminoglucósidos incluye varios cocos Gram positivos no se recomienda usarlos con ellos como único antibiótico debido a la aparición de resistencia. Asimismo, debe recordarse que estos antibióticos carecen de efecto sobre gérmenes anaerobios. La estreptomycin, la kanamicina y la amikacina, tienen efecto sobre micobacterias; la estreptomycin y la kanamicina especialmente sobre *M tuberculosis* y la amikacina sobre micobacterias atípicas. La paromomicina es activa contra *Entamoeba histolytica* y otros parásitos como tenias. Debido a que el efecto bactericida es concentración dependiente, se

observa que, una vez superada la CIM, cuanto mayor es la concentración plasmática (modelo PK-PD $C_{max}/CIM \geq 10$), mayor es la velocidad de reducción del inóculo bacteriano. Asimismo, los aminoglucósidos poseen efecto postantibiótico in vitro e in vivo que dura entre 2 y 8 horas según germen o situación clínica y justifica la administración en una sola dosis diaria. Estudios in vitro muestran que en presencia β -lactámicos este efecto se prolonga mientras que observaciones in vivo sugieren que la neutropenia lo disminuye.

Acciones sobre el huésped: Los aminoglucósidos son bloqueantes musculares. La relajación de la musculatura lisa por gentamicina es de utilidad en el dolor cólico, especialmente ureteral; pero también el uso de aminoglucósidos puede causar íleo postoperatorio o inercia uterina durante el parto. Los efectos sobre la

Figura 8. Efecto bactericida de los aminoglucósidos: Se establece un círculo donde la activación del operón opp acelera la concentración de los aminoglucósidos (transporte de fase II) conduciendo a la muerte del microorganismo por desbalance energético o alteración del medio interno. La producción de proteínas anómalas causa toxicidad, pero por si sola no es mortal; por ello quien cierra el círculo biocida es el transporte de fase II.

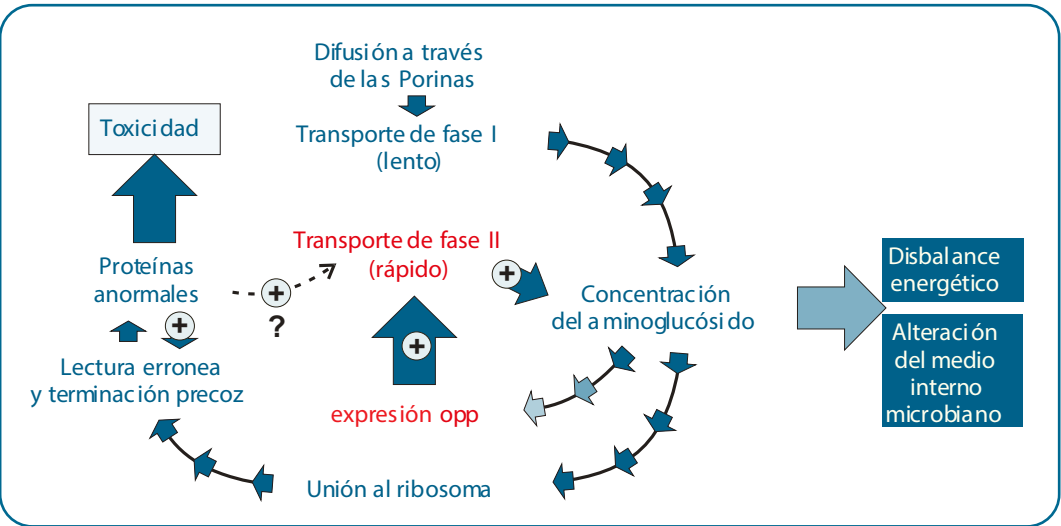


Tabla 2. Espectro de los aminoglucósidos.

Antibiótico	Poblaciones sensibles
Estreptomicina	Streptococcus spp, Staphylococcus spp*, enterococos, M tuberculosis, Brucella spp.
Kanamicina**	Idem anterior (pero M. tuberculosis multirresistente) más E coli, H. influenzae, F tularensis, P mirabilis, Klebsiella spp, Morganella spp y Serratia spp.
Gentamicina Amikacina Tobramicina Sisomicina	Idem anterior más Mycobacterium avium complex (MAC), P aeruginosa, Nocardia, Enterobacter spp, Citrobacter spp y Providencia spp.

~ Referencias: * Si bien los aminoglucósidos tienen actividad sobre S aureus y S epidermidis no se recomienda su uso como único antibacteriano debido a la rápida aparición de cepas resistentes. En la endocarditis infecciosa se utilizan los aminoglucósidos para disminuir el inóculo bacteriano inicial. ** La neomicina tiene el mismo espectro que kanamicina excepto M. tuberculosis multirresistente.

musculatura estriada esquelética son de tipo curare y se consideran adversos (ver luego). La estreptomicina posee efecto anestésico local y la neomicina reduce la absorción intestinal de colesterol (otrora fue usada como hipocolesterolemizante).

Resistencia

Los aminoglucósidos actúan durante todo el ciclo celular bacteriano por lo cual la aparición de resistencia durante el tratamiento es poco frecuente (la rápida reducción del inóculo y el efecto postantibiótico suelen disminuir la probabilidad de aparición durante el tratamiento, mientras que usarlos inapropiadamente es el gran facilitador). Sin embargo, cuando aparece es más rápida para la estreptomicina (tras una sola exposición) que para los otros miembros (lenta y progresiva tras múltiples exposiciones). Los mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos son cuatro:

- Enzimas modificantes: Es el mecanismo

más común e importante. Las bacterias resistentes producen enzimas que se ubican en el espacio periplasmático y modifican mediante conjugación, las moléculas de aminoglucósidos. Estas enzimas son, acetilasas, fosfotransferasas y adenilasas. Varios aminoglucósidos pueden ser sustrato de un tipo enzimático y un aminoglucósido puede ser conjugado por más de una enzima, con excepción de la estreptomicina. Tras la conjugación, los derivados tienen muy baja afinidad y por ello no son permeables o resultan incapaces de unirse al ribosoma. Esta resistencia está presente aun cuando no hay exposición al antibiótico, y se difunde rápidamente entre los microorganismos. Las acetilasas son las enzimas más comunes y confieren resistencia de alto grado a gentamicina, tobramicina y kanamicina. Sus genes, los aac, forman parte de los integrones de clase 1 y se mueven vía transposones (como el Tn7, Tn21 y Tn1331), así se observan en plásmidos aislados de P aeruginosa, E fae-

calis, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *E. Coli* y *Salmonella enterica*. La resistencia a estreptomina depende de las adenilasas, y es cruzada con espectinomicina. Sus genes, *aad*, están presentes también en los integrones de clase 1. La resistencia por fosfotransferasas depende de los genes *aph*.

- **Alteración en el transporte:** Esta resistencia es natural en gérmenes anaerobios pues sin cadena respiratoria el aminoglucósido no penetra al citosol. La forma adquirida es de origen cromosómico y cruzada para todos los aminoglucósidos; se produce por un cambio en la membrana externa y en la cadena respiratoria. Como consecuencia se generan potenciales de membrana más bajos que impiden el paso de los aminoglucósidos por el transporte de fase I. En *E. coli* se ha observado que el bloqueo de la expresión o mutaciones del gen *oppA* anulan el ingreso de fase II constituyendo otro mecanismo de resistencia por transportadores.

- **Mecanismos de extrusión activa:** En *E. coli* la expresión (in vitro) del gen plasmídico *cmlA* (antiporte *Cmr/MdfA*) genera resistencia múltiple, aunque su significación clínica es aún desconocida. Este mecanismo se asocia frecuentemente a la presencia de enzimas modificadoras en el espacio periplasmático. En micobacterias la resistencia constitutiva a aminoglucósidos y tetraciclinas se debe a otro antiporte acoplado a H^+ , la proteína *P55*, codificada por un gen cromosómico.

- **Alteraciones en los sitios de unión ribosomal (polimorfismos del receptor):** Es de origen cromosómico, no transmisible y natural. El mecanismo para estreptomina hallado en *M. tuberculosis*, consiste en mutaciones del gen *rpsL* que codifica la proteína *S12*. Otros aminoglucósidos son inhibidos en su acción por

modificaciones de las bases del rRNA 16S. Las metilasas codificadas por los genes *KgmA* y *KgmB* (en el caso de estar la subunidad 30S armada) o los genes *Tsr* y *Erm* (cuando el rRNA se encuentra libre), modifican el N1 de la adenina 1408 o del N7 de la guanina 1494. Si bien es un mecanismo poco frecuente, se describe en *E. coli* y *N. gonorrhoeae*. Confiere un alto grado de resistencia y puede aparecer durante el tratamiento, ya sea porque las concentraciones de aminoglucósido en el foco son bajas o porque la concentración del inóculo bacteriano es grande. En *P. aeruginosa* se ha descrito un mecanismo de tipo adaptativo, posiblemente enzimático, caracterizado por ausencia de resistencia durante el tiempo que gasta la bacteria para realizar 2 a 3 divisiones celulares, seguido por aparición de resistencia por 2-3 horas, para volver a recuperar la sensibilidad a las 4-6 horas. En relación con este último mecanismo, se observa el fenómeno de dependencia de la estreptomina u hormesis. Si la mutación del gen *rpsL* de la proteína *S12* es *Lys 45* por *Gln*, produce ribosomas hiperrestrictivos capaces de impedir el ingreso de cualquier aminoacil-tRNA por lo que son afuncionantes. En presencia de estreptomina se restaura la función ribosomal y, por lo tanto, el crecimiento y desarrollo de la bacteria sólo se produce si se coloca este aminoglucósido en el medio de cultivo. Mutaciones en los genes *rspD* (proteína *S4*) y *rspE* antagonizan la mutación hiperrestrictiva y devuelven el fenotipo normal.

Farmacocinética

Los aminoglucósidos tienen gran dificultad para atravesar membranas por sus características polares; por lo tanto, sólo alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos si se

administran por vía IM o IV. Por vía oral su absorción es mínima (< 1%) y además sufren atrapamiento iónico en el tubo digestivo; esta vía se elige cuando el objetivo terapéutico es la descontaminación intestinal (por ejemplo, encefalopatía hepática, cirugía de colon) o el tratamiento de una disentería amebiana. Por vía tópica (mucosas no digestivas, conjuntiva y piel sana) la absorción es, también, prácticamente nula, exhibiendo acciones locales. Por vía inhalatoria se logra un buen efecto local, especialmente en pacientes con fibrosis quística (los estudios en esta enfermedad se han hecho principalmente con tobramicina). Las mucosas dañadas (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales como colitis ulcerosa) y la piel injuriada (por ejemplo, heridas, quemaduras de 2do y 3er grado) constituyen una excepción, pues en esos casos los aminoglucósidos se absorben bien y pueden desencadenar efectos tóxicos. Por vía pleural o peritoneal se observa una rápida absorción y concentraciones plasmáticas similares a las presentes en los fluidos de estas serosas. Por vía IV se administran por infusión a pasar en 30 a 60 minutos. Por vía IM se obtienen casi las mismas concentraciones plasmáticas que por vía IV con un tmax de 30-90 minutos. La estreptomycinina se administra únicamente por vía IM debido a que presenta un efecto precipitante de las proteínas plasmáticas. Dado que el pasaje transmembranar de estas drogas es escaso, los aminoglucósidos tienen un Vd bajo, alrededor de 0,25 L/kg, indicando una distribución en el líquido extracelular. Estos antibióticos presentan concentraciones suficientes sólo en riñón, oído interno, pulmón y líquidos sinovial y pleural. En la cavidad peritoneal y el líquido ascítico, en la bilis y en las secreciones bronquiales o esputo, las concen-

traciones obtenidas son variables; mientras que son nulas en próstata y en los abscesos. Estas drogas tampoco atraviesan la barrera hematoencefálica, aun con meninges inflamadas, por lo cual no se obtienen concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo (aun así, hoy día la administración de aminoglucósidos por vía intratecal es rara; ya que existen otros antibióticos). Los aminoglucósidos se unen en bajo porcentaje principalmente a la α 1- glicoproteína ácida, no sufren metabolismo y se eliminan activos por vía renal. Según la molécula, y luego de una única dosis, se recupera en orina cerca del 80-90% de lo administrado en las primeras 8 horas y más del 95% hacia las 24 horas. Las concentraciones urinarias obtenidas en estas condiciones, si los pacientes tienen función renal normal, exceden las CIM para los gérmenes sensibles. El mecanismo de excreción es la filtración glomerular. Cerca del 3-5% de la cantidad excretada se reabsorbe por endocitosis en el tubo contorneado proximal y se concentra en la corteza renal. Los niveles en orina son 25 a 100 veces mayores que en plasma y persisten por encima del umbral terapéutico días después de la administración. Los aminoglucósidos se remueven por hemodiálisis y en menor medida por diálisis peritoneal. Por eso, para mantener la concentración plasmática en pacientes sometidos a estos procedimientos es necesario administrar los antibióticos después de realizados. Los aminoglucósidos presentan una cinética tricompartmental. La $t_{1/2}$ es de 1,5-3 horas. La $t_{1/2}$ llega a ser de 50-200 horas según el aminoglucósido y se debería a que una pequeña proporción de moléculas quedan unidas en el entorno membranar. Esto también determina que las concentraciones tisulares se mantengan en rango suficiente

durante varios días después de finalizado el tratamiento. La tabla 3 muestra algunos rasgos farmacocinéticos de los aminoglucósidos sistémicos disponibles en Argentina.

Situaciones farmacocinéticas particulares:

~ En la insuficiencia renal la $t_{1/2}$ de eliminación se prolonga alcanzando valores de 24-48 horas. Se ve una correlación lineal entre la creatininemia y la concentración plasmática del aminoglucósido, por lo que el ajuste de dosis se hará siguiendo la misma.

~ A lo largo de la vida se observan cambios del Vd y del filtrado glomerular. El recién nacido posee un mayor Vd (0,5 L/kg), una menor concentración plasmática y un aumento de la $t_{1/2}$ de eliminación. Después de los 5 años, los valores farmacocinéticos se ajustan progresivamente hasta los valores del adulto. Por eso entre los 6 meses y los 5 años, las dosis a utilizar son mayores y los intervalos entre las mismas más prolongados. En neonatos, cuya barrera hematoencefálica es inmadura, pueden obtenerse concentraciones útiles en líquido cefalorraquídeo. Los adultos mayores de 60 años van sufriendo una progresiva disminución de la masa muscular y del volumen del líquido extracelular, por lo cual se modifican las cifras de creatinina y, por consiguiente, deben adaptarse las dosis del aminoglucósido.

~ En los últimos meses del embarazo y en el postparto aumentan tanto el Vd como el clearance renal, por lo que la $t_{1/2}$ de eliminación es menor. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta; administrados en el último trimestre del embarazo puede acumularse en el líquido amniótico y espacio extracelular fetal, pudiendo ser embriotóxicos (ver luego).

~ En los pacientes obesos la dosis de ami-

noglucósidos se calcula de acuerdo al peso ideal, porque no se distribuyen en el tejido graso. Para estimar las variables farmacocinéticas en pacientes obesos, especialmente el Vd, se debe calcular el peso corporal ideal corregido por el sobrepeso.

~ El Vd de los aminoglucósidos se relaciona directamente con volumen de líquido extracelular (un 20% del peso corporal ideal del adulto o un 50% del de los lactantes); esto es fundamental para estimar las dosis de cada paciente en particular. Por ello se debe considerar también cuando se encuentre aumentado (asistencia ventilatoria mecánica con presión positiva, ascitis, edemas) o disminuido (deshidratación).

Efectos adversos

Mientras que la eficacia terapéutica es concentración dependiente, la toxicidad de los aminoglucósidos es concentración y tiempo de exposición dependientes. Si los tratamientos superan los 5 días el riesgo de toxicidad es mayor y por ello, es recomendable monitorear las concentraciones plasmáticas del aminoglucósido usado y la función de los órganos blanco de su toxicidad (ver monitoreo de las concentraciones séricas).

Renales: La nefrotoxicidad se observa con una frecuencia del 13 al 17% de los pacientes tratados. El riesgo aumenta progresivamente a partir del séptimo día de tratamiento y la administración fraccionada resulta más nefrotóxica que una aplicación única diaria (ver luego). La nefrotoxicidad parece ser mayor con el uso de gentamicina o amikacina que con tobramicina o netilmicina; sin embargo, la más nefrotóxica es la neomicina (y por eso no se usa por vía parenteral). Ciertos factores como edad avanzada, género femenino, insuficiencia he-

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de los aminoglucósidos de uso sistémico.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	Tmax (h)	C _p * (mg/L)	C _v (mg/L)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} β (h)	Droga activa en orina (%)
Amikacina	IV IM	--- 100	fi 0,75	20-30	< 5	0,2	5	2-2,5	80-95
Estreptomicina	IM	90-100	1-1,5	20-30	< 5	0,3	35	2,5	50-70
Gentamicina	IV IM	--- 95-100	fi 0,5-1	6-10	0,5-2	0,25	10	2-3	80-90

~ Referencias: fi, fin de la infusión; Cp, concentración pico; Cv, concentración valle. *Para esquemas tradicionales de dosis repetidas diarias; para esquemas de dosis únicas la Cmax alcanzada puede duplicar/triplicar la Cp mostrada.

pática o renal previas, depleción de volumen, hipotensión arterial y shock, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos (vancomicina, ciclosporina o anfotericina B), aumentan el riesgo. La nefrotoxicidad se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración de la orina, proteinuria, cilindruria, reducción del filtrado glomerular, aumento de creatininemia, hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. Su manifestación más temprana es la enzimuria por pérdida del ribete en cepillo y es habitualmente reversible al suspender el tratamiento. Estas drogas se acumulan en la corteza renal afectando las células del tubo contorneado proximal y del glomérulo. Luego de filtrar, las moléculas se fijan por enlaces iónicos al glicocáliz de las células afectadas. La cantidad de cargas negativas disponibles y su neutralización por otros cationes limita la cantidad de aminoglucósidos ligados. Una vez fijos, ingresan por endocitosis y, progresivamente, se concentran

en los lisosomas inhibiendo a las fosfolipasas y transformándolos en cuerpos lamelares o amiloideos y continúan acumulando aminoglucósidos hasta que se rompen. Los contenidos lisosomales liberados activan caspasas y quelan Fe³⁺ de las ferrosulfoproteínas mitocondriales conduciendo a la apoptosis. Si el depósito se acentúa o es muy grande de entrada, se produce una extensa fosfolipoidosis y las células renales mueren por necrosis.

Oído interno: la afectación es bilateral, toma ambas ramas del VIII par y es dosis dependiente. El riesgo y la gravedad de la lesión son mayores en los tratamientos prolongados, repetidos o si las concentraciones plasmáticas son elevadas en forma sostenida. La afección coclear tiene una frecuencia del 3-14%. Se caracteriza por la pérdida de, por lo menos, 10 dB en la capacidad auditiva de las frecuencias altas (12 kHz o más), aparición de tinnitus y/o sensación de obstrucción en el conducto auditivo. Su riesgo de aparición es mayor

Tabla 4. Estrategias para minimizar la toxicidad de los aminoglucósidos.

Seleccionar el aminoglucósido menos tóxico, cuando sea posible. o Ranking nefrotóxico: tobramicina ≤ amikacina < gentamicina < estreptomicina. o Ranking ototóxico: tobramicina = amikacina ≤ gentamicina < estreptomicina
Corregir la hipokalemia y la hipomagnesemia previamente a la administración del aminoglucósido.
Evitar el uso de estos antibióticos en pacientes con disminución del volumen intravascular.
Limitar la duración del tratamiento con aminoglucósidos a 7 - 10 días.
Minimizar el uso concomitante de otros fármacos nefro u ototóxicos.
Utilizar un régimen consolidado (dosis única diaria) cuando sea posible.
Monitorear cuanto antes los niveles plasmáticos - Evaluar de entrada la función renal, auditiva y vestibular y su evolución.

en tratamientos que duran más de 7 días. El compromiso coclear en general se presenta una vez suspendida la administración. El 50% de los pacientes tratados se recuperan entre la primera semana y los seis meses de suspendida la administración de estos fármacos. Los más peligrosos son la neomicina, la dihidroestreptomicina y la kanamicina, y en menor medida el resto. La afección vestibular suele ser irreversible; su frecuencia es menor del 5% y se manifiesta como un síndrome laberíntico con nistagmus, vértigo, náuseas y vómitos. Su riesgo es mayor con tratamientos superiores a 4 días. Los aminoglucósidos que más afectan la función vestibular son la neomicina, la estreptomicina y en menor medida la gentamicina y la tobramicina. La ototoxicidad, como fenómeno global, es acumulativa y cruzada; en tratamientos reiterados, aún con distintos aminoglucósidos, las manifestaciones pueden aparecer antes. Son factores de riesgo: pacientes añosos; tratamiento con diuréticos de asa luego del tratamiento con aminoglucósidos, sobre todo ácido etacrínico (no

disponible en Argentina); falla renal o hepática previas; hipovolemia, o septicemia. Existen predisposiciones genéticas hacia ototoxicidad por aminoglucósidos (individuos árabes, israelíes o chinos con la mutación puntual, A por G en posición 1555, del gen que codifica el rRNA mitocondrial 16S, o individuos itálicos asociada al gen $\Delta T961Cn$). La ototoxicidad se produce por acumulación de aminoglucósidos en tejidos y fluidos del oído interno concentrándose porque su ingreso, a través de un mecanismo saturable, es rápido (1 - 2 horas) mientras que su egreso es lento (10 - 12 horas). La administración de varias dosis al día provoca gran acumulación, mientras que la de una única diaria ocasiona una acumulación sustancialmente menor; esto se explica porque las concentraciones plasmáticas logradas con la posología dividida no alcanzan a saturar el ingreso y, además, el intervalo interdosis es escaso para dar lugar a una salida apropiada del aminoglucósido desde el oído. Antes de inducir cambios anatomopatológicos, los aminoglucósidos impiden la génesis del po-

tencial microfónico de frecuencias altas por su unión electrostática a las membranas de las células ciliadas, en los mismos sitios donde interactúa el Ca^{2+} . Este fenómeno, inicialmente reversible, es potenciado por cambios en la composición iónica de los fluidos del oído interno. Los diuréticos de asa, que inhiben el transportador NKCC1 (SLC12A2) en la estría vascular del órgano de Corti y cambian la composición iónica de la perilinfa, aumentan la ototoxicidad. Una vez producido el daño, los hallazgos anatomopatológicos muestran una pérdida progresiva de las estereocilias y de los quinocilios, seguida de destrucción de las células ciliadas; las que más se afectan son las del sector externo de la cóclea, pero, a medida que el tratamiento se prolonga, también se afectan las del sector interno y las neuronas ganglionares espirales. Los mecanismos de ototoxicidad son dos, a saber:

- Mecanismo agudo, se produce por activación de los receptores NMDA. Normalmente, el glutamato liberado desde las células ciliadas del órgano de Corti activa las neuronas ganglionares espirales a través de receptores NMDA. Los aminoglucósidos (en especial estreptomycin, neomicina y kanamicina) actuarían como coactivadores NMDA sobre el sitio poliaminas produciendo excitotoxicidad mediante la entrada masiva de Ca^{2+} . En estudios animales se ha observado que el tratamiento conjunto con antagonistas del receptor NMDA (dizolcipina o ifenprodil) previene el daño tóxico. Pero al parecer, la activación NMDA por aminoglucósidos no parece dañina per se, por lo que se especula que esta activación induciría la liberación de NO u otro radical tóxico desde las células ganglionares espirales que afecta las células ciliadas. Dado que las neuronas ganglionares también liberan factores

tróficos (FGF ácido y PDGF) que atenúan los posibles daños, se especula que los aminoglucósidos podrían también interferir con la actividad de estos factores, y de ese modo contribuir al daño celular.

- Mecanismo crónico, se produce por un mecanismo similar al renal, con endocitosis, inhibición lisosomal, formación de cuerpos lamelares y fosfolipoidosis (anomalías lisosomales). Secundariamente, se modifica el metabolismo mitocondrial y la síntesis de poliaminas con más formación de radicales libres que termina en necrosis celular

~ Músculo esquelético: El bloqueo neuromuscular es poco frecuente pero grave y se relaciona con la C_{max} ; por ello, las causas más comunes son la administración rápida por vía IV o el uso de soluciones altamente concentradas para irrigar las cavidades pleural o peritoneal, por la creencia que estos antibióticos no se absorben a través de las serosas. Los mecanismos implicados serían la inhibición de la liberación de acetilcolina por disminuir la entrada de Ca^{2+} (los aminoglucósidos se comportan como el Mg^{2+}) y el bloqueo de los receptores nicotínicos postsinápticos. El bloqueo neuromuscular no se antagoniza con anticolinesterásicos y se potencia si se usan concomitantemente curares o si el paciente sufre miastenia gravis. La administración de Ca^{2+} revierte el efecto, pero no debe usarse por ser de corta duración; por ello es posible que el paciente necesite de asistencia ventilatoria mecánica hasta que el organismo depure el aminoglucósido. El bloqueo neuromuscular es mayor con neomicina (pero el riesgo es mínimo pues no se emplea por vía parenteral) y estreptomycin, es intermedio con gentamicina y tobramicina, es menor con kanamicina y

nulo con netilmicina.

~ Tubo digestivo: Se ha descrito para la neomicina síndrome de malaabsorción y se relaciona con atrofia de las microvellosidades del intestino delgado y alteración en la absorción de D-xilosa. Las alteraciones bioquímicas son frecuentes y aparecen aún con dosis bajas; por el contrario, el síndrome clínicamente manifiesto es raro, al igual que la interferencia con la absorción de otros fármacos.

~ Sistema nervioso: Se ha relatado la aparición de escotomas con el uso de estreptomina. Hipersensibilidad: Se han descrito diversas reacciones alérgicas relacionadas al uso de aminoglucósidos, desde exantema (rash) cutáneo, eritema y fiebre hasta shock anafiláctico. Otra población de riesgo para estas reacciones, además de los pacientes, es el personal de salud que manipula estreptomina.

~ Embriotoxicidad: Los aminoglucósidos son drogas de alto riesgo fetal (categoría C). El daño renal parece ser reversible, no así la ototoxicidad pudiendo producir sordera congénita. Por ello, su indicación en la embarazada está supeditada a la relación riesgo/beneficio como último recurso.

~ Otras: trombocitopenia, anemia y agranulocitosis. Con las drogas utilizadas por vía oral (neomicina, paromomicina) se describen trastornos digestivos como náuseas, vómitos y anorexia, casi siempre leves y que no requieren la suspensión del tratamiento.

Interacciones medicamentosas

~ Farmacocinéticas: Fármacos cuya absorción oral es reducida por la neomicina: Digoxina.

~ Farmacodinámicas: Fármacos que aumentan la nefrotoxicidad de los amino-

glucósidos: Vancomicina, cisplatino, anfotericina B, clindamicina, metoxifluorano, foscarnet, ciclosporina, tacrolimus, polimixina, sustancias de contraste iodadas (especialmente la hiperosmolares como ácido iopanoico o iotalamato sódico), diuréticos de asa (ácido etacrínico, furosemida, bumetanida) y cefalosporinas (su potencialidad nefrotóxica se manifiesta casi siempre cuando se administran con los aminoglucósidos).

~ Fármacos que aumentan la ototoxicidad de los aminoglucósidos: Vancomicina, cisplatino y diuréticos de asa. Otros aminoglucósidos administrados previamente (tener presente que la ototoxicidad es acumulativa).

~ Fármacos que aumentan el bloqueo neuromuscular de los aminoglucósidos: Clindamicina.

~ Fármacos potenciados por los aminoglucósidos: Relajantes musculares periféricos o curares (como se observa con todos, lo ideal es reemplazar al aminoglucósido por otro antibiótico antes de la cirugía y si esto no es posible, reducir la dosis del curare durante la misma), toxina botulínica.

~ Fármacos que reducen la acción antibiótica de los aminoglucósidos: Antibióticos bacteriostáticos como tetraciclinas, macrólidos y cloranfenicol (pues al ser bacteriostáticos frenan el crecimiento bacteriano situación que es requerida por los aminoglucósidos para ejercer su acción; sin embargo, ciertas infecciones como brucelosis o tuberculosis requieren su asociación con alguno de los mencionados, pues se ha observado potenciación).

~ Fármacos que potencian la acción antibiótica de los aminoglucósidos: Antibióticos bactericidas como β -lactámicos o vancomi-

cina (esta interacción adquiere importancia en el tratamiento de infecciones por enterococos, *S. viridans* o *P. aeruginosa*). Interacciones con la flora productora de vitamina K: Neomicina (al reducir la flora intestinal productora de vitamina K es capaz de potenciar los efectos de los anticoagulantes orales).

~ Incompatibilidades: Como ya se comentó, un aminoglucósido y un antibiótico β -lactámico en la misma solución se inactivan al reaccionar estequiométricamente 1:1. Incompatibilidades similares se presentan al combinar gentamicina con heparina o anfotericina B. Por consiguiente, no deberán mezclarse para su administración, bajo ningún concepto, estos fármacos en el mismo frasco o jeringa.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a los aminoglucósidos, miastenia gravis, lesiones del VIII par, o insuficiencia renal terminal, embarazo y lactancia. La neomicina también está contraindicada en la obstrucción intestinal.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Como en otros capítulos, la información aquí volcada no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos y se halla en continua revisión. En principio, estas drogas no deben emplearse solos como terapia empírica; pero por su eliminación pueden usarse como monoterapia de infecciones urinarias siempre y cuando se documente la sensibilidad del germen (aunque muchas veces son de segunda opción ante otros antibióticos más cómodos y seguros). De los aminoglucósidos comercializados en nuestro país, sólo se usan por vía IV e IM la gentamicina y la amikaci-

na; la estreptomycin se emplea únicamente por vía IM por el problema comentado con las proteínas séricas (precipitación-coagulación), y la neomicina y la tobramicina se usan en forma local.

La gentamicina se emplea para infecciones sistémicas severas por enterobacterias y *P. aeruginosa* sensibles. Se asocia con antibióticos β -lactámicos o glicopéptidos para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *S. viridans*, *E. faecalis*, *Staphylococcus* spp o *Corynebacterium* spp; con amoxicilina para la profilaxis de la endocarditis en pacientes de alto riesgo sometidos a maniobras genitourinarias o gastrointestinales y para las infecciones por *L. monocytogenes*; con β -lactámicos antipseudomonas para tratar infecciones por dicho germen, y con tetraciclinas para tratar la brucelosis. La gentamicina se usa también en forma tópica en forma de cremas al 0,1% (asociada a corticoides y antifúngicos a aplicar cada 12 o 24 horas) para el tratamiento de las infecciones leves de la piel como foli- culitis, forunculosis y acné vulgar producidas por estafilococos, o colirios al 0,3% (con corticoides o descongestivos a aplicar cada 4 a 6 horas) para tratar conjuntivitis por gérmenes sensibles. También se utiliza en caramelos de disolución bucal, para faringitis o amigdalitis causadas por cocos Gram positivos. La amikacina se reserva para infecciones sistémicas graves (sepsis o de partes blandas) o producidas por microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos y para enfermos inmunodeprimidos; también es útil en infecciones por *Nocardia* asteroides, MAC y otras micobacterias de rápido crecimiento. La amikacina se asocia habitualmente a ceftazidima para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles. La duración usual del tratamiento

parenteral con amikacina o gentamicina es de 7 a 10 días, pero según el tipo o gravedad de la infección puede extenderse hasta la cura o rotación antibiótica. La administración IV de estos aminoglucósidos puede efectuarse de acuerdo a dos pautas, pero siempre teniendo presente la función renal del paciente: en forma convencional, fraccionando la dosis, o en única dosis diaria. En cualquier caso, la dosis a aplicar suele diluirse en 100 mL de solución fisiológica y se infunde por vena periférica en 30-60 minutos.

Para la forma convencional en el adulto o en niños mayores de 12 años se administra

una dosis de carga seguida de las dosis de mantenimiento cuyo intervalo se ajustará según la edad y el ClCr teórico del paciente (la preferencia por alargar el intervalo frente a disminuir la dosis se basa en la ventaja empírica de molestar menos al paciente):

Para la forma única diaria la dosis a emplear es de 5-7 mg/kg/día para gentamicina y de 15-20 mg/kg/día para amikacina. En esta modalidad, la dosis en pacientes obesos y su intervalo según función renal también deben ajustarse; para ello se siguen los cálculos anteriormente indicados. Si el ClCr del paciente es mayor a 60 mL/min se debe continuar con

Aminoglucósido	Dosis por vez (mg/kg*)		Intervalo interdosis (horas) según edad y función renal (ClCr** en mL/min)		
	carga	mantenimiento	< 60 años y ClCr > 90	> 60 años o ClCr 50-90	ClCr 10-50
Amikacina	7,5	7,5	--- 100	fi 0,75	20-30
Gentamicina	2 a 3	1,7	90-100	1-1,5	20-30

- ~ Referencias:
- ~ * Ajuste para pacientes obesos según el peso corporal ideal o PCI según edad y sexo si el peso actual excede el 30% del PCI: $\text{Peso ajustado} = 0,4 \times (\text{Peso actual} + \text{PCI}) - \text{PCI}$
- ~ ** Cálculo del ClCr teórico para adultos según la fórmula de Cockcroft y Gault:
- ~ Hombres = $(140 - \text{Edad}) / (72 \times \text{creatininemia en mg/dL})$
- ~ Mujeres = ClCr según la fórmula anterior $\times 0,85$

En pediatría se sigue el siguiente esquema posológico según edad:

Aminoglucósido	Neonatos (hasta 7 días)	Desde 8 días hasta 5 años	Desde 5 años hasta 12 años
Amikacina	7 a 10 mg/kg c/12 h	10-15 mg/kg c/12 h	7,5 mg/kg c/12 h
Gentamicina	2,5 mg/kg c/12 h	2,5 mg/kg c/8 h	

el esquema diario; si es mayor a 40 e inferior a 60 mL/min, la dosis se administrará cada 36 horas; si es mayor a 20 e inferior a 40 mL/min, la dosis se aplicará cada 48 horas, y, por último, si es inferior a 20 mL/min esta forma no debe ser utilizada. Con dosis únicas diarias se intenta lograr una mayor acción bactericida (ya que, siendo los aminoglucósidos antibióticos concentración dependiente, una relación $C_{max}/CIM > 10$ generará mayores tasas de curación) con menor aparición de resistencia (estudios in vitro muestran que bacterias expuestas a dosis múltiples requieren mayor CIM90, fenómeno conocido como resistencia adaptativa postexposición) y con la menor toxicidad posible (como el ingreso de los aminoglucósidos a las células renales y óticas es saturable, concentraciones altas de una vez determinan menor acumulación intracelular). Esta forma es ideal para cuidados domiciliarios pues es relativamente fácil de administrar con menor costo. Sin embargo, no existen estudios suficientes para avalarla totalmente, por lo que no se recomienda su uso en niños, en pacientes con endocarditis por enterococos, en pacientes con neutropenia, en pacientes con quemaduras que abarcan más del 20% de la superficie corporal, en pacientes con enfermedad hepática severa, en pacientes con déficit auditivo o vestibular, en pacientes con fibrosis quística y en pacientes con ClCr menor a 20 mL/min.

En pacientes bajo hemodiálisis puede iniciarse el tratamiento con una única inyección de un tercio de la dosis diaria y posteriormente a cada diálisis administrar la mitad de esa dosis. Por ejemplo, para un paciente de 60 kg que se hemodializa por insuficiencia renal terminal, su dosis diaria de gentamicina es 300 mg (60×5 mg/kg/día); entonces se ad-

ministra una dosis única de 100 mg y luego al finalizar cada sesión, 50 mg.

La estreptomycinina en la actualidad se usa casi exclusivamente como droga antituberculosa asociada a otros antimicobacterianos específicos como isoniazida y pirazinamida. Puede emplearse también para el tratamiento de la brucelosis asociada a tetraciclinas. Como antituberculoso suele usarse a razón de 7,5 a 15 mg/kg/día en una única aplicación IM durante 2 meses, y si la función renal del paciente está comprometida (ClCr inferior a 50 mL/min) se usa la dosis menor cada 48 horas. No usarla en pacientes con insuficiencia renal terminal.

La neomicina se utiliza por vía oral para descontaminar el intestino previo a cirugía (a razón de 1 g por vez a las 19, 18 y 9 horas anteriores al procedimiento) y en algunos protocolos de tratamiento del coma hepático y de la diarrea del viajero. Por vía tópica en cremas al 0,25 - 0,5% (asociada con antimicóticos y corticoides a aplicar cada 8 a 24 horas), colirios al 0,5% (con corticoides a aplicar cada 4 a 6 horas), o caramelos resulta útil contra estafilococias de piel y mucosas. También se emplea (a razón de 50 a 100 mg/día) asociada con antimicóticos y otros quimioterápicos en las vulvovaginitis inespecíficas o parasitarias. Su uso durante la cirugía de las cavidades peritoneal o pleural ha caído en desuso por el importante bloqueo neuromuscular que provoca.

Como la tobramicina in vitro resulta más activa que gentamicina frente a cepas de *Acinetobacter* spp y *P aeruginosa* se emplea por vía inhalatoria en pacientes con fibrosis quística que padecen infección crónica por *P aeruginosa*; en estos casos la dosis es 300 mg a nebulizar cada 12 horas, durante 28 días.

También se utiliza asociada con corticoides en colirios al 0,3% (a aplicar cada 4 a 6 horas) para el tratamiento de procesos infecciosos de la cámara anterior del ojo por gérmenes sensibles.

Monitoreo de las concentraciones séricas: Esta acción es fundamental para determinar los niveles pico-valle ya que estas drogas poseen estrecho margen terapéutico. Como se definió, el riesgo de toxicidad crece a partir de tratamientos de 5 o más días. Así, se aconseja que el primer par de muestras se tome transcurridas 36 horas de iniciado el tratamiento (momento en el cual se estima alcanzado el estado estacionario) unos 30 minutos después de terminada la infusión IV o 60 minutos después de la administración IM para el pico, y 30 minutos antes de iniciar la administración

siguiente para el valle. Si se efectúan ajustes en la dosis, el nuevo control debe hacerse, también, 36 horas después de la maniobra. Estos tiempos pueden ser mayores en pacientes con insuficiencia renal pues tardan más en alcanzar el estado estacionario. Con las dosis mencionadas el pico-valle sérico debería ser respectivamente 7-2 mg/mL para gentamicina o 30-5 mg/mL para amikacina. Si bien no existe una correlación precisa entre la concentración plasmática y la toxicidad, se considera que concentraciones mayores, pico-valle respectivamente, a 10-2 mg/mL para gentamicina; a 35-10 mg/mL para amikacina, y a 45-10 mg/mL para estreptomicina, son riesgosas. Esto no es válido para el esquema de dosis única diaria; situación que puede hasta triplicar las cifras.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son los antibióticos que poseen el espectro más amplio de todos. Son bacteriostáticas y debido a sus múltiples efectos adversos, la tolerabilidad no es su mejor rasgo. La resistencia a las mismas se incrementó con el paso del tiempo, en parte por abuso prescriptivo y en parte por el uso ganadero, por lo que actualmente su empleo es más limitado. Se describen tres compuestos naturales (1ra generación), dos obtenidos del *Streptomyces aureofaciens*, la clortetraciclina y la demecloctetraciclina, y uno aislado del *S. rimosus*, la oxitetraciclina. De estos, se obtienen seis semisintéticos (2da generación), de la clortetraciclina derivan tetraciclina, limeciclina, rolitetraciclina y minociclina, mientras que de la oxitetraciclina se obtienen doxiciclina y metaciclina. Por último, de la minociclina se obtiene tigeciclina, una glicilciclina (3ra generación). Clortetraciclina, demecloctetraciclina, rolitetraciclina y metaciclina no se comercializan en Argentina. Es-

tos antibacterianos están constituidos por un núcleo de cuatro anillos, el octahidronaftaceno, y varios sustituyentes. En el anillo A se destaca la 4-dimetilamina, que se epimeriza espontáneamente a lo largo de la vida útil de la tetraciclina y genera derivados tóxicos, las 4-epitetraciclinas. Estas drogas son ácidos débiles anfóteros que producen la quelación de metales di y trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}) y presentan diferencias en la duración de su acción.

Farmacodinamia

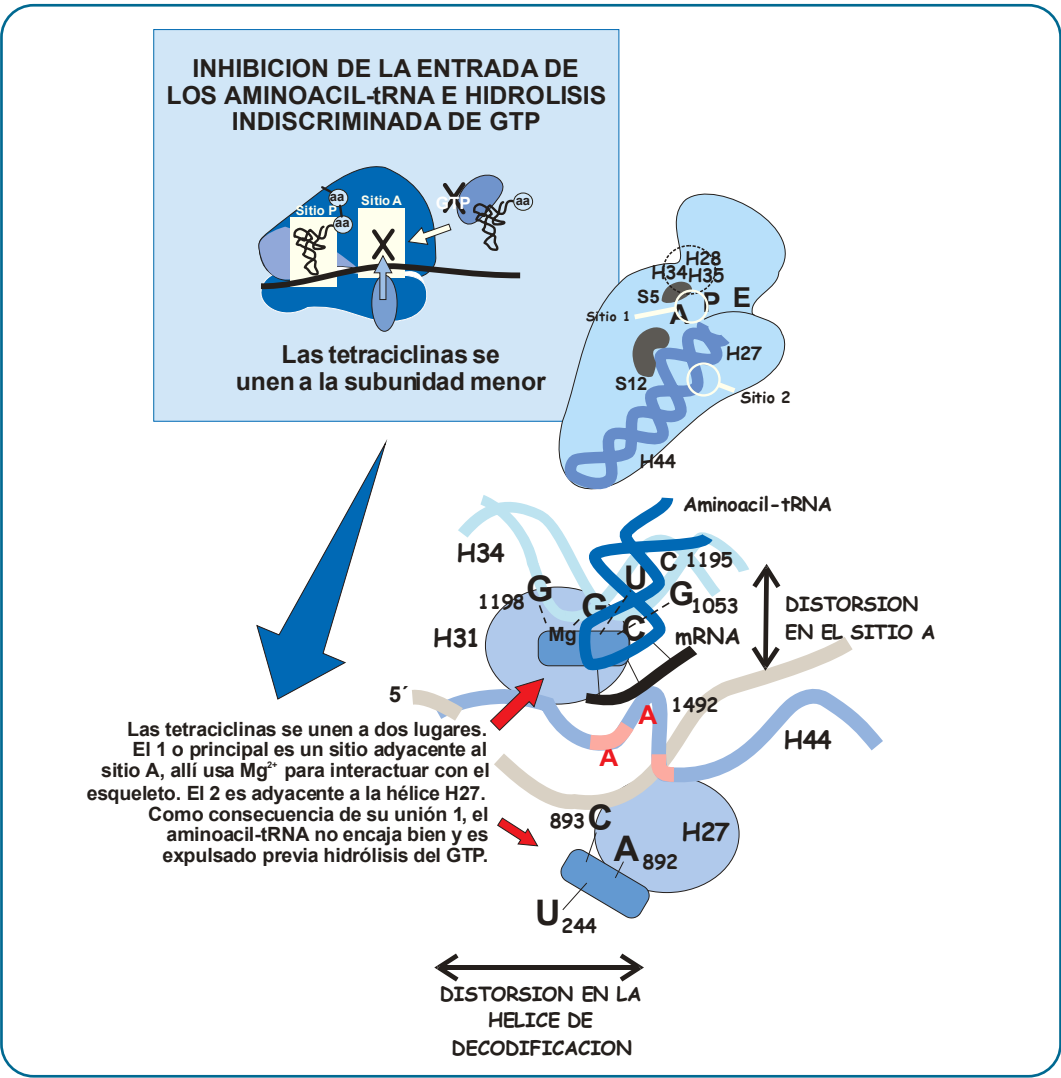
Mecanismo de acción: Las tetraciclinas son inhibidoras de la síntesis proteica. In vitro, pueden ejercer este efecto tanto en bacterias, como en células eucariotes, por lo que son utilizadas como herramientas de estudio. In vivo, la toxicidad diferencial se debe a que las bacterias concentran estos fármacos mucho más que las células eucarióticas. Estos antibacterianos por sus características anfóteras atraviesan fácilmente todo tipo de membranas intercalándose también con el

tiempo entre sus lípidos. Aprovechando la ventaja de formar quelatos con iones di o trivalentes de interés (Ca^{2+} , Fe^{2+} y otros oligoelementos) pasan la membrana externa de los gérmenes Gram negativos por las porinas y se concentran en el espacio periplásmico. De ahí, como si fuesen sustancias desacoplantes utilizan el gradiente electroquímico protónico de la cadena respiratoria para entrar en las bacterias aerobias, y tal vez, semejando un compuesto endógeno (aminoácido aromático, riboflavina, pterinas) o directamente introduciéndose entre lípidos pasan a las bacterias anaerobias. A diferencia de lo que sucede con los aminoglucósidos, el ingreso de las tetraciclinas es muy rápido al principio y luego se enlentece pues sigue su gradiente. A medida que se incorporan a una bacteria susceptible, las tetraciclinas se acumulan por atrapamiento iónico y acceden a los ribosomas. La unión tetraciclina-ribosoma se realiza de modo reversible sobre dos lugares del rRNA 16S, el 1 o principal, en la cabeza de la subunidad menor cerca del sitio A y el 2 o secundario, en el cuerpo entre las hélices H44 y H27 (figura 9). La interacción se realiza entre los grupos conservados en todas las tetraciclinas, y el esqueleto azúcar fosfodiéster del RNA. La fijación al lugar principal impide el anclaje correcto de los aminoacil-tRNA al sitio A, los cuales son colocados por el EF-Tu pero expulsados inmediatamente de la hidrólisis del GTP sin que tenga lugar la transpeptidación. Como consecuencia, se detiene la incorporación de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento y se inicia un ciclo fútil de gasto energético por la hidrólisis continua y desmesurada de GTP. La fijación al sitio secundario induce un confórmero ribosomal ambiguo sin decodificación precisa, cuyo resultado,

la lectura errónea, es sinérgico con el efecto sobre la entrada de aminoacil-tRNA. A pesar de que las tetraciclinas poseen capacidad quelante, el efecto bacteriostático no se relaciona con la alteración del metabolismo enzimático por secuestro de cofactores sino con la inhibición de la síntesis proteica. Concentraciones subinhibitorias (menores que la CIM) de tetraciclinas pueden reducir la capacidad de adhesión bacteriana (experimentos realizados con *E. coli*) a células epiteliales de mamíferos. Este efecto podría explicarse por la quelación del Ca^{2+} necesario para la interacción entre fimbrias y glicoproteínas.

Acción antibacteriana y espectro: Como se dijo, las tetraciclinas son los antibióticos de más amplio espectro, por ello poseen una elevada capacidad para alterar la flora normal del organismo y un alto riesgo de producir superinfección (ver efectos adversos). El espectro comprende: *Bacterias Gram positivas aerobias:* La gran mayoría son susceptibles, pero hay cepas resistentes entre estafilococos y estreptococos, aunque menos entre neumococos (incluso los resistentes a β -lactámicos). La mayoría de los enterococos son resistentes excepto para tigeciclina. SAMR, puede ser susceptible o resistente por lo que debe realizarse un antibiograma. *L. monocytogenes* y *Corynebacterium spp* suelen ser sensibles. *Bacterias Gram negativas aerobias y anaerobias facultativas:* Algunas de las especies son susceptibles a las tetraciclinas, entre ellas *Citrobacter spp* e *E. coli* (incluso las productoras de BLEE). Otras lo son hasta que ganan resistencia tras exposición persistente como *Stenotrophomonas maltophilia*, *M. morganii*, *S. marcescens*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Campylobacter spp*,

Figura 9. Sitio y mecanismo de acción de las tetraciclinas.



Providencia spp y *Proteus spp* (y justamente debido a su uso restringido, estos gérmenes resultan sensibles a tigeciclina). *H. pylori*, continúa siendo sensible y las tetraciclinas pueden formar parte de los esquemas para su erradicación. Entre los gonococos la resistencia es variable aunque rápida si se usan tetraciclinas como único tratamiento,

en cuanto al meningococo, este continúa siendo sensible. *Vibrio cholerae* y otros vibrones son generalmente muy sensibles, al igual que *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Brucella spp* y *Legionella spp*. *Pseudomonas spp* son naturalmente resistentes a cualquier tetraciclina. In vitro, *Mycobacterium spp* presenta cepas susceptibles pero este hecho no es

relevante. Gérmenes anaerobios: La mayoría son sensibles, incluyendo *Propionibacterium acnes*, pero no *C difficile* y *B fragilis* (que si lo son a tigeciclina). Espiroquetas, leptospirosis y *Borrelia*: Son sensibles. *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Rickettsias*: Estos gérmenes son muy sensibles. Parásitos: Las tetraciclinas ejercen efectos antipalúdicos (útil para la profilaxis de infecciones por *P falciparum* cuando otros tratamientos están contraindicados) y antiamebiásicos (este efecto carece de relevancia clínica).

Resistencia

El uso indiscriminado de estos fármacos durante las décadas del 50 y 60 del siglo pasado, determinó una pérdida notable de su eficacia terapéutica por aparición de resistencia (las primeras cepas de *Shigella* resistentes surgieron en 1953). Este problema está tan difundido que en la actualidad es muy difícil encontrar especies no resistentes. Está claro que, mientras se sigan usando tetraciclinas sin control, como, por ejemplo, en ganadería, el fenómeno no cambiará, sino que, por el contrario, se difundirá aún más. Al respecto, la tigeciclina, por ser más nueva y con uso restringido, exhibe mucha menos resistencia y no resulta cruzada con otras tetraciclinas. La resistencia a estas moléculas es de tipo lento, por exposición sucesiva y se asocia a genes denominados genéricamente tet seguidos de una letra de la A a Z, que están contenidos en plásmidos. En bacterias Gram negativas, los tet se organizan en operones bajo el control de tetR, el gen regulador del propio operón; las tetraciclinas son inductoras pues unen y retiran la proteína represora TetR permitiendo la expresión del operón. En bacterias Gram positivas, la

expresión de los tet está bajo control de la atenuación de la traducción. Estos genes codifican tres tipos de proteínas que dan sendas resistencias:

~ Mecanismos de extrusión activa: los tet responsables de este tipo (tetA-J de Gram negativos; tetK, L, Y, Z de los Gram positivos y tetP de *C perfringens*) codifican proteínas MFS. La mejor caracterizada es TetA y su variante TetB que con 401 aminoácidos organizados en 12 segmentos transmembranares, expulsa tetraciclinas queladas con iones divalentes. El gen tetA se ubica en el transposón Tn10, aunque otros transposones (Tn1721, pAG1) contienen secuencias similares correspondientes a otros antiportes. La proteína P55 es un ortólogo MFS presente en micobacterias.

~ Protección ribosomal: los tet responsables (tetM, O, Q, S, T de Gram positivos y negativos, y otrA de micobacterias y actinomicetos) codifican proteínas con actividad GTPasa similar EF-Tu pero más cortas. Estas proteínas brindan resistencia pues reemplazan al EF-Tu acompañando al aminoacil-tRNA al sitio A del ribosoma. Una vez allí, las proteínas tet distorsionan levemente el sitio principal de unión de las tetraciclinas (ver la figura 9) lo que determina su expulsión tras la hidrólisis del GTP, restaurando inmediatamente la función ribosomal. Además, esta distorsión se mantiene impidiendo el acceso de nuevas moléculas de tetraciclina.

~ Modificación enzimática: el gen tetX, aislado de *B fragilis* (Tn4351), codifica una NADPH oxidorreductasa que al oxidar el anillo D inactiva estos compuestos. Esta forma exhibe un rasgo interesante, su transferencia es estimulada por las tetraciclinas.

Farmacocinética

Las tetraciclinas presentan diverso grado liposolubilidad, lo que condiciona su pasaje a través de las membranas biológicas. A pH fisiológico, la minociclina es la droga más liposoluble, seguida por la doxiciclina. La absorción de las distintas moléculas por vía oral se realiza fundamentalmente en el duodeno utilizando los SLC021 (OATP); siendo la oxitetraciclina la que menos se absorbe. Como el porcentaje de droga no absorbida aumenta con la dosis, la absorción es saturable. Cualquier alimento reduce la biodisponibilidad oral de las tetraciclinas, esto es porque cationes di o trivalentes presentes en alimentos o medicamentos forman con ellas quelatos no absorbibles; por ello deben ser administradas lejos de las comidas (2 horas por lo menos). Las tetraciclinas no sufren primer paso hepático, por lo que la biodisponibilidad depende exclusivamente de la absorción. Estos fármacos pueden administrarse por vías tópica, IM e IV, pero como por estas dos últimas son muy irritantes (excepto tigeciclina que está formulada para la vía IV) no suelen emplearse. Desde la piel íntegra la absorción es muy escasa. Las tetraciclinas son drogas de distribución generalizada, se acumulan en la mayoría de los tejidos incluidos piel, tejido adiposo, articulaciones, hueso y dientes (un lugar predilecto son las células del sistema reticuloendotelial). Pasan la barrera hematoencefálica, aún con meninges sanas (pueden encontrarse a concentraciones 20-30% de las plasmáticas), y cruzan la placenta acumulándose en el tejido oseó fetal (ver embriotoxicidad). Se unen a la albúmina en grado variable y pueden desplazar la bilirrubina unida (esto reviste importancia en prematuros donde la administración de

estos fármacos puede desencadenar kernicterus). Las únicas que sufren metabolismo hepático son minociclina, doxiciclina y tigeciclina que son conjugadas principalmente con ácido glucurónico, aunque también parte de la minociclina es hidroxilada y desmetilada (probablemente vía CYP3A4). Todas se eliminan por las distintas secreciones, incluida la leche materna (no deben administrarse durante la lactancia) y se concentran en la bilis por lo que cumplen un circuito entero-hepático. Las tetraciclinas exhiben dos patrones de excreción, uno mixto filtración renal-secreción biliar, típico de las tetraciclinas que no se metabolizan, y uno biliar preponderante, propio de las que si lo hacen (la secreción biliar corre a cargo el ABCG1). Por ello, en paciente con insuficiencia renal solo se emplearán doxiciclina y tigeciclina que no requieren ajuste posológico. La tabla 5 muestra algunos rasgos farmacocinéticos de estas drogas.

Efectos adversos

Las tetraciclinas presentan muchos efectos adversos y algunos son relativamente frecuentes, razón para no emplearlas si hay disponibles drogas más seguras. Superinfección: La frecuencia de disbacteriosis intestinal con flatulencia, distensión - dolor abdominal y diarrea en pacientes tratados con tetraciclinas es alta. Este hecho se explica porque la mayor parte de las bacterias intestinales son susceptibles a estas drogas que, además, o se absorben incompletamente o se eliminan en forma activa por bilis. Entre las bacterias que proliferan merecen destacarse: enterococos y estafilococos resistentes, *C albicans* y *C difficile*, responsable de la colitis pseudomembranosa. Se ha reportado menor

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas de las tetraciclinas sistémicas.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	Tmax (h)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t½ (h)	Droga activa en orina (%)	Eliminación biliar (%)	Remoción por hemodiálisis
Tetraciclina	Oral	70	2-4	1,5	50-65	8	50-60	40-50	escasa
Limeciclina	Oral	99	3	1,5	45	8-10	35	>50	escasa a nula
Doxiciclina	Oral	93	2-3	1,3	82-93	18	20	65-80	nula
Minociclina	Oral	99	2	1	75	13-17	5-12*	35-40	nula
Tigeciclina	IV	--	fi	7-9	70-90	38-46	20-30	60-80	nula

Referencias: fi, fin de la infusión. * sufre mayor metabolismo que doxiciclina y tigeciclina, por ello aparece muy poca droga activa en orina

incidencia o severidad de las superinfecciones intestinales con doxiciclina que con las otras tetraciclinas, lo que podría explicarse porque parte de la doxiciclina aparece en heces en forma de quelatos inactivos. Más frecuentes, pero de menor gravedad son las superinfecciones orales y vaginales por *C albicans*. Las superinfecciones sistémicas, en general micosis, se observan más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos.

Irritación local: Las tetraciclinas son altamente irritantes para el tubo digestivo, pudiendo producir desde anorexia, malestar gastrointestinal, náuseas y vómitos, y cuadros más severos como úlceras esofágicas (más frecuentes con doxiciclina). Las inyecciones IM son muy dolorosas y, por vía IV, pueden producir flebitis (incluso tigeciclina si no se infunde lentamente y usando una vía profunda).

Acciones sobre el hueso y dientes. Embriotoxicidad: Las tetraciclinas tienen alta afinidad por los tejidos calcificados, donde se concentran. Allí, su acumulación puede producir trastornos del desarrollo óseo en fetos y niños (aun cuando la máxima evidencia proviene de estudios en animales donde

se observaron malformaciones óseas francas), hipoplasia y pigmentación del esmalte dental, y alteraciones ungueales (onicólisis y pigmentación). Por esto están contraindicadas en el embarazo (categoría D), durante la lactancia y en niños menores de 8 años. Esta contraindicación es absoluta, pues, casi siempre es posible encontrar un antibacteriano alternativo.

Hepatotoxicidad: Se han descrito lesiones hepáticas de diversa intensidad, desde ictericia leve hasta necrosis hepática con severo déficit funcional. La tetraciclina y la oxitetraciclina parecen ser las menos hepatotóxicas ya que no sufren metabolismo. Los desencadenantes podrían ser la toxicidad mitocondrial inducida por estos antibióticos (pues inhiben la síntesis proteica de las organelas) o en el caso de la minociclina, la génesis de algún metabolito hepatotóxico. Las embarazadas constituyen el grupo de mayor riesgo para esta reacción adversa, tal vez por el incremento de la capacidad metabólica del órgano durante el embarazo, motivo extra para contraindicar su uso durante el mismo.

Nefrotoxicidad por tetraciclinas envejecidas: Las tetraciclinas al envejecer se trans-

forman espontáneamente en 4-epitetraciclinas, sustancias nefrotóxicas que producen un cuadro muy similar al síndrome de Fanconi con acidosis tubular renal. Por ello, las tetraciclinas no deben utilizarse una vez alcanzada la fecha de vencimiento. Es importante tener presente que la fecha de vencimiento es válida mientras el medicamento se encuentra en su envase original no abierto; por lo tanto, es importante indicarle al paciente que una vez terminado su tratamiento tire el sobrante antibiótico y que jamás utilice una tetraciclina que tiene en su casa desde tiempo atrás, incluso las cremas, porque puede estar vencida.

Hipersensibilidad: Si bien no son comunes, pueden observarse rash, urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas.

Reacciones cutáneas: Puede observarse fotosensibilidad ante la exposición solar con eritema y lesiones ampollosas símil quemaduras; es más frecuente con doxiciclina y demeclociclina pues muestran mayor depósito dérmico que otras tetraciclinas. Se ha descrito una exacerbación del cuadro en pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico y que recibieron limeciclina.

Hipertensión endocraneana benigna o pseudotumor cerebral: Se debería a la mayor producción de líquido cefalorraquídeo y se manifiesta por cefalea acompañada o no de estado nauseoso y cierta fofobia. Se recomienda la suspensión del tratamiento ante la aparición de estos síntomas.

Trastornos vestibulares: Se han descrito con minociclina y son reversibles, consisten en mareos y nistagmo.

Alteraciones musculares: Pueden producir debilidad muscular y por ende, no se recomienda el uso en pacientes con miopatías o

miastenia gravis.

Alteraciones hematológicas: Se observan asociados a tratamientos prolongados con tetraciclinas y consisten en leucocitosis, aparición de linfocitos y granulocitos atípicos, y púrpura trombocitopénica.

Uremia prerrenal (acciones antianabólicas): Como se dijo las tetraciclinas suelen comprometer la función mitocondrial pudiendo alterarse el ciclo de la urea y la fijación de nitrógeno; si adicionalmente la función renal de los individuos que reciben tetraciclinas está algo disminuida, puede desencadenarse un cuadro urémico por acumulación de compuestos nitrogenados y probablemente encefalopatía. La doxiciclina es la que menos puede provocarla.

Diabetes insípida nefrogénica: La demeclociclina produce una falta de respuesta del riñón a la hormona antidiurética, pudiendo observarse diabetes insípida nefrogénica. Debido a esta reacción adversa, la demeclociclina casi no se usa como droga antibacteriana, sino como uno de los tratamientos del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel de la acción antibiótica de las tetraciclinas: Los antibióticos bactericidas ven reducida su acción al ser administrados junto a los bacteriostáticos, sin embargo, en la brucelosis la asociación con aminoglucósidos potencia el efecto antimicrobiano. Las tetraciclinas y el cloranfenicol presentan sinergismo de suma in vitro, aunque no existen evidencias que tenga utilidad clínica. Los glucocorticoides sistémicos, por sus efectos inmunosupresores potencian la aparición de superinfección.

A nivel de la flora intestinal: Las tetraciclinas pueden reducir la producción intestinal de vitamina K potenciando el efecto de los anticoagulantes orales (por ello los pacientes anticoagulados que reciban tetraciclinas deben ajustar su RIN) y pueden interferir con el circuito enterohepático de los esteroides sexuales disminuyendo la eficacia clínica de los anticonceptivos orales. En un 10% de los pacientes tratados con digoxina, una bacteria intestinal, el *Eubacterium lentum*, metaboliza la digoxina y disminuye su biodisponibilidad; *E. lentum* es susceptible a tetraciclinas, si estos pacientes son tratados con estos antibióticos, aumenta la digoxinemia y el riesgo de toxicidad. Fármacos cuya nefrotoxicidad aumenta por acción de las tetraciclinas: Diuréticos, metoxifluorano. Fármacos cuya efectividad se reduce por acción de las tetraciclinas: Al quelar metales, las tetraciclinas reducen la efectividad de los suplementos orales de calcio, magnesio, hierro y vitamina D. Fármacos que potencian la hipertensión endocraneana: Vitamina A y derivados (retinoides), glucocorticoides.

Farmacocinéticas: Fármacos cuya absorción se reduce en presencia de tetraciclinas: Sales de calcio, magnesio y hierro. Fármacos que reducen la absorción de las tetraciclinas: Antiácidos, sucralfato, sales de calcio, magnesio y hierro, compuestos con zinc, subsalicilato de bismuto. Fármacos que aumentan el metabolismo hepático de las tetraciclinas: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y extractos de hierba de San Juan.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las tetraciclinas, insuficiencia renal y/o hepática severa, embarazo, lactancia, niños menores de 8 años, trata-

miento simultáneo con retinoides.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Como en otros capítulos, la información aquí volcada no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos y se halla en continua revisión. Por vía oral, las tetraciclinas resultan de elección para el tratamiento de las infecciones por *Chlamydia* (**psitacosis, tracoma, neumonías**), *Rickettsias* (**fiebre Q, tífus exantemático**), *Mycoplasma* (**enfermedad de transmisión sexual no gonocócica, siempre se hará el tratamiento de la pareja**), *Borrelia* (**enfermedad de Lyme, fiebre recurrente**) y *P. acnes* (**acné severo, rosácea**); se pueden emplear también para tratar el **cólera**, la **brucelosis** (siempre asociadas a rifampicina o estreptomycinina), el **linfogranuloma venéreo**, el **granuloma inguinal** y la **listeriosis**, y pueden incluirse dentro de los **esquemas de erradicación de *H. pylori***. Por vía tópica se emplean en **procesos infecciosos de la piel del adulto**. Por vía IV la tigeciclina se indica para el tratamiento de las **infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos** (ICPTB) provocadas por *E. coli*, *E. faecalis* vancomicino sensible, SAMR, *Streptococcus* spp y *B. fragilis*; además se utiliza dentro del esquema terapéutico para **infecciones intraabdominales complicadas (IIAC)** debidas a *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *E. faecalis* vancomicino sensible, *S. aureus* metilino sensible, *S. anginosus*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus micros* y algunos Bacteroides.

Como las tetraciclinas son bacteriostáticas, se ha puesto en duda la utilidad de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones con bacteriemia concomitante, aun cuando la tasa de resultados favorables parece

similar a la obtenida con imipenem-cilastatina. Mas allá de esto, tigeciclina tiende a ser considerada hoy una alternativa para el tratamiento empírico de las ICPTB y las IIAC leves o moderadas y una opción para aquellos pacientes alérgicos a vancomicina en caso de infecciones por SAMR. Además, puede ser útil en infecciones polimicrobianas causadas por gérmenes de alta resistencia, como *Acinetobacter baumannii* o bacterias productoras de BLEE.

Los esquemas orientativos a emplear son:

Oxitetraciclina se expende en preparados tópicos (ungüento y spray asociada a hidrocortisona), aplicar sobre la zona 2 a 3 veces por día, no usar vendaje oclusivo. Tetraciclina se expende en preparados orales (comprimidos y cápsulas, sola o asociada a antiinflamatorios como naproxeno o papaína), administrar a razón de 250-500 mg cada 6 horas durante 7 a 10 días. Las asociaciones resultan de utilidad en odontología (procesos periodontales, profilaxis de extracciones dentarias), administrar según esquema anterior durante 3 a 5 días.

Limeciclina se expende en preparados orales (cápsulas), para el acné severo adminis-

trar 300 mg cada 24 horas durante 8 semanas; para otras infecciones 300 mg cada 12 horas durante 7 a 10 días.

Doxiciclina se expende en preparados orales (comprimidos y cápsulas), administrar como dosis de carga el primer día 100 mg cada 12 horas y continuar en días sucesivos con 100 mg cada 24 horas (en infecciones severas puede usarse 100 mg cada 12 horas) hasta completar 7 días.

Minociclina se expende en preparados orales (comprimidos), administrar de inicio como dosis de carga 200 mg y continuar a razón de 100 mg cada 12 horas hasta completar 7 a 10 días de tratamiento.

Tigeciclina se expende en ampollas de 50 mg (polvo liofilizado para reconstituir 5 mL); una vez reconstituidos, los 5 mL se diluyen en 100 mL de solución fisiológica y se infunden IV durante una hora usando una vena apropiada (lavar muy bien la vía antes y después de la infusión). Administrar una dosis de carga de 100 mg y continuar con 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días. En caso de insuficiencia hepática (Child-Pugh de grado C) las dosis de mantenimiento se reducen a la mitad.

Macrólidos

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

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

Los macrólidos son antibióticos de amplio espectro, bacteriostáticos o bactericidas, útiles para el tratamiento de infecciones por gérmenes intracelulares. Presentan un anillo lactónico macrocíclico con azúcares o aminoazúcares unidos. El primer macrólido aislado fue la eritromicina obtenida hacia 1950 de *Saccharopolyspora erythraea*, un actinomiceto del suelo. Pronto fueron aislados más miembros naturales, oleandomicina, espiramicina, josamicina y diacetilmidecamicina, de escaso valor terapéutico. La eritromicina siempre fue considerada un antibiótico de segunda elección para reemplazar a las benzilpenicilinas en caso de hipersensibilidad. Sin embargo, fue punto de partida de nuevos derivados semisintéticos: claritromicina, azitromicina, roxitromicina y diritromicina, que empezaron a ser utilizados a partir de 1990 con gran éxito (especialmente los dos primeros). Estos macrólidos se caracterizan

por presentar propiedades farmacocinéticas diferenciales y un mejor espectro que incluye micobacterias atípicas. Los cetólidos, telitromicina y otros, fueron derivados desglicosilados desarrollados para evitar la resistencia observada en cocos Gram positivos; sin embargo, la aparición de hepatotoxicidad ha determinado su retiro del mercado. Los macrólidos son bases débiles y poco solubles en agua. De acuerdo con el número de átomos que presenta el anillo lactónico se dividen en tres grupos (con un asterisco se señalan los macrólidos que no se comercializan en nuestro país):

- Macrólidos 14: Eritromicina, oleandomicina*, claritromicina, roxitromicina, diritromicina*.
- Macrólidos 15 o azálidos: Azitromicina.
- Macrólidos 16: Espiramicina, josamicina*, diacetilmidecamicina*, rokitamicina*.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Los macrólidos son captados por los microorganismos median-

te un mecanismo facilitado. Las bacterias Gram positivas concentran 100 veces más estos fármacos que las bacterias Gram negativas. Por esto, se supone que la falta de efecto sobre muchas especies Gram negativas es debida a una mala permeabilidad. A pH alcalino la captación bacteriana es mayor pues también lo es la fracción no ionizada de estos compuestos. Una vez en el interior acceden a la subunidad mayor ribosomal, independientemente si está libre o ensamblada y se unen reversiblemente cerca del sitio P con estequiometría 1:1. Debido a la gran afinidad que presentan, la disociación desde los ribosomas es lenta. Se han descrito cuatro interacciones de importancia entre los macrólidos 14 y 15 y los componentes de la subunidad 50S (figura 10): con la adenina

2058 y la guanina 2611 del dominio V, ubicadas en el acceso al túnel peptídico; con la adenina 752 del dominio II, y con la proteína L22, ubicadas en el interior del túnel. La adenina 2058 resulta fundamental en la interacción de los macrólidos y otros antibióticos que actúan sobre la subunidad mayor (cloranfenicol, lincosamidas, oxazolidinonas, estreptograminas), ya que su mutación o modificación química genera resistencia cruzada a todos ellos. Los macrólidos 16 interactúan además con la proteína L27 y las bases del centro peptidil transferasa (principalmente adenina 2451). La interacción macrólido - ribosoma produce:

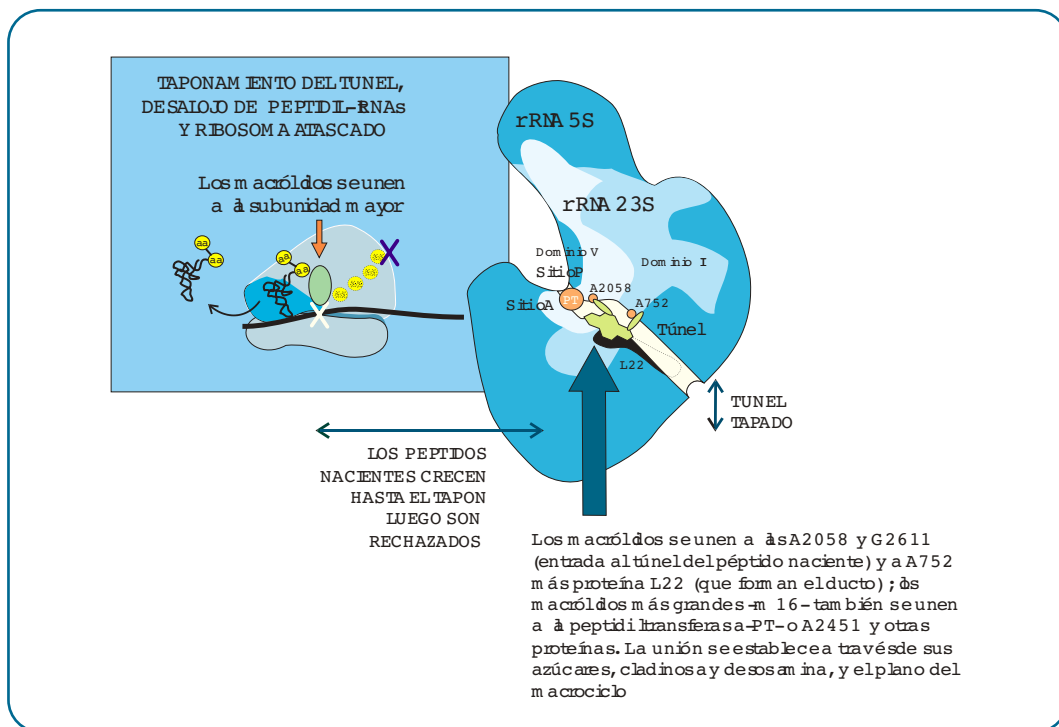
- Inhibición del crecimiento de la cadena polipeptídica naciente por bloqueo del túnel. Los macrólidos 16 inhiben también la actividad peptidil transferasa.
- Separación de los peptidil-tRNA de los ribosomas. Estos antibióticos permiten la síntesis de pequeños péptidos que se

acumulan como peptidil-tRNAs. Tal acumulación termina por agotar la cantidad de tRNA libres frenando la síntesis proteica, hecho que resulta tóxico para la bacteria.

- Alteración del ensamblaje de las subunidades mayores no armadas. Sin embargo, los macrólidos no desarmen subunidades 50S ya formadas o los ribosomas funcionantes. Los macrólidos NO bloquean la translocación y se unen con menos afinidad a los ribosomas eucariotes.

Acción antibacteriana y espectro: Los macrólidos son antibióticos de amplio espectro, bacteriostáticos, aunque algunas moléculas son, para ciertos microorganismos, bactericidas. La CBM de los macrólidos suele ser 2 a 4 veces la CIM y debe mantenerse por lo menos durante el 40% del intervalo interdosis pues son antibióticos tiempo-dependientes. Su espectro incluye: Bacterias Gram positivas aerobias sensibles a la penicilina: Los estreptococos son susceptibles a los macrólidos. Los estafilococos suelen ser moderadamente resistentes a la eritromicina, pero no a los nuevos macrólidos. Otras son, en general, susceptibles a los macrólidos, incluyendo *L. monocytogenes*, que es moderadamente susceptible a penicilina G. La eritromicina, pero no los nuevos macrólidos, tiene poca actividad in vitro contra *H. influenzae* y *N. meningitidis*. Otras bacterias Gram negativas aerobias: *N. gonorrhoeae*, *C. jejuni*, *Pasteurella multocida* y *B. pertussis* son susceptibles in vivo con dosis usuales. Los gonococos pueden hacerse fácilmente resistentes a la eritromicina, pero no a otros macrólidos, pues las concentraciones tisulares persistentes determinan su destrucción.

Figura 10. Sitio y mecanismo de acción de los macrólidos.



M. catarrhalis, *B. burgdorferi*, *L. pneumophila* y *H. pylori* son susceptibles a los nuevos macrólidos. Los macrólidos en general no actúan sobre las enterobacterias. Micobacterias: *M. scrofulaceum* y *M. kansasii* son susceptibles. La claritromicina y, en menor grado la azitromicina, son mucho más activas contra micobacterias oportunistas (*M. avium* complex) que la eritromicina. Otras micobacterias atípicas y el *M. tuberculosis* son muy poco sensibles. La claritromicina tiene actividad satisfactoria contra *M. leprae*. Otros microorganismos: *M. pneumoniae* y *C. trachomatis* son muy susceptibles. La espiramicina y los nuevos macrólidos son activos contra el *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y algunas especies de *Plasmodium*.

Estos antibióticos, especialmente los nuevos, exhiben efecto postantibiótico marcado que, para determinados cuadros infecciosos tiene relevancia clínica pues tornan al macrólido bactericida. La duración de tal efecto es de 6 horas o más. Los mecanismos responsables son PK y PD. Lo PK se debe a la concentración que alcance el fármaco en el lugar de la infección y su acumulación intracelular (intralisosomal) de droga. Lo PD si bien depende del tamaño del inóculo bacteriano generador de la enfermedad y de la fase de crecimiento en que se encuentren los microorganismos expuestos, debe su efectividad a la lenta disociación ribosomal y salida del macrólido desde el microorganismo (esta, tres veces más lenta aún).

Acciones sobre el huésped: La eritromicina y otros macrólidos 14 pueden aumentar la motilidad gastrointestinal y acelerar el vaciado gástrico (efecto proquinético) y pueden incrementar el intervalo QT corregido (QTc) del ECG. Los nuevos macrólidos presentan efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores por su acumulación intralisosomal (acción lisosomotropa) que pueden ser útiles en el asma bronquial y la EPOC.

Resistencia

La resistencia a los macrólidos, como la de los demás antibióticos, se observa ante exposición reiterada y uso abusivo. Sólo un año después de introducida se observaron los primeros casos de resistencia a la eritromicina. Con la introducción de los nuevos macrólidos, el problema se acentuó notablemente. La resistencia es, generalmente, cruzada entre los distintos macrólidos y las lincosamidas ya que los sitios de unión ribosomal son los mismos. Los mecanismos de resistencia se deben a:

- Enzimas metilantes del rRNA 23S (erm, erythromycin ribosome methylation): Este es el mecanismo más importante provocado por una metilación postranscripcional sobre la adenina 2058 del rRNA 23S. La reacción es catalizada por metil transferasas y genera N6- dimetiladenina que pierde la capacidad de interactuar con el macrólido. Como la A2058 participa también en la unión ribosomal de las lincosamidas y las estreptograminas B, las metil transferasas y sus genes codificantes, erm, determinan un fenotipo de multirresistencia MLSB que afecta a estos tres grupos de antibióticos. Los erm han sido

identificados en más de 30 especies bacterianas y están contenidos tanto en cromosomas como en plásmidos (por lo que la resistencia exhibe expansión rápida), usualmente asociados a genes tet de resistencia a tetraciclinas. La resistencia erm es inducible, la regulación la realizan los propios macrólidos mediante atenuación de la traducción. En la actualidad, puede verse resistencia erm constitutiva en algunos lugares del planeta.

- Mecanismos de extrusión activa: Se ha descrito la expresión de transportadores MFS que extruyen macrólidos. Este fenotipo, codificado por plásmidos, es de reciente aparición en cocos Gram positivos y confiere resistencia sólo a macrólidos.

- Otros mecanismos: Se ha observado que la resistencia a los macrólidos en algunas micobacterias atípicas y en el *H pylori* está relacionada con la mutación G → A2058 que tiene el mismo efecto que la metilación. Otras mutaciones que reducen la afinidad de los macrólidos por el ribosoma se observan en las adeninas 2142, 2143 y 2611 (estas generan también resistencia a las lincosamidas) y en la proteína L22. La falta de permeabilidad como mecanismo de resistencia a la eritromicina, ha sido demostrada en cepas de *S epidermidis*. En *E coli* y otras bacterias Gram negativas se ha observado la presencia de plásmidos que codifican enzimas inactivantes de macrólidos como fosfotransferasas e hidrolasas.

Farmacocinética

Todos los macrólidos administrados por vía oral se absorben incompletamente en duodeno y yeyuno. En general, aun los de mejor biodisponibilidad no superan el 60%

de la dosis administrada debido a que son sustratos de la glicoproteína P (P-gp), la cual los devuelve en parte a la luz intestinal; asimismo como emplean para su absorción el transporte SLCO21 (OATP), los alimentos y otros fármacos pueden reducirla aún más. La eritromicina y la espiramicina son también ácido-lábiles, por ello como tal, casi no se absorben. En el caso de la eritromicina la preparación de ésteres estables o la formulación de comprimidos con cubierta entérica pueden mejorarla hasta un 40%. El estolato de eritromicina es una prodroga que se hidroliza en el tubo digestivo a propanoato de eritromicina, éster que una vez absorbido libera eritromicina en plasma. La eritromicina puede administrarse también por vía IV en forma de lactobionato, pero nunca por vía IM porque es sumamente irritante causando dolor intenso. Los nuevos macrólidos son ácido-resistentes. La azitromicina es, dentro de los nuevos macrólidos, el antibiótico con menos biodisponibilidad pues no inhibe la P-gp como sí lo hacen otros. La claritromicina, no ve modificados sus niveles plasmáticos por efecto de los alimentos, aunque estos retrasan su absorción. Adicionalmente esta sufre primer paso hepático, el cual se mitiga en dosis subsecuentes por la capacidad inhibitoria CYP3A4. La distribución de los macrólidos es amplia, pero atraviesan con suma dificultad la barrera hematoencefálica en ausencia de inflamación. La eritromicina alcanza una concentración cercana al 50% de la plasmática en los líquidos ascítico y pleural y en la leche materna. Los nuevos macrólidos se concentran mucho en los tejidos, especialmente la azitromicina, esto se debe a que los macrófagos, los fibroblastos y las células sanguíneas constituyen un sitio

de acumulación específico. Por consiguiente, los niveles tisulares alcanzados y la $t_{1/2}$ de eliminación desde los tejidos son mayores que los plasmáticos. La espiramicina alcanza altas concentraciones en tejidos placentarios y en la saliva. Con respecto a la unión a proteínas, la misma es variable. Como se dijo, los macrólidos, excepto azitromicina que presenta un anillo azárido, se metabolizan en el hígado vía CYP3A4 y UGT, pero la claritromicina es la única que tiene metabolitos activos (14-hidroxi y N-desmetilclaritromicina, siendo el primero el más abundante, con mayor selectividad hacia *H. pylori* y *H. influenzae*, y con $t_{1/2}$ de eliminación mayor que la droga madre). Las vías metabólicas son inhibibles con la prolongación del tratamiento y saturables si se emplean dosis más altas que las habituales. La inhibición da lugar a importantes interacciones por interferencia en el metabolismo de otras drogas (ver luego). La vía principal de excreción de los macrólidos es la biliar (se secretan empleando la glicoproteína ABCG1), tanto para la droga activa como para sus metabolitos que se recuperan por las heces en alto porcentaje. Esto es más relevante para la eritromicina que se concentra en bilis y realiza un ciclo enterohepático parcial. Menos del 5% de estos antibióticos se excretan activos por orina, excepto la claritromicina (20 - 40%, más un 10% de sus metabolitos activos), por lo que la insuficiencia renal no obliga modificaciones posológicas excepto en la forma grave. La $t_{1/2}$ de eliminación de estos antibióticos es altamente variable (de 3 horas para la eritromicina a más de 48 para la azitromicina). La tabla 6 muestra las características farmacocinéticas de los macrólidos.

Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de los macrólidos.

Droga	Bd oral (%)	Tmax (h)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t½ β (h)	Droga activa en orina (%)	Eliminación biliar (%)	Metabolitos activos
Eritromicina	35	2-4,5	0,8-1,3	70-93	2-3	5	80-90++	no
Clarithromicina	55-65	2-4 (6**)	3,5-4	42-70	5-6	20-40	50++	sí+++
Azitromicina	37 (20*)	2-4	23-31	40-50	50	< 5	95++	no
Roxitromicina	50	2	0,5	73-96	12	5-8	80	no
Espiramicina+	35 (20*)	2-4	1,5	20-35	4-6	< 5	90	no

~ Referencias: * Referencias: +drogas ácido-lábiles; *Bd oral si se administra junto a alimentos; **Tmax de formulaciones de liberación extendida; ++pasible de efectuar ciclo entero-hepático; +++un 10-25% de la droga se convierte en metabolitos activos que se eliminan mitad y mitad por orina y bilis.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados a los macrólidos son poco frecuentes, en parte debido a su baja aparición y en parte debido al uso restringido respecto a otros antibióticos. Los principales son gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor cólico debidos al efecto proquinético mencionado; si aparece (más frecuentemente en niños y jóvenes) el dolor epigástrico puede incluso simular una pancreatitis. Otros efectos adversos son las reacciones alérgicas caracterizadas por rash cutáneo, fiebre y eosinofilia. También se ven disbacteriosis y sobreinfección (candidiasis) intestinal y vaginal; con el uso de macrólidos de larga t½ puede ocurrir colitis pseudomembranosa. El estolato de eritromicina puede producir hepatitis colostática, elevación de las transaminasas y en niños, estenosis hipertrófica del píloro. En raros casos se han registrado mareos, cefaleas y con la aplicación IV de eritromicina,

tromboflebitis e hipoacusia. Al respecto, la eritromicina, especialmente en dosis altas o cuando se administra a personas de edad avanzada o con insuficiencia renal, tanto por vía oral como parenteral, puede producir sordera, que a veces va precedida de vértigo o acúfenos. El efecto es de rápida instauración y su desaparición igualmente rápida cuando se suspende el tratamiento. La toxicidad acústica también se ha descrito en pacientes tratados con azitromicina, aunque puede tardar varias semanas en aparecer y su duración es más prolongada (hasta 11 semanas). Con el uso de espiramicina muy raramente se ha observado además trombocitopenia, injuria intestinal aguda en pacientes HIV positivos y vasculitis. Los macrólidos son proclives a causar prolongación del intervalo QT, el cual no necesariamente termina en una arritmia, pero se debe ser cauto o incluso contraindicar su uso en pacientes con cardiopatías o que usan concomitantemente otros fármacos que lo prolongan. Los efectos adversos ocasionados por macrólidos suelen ser siempre

reversibles con la suspensión del fármaco.
Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del receptor: Las lincosamidas y el cloranfenicol impiden la unión de los macrólidos a la subunidad menor ribosomal. Como estos fármacos compiten entre sí, no deben asociarse. A nivel del efecto antibiótico: Los macrólidos reducen el efecto de los antibióticos bactericidas como β -lactámicos y aminoglucósidos. A nivel del huésped: La metoclopramida y otros proquinéticos pueden aumentar los efectos adversos gastrointestinales de los macrólidos derivados del incremento de la motilidad digestiva. Los fármacos capaces de prolongar el periodo QTc (antihistamínicos, digital, quinolonas, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos de clase Ic) pueden aumentar la capacidad de los proarritmogénica de los macrólidos. Los macrólidos pueden, al alterar la flora intestinal, causar un aumento de la biodisponibilidad de digoxina en pacientes portadores de E lentum (ver tetraciclinas), provocar un déficit de vitamina

K potenciando los efectos de los anticoagulantes orales, o reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y de otros fármacos que dependen del ciclo entero-hepático para su persistencia en el organismo.

Farmacocinéticas: Fármacos cuya absorción y metabolismo es modificado por los macrólidos: Debido a la capacidad inhibitoria del CYP3A4 y de la glicoproteína-P (ver tabla 7) que presentan los macrólidos, se han observado interacciones clínicamente relevantes ante el uso concomitante de los mismos con un gran número de fármacos, a saber, antihistamínicos de 2da generación, carbamazepina, glucocorticoides, ciclosporina y otros antibióticos inmunosupresores, azoles antifúngicos, inhibidores de la bomba de protones (en especial omeprazol), digoxina, bloqueantes cálcicos, alcaloides en general (pero especialmente los del cornezuelo de centeno), teofilina, estatinas, benzodiazepinas de alto metabolismo oxidativo (como diazepam y clonazepam), valproato, anticoagulantes orales; las cuales obligan al ajuste de dosis de cada medicamento en cada pa-

Tabla 7. Capacidad inhibitoria del CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp) por parte de los macrólidos. Entre paréntesis, la principal consecuencia clínica).

Grupo	CYP3A4 (riesgo de interacciones)	P-gp (aumento de su Bd oral)
1, Fármacos con importante inhibición	eritromicina	claritromicina, roxitromicina.
2, Fármacos con cierta inhibición	claritromicina, roxitromicina.	eritromicina.
3, Fármacos con escasa o nula inhibición	azitromicina, espiramicina.	azitromicina, espiramicina.

ciente en particular a fin de evitar toxicidad. La arritmia ventricular inducida por terfenadina, puesta de manifiesto ante el uso concomitante con eritromicina, fue el caso más relevante de esta interacción que terminó con el retiro de la terfenadina del mercado. Fármacos que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por eritromicina: Tetraciclinas, isoniácida, rifampicina, anticonceptivos orales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los macrólidos. Insuficiencia hepática severa. Arritmias ventriculares.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Se reitera aquí que la información mostrada a continuación no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos y se halla en continua revisión. Los macrólidos clásicamente se emplean como antibióticos de segunda elección en pacientes alérgicos a los antibióticos β -lactámicos (especialmente penicilinas) para infecciones otorrinolaringológicas, del aparato respiratorio y de la piel y partes blandas producidas por estreptococos, neumococos y campilobacter, o para cuadros de difteria, tos convulsa, tétanos, sífilis y gonorrea. Por la aparición de cepas resistentes no se usan en infecciones por estafilococos. Debido a su amplio espectro y alta concentración tisular, resultan de elección para las infecciones por clamidias (tracoma, psitacosis, balanopostitis, uretritis y prostatitis), micoplasmas (infecciones respiratorias y no respiratorias), *L. pneumophila* (legionelosis, especialmente roxitromicina) y *Bartonella henselae* (angiomatosis bacilar). Con la aparición de los nuevos macrólidos el uso de es-

tas drogas se ha extendido a las infecciones por *H. influenzae* (otitis, faringitis, amigdalitis, especialmente claritromicina) incluso resistentes a otros antibióticos y a las infecciones oportunistas asociadas al SIDA, tales como las ocasionadas por micobacterias atípicas o la toxoplasmosis cerebral. La claritromicina y la azitromicina forman parte de algunos esquemas de erradicación del *H. pylori* (con amoxicilina e inhibidores de la bomba de protones, ver capítulo 2). Además, tanto la claritromicina como la azitromicina por presentar actividad contra *M. leprae* pueden incluirse para el tratamiento de la lepra. La espiramicina es un tratamiento de alternativa a la eritromicina en casos de intolerancia a esta última y puede usarse en la profilaxis de la meningitis meningocócica y para procesos bucales como parodontosis, enfermedad periodontal, parotiditis y angina de Vincent. Puede ser efectiva también para el tratamiento de la toxoplasmosis adquirida, en la terapia prenatal de la toxoplasmosis congénita por su elevada concentración en tejidos placentarios y en la criptosporidiosis en pacientes HIV positivos. Finalmente, se debe destacar que la eritromicina es el único macrólido con el que existe experiencia de uso en embarazadas asociado a bajo riesgo fetal (categoría B, el resto de los macrólidos son categoría C). En consecuencia, puede ser un fármaco elegido para tratar infecciones sensibles en el embarazo. Los esquemas posológicos orales de los macrólidos son los siguientes:

En nuestro país la eritromicina se expende también asociada a sulfisoxazol y por vía IV puede conseguirse en el extranjero. Las dosis de macrólidos deben disminuirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa y a pesar de que sus $t_{1/2}$

Macrólido	Adultos: Dosis por vez (mg)	Niños: Dosis ponderal (mg/kg/día)	Intervalo interdosis (horas)	Duración sugerida (días)
Eritromicina	500-1000	30-50*	6	10
Claritromicina	500-1000	7,5	12-24**	7-10+
Azitromicina	500	1-5	24	3-5+
Roxitromicina	150	2,5-5	12	7-10
Espiramicina++	1000	50-75	12	10

- ~ * Referencias: Para recién nacidos con menos de 1 semana, 20 mg/kg/día en dos aplicaciones y con más de 1 semana, 40 mg/kg/día en 4 aplicaciones. **Corresponde a los preparados de liberación extendida.
- ~ +Para enfermedades de transmisión sexual por clamidias, puede bastar una sola toma. ++Para la toxoplasmosis, 2 a 3 g/día durante 2 a 3 semanas (sola o asociada a pirimetamina)..

de eliminación se duplican en pacientes con insuficiencia renal terminal existe consenso

en que no es necesario modificar la posología, excepto para claritromicina que suele modificarse el intervalo entre dosis al doble.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Lincosamidas

Las lincosamidas son, químicamente, aminoacil-aminotiooctosas sustituidas. El primer miembro de este grupo fue la lincomicina aislada del *Streptomyces lincolnensis* en 1963. Cuatro años más tarde, a partir de esta se obtuvo un derivado semisintético, la clindamicina, con mejor absorción oral y espectro; propiedades que han hecho que la clindamicina reemplazara definitivamente a la lincomicina.

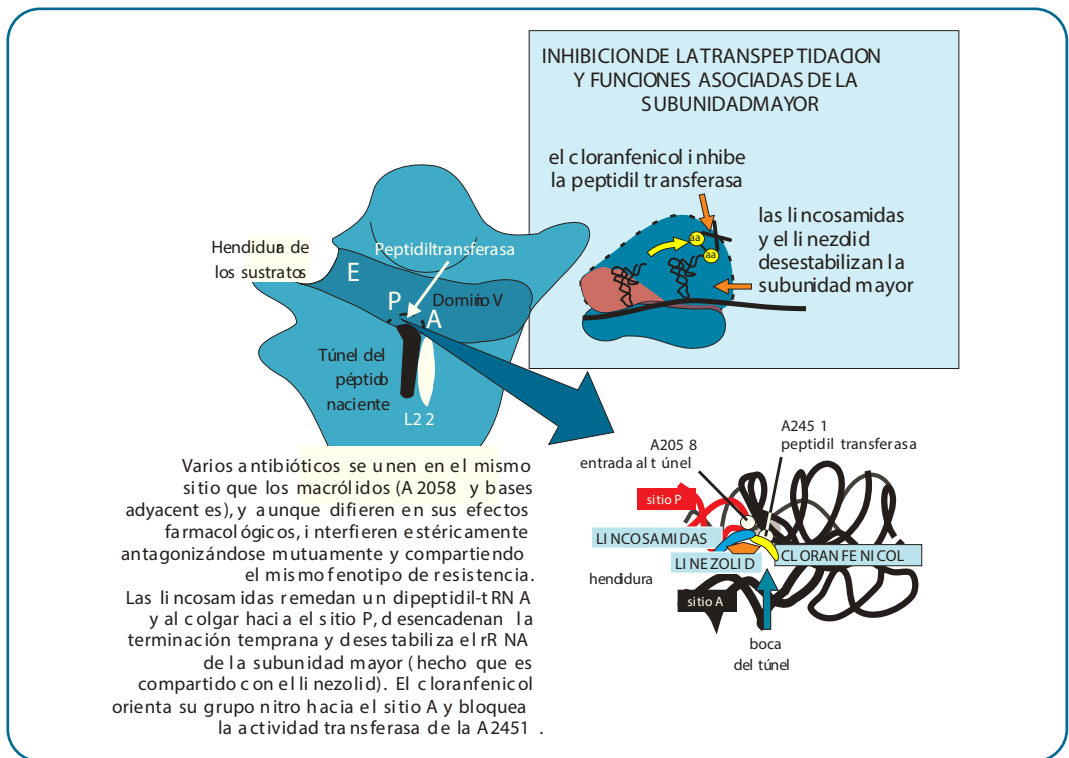
Farmacodinamia

Mecanismo de acción: La penetración de las lincosamidas en los gérmenes está limitada a pocas especies (cocos Gram positivos y anaerobios). No se conoce cuál es el mecanismo involucrado en dicha incorporación (por ser un azúcar tal vez utilice algún transporte MFS), pero una vez dentro, se unen reversiblemente al dominio V del rRNA 23S, prácticamente en el mismo sitio que los macrólidos

(figura 11). La adenina 2058 resulta fundamental para su ubicación, como lo demuestran los estudios de resistencia. La estructura de las lincosamidas remeda al fragmento 3' terminal de un dipeptidil-tRNA, por lo que se ubican en el sitio P, pero ello no impide la actividad peptidil transferasa. Sin embargo, como el tamaño de las lincosamidas es menor que el de los macrólidos no tapan el túnel peptídico. Debido a que existe un gran número de puentes de hidrógeno entre el dominio V y el IV (necesario para las interacciones entre las subunidades), las lincosamidas, de algún modo, alteran también la estructura del dominio IV. La interferencia que estos antibióticos ejercen sobre la subunidad 50S produce:

- Inhibición del ingreso de los aminoacil-tRNA al sitio A.
- Terminación temprana de la síntesis proteica por disociación de las subunidades ribosomales.
- Desorganización de los polisomas e inhibición de la formación de los ribosomas funcionantes.

Figura 11. Sitio y mecanismo de acción de las lincosamidas, cloranfenicol y linezolid.



Como resultado se obtiene bacteriostasis, pérdida de la capacidad de adherencia e inhibición de la producción de toxinas, lo que es aprovechado por el sistema inmune para eliminar los patógenos.

Acción antibacteriana y espectro: Las lincosamidas son antibióticos de amplio espectro bacteriostáticos, aunque el número de especies bacterianas sensibles no es muy grande. La clindamicina es cuatro veces más activa que la lincomicina frente a un gran número de gérmenes anaerobios, cocos Gram positivos y algunos parásitos. Dentro del espectro se encuentran: Gérmenes anaerobios: *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* spp, *Actinomyces* spp, *Propionibacterium* spp, *Eubac-*

terium spp, *Clostridium* spp (exceptuando *C. difficile* y *C. perfringens*), *Bacteroides* spp (excepto *B. fragilis* que presenta cepas resistentes), *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp y *Fusobacterium*. Gérmenes aerobios: *Corynebacterium* spp, *Nocardia* spp, *Streptococcus* spp (incluidos los microaerófilos), *S. aureus* metilino sensible (las cepas resistentes a la metilina suelen serlo también a la clindamicina), *S. epidermidis* y *B. anthracis*. Los bacilos Gram negativos aerobios son naturalmente resistentes a la acción de la clindamicina, a excepción de *Campylobacter fetus* y algunas cepas de *H. influenzae*. Parásitos: La clindamicina es activa contra *T. gondii* y *Plasmodium* spp (en combinación con otros

agentes antiinfecciosos) y presenta actividad contra *P jiroveci*.

Resistencia

Como se dijo en macrólidos, la resistencia a las lincosamidas es casi siempre cruzada con los macrólidos y las estreptograminas, pues los mecanismos productores, sea el fenotipo MLSB o la presencia de mutaciones de las bases de dominio V del rRNA 23S, son los mismos. El único mecanismo de resistencia propio de estos antibióticos, aunque de baja importancia clínica aún, es la inactivación enzimática mediante nucleotidil transferasas que catalizan el agregado de nucleótidos a la parte glucídica de la lincosamida. Las enzimas 3-(5'-adenilasa) y 4-(5'-adenilasa) actúan sobre la lincomicina y la clindamicina respectivamente. *S aureus* y *E coli* producen nucleotidil transferasas codificadas por los genes *linA* y *linA'* cromosómicos, en cambio *E faecium* y *B fragilis* producen una codificada por *linB* ubicado en un plásmido transferible.

Farmacocinética

La clindamicina administrada por vía oral (tanto en forma clorhidrato como en éster palmitato) presenta una biodisponibilidad del 90%; una dosis usual oral produce un T_{max} a la hora y la ingesta de alimentos lo retrasa sin modificar la C_{max} . Por vía IV se obtiene el T_{max} hacia el fin de la infusión aproximadamente y por vía tópica su absorción es sólo del 10%. La clindamicina circula altamente unida a la α 1-glicoproteína ácida (> 90%). Por ser algo hidrofílica atraviesa con dificultad las membranas, pero su dis-

tribución es amplia (presenta un V_d de 0,8-1,2 L/kg) logrando concentraciones clínicamente útiles en tejido óseo, líquido sinovial, pleura, peritoneo y leche; también pasa con facilidad la placenta. En polimorfonucleares y macrófagos ingresa por transporte activo y se acumula por lo que consigue altas concentraciones incluso en abscesos. Las concentraciones en bilis y orina son superiores a la sérica. No penetra al ojo o al sistema nervioso central (pues no atraviesa la barrera hematoencefálica, aun con las meninges inflamadas). Se metaboliza en el hígado por el CYP3A4 a N-desmetil clindamicina (activo y más importante) y a clindamicina sulfóxido (inactivo). La excreción tanto de la droga activa como de sus metabolitos es principalmente biliar (85%) empleando el transporte ABCG1. La clindamicina y la N-desmetil clindamicina exhiben ciclo enterohepático y la presencia en la luz intestinal provoca alteración de la flora 1 o 2 semanas posteriores a la finalización de su empleo (ver reacciones adversas). La $t_{1/2}$ de eliminación de clindamicina tras la administración oral es de 2-3 horas y de 4-5 horas por vía IV; en neonatos a término es de 4 horas, pero en prematuros aumenta a 9 horas. En pacientes con insuficiencia hepática llega a ser de 8-12 horas, por ello es necesario ajustar la dosis en los casos moderados y severos. No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal. Por hemodiálisis y/o diálisis peritoneal la eliminación del antibiótico es muy escasa (< 5%). Comparada con clindamicina, la lincomicina tiene menor biodisponibilidad oral, menor V_d , mayor $t_{1/2}$ de eliminación (4-6 horas) y mayor fracción de eliminación renal (hasta un 30% como droga activa), el resto de su farmacocinética es similar.

Efectos adversos

Los más frecuentes son diarrea (que puede aparecer en el 10% o más de los pacientes tratados con estos antibióticos), náuseas, vómitos, pirosis y exantema cutáneo (común en pacientes HIV positivos). De la misma forma, aunque no se considera un fármaco hepatotóxico, la clindamicina puede aumentar las transaminasas. Con mucha menor frecuencia y escasa gravedad aparecen hipotensión, urticaria, eosinofilia, fiebre medicamentosa, reacciones anafilactoides, artralgias, dermatitis exfoliativa, discrasias sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis) y potenciación del bloqueo neuromuscular por curares. Localmente, por vía IV puede observarse tromboflebitis; por vía IM, absceso estéril y por uso tópico, dermatitis de contacto.

Sin embargo, la reacción adversa más severa de la clindamicina es la colitis pseudomembranosa por proliferación de *C. difficile* productores de enterotoxinas A y B. Su frecuencia se estima inferior al 5% y si bien su aparición se asocia a la administración oral, no debe descartarse el empleo parenteral ya que, como se dijo, la droga y su metabolito activo se eliminan por vía biliar. Suele aparecer a partir del cuarto día de tratamiento, aunque puede verse hasta 2 semanas posteriores a la terminación del tratamiento. Se caracteriza por cólico abdominal, leucocitosis, fiebre y diarrea mucosanguinolenta y si no se detecta a tiempo puede ser mortal. El tratamiento consiste en la suspensión de la droga y la administración oral de metronidazol o vancomicina.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del receptor: Como ya se expresó, las lincosamidas exhiben antagonismo estérico con macrólidos, cloranfenicol y linezolid. Fármacos que son potenciados por la clindamicina en su efecto: Bloqueantes neuromusculares despolarizantes y no despolarizantes. A nivel de la flora intestinal: La clindamicina, por la disbiosis intestinal que produce, disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales al inhibir su ciclo enterohepático y potencia el efecto de los anticoagulantes orales al reducir la producción de vitamina K.

Farmacocinéticas: Inhibición del metabolismo de fármacos: La clindamicina es sustrato-inhibidor del CYP3A4. Por ello, la clindamicina inhibe el metabolismo de amiodarona, amlodipina, cafeína, cortisol, diazepam, digoxina, diltiazem, enalapril, fentanilo, fluoxetina, indinavir, ketoconazol, lidocaína, losartan, lovastatina, midazolam, nifedipina, omeprazol, ritonavir, pravastatina, prednisona, progesterona, simvastatina, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, teofilina, venlafaxina, verapamil, warfarina y yohimbina. En esta lista existen fármacos como la digoxina y la teofilina de estrecho rango terapéutico, por lo cual el uso concomitante puede generar toxicidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las lincosamidas. Insuficiencia hepática severa

Indicaciones, dosis y vías de administración

La clindamicina es útil en infecciones por anaerobios (como neumonía aspirativa, abscesos y empiemas), especialmente aquellas provocadas por *B fragilis* u otros resistentes a penicilinas. En dermatología se usa para el tratamiento del acné y la rosacea. Es de segunda elección en infecciones por *S aureus* (alternativa a los β -lactámicos) y en vaginitis bacteriana (alternativa al metronidazol). Asociada a otros quimioantibióticos puede usarse en: infecciones intraabdominales (como diverticulitis, colangitis, fístulas, abscesos), infecciones del aparato genital femenino (como enfermedad inflamatoria pélvica, absceso tuboovárico, aborto séptico), infecciones complejas (como osteomielitis, pie diabético y úlceras de decúbito infectadas), infecciones de piel y partes blandas (como celulitis, ántrax, impétigo, forunculosis, folliculitis), infecciones por *P jiroveci* (neumonía) y toxoplasmosis. La clindamicina puede ser empleada durante el embarazo (categoría B), la dosis oral para el adulto es de 150 a 300 mg cada 6 horas y la dosis IV varía entre 200 y 600 mg cada 6 u 8 horas (se administra en infusión lenta durante 30 a 40 minutos, diluida en 100 mL de solución fisiológica o dextrosa al 5%, para disminuir el riesgo de tromboflebitis y de shock anafilactoide). Las dosis en pediatría son 8-25 mg/kg/día por vía oral y 15-40 mg/kg/día por vía IV, divididas en 3 o 4 tomas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa la dosis debe reducirse a la mitad y si presenta, además, insuficiencia renal, la dosis debe reducirse a un cuarto o menos.

La lincomicina tiene las mismas indicacio-

nes, pero prácticamente no se usa. En adultos se administra por vía oral a razón de 500 mg cada 6 u 8 horas, y por vía IV a razón de 600 a 1000 mg cada 8 o 12 horas.

Linezolid

El linezolid pertenece al grupo de oxazolidinonas, antibacterianos sintéticos desarrollados durante la década de los 80. Se trata una morfolin-acetamina fluorada de bajo pm y soluble en agua, análoga de un dipéptido.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: No todas las bacterias son permeables al linezolid y no se conocen muy bien los mecanismos de pasaje; no obstante, las bacterias sensibles son capaces de concentrar el fármaco. Una vez dentro, el quimioterápico se une también al dominio V del rRNA 23S (ver figura 11). Aunque tal sitio se solapa con el del cloranfenicol y las lincosamidas, el linezolid no inhibe la actividad peptidil transferasa, no altera el túnel polipeptídico, ni frena el ingreso de los aminoacil-tRNA. Los estudios de resistencia demuestran que otras bases dentro del dominio, sobre todo las guaninas 2032 y 2447, participan en la interacción con el fármaco. Estas bases estarían involucradas en la relación entre los dominios V y IV del rRNA más que en la actividad catalítica o en el reconocimiento de los tRNA. El dominio IV es responsable de la unión de la subunidad mayor con la subunidad menor. Por ello, existen evidencias como para sugerir que la unión linezolid-subunidad mayor altera la interacción entre subunidades no permitiendo

la formación de los ribosomas funcionantes. La inhibición de la síntesis proteica en gérmenes sensibles produce una reducción en la secreción de productos de virulencia.

Acción antibacteriana y espectro: El linezolid es un quimioterápico bacteriostático y de pequeño espectro; este incluye cocos Gram positivos como *S aureus*, *S epidermidis*, *S pneumoniae*, *S pyogenes*, *E faecalis* y *E faecium* inclusive las cepas resistentes a meticilina o vancomicina; bacilos Gram positivos aerobios como *Corynebacterium* spp y *L monocytogenes*, y anaerobios, *Clostridium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *B fragilis* y *Fusobacterium* spp; *M tuberculosis* y *Nocardia*. En modelos animales se ha observado que la gran sensibilidad de los cocos Gram positivos se debe a un efecto postantibiótico cuya duración es aproximadamente 4 horas. Gérmenes Gram negativos como *H influenzae*, *M catharralis* y *N gonorrhoeae* son menos sensibles, y las enterobacterias y *P aeruginosa* son naturalmente resistentes.

Acciones sobre el huésped: El linezolid es un inhibidor reversible de ambas monoaminoxidasas (IMAO). Este antibiótico inhibe la síntesis proteica mitocondrial, hecho que explicaría parte de su toxicidad.

Resistencia

Si bien es escasa por el uso restringido del fármaco, se ha descrito su aparición en algunas cepas de *S aureus* y *S epidermidis*. Esta no es cruzada con macrólidos, lincosamidas o cloranfenicol, está relacionada a mutaciones cromosómicas sobre el rRNA 23S: A → G2032 y U → G2447 que reducen la afinidad de la droga por su blanco molecular. En *E coli* la resistencia es constitutiva por ex-

presión del fenotipo de resistencia múltiple mediado por el antiporte AcrAB-TolC perteneciente a la familia RND.

Farmacocinética

El linezolid es rápida y extensamente absorbido por vía oral con una biodisponibilidad de casi el 100%. Después de una dosis única de 600 mg el T_{max} se alcanza a la hora y media. La ingesta de alimentos, sobre todo ricos en grasa, reduce un poco la C_{max} sin alterar otras variables. Cuando se administra la misma dosis por infusión IV se obtiene una C_{max} similar. El V_d es, en personas sanas, 0,55-0,7 L/kg; estudios en animales y en el hombre demuestran que se distribuye mejor en tejidos bien perfundidos. Pasa la barrera hematoencefálica. La unión a las proteínas plasmáticas es del 31%. El linezolid es metabolizado en el hígado a un hidroxietilglícil derivado (metabolito A) y un aminoetoxiacetil derivado (metabolito B con el anillo morfolínico abierto) ambos inactivos. En modelos animales, el antibiótico no interactúa con los CYP y no es inductor o inhibidor de los mismos. Por ello, se plantea que el metabolito B se formaría primero mediante oxidación espontánea por radicales libres del oxígeno derivados de reacciones microsomales, el cual se transforma en el metabolito A por oxidación vía flavín monooxigenasa (FMO). La excreción del fármaco y sus metabolitos es principalmente renal (90%, el 10% restante es fecal). En orina aparece un 35% aproximadamente como droga activa, un 40% como metabolito A y un 10% o menos como metabolito B, el resto sufre reabsorción tubular. Tanto el linezolid como sus metabo-

litos son removidos por hemodiálisis por lo que, en pacientes sometidos a ese procedimiento, la droga debe administrarse después de concluido. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 5 horas. La farmacocinética del linezolid no se ve afectada por la edad, la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática leve a moderada (pero esta no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática severa).

Efectos adversos

El linezolid en tratamientos cortos es un fármaco aceptablemente tolerado. Dentro de los efectos adversos del tratamiento convencional se describen:

Digestivos: El efecto adverso más frecuente es la diarrea, esta suele deberse a la disbiosis digestiva; menos frecuentemente se ha descrito, anorexia, disgeusia y otras manifestaciones de la disbiosis como candidiasis oral e incluso colitis pseudomembranosa. También se ha observado elevación de las enzimas hepáticas y pancreáticas.

Síndrome serotoninérgico: El uso de linezolid puede traer aparejado algunas manifestaciones de hiperserotonergia sobre todo si se usa concomitantemente con otros agentes serotoninérgicos (ver interacciones farmacodinámicas). El síndrome pleno puede manifestarse como confusión, temblores, rubor, sudoración profusa, disautonomías, delirio e hiperpirexia.

Otros: cefaleas, hipertensión y convulsiones.

Disfunción mitocondrial: Si el tratamiento se prolonga más allá del mes o si se emplean dosis mayores a 1200 mg/día puede surgir disfunción mitocondrial en grado variable ya que, como el cloranfenicol, este antibiótico inhibe la síntesis proteica en estas organe-

las. La disfunción mitocondrial puede ser reversible si se suspende a tiempo el tratamiento. Esta disfunción puede causar a su vez: acidosis láctica (que cursa con náuseas y vómitos recurrentes, dolor abdominal, hiperventilación y baja reserva alcalina), mielosupresión (que se manifiesta como anemia, leucopenia, trombocitopenia o incluso pancitopenia) y neuropatías periféricas y óptica (manifestadas por parestesia, calambres, pérdida de la agudeza o del campo visual e incluso ceguera).

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del receptor: El cloranfenicol y las lincosamidas antagonizan el ingreso del linezolid a la subunidad mayor. IMAO: Por esta propiedad el linezolid puede interactuar con agentes adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, y puede generar el síndrome del queso o el síndrome serotoninérgico; por ello, bajo tratamiento con linezolid se sugiere no consumir alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina (quesos, embutidos, cerveza, vinos, pescados, soja fermentada), no usar aminas simpaticomiméticas u otros agentes vasopresores, ergolinas, agonistas dopaminérgicos, antidepresivos (cualquiera sea su tipo), tramadol, dextrometorfano, triptanes u otros agentes serotoninérgicos.

Farmacocinéticas: No son relevantes ya que el antibiótico no se metaboliza por los CYP y se excreta por secreción tubular renal; sin embargo, debe tenerse en cuenta que su empleo puede alterar la flora productora de vitamina K y aumentar el efecto de los anticoagulantes cumarínicos, y que los fármacos inductores microsomales (rifampicina, car-

bamazepina) pueden aumentar la oxidación espontánea del linezolid a metabolito B reduciendo sus niveles plasmáticos

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga, embarazo y lactancia (categoría C), hipertensión arterial no controlada, insuficiencia hepática severa, tratamiento con agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos. Deberá usarse con precaución en pacientes con arritmias, cardiopatía isquémica y vasculopatías periféricas.

Indicaciones, dosis y vía de administración

Infecciones producidas por *E faecium* resistente a la vancomicina, incluidas aquellas con bacteriemia. Neumonías hospitalarias causadas por *S aureus* (sea SAMR o no) o *S pneumoniae* sensible a la penicilina únicamente (puede asociarse a otros antibióticos si se sospecha infección mixta con un pató-

geno Gram negativo). Neumonías adquiridas en la comunidad por *S pneumoniae* sensible a la penicilina únicamente (incluyendo aquellas con bacteriemia) o por *S aureus* sensible a metilicina únicamente. Infecciones complicadas de piel y partes blandas causadas por *S aureus* (SAMR o no), *S pyogenes* y *S agalactiae* (puede también usarse asociado ante un Gram negativo concomitante y debe notarse que la utilidad de linezolid para el tratamiento del pie diabético o úlceras por decúbito no ha sido estudiada). Linezolid se emplea en el adulto y niños mayores de 12 años, en dosis 600 mg, cada 12 horas durante 10 a 14 días (hasta 28 días si la infección es causada por gérmenes resistentes a la vancomicina), administrada por vía oral o IV. La administración IV se hará por infusión lenta (entre 30 y 120 minutos). En niños a partir de la primera semana y hasta los 12 años la dosis a emplear y por el mismo tiempo que los adultos es 10 mg/kg cada 8 o 12 horas.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Cloranfenicol

El cloranfenicol o cloromicetina fue aislado del *S. venezuelae* en 1947, pero hoy día se produce por síntesis química, pues es una molécula sencilla. Es un fármaco con una estrecha relación riesgo/beneficio (muchos efectos adversos y baja eficacia clínica) por ello es de segunda elección y de empleo restringido. El cloranfenicol es una dicloro-acetamida sustituida insoluble en agua, con su esterificación se originan prodrogas con mejor disposición. Aun cuando presenta 4 estereoisómeros, sólo es activo el D(-). Un derivado similar, el tianfenicol, se absorbe mejor pero no se expende en nuestro país.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: El cloranfenicol ingresa a las bacterias por difusión facilitada y se une en forma reversible a la subunidad ribosomal 50S afectando principalmente al sitio A. Allí se comporta como un falso sus-

trato, su grupo nitro, que es hidrofóbico, se orienta hacia el fondo del sitio A, mientras que la unión amida inhibe la actividad peptidil transferasa dada por la A2451 (figura 11). La droga se asocia también con la adenina 2058 y provoca ciertas distorsiones en el dominio V de tal forma que el brazo aminoacídico del aminoacil-tRNA no se ubica bien, pero no afecta la unión codón-anticodón. Los cambios ribosomales debidos al cloranfenicol producen la detención de la síntesis proteica porque se bloquea el ingreso de los aminoacil-tRNA al sitio A, se detiene la elongación por estar inhibida la formación de las uniones peptídicas y se produce la terminación temprana de la lectura de mRNA dando proteínas incompletas. Estos cambios impiden el crecimiento bacteriano y como resultado se produce un efecto bacteriostático. Como el linezolid, el cloranfenicol inhibe también la síntesis proteica mitocondrial.

Acción antibacteriana y espectro: Es un antibiótico bacteriostático y de amplio espectro (es el más amplio después de las tetracicl-

nas). Su mayor actividad se aprecia frente a gérmenes anaerobios (incluyendo *B fragilis*) que son extremadamente sensibles, aunque también lo son *Treponema* spp, *Leptospira* spp, *Actinomyces* spp, *Mycoplasma* spp, *Rickettsia* spp, *Chlamydia* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Brucella* spp y *Listeria* spp. Su espectro incluye además a *H influenzae*, *N meningitidis*, *E coli*, *P mirabilis*, *P mallei*, *B pertussis*, *V Cholerae* y gran parte de cocos Gram positivos (aunque con CIM relativamente altas) siendo una excepción los enterococos. Puede resultar bactericida para gérmenes altamente sensibles como *N meningitidis* y algunas cepas de *H influenzae* (en estos gérmenes puede atribuírsele un efecto postantibiótico derivado de una $t_{1/2}$ para su efecto antibiótico de 6-8 horas).

Resistencia

La mayor resistencia al cloranfenicol se da en bacilos Gram negativos como *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Klebsiella* spp, *Mycobacterium* spp, *Nocardia* spp y *P aeruginosa*. Es de tipo lento, es decir, se produce por exposición sucesiva y es importante in vivo. Los mecanismos de resistencia son: Producción de enzimas inactivantes: Es el mecanismo más importante y se debe a la existencia de cloranfenicol acetil transferasas (CAT) producto de genes *cat* presentes en plásmidos de resistencia múltiple. Estas transfieren grupos acetilo desde acetil CoA al cloranfenicol y los productos (3-acetoxicloranfenicol y 1,3-diacetoxicloranfenicol) son incapaces de unirse a los ribosomas. La resistencia resultante es de alto grado y está presente en *Haemophilus* spp, *Shigella* spp, *Salmonella typhi* y algo menos en *E coli*, *S marcescens*

y *E aerogenes*. En bacilos Gram negativos la resistencia es constitutiva, salvo algunas especies, mientras que en cocos Gram positivos es inducible; la regulación de su expresión la realiza el cloranfenicol mediante atenuación de la traducción. Alteraciones en el sitio de unión en la subunidad 50S: Estas modificaciones se deben a mutaciones puntuales en las bases del rRNA 23S y disminuyen también la afinidad de macrólidos, lincosamidas y linezolid. Disminución de la permeabilidad bacteriana: Es de carácter cromosómico, se produce por cambios en la pared bacteriana que disminuye la permeabilidad del antibiótico. Este mecanismo se asocia frecuentemente con resistencia a las tetraciclinas. Mecanismos de extrusión activa: Este mecanismo, estudiado en *E coli*, está dado por la proteína *Cmr/MdfA* de resistencia múltiple que bombea también amino-glucósidos.

Farmacocinética

El cloranfenicol base se usa en forma oral y tópica pero su esterificación mejora sus características farmacocinéticas; el éster succinato es hidrosoluble para empleo inyectable y el éster palmitato tiene uso oral. El cloranfenicol base y el éster palmitato tienen buena biodisponibilidad oral (80-90%). A nivel duodenal, el palmitato es hidrolizado a su forma activa por la lipasa pancreática. El C_{max} obtenido es de mayor magnitud y con menor T_{max} que los obtenidos con la misma dosis IV del éster succinato; esta diferencia obedece a que la hidrólisis plasmática y tisular del éster succinato es más lenta e incompleta que la duodenal produciendo un retraso en el tiempo necesario para alcanzar

concentraciones séricas útiles. Debido a que la hidrólisis del succinato a nivel muscular es parcial, esta vía no es recomendable pues brinda una absorción muy incompleta. El antibiótico circula unido a proteínas plasmáticas en un 45-60%. Su Vd es de 0,9 L/kg; dada su gran liposolubilidad y bajo pm atraviesa las barreras hematotisulares mejor que otros antibióticos dando concentraciones útiles en fluidos corporales y tejidos, incluido hueso. Con meninges sanas se obtienen concentraciones en líquido cefalorraquídeo un 50% de las plasmáticas e iguales cuando hay meningitis. Pasa la placenta y se excreta por leche materna. El cloranfenicol captado por el hígado se biotransforma en metabolitos inactivos; el 90% a cloranfenicol-glucurónido vía UGT, y el 10% restante a acetil-arilaminas vía deamidadas, nitrorreductasas y NAT o a oxamatos deshalogenados vía CYP3A4, 2C y 2E1. La vía principal de excreción de la droga y sus metabolitos es el filtrado glomerular, aunque un 5-10% de los metabolitos se excretan por bilis. Usualmente, la cantidad de droga activa que se elimina por riñón no suele ser mayor al 10% de lo absorbido. Como se mencionó, el éster parenteral succinato sufre hidrólisis incompleta por lo que hasta un 30% de lo aplicado que puede eliminarse por orina sin modificaciones. La $t_{1/2}$ de eliminación de este antibiótico es de 4 horas y llega a 12 horas en pacientes con insuficiencia hepática. En insuficiencia renal la $t_{1/2}$ de eliminación no aumenta, pero se produce la acumulación de los metabolitos menores que pueden resultar tóxicos. Por hemodiálisis la eliminación de esta droga no supera el 20%. La inmadurez hepática del neonato produce un aumento notable de la $t_{1/2}$ de eliminación, ya que tiene déficit de UGT; dentro de los

2 primeros días de nacido es de 24 horas, progresivamente disminuye a 12 horas hacia el día 14 y luego se normaliza entre 1-6 meses de nacido. Durante este ajuste etario, la eliminación renal de droga activa es muy alta pudiendo aparecer en orina hasta un 80% del cloranfenicol administrado..

Efectos adversos

Hematológicos: Son los más importantes. La depresión medular se caracteriza por ser de aparición temprana incluso durante el tratamiento, reversible en el lapso de 2-3 semanas de suspendido, dosis dependiente (se ve si se consumen 4 g/día o más) y raramente fatal (incluso en algunos casos puede ser subclínica). Se inicia con reticulocitopenia, anemia, aumento de los depósitos de hierro y aumento de la sideremia por falta de utilización; luego se agrega leucopenia o trombopenia. En pacientes con insuficiencia renal este efecto es abiertamente manifiesto por falta de eritropoyetina. El mecanismo propuesto es disfunción mitocondrial con falla de la ferroquelatasa, último paso en la síntesis del hemo.

Como consecuencia, disminuye la cantidad de hemoglobina porque el hemo es inductor de la síntesis de globina. La anemia aplásica idiosincrática se caracteriza por ser de aparición tardía incluso hasta 2 meses después de terminado el tratamiento, irreversible, independiente de la dosis y habitualmente fatal (mortalidad superior al 80%). Se manifiesta por debilidad, anemia y desaparición de los reticulocitos circulantes, trastornos hemorrágicos y neutropenia; la punción-aspiración de médula ósea revela pancitopenia severa. Las causas y mecanismos no se conocen y

se especula que sea una afección genética de células madre mieloides gatillada por la droga: una teoría propone que el nitrobenzeno que compone el anillo del cloranfenicol es mielotóxico, otra que la droga depleciona-reemplaza la fenilalanina medular y algunos estudios apuntan a la presencia del marcador HLA DR2. Esta manifestación es independiente de la vía de administración ya que se observó tras aplicación conjuntival. Se ha sugerido que este cuadro es propio de países anglosajones y que el riesgo es mucho menor en la etnia hispanolatina; afirmación que es errónea pues está basada en reportes escasos y sin farmacovigilancia adecuada. Un estudio español sobre anemia aplásica general muestra que la frecuencia es similar a la de los países anglosajones. Por estos motivos, es prudente aceptar que el riesgo es el mismo aun cuando en nuestro país no haya datos adecuados. Como prevención de ambos tipos de mielotoxicidad se recomienda realizar hemogramas seriados (mínimo, tres por semana) durante el tratamiento con cloranfenicol y detenerlo si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 3000 por mm³. En pacientes con déficit de glucosa 6P deshidrogenasa se ve anemia hemolítica, ya que el cloranfenicol genera radicales libres del oxígeno en exceso.

Neurológicos: Se describen neuritis óptica caracterizada por atrofia de células ganglionares de la retina con degeneración de fibras del nervio óptico, neuropatías periféricas y lesión del VIII par con disminución de la audición. Las lesiones neuropáticas están relacionadas directamente con tiempo de exposición y las dosis recibidas (en niños con fibrosis quística que reciben tratamientos prolongados su incidencia puede llegar a ser

del 5 %) pero son independientes de la vía de aplicación (se han descrito también con el uso oftálmico) y se presupone también originadas en la disfunción mitocondrial.

Digestivos: A este nivel se describen anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea por disbacteriosis.

Síndrome gris del recién nacido: Es causado por la inmadurez propia del neonato para metabolizar cloranfenicol por las UGT (déficit hepático) y para excretarlo (déficit renal). Esto genera, si las dosis no son ajustadas convenientemente, concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco (alrededor de 70-75 mg/mL). La elevación del cloranfenicol plasmático conduce a una intoxicación multiorgánica con colapso cardiovascular. Se ve inicialmente cianosis, hipotensión, vómitos, anorexia, letargia y distensión abdominal; hacia el segundo día, flaccidez, piel de color gris ceniciento, distrés respiratorio y shock con pronóstico ominoso. Por ello, habiendo otros antibióticos disponibles, el cloranfenicol no debe usarse durante el último trimestre del embarazo, parto y primer mes de vida.

Otros efectos adversos: Al iniciar el tratamiento de la fiebre tifoidea, sífilis o brucelosis con cloranfenicol puede ocurrir síndrome de lisis bacteriana. Bajo tratamiento puede acaecer sobreinfección en piel y mucosas, y candidiasis. Los fenómenos alérgicos son infrecuentes.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del receptor: El cloranfenicol inhibe la unión de macrólidos y de lincosamidas a la subunidad ribosomal 50S y las lincosamidas inhiben la unión del cloranfenicol. A nivel de la acción antibiótica

del cloranfenicol: Concentraciones bacteriostáticas de cloranfenicol inhiben in vitro el efecto bactericida de la ampicilina sobre *H influenzae* (dado que los niveles plasmáticos de cloranfenicol obtenidos tras las dosis usuales son bactericidas para cepas susceptibles de este germen, esta interacción no es clínicamente relevante). El cloranfenicol y las tetraciclinas sólo presentan sinergismo de suma in vitro y no existen evidencias de utilidad clínica. A nivel de la flora intestinal: El cloranfenicol elimina parte de la flora desconjugante necesaria para el mantenimiento de los circuitos enterohepáticos de ciertas drogas como los anovulatorios orales; por consiguiente, la administración conjunta con cloranfenicol puede reducir la eficacia anti-conceptiva. Puede causar también un déficit de vitamina K y potenciar la acción de los anticoagulantes orales.

Farmacocinéticas: Por inhibición enzimática: El cloranfenicol puede reducir la eliminación de otros fármacos que suelen conjugarse como fenitoína (los niveles séricos del antiepiléptico pueden triplicarse al administrar cloranfenicol; si se administran conjuntamente deberán monitorearse los niveles séricos de fenitoína), clorpropamida y otros hipoglucemiantes orales (el cloranfenicol prolonga la $t_{1/2}$ de estos fármacos, reportándose casos de hipoglucemia; de utilizar conjuntamente estos fármacos se deberá controlar la glucemia y ajustar la dosis del hipoglucemiante), y los anticoagulantes orales (el cloranfenicol prolonga la $t_{1/2}$ de estos fármacos). Por inducción enzimática: El fenobarbital, la fenitoína y la rifampicina aceleran la eliminación del cloranfenicol.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al fármaco. Embarazo y lactancia. Neonatos. Insuficiencia hepática y/o renal severas. Discrasias sanguíneas. Favismo (déficit de glucosa 6P deshidrogenasa).

Indicaciones, dosis y vías de administración

La estrecha relación riesgo/beneficio más la aparición de resistencia han hecho del cloranfenicol un antibiótico de segunda elección o incluso tercera. Se indica en pacientes alérgicos a los β -lactámicos que presentan meningitis por *H Influenzae*, *S pneumoniae* o *N meningitidis* (en algunos esquemas se asocia a ceftriaxona, cuando no existe alergia). Es un antibiótico alternativo para el tratamiento de abscesos cerebrales, infecciones por anaerobios, fiebre tifoidea y salmonelosis sistémicas (generalmente, la gastroenteritis por *Salmonella* es auto limitada y no requiere tratamiento antibiótico, pero si la salmonelosis es grave o invasiva con bacteriemia, se debe usar cloranfenicol, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de resistencia). En infecciones por *Rickettsias* es aconsejable el uso del cloranfenicol cuando las tetraciclinas se encuentran contraindicadas o se requiere la administración IV. También es de alternativa a las tetraciclinas para el tratamiento de la brucelosis, la psitacosis, el linfogranuloma venéreo, la fiebre recurrente y la tularemia. En algunas infecciones oculares resulta útil por su penetración en los humores acuoso y vítreo, sea por vía tópica o sistémica. Las dosis habituales de cloranfenicol, sean por vía oral o IV (la oral es de

elección salvo que haya impedimentos), son para el adulto de 50 mg/kg/día, repartida en cuatro tomas (hasta un máximo de 4 g diarios). En meningitis la dosis debe duplicarse. En niños a partir del mes se utiliza a razón de 50-75 mg/kg/día repartidos en cuatro tomas. En neonatos o prematuros, solo si existiese una indicación precisa, la dosis de cloranfenicol, no mayor a 25 mg/kg/día, se da en una única aplicación IV y siempre con monitoreo de la concentración plasmática. El monitoreo es imprescindible en todo paciente que reciba el éster succinato parenteral y en aquellos enfermos hepáticos y renales sin importar la vía sistémica que se emplee; el objetivo es lograr niveles séricos pico-valle estables de 20-5 mg/mL (tener en cuenta que por encima de 25 mg/mL hay toxicidad

hematológica). Si el monitoreo no fuera posible, el esquema no debe superar los 2 g/día y las 2 semanas de duración, efectuando siempre los hemogramas previstos. Para uso tópico ocular los preparados (colirio, gel oftálmico) contienen cloranfenicol al 0,2 y 0,5% asociados con glucocorticoides y descongestivos; estos se reservan para procesos infecciosos conjuntivales y de la cámara anterior y se deben aplicar cada 4 a 6 horas. Para uso dérmico u ótico los preparados (lociones, pomadas, ungüentos) son al 0,5 y 1% y también asociado a corticoides y otros compuestos. Se emplean como antiinflamatorios-antisépticos, queratoplásticos y cicatrizantes a aplicar sobre la zona afectada (sin vendaje oclusivo) cada 12 horas hasta la resolución del cuadro.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Ácido fusídico

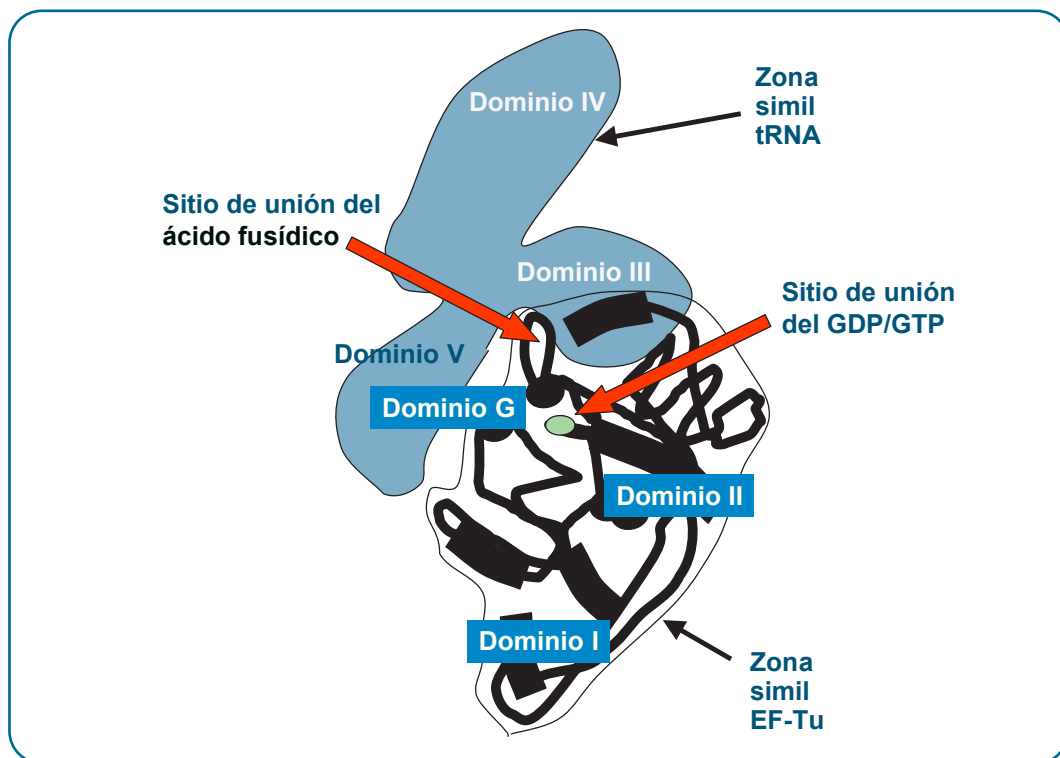
Es un antibiótico bacteriostático de estructura esteroide, anfipático con un grupo aniónico a pH fisiológico y aislado del hongo *Fusidium coccineum*.

Farmacodinamia y resistencia: La droga accede al citosol bacteriano por difusión e inhibe la translocación. En microorganismos Gram positivos la permeabilidad es alta y se concentra bien, pero en muchos Gram negativos tal fenómeno no ocurre, lo que explicaría la ineffectividad del fármaco sobre estos gérmenes. La inhibición de la translocación se produce tras la unión de la droga con el factor de elongación, EF-G unido al ribosoma; esta, no menoscaba la capacidad funcional del EF-G, pero lo traba en el conformero afín por GDP que le impide disociarse del ribosoma. La interacción, ácido fusídico-EF-G, ocurre en la punta del asa efectora del dominio catalítico, cerca del sitio de unión del GTP (figura 12), para esta interacción la Fenilalanina 90 resulta fundamental. En siste-

mas acelulares, el ácido fusídico inhibe también la translocación eucariote. El espectro del ácido fusídico es pequeño, incluye bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias (*S aureus*, *S pyogenes*, *Corynebacterium spp* y *Clostridium spp*), algunas bacterias Gram negativas (*Neisseria spp* y *Nocardia spp*) y *M tuberculosis*. Los gérmenes desarrollan rápidamente resistencia debido al polimorfismo del EF-G, han sido identificadas más de 20 mutaciones puntuales que, sin alterar la función del factor, disminuyen notablemente la afinidad de la droga; entre ellas, la mutación Leu → Phe 90 confiere resistencia de alto grado (aumento de unas 400 veces la CIM). Otro mecanismo de resistencia es la expresión bacteriana del ya mencionado antiporte AcrAB de resistencia múltiple.

Farmacocinética: Por vía oral, el ácido fusídico tiene una biodisponibilidad del 100% y no sufre metabolismo de primer paso. Los alimentos retrasan la absorción, pero no modifican la Cmax. En forma tópica se concentra en la zona y difunde lentamente a través de la

Figura 12. Estructura del EF-G mostrando el sitio de unión del ácido fusídico



piel sana, alcanzándose concentraciones muy bajas en sangre. Presenta un Vd de 0,16 L/kg y una unión proteica del 97%. Su paso a los tejidos depende de los niveles séricos y de la vascularidad de dicho tejido. Se concentra en huesos y tejidos blandos, pasa al líquido sinovial y a los humores vítreo y acuoso; el paso al tejido nervioso parece ser pobre, aunque las concentraciones obtenidas en abscesos cerebrales y meningitis pueden resultar inhibitorias. Su eliminación se efectúa por biotransformación hepática seguida de excreción biliar (en ella se han detectado siete metabolitos, de los cuales el glucuronil fusidato es el más abundante, seguido del fusídico dicarboxilato y el derivado hidroxilado). Menos del 2% de droga se elimina activa por orina

o heces. La $t_{1/2}$ de eliminación es 9 horas y aumenta en la insuficiencia hepática. A dosis mayores la farmacocinética del ácido fusídico pasa a ser no lineal.

Efectos adversos, interacciones medicamentosas y contraindicaciones: Los más frecuentes son hiperbilirrubinemia e ictericia colostática por inhibición de la excreción biliar, síntomas de intolerancia gastrointestinal (tales como epigastrálgias, náuseas, vómitos y diarrea, pueden ser mitigados si se administra la droga con las comidas) e hipersensibilidad (rash y prurito, asociados con la administración parenteral). A pesar de tener una estructura esteroidea, carece de efectos hormonales en el huésped. La administración IV puede ocasionar flebitis y

venoespasmos por ello no se emplea por esta vía. Las interacciones potencialmente útiles se refieren al sinergismo con otros antibióticos contra el *S. aureus*. El ácido fusídico está contraindicado en pacientes hipersensibles o con insuficiencia hepática severa.

Indicaciones, dosis y vías de administración:: Debido a lo reducido de su espectro, a la rápida aparición de resistencia y que debe usarse casi siempre asociado a otro an-

tibacteriano, resulta una droga de segunda elección para uso sistémico. Como puede resultar útil en infecciones de la piel (acné, folliculitis, furunculosis, celulitis), en nuestro país se expende en preparaciones tópicas (emulsión y crema) al 2% solo o asociado glucocorticoides. Estas preparaciones deben aplicarse sobre la zona afectada (sin vendaje oclusivo) cada 12 horas hasta la resolución.

Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica

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

Mupirocina

La mupirocina es un antibiótico bacteriostático de pequeño espectro, producido por *Pseudomonas fluorescens*. Exhibe actividad frente a la mayoría de las cepas de estafilococos, estreptococos sensibles o resistentes a la metilicina (en los que se comporta como bactericida) y también sobre algunas bacterias Gram negativas (*E coli*, *H influenzae*, *N meningitidis* y *N gonorrhoeae*), aunque se requieren concentraciones más elevadas. No presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos de espectro antibacteriano similar, pero puede desarrollarse resistencia a mupirocina cuando se utiliza en tratamientos prolongados. La mupirocina se une a la isoleucil-tRNA sintetasa bacteriana formando un complejo estable con esta enzima e inhibiendo la etapa de activación de este aminoácido. La falta de incorporación de Ile a sus tRNAs genera una respuesta de estringencia (respuesta bacteriana a la pobreza nutricional del medio de crecimiento)

que detiene la transcripción y la síntesis proteica. La resistencia a este antibiótico es escasa, y por su mecanismo de acción particular no es cruzada. Sin embargo, se ha descrito una de alto grado, presente en el medio hospitalario, asociada a un plásmido que codifica una isoleucil-tRNA modificada. La mupirocina se usa únicamente por vía tópica, cutánea y nasal. Por estas vías es bien tolerada habiéndose descrito como efectos adversos, la irritación local y la hipersensibilidad. Aplicada por vía cutánea se absorbe menos del 0,3% y es posible recuperar en el estrato córneo, a las 24 horas, entre el 1 y el 4% de lo administrado. Como crema o ungüento al 2% resulta sumamente útil para tratar infecciones cutáneas por *S aureus* y *S epidermidis* (aplicada 2 a 3 veces por día durante 10 días) y para erradicar el estado portador nasal de *S aureus* metilicina resistente (aplicada de la misma forma, pero por 5 a 7 días).

Estreptograminas

Las estreptograminas (que no se hallan disponibles en Argentina) son una mezcla de antibióticos obtenidos de actinomicetos. Químicamente las moléculas pertenecen a dos tipos no relacionados entre sí, las estreptograminas A (virginiamicina M1, pristinamicina IIA) son macrolactonas poliinsaturadas, mientras que las estreptograminas B (pristinamicina IA) son ciclohexadepsipéptidos. Del *Streptomyces virginiae* se obtiene la virginiamicina, usada durante años como aditivo alimentario del ganado; del *S. pristinaespiralis* se obtienen las pristinamicinas mencionadas. Estos compuestos son insolubles y bacteriostáticos por lo que fueron descartados para el uso humano. Sin embargo, en modelos animales, se demostró que, administradas conjuntamente, ambos tipos de estreptograminas resultan bactericidas sobre cocos Gram positivos multirresistentes. Este hecho reavivó el interés por estos compuestos y se prepararon derivados hidrosolubles semisintéticos de las pristinamicinas. Dos derivados superaron las pruebas clínicas de rigor, la dalfopristina (estreptogramina A, derivada de la pristinamicina IIA) y la quinupristina (estreptogramina B, derivada de pristinamicina IA). Ambos tipos actúan sobre el dominio V del rRNA 23S y se unen al asa catalítica inhibiendo la síntesis proteica. Las estreptograminas A interfieren con la unión del aminoacil-tRNA al sitio A y la formación del enlace peptídico. Las B, actúan como los macrólidos, se sitúan en el túnel peptídico y expulsan los peptidil-tRNA nacientes. La asociación dalfopristina-quinupristina en relación 70:30, se halla en venta en Estados Unidos para uso IV. Se indica para infecciones producidas por cocos productores de penicilinasas, SAMR y enterococos resis-

tentes a la vancomicina. También son sensibles a estos antibióticos *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp y *Mycoplasma* spp. Si bien está descrita la resistencia cruzada a los macrólidos, lincomicina y estreptograminas B (fenotipo MLSB), la resistencia global a estos fármacos es aún muy baja (se incluyen también enzimas inactivantes y antiportes como mecanismos de resistencia adicionales). Como las estreptograminas no se comportan como inductoras de resistencia, se espera que la acción sinérgica de ambas y su utilización bajo indicaciones precisas, sean los factores más importantes para evitar tal fenómeno. Debido a que estos fármacos se metabolizan por el CYP 3A4, actúan como inhibidores del mismo y aumentan los niveles plasmáticos de antihistamínicos, inhibidores de la proteasa, alcaloides antineoplásicos, estatinas, benzodiazepinas, bloqueantes de los canales de Ca²⁺, ciclosporina, glucocorticoides, antiarrítmicos y anticonvulsivantes. Las estreptograminas exhiben los siguientes efectos

adversos: superinfección y colitis pseudomembranosa, mialgias, hiperbilirrubinemia y trastornos en el sitio de la infusión.

Espectinomicina

La espectinomicina es un aminociclitol triccíclico básico de uso limitado, aislado a partir del *S. spectabilis* y no disponible en Argentina. La espectinomicina tiene una estructura que remeda en parte a las tetraciclinas y en parte a los aminoglucósidos, por lo tanto, se une a la subunidad menor. Sin embargo, interactúa lejos de la región de decodificación; así, en vez de ocasionar lectura errónea impide la translocación. Durante este proceso, la cabeza de la subunidad menor se mueve

porque un enclave de hélices del dominio III del rRNA 16S actúa como bisagra. La espectinomina se une a tres bases (C1066, C1192 y G1064) y al esqueleto del rRNA en la región de la cabeza, fijando tal enclave e impidiendo el movimiento ribosomal. Es un antibiótico de pequeño espectro, bacteriostático y muy poco efectivo; su acción se limita a bacterias Gram negativas aerobias, especialmente *N gonorrhoeae*. Las bacterias sensibles suelen adquirir resistencia con facilidad. El mecanismo más conocido está dado por el polimorfismo en la proteína ribosomal S5; las isoformas mutadas devuelven la flexibilidad a la cabeza. En el género *Neisseria* mutaciones puntuales del rRNA 16S (C → G1064 en *N meningitidis* y U → C1192 en *N gonorrhoeae*) impiden la unión antibiótica. En enterobacterias, la espectinomina se inactiva por adenilación (resistencia cruzada con estreptomina). Se piensa que el resto de las bacterias (sobre todo las Gram negativas) son naturalmente resistentes porque no dejan pasar el antibiótico o lo extruyen eficientemente por la proteína Cmr/MdfA. La espectinomina no se absorbe significativamente por vía bucal, administrada

por vía IM alcanza el T_{max} en 1 hora. Tiene escasa unión a proteínas (menos del 10%), su distribución es extracelular y no pasa a los fluidos corporales ni al tejido nervioso. No se metaboliza, se elimina totalmente por riñón (filtración glomerular y secreción tubular) por lo que las concentraciones en orina son muy superiores a las plasmáticas. Su t_{1/2} de eliminación es de 1,5 a 3 horas en pacientes con función renal normal (en pacientes con insuficiencia renal terminal la t_{1/2} se incrementa 10 a 15 veces). Sus efectos adversos son leves, consisten en manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos,

epigastrias y manifestaciones alérgicas como urticaria, prurito, fiebre, y vértigo. Está contraindicada ante hipersensibilidad a la droga, en el embarazo (categoría C) y la lactancia, y en niños menores de 8 años. Su única indicación es el tratamiento de la gonorrea no complicada y fehacientemente comprobada (debe descartarse la existencia de cualquier otro germen concomitante) en aquellos pacientes alérgicos a los -lactámicos, para ello se usa una dosis única de 2 a 4 g, por vía IM.

Referencias bibliográficas

1. Agmon I, Auerbach T, Baram D, et al. On peptide bond formation, translocation, nascent protein progression and the regulatory properties of ribosomes. *Eur J Biochem* 2003; 270: 2543-56.
2. Ban N, Nissen P, Hansen J, et al. Placement of protein and RNA structures into a 5 Å-resolution map of the 50S ribosomal subunit. *Nature* 1999; 400: 841-7.
Barriere JC, Berthaud N, Beyer D et al. Recent developments in streptogramin research. *Curr Pharm Des* 1998; 4: 155-80.
3. Bocchetta M, Xiong L, Mankin AS. 23S rRNA positions essential for tRNA binding in ribosomal functional sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3525-30.
4. Bohn C, Boulouc P. The *Escherichia coli* *cmlA* gene encodes the multidrug efflux pump Cmr/MdfA and is responsible for isopropyl-beta-D-thiogalacto-pyranoside exclusion and spectinomycin sensitivity. *J Bacteriol* 1998; 180: 6072-75.
5. Bories GF, Cravedi JP. Metabolism of chloramphenicol: A story of nearly 50 years. *Drug Metab Rev* 1994; 26: 767-83.
6. Carter AP, Clemons Jr. WM, Brodersen DE, et al. Functional insights from the structure of 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature* 2000; 407: 340-8.
7. Champney WS, Tober CL. Molecular investigation of the postantibiotic effects of clarithromycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1324-8.
8. Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 Suppl 2: S3-S9.
9. Clark NC, Olsvik Ø, Swenson JM, et al. Detection of a streptomycin/spectinomycin adenylyltransferase gene (*aadA*) in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 157-60.
10. Douthwaite S, Champney WS. Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 Suppl T1: 1-8.
11. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 suppl 4: iv7-15.
12. Feldman WE, Sweighaft T. Effect of ampicillin and chloramphenicol against *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 15: 240-2.
13. Fitzhugh AL. Antibiotic inhibitors of the peptidyl transferase center. 1. Clindamycin as a composite analogue of the transfer RNA fragments L-Pro-Met and the D-ribosyl ring of adenosine. *Bioorg Med Chem Lett* 1998; 8: 87-92.
14. Fourmy D, Recht MI, Blanchard SC, Puglisi JD. Structure of the A site of *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science*. 1996; 274: 1367-71.
15. Gisby J, Bryant J. Efficacy of a new cream formulation of mupirocin: Comparison with oral and topical agents in experimental skin infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 255-60.
16. Greer ND. Tigecycline (Tygacil): The first in glycylcycline class of antibiotics. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 155-61.
17. Griffey RH, Hofstadler SA, Sannes-Lowery KA, et al. Determinants of aminoglycoside-binding spe-

cificity for rRNA by using mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10129-33.

18. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 381-93.

19. Henrich B, Hopfe M, Kitzerow A, et al. The adherence-associated lipoprotein P100, encoded by an app operon structure, functions as the oligopeptide-binding domain OppA of a putative oligopeptide transport system in *Mycoplasma hominis*. *J Bacteriol* 1999; 181: 4873-8.

20. Holt DE, Andrews CM, Payne JP et al. The myelotoxicity of chloramphenicol: In vivo and in vitro studies: II: In vivo myelotoxicity in the B6C3F mouse. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 8-17.

21. Ishino T, Atarashi K, Uchiyama S et al. Interaction of ribosome recycling factor and elongation factor EF-G with *E coli* ribosomes studied by the surface plasmon resonance technique. *Genes Cells* 2000; 5: 953-63.

22. Laporte JR, Vidal X, Ballarin E, Ibanez L. Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia-the absolute risk is very low. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 181-4.

23. Laurberg M, Kristensen O, Martemyanov K, et al. A. Structure of a mutant EF-G reveals domain III and possibly the fusidic acid binding site. *J Mol Biol* 2000; 303: 593-603.

24. Levy SB, McMurry LM, Barbosa TM, et al. Nomenclature for new tetracycline resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1523-4.

25. Li W, Atkinson GC, Thakor NS, et al. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nat Commun* 2013; 4: 1477. doi: 10.1038/ncomms.2470.

26. Lovmar M, Tenson T, Ehrenberg M. Kinetics of macrolide action. The josamicin and erythromycin cases. *J Biol Chem* 2004; 279: 53506-15.

27. Martemyanov KA, Gudkov AT. Domain III of elongation factor G from *Thermus thermophilus* is essential for induction of GTP hydrolysis on the ribosome. *J Biol Chem* 2000; 275: 35820-4.

28. Menninger JR. Mechanism of inhibition of protein synthesis by macrolide and lincosamide antibiotics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6: 229-50.

29. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: Fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarization and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 218-25.

30. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 727-37.

31. Nakamatsu EH, Fujihira E, Ferreira RC, et al. Oligopeptide uptake and aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* K12. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 269: 229-33.

32. Nissen P, Thirup S, Kjeldgaard M, Nyborg J. The crystal structure of Cys-tRNA Cys -EF-Tu-GDPNP reveals general and specific features in the ternary complex and in tRNA. *Structure* 1999; 7: 143-56.

33. Ogle JM, Brodersen DE, Clemons Jr. WM, et al. Recognition of cognate transfer RNA by the 30S ribosomal subunit. *Science* 2001; 292: 897-902.

34. Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial resistance in anaerobes. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1: S110-S120.

35. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2823-30.

36. Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: Mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev* 1996; 19: 1-24.
37. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 385-98.
38. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; 125: 70-8.
39. Schlunzen F, Zarivach R, Harms J, et al. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* 2001; 413: 814-21.
40. Seral C, Michot JM, Chanteaux H, et al. Influence of P-glycoprotein inhibitors on accumulation of macrolides in J774 murine macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1047-51.
41. Serra HA. Interacciones medicamentosas metabólicas. Implicancias sobre los psicofármacos y la medicación cardiovascular. *Psicofarmacología* 2006; 5(32): 10-9.
42. Serra HA, Suarez Cordo C, Alvariñas J y col. Transportadores celulares de drogas. El viaje de los antidiabéticos orales por el organismo. *Rev Soc Arg Diabetes* 2017; 51: 137-52.
43. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:1136-45.
44. Tamura N, Konishi S, Iwaki S, et al. Complete cysteine-scanning mutagenesis and site-directed chemical modification of the Tn10-encoded metal-tetracycline/H⁺ antiporter. *J Biol Chem* 2001; 276: 20330-9.
45. Turnidge JD. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 Suppl 2: S23-S34.
46. Verdier L, Bertho G, Gharbi-Benarous J, et al. Lincomycin and clindamycin conformations. A fragment shared by macrolides, ketolides and lincosamides determined from TRNOE ribosome-bound conformations. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 1225-43.
47. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol* 1998; 139 Suppl 53: 37-40.
- Wimberly BT, Brodersen DE, Clemons Jr. WM, Morgan-Warren RJ, et al. Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nature* 2000; 407: 327-39.
48. Xiong L, Kloss P, Douthwaithe S, et al. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J Bacteriol* 2000; 182: 5325-31.
49. Xu L, Depoortere I, Vertongen P, et al. Motilin and erythromycin-A share a common binding site in the third transmembrane segment of the motilin receptor. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 879-87.
50. Young LS, Wiviott L, Wu M, et al. Azithromycin for treatment of *Mycobacterium avium*-intracellular complex infection in patients with AIDS. *Lancet* 1991; 338: 1107-9.
51. Yusupov MM, Yusupova GZ, Baucom A, et al. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution. *Science* 2001; 292: 883-96. fidelity for rRNA by using mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10129-33.

Antibióticos antifólicos

Héctor A. Serra

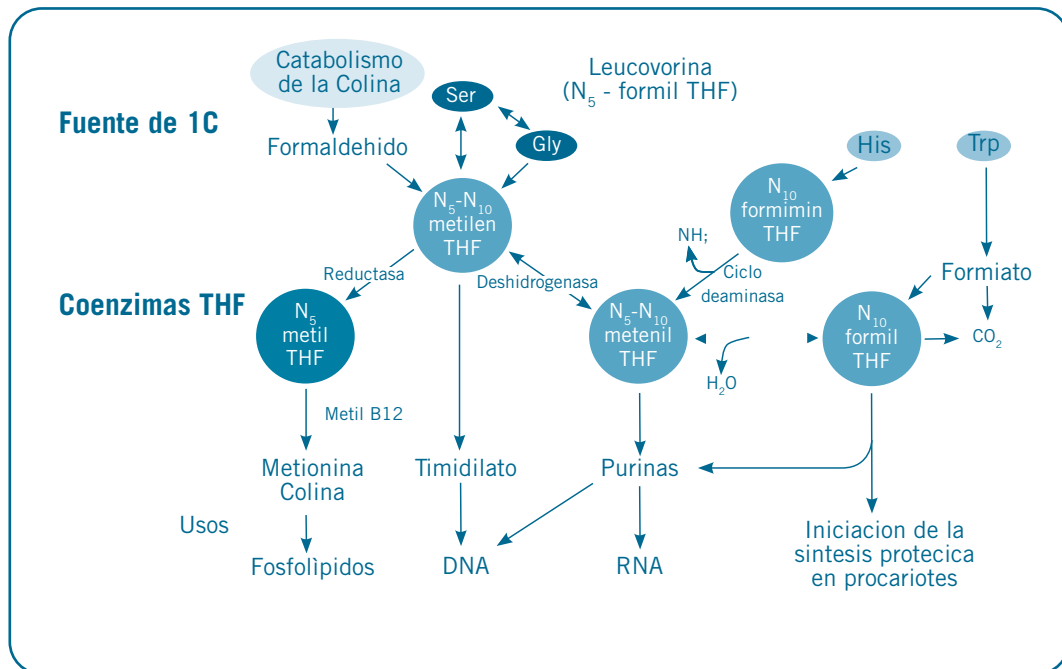
Introducción

Las drogas que inhiben alguna de las etapas de vía del tetrahidrofolato (THF) se denominan antifólicos o antifolatos (aunque este término se aplica mal y únicamente a los inhibidores de la enzima dihidrofolato reductasa o DHF reductasa). La rápida reproducción de los organismos requiere la continuidad de procesos críticos tales como la duplicación del DNA o la síntesis de RNA y proteínas. Tal necesidad obliga a la producción masiva de sus precursores. En el centro de esta producción se halla el THF que es el transportador-dador-aceptor de compuestos de un carbono, genéricamente conocidos como coenzimas THF. Para satisfacer la demanda de coenzimas THF, los organismos exhiben rutas metabólicas identificadas como la vía del THF. Debido a su universalidad, esta vía ofrece blancos terapéuticos contra todo tipo de patógenos, desde bacterias a parásitos y hongos. El THF está formado por tres sustancias unidas covalentemente, una pterina que

puede oxidarse y reducirse, un ácido *p-amino-benzoico* o *PABA* y un *glutamato*. Los nitrógenos 5 (de la pterina) y 10 (de la unión pterina-PABA), son los lugares que habitualmente ocupa el carbono a ser transportado. En la figura 1 se muestran las coenzimas THF y un esbozo sobre su papel. Salvo el N5 metil THF, que debe ser removido por un proceso dependiente de la vitamina B12, todas las coenzimas THF son interconvertibles.

El THF se origina siempre por reducción del DHF, reacción que corre a cargo de la mencionada reductasa; pero la obtención de DHF varía según los organismos. Los procariones, plantas y protozoarios lo sintetizan. Los animales superiores lo toman de varios alimentos como folatos (una vitamina del grupo B), mientras que algunos parásitos y bacterias exhiben también *vías de rescate* o de captación de precursores desde el medio extracelular. La síntesis *de novo* (figura 2) consiste en producir la pterina a partir del GTP y el PABA desde la eritrosa 4P, y unirlos mediante la enzima dihidropteroato sintasa

Figura 1. Las distintas coenzimas THF, origen de los átomos de C y su empleo.



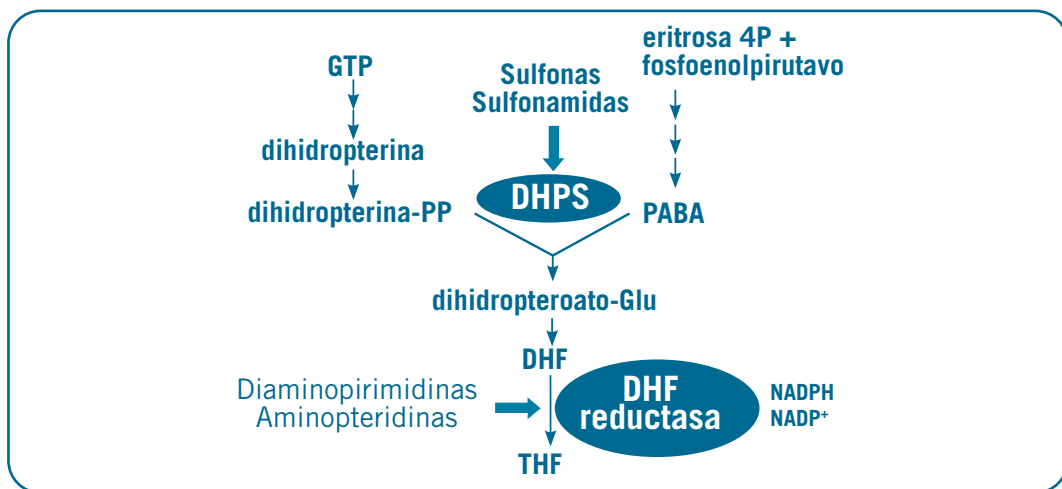
(DHPS); en un paso posterior el dihidrop-
teratoato se condensa con Glu para generar
DHF. La DHPS resulta el sitio de acción de
sulfonamidas y sulfonas, antagonistas PABA;
como los seres humanos carecen de esta vía,
su inhibición resulta muy selectiva contra pa-
tógenos microbianos. La incorporación en el
hombre y animales superiores es directa, el
folato de la dieta es reducido sucesivamente
a DHF y THF por la propia DHF reductasa,
usando NADPH como cofactor. El género
Leishmania tampoco puede sintetizar DHF,
así que toma folato del medio en el que se
desarrolla. Las vías de rescate captan PABA
o PABA-Glu que pueden ser usados por los
gérmenes para la síntesis de novo, incluso
aún si está inhibida la DHPS; en *E coli*, por
ejemplo, el operón *abg* codifica enzimas y
permeasas necesarias para degradar folatos

extracelulares e incorporar sus precursores.

Luego de formado, el THF se carga con un carbono proveniente de ciertos aminoácidos o la colina para dar las distintas coenzimas THF, que son enviadas a cada reacción particular que las requiera. Una vez que la transferencia del carbono tuvo lugar, el THF se oxida y queda bajo la forma DHF libre que vuelve a ser utilizado, previa reducción, por la DHF reductasa.

El doble papel de la DHF reductasa, tanto en la vía sintética como en la recuperación tras el uso de los derivados del THF, pone a la enzima en un punto relevante de la quimioterapia en general. La DHF reductasa resulta inhibida por las diaminopirimidinas (trimetoprima, pirimetamina) y por las aminopteridinas (metotrexate, trimetrexate), antagonistas THF. *In vitro*, las últimas inhiben las reduc-

Figura 2. Síntesis de novo del THF (abreviada) con el sitio de acción de los antifólicos.



tasas de cualquier origen; pero, en sistemas celulares son selectivas debido a que solo penetran en células eucariotes mediante el SLC19A, el mismo transportador que los folatos. La inhibición de las diaminopirimidinas aumenta el efecto de las sulfonamidas sobre la vía del THF y por otro lado, en eucariotes superiores, la inhibición selectiva de las aminopterinas, permite su uso como inmunosupresores o antineoplásicos.

Sulfas y sulfonas

Si bien la era moderna en la quimioterapia empieza con la introducción del salvarsán por Ehrlich en 1910, su despegue se produce con el descubrimiento del valor terapéutico de la sulfacrisoidina o Prontosil, un colorante azoico sintético por Domagk en 1935. La sulfacrisoidina significó una revolución no sólo por la aparición de nuevos quimioterápicos, sino por el desarrollo de nuevas concepciones y recursos que cambiaron a partir de ese momento y para siem-

pre la farmacología toda. Los ingleses Colebrook, Kenny y Buttle en 1936, fueron los primeros en usar el compuesto para tratar exitosamente la sepsis puerperal y las meningococcias, y Fournau en 1940 demostró que la actividad antibacteriana no se debía a la sulfacrisoidina sino a la sulfanilamida, su metabolito liberado in vivo por ruptura del doble enlace azoico. Según Woods y Fildes, la sulfanilamida, lejos de actuar como tóxico citoplasmático, se comportaba como antimetabolito, desplazando al PABA en la síntesis de THF. Así, los conocimientos bioquímicos sobre la vía del THF condujeron la síntesis racional de nuevos antagonistas de la vía; más sulfonamidas (de 1942 en adelante), el ácido paraaminosalicílico o PAS (en 1946) y la pirimetamina (en 1951). A pesar de ser las primeras drogas que han salvado miles de vidas, la utilidad de las sulfonamidas (sulfamidas o sulfas) como antibióticos mermó sustancialmente con la aparición de la penicilina y otras sustancias más seguras. Sólo la introducción de la trimetoprima en

los 70, reavivó levemente el interés en el grupo, pues la asociación a dosis fija, trimetoprima-sulfametoxazol o cotrimoxazol, resulta eficaz y económica para resolver ciertas infecciones. El amplio uso de las sulfas durante el siglo XX acumuló gran cantidad de información sobre sus efectos colaterales, hecho que desembocó en el desarrollo de una serie de derivados con otras propiedades farmacológicas, como las tiazidas, ciertos antiepilépticos y las sulfonilureas.

De más de 6000 moléculas producidas sólo una docena de sulfamidas ha sobrevivido al uso clínico. Una clasificación útil tiene en cuenta su vía de aplicación y duración de acción pues permite definir el intervalo entre dosis; siguiéndola se tienen (el asterisco indica que se hallan disponibles en nuestro país):

Sistémicas:

- De acción corta (~ 6 horas): Sulfadiazina (*), sulfisoxazol.
- De acción intermedia (~ 12 horas): Sulfametoxazol (*, únicamente con trimetoprima).
- De acción larga (~ 24 horas) o más: Sulfadoxina. Tópicas:
- De uso en piel: Sulfacetamida sódica (*), sulfatiazol (*), sulfadiazina argéntica (*).
- De uso en el tubo digestivo: Sulfasalazina (*), ftalil sulfatiazol (*).

La única sulfona disponible es la dapsona, y aunque se conocía desde 1908, recién luego de 1937 fue considerada terapéuticamente útil; hoy se la emplea para el tratamiento de la lepra y algunas parasitosis. En cambio, el PAS es un antituberculoso de segunda línea que ya no se usa.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Las sulfonamidas, las sulfonas y el PAS son análogos estructurales del PABA. Todos estos compuestos son ácidos débiles, de bajo p_m y liposolubles por lo que difunden pasivamente al interior microbiano. Una vez allí, interaccionan con la DHPS (figura 2) y se comportan como un falso sustrato, formando un producto droga-pterina incapaz de continuar la síntesis de DHF, ya que tal intermediario no es sustrato de la reacción siguiente; como resultado, la síntesis de novo se detiene. Para inhibir la DHPS, cualquiera de estos fármacos debe presentar un grupo amino libre en posición para respecto a un grupo ácido isótero, que simulan el N4 y el carboxilato del PABA (figura 3). En las sulfonamidas el isótero es un sulfamilo y en las sulfonas, un sulfobenceno. El sulfamilo posee a su vez otro grupo amino disociable o N1 (el R de la figura 3) cuyo pK_a resulta fundamental para la acción antibacteriana. N1 suele sustituirse con heterociclos lo cual aumenta la efectividad germicida. De todas las sulfonamidas, la sulfanilamida es la que menos actividad tiene debido a que no presenta ningún sustituyente en N1, mientras que el sulfametoxazol presenta una actividad 50 veces mayor. El sustituyente N1 reduce el pK_a de la sulfonamida (por lo que a pH intracelular puede disociarse más) y favorece el ataque sobre la pterina.

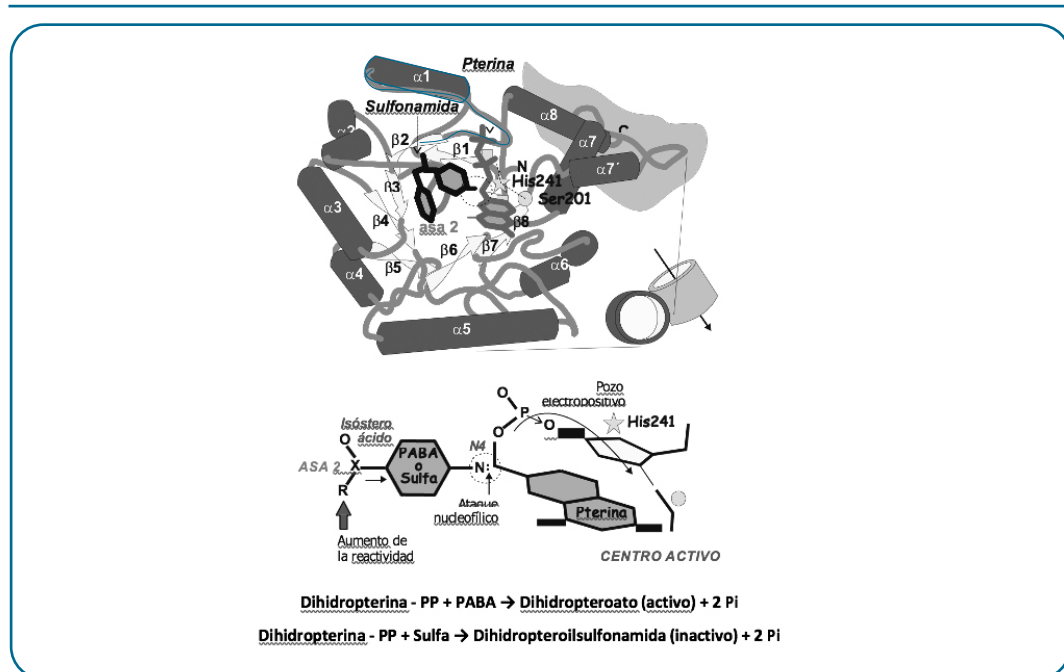
Acción antibacteriana y espectro: Las sulfonamidas y la dapsona resultan drogas bacteriostáticas. Como la sangre, el pus y los productos de descomposición de tejidos contienen purinas y pirimidinas que pueden ser utilizadas por los gérmenes; al no necesitar sintetizar bases, disminuyen los requerimien-

tos de THF y, en consecuencia, disminuye la eficacia. No obstante, en presencia de estas drogas, el crecimiento bacteriano se retarda (bacteriostasis) porque, para el inicio de la síntesis proteica procariote, se requiere N10 formil THF. A fin de evitar lo señalado y mejorar el perfil terapéutico, estos quimioterápicos se usan siempre en asociación.

El espectro de las sulfonamidas abarca

bacterias, clamidias y protozoarios y su efectividad y espectro aumentan un poco si se usan conjuntamente con diaminopirimidinas (trimetoprima o pirimetamina); este comprende: Bacterias Gram positivas aerobias: Son susceptibles, *S pyogenes*, *S pneumoniae*, *S viridans* y *B anthracis*; mientras que los estafilococos y enterococos son resistentes. Bacterias Gram negativas aerobias y anaerobias

Figura 3. Mecanismo de acción de sulfas y sulfonas. Arriba se muestra un monómero de DHPS (la estructura dimérica completa se representa a la derecha abajo), este presenta una estructura en barril debido a la disposición de sus 8 hojas plegadas β (en amarillo) que dejan un túnel central (toda hoja es seguida por un α -hélice que la reviste, en rojo). El centro activo, mostrado debajo, se halla cercano al extremo C terminal, pero el asa entre la hoja $\beta 2$ y la hélice $\alpha 2$ (en verde) es fundamental para presentar las drogas al mismo, ya que mutaciones en su secuencia reduce la afinidad por las mismas (ver resistencia); el PABA como no tiene anillos adicionales no requiere del asa 2. La fijación del PABA o sus antagonistas al centro activo induce un ataque hacia la pterina que forma un enlace covalente; esta reacción es favorecida por la ruptura del enlace fosfopterina creada por la His 241 y la Ser 201. Debajo se muestran las reacciones posibles, la natural y la obtenida tras la competencia del quimioterápico.



de cepas resistentes es cada vez mayor y, en ciertos ámbitos, es un serio problema. *H influenzae* es susceptible, incluso aquellas cepas resistentes a ampicilina. *Neisseria* y *Shigella spp* otrora muy susceptibles, hoy en algunos países, la prevalencia de resistencia es muy alta. Bacterias anaerobias: Son susceptibles *C tetani*, *C perfringens*, *A israelii* y *Nocardia spp*; en cambio son resistentes, *C difficile* y *Bacteroides spp* (para este los resultados son contradictorios, dependiendo de las técnicas de estudio). Otros microorganismos: *Chlamydia spp* es susceptible, excepto *C psittaci*. Protozoarios: Son susceptibles los parásitos del phylum *Apicomplexa*, *T gondii* y *Plasmodium spp*, aunque entre éstos existen cepas resistentes. Hongos: *P jiroveci* es susceptible.

El espectro de la dapsona abarca micobacterias, sobre todo *M leprae* (droga de elección para su tratamiento antibiótico junto con la rifampicina) y parásitos del phylum *Apicomplexa* junto a diaminopirimidinas.

Resistencia

La resistencia a las sulfonamidas es un fenómeno común y de elevada frecuencia tanto en procariotes como en eucariotes, más aún si se utilizan como único fármaco. Ya se describió que los detritos orgánicos reducen la

efectividad de estos fármacos por presentar compuestos que pueden ser usados por las bacterias en crecimiento. Además, la presencia de PABA en el medio de desarrollo antagoniza con alta eficacia la acción de las sulfas, pues este ácido es 1600 veces más afín que las segundas por su blanco. Debe recordarse que *Leishmania spp* no sintetiza *de novo* THF, por consiguiente, es naturalmente resistente. Los mecanismos de resistencia a las sulfonamidas determinan resistencia cruzada con las sulfonas y se observan en todos los patógenos expuestos. Ellos son:

Polimorfismo en las DHPS: Las distintas variantes que exhiben los organismos permiten el desarrollo de resistencia natural a las sulfonamidas, ya que desaparece la población sensible y prolifera el organismo resistente. Las DHPS bacterianas de las cepas resistentes presentan frecuentemente mutaciones en el asa 2 y en otros residuos de unión a las sulfas. El asa 2 es una zona que participa en la presentación de las drogas antagonistas al centro activo de la enzima (figura 3). El PABA no requiere del asa 2; como consecuencia, la afinidad de las DHPS mutadas por las sulfonamidas cambia, sin variar la del PABA (es decir, las drogas casi no se unen, mientras que el PABA sí). Las DHPS de hongos y parásitos resistentes, presentan mutaciones en posiciones equivalentes.

Amplificación: Se ha descrito en bacterias Gram negativas los genes *sul* extracromosómicos, capaces de recombinarse, integrarse y moverse por plásmidos entre estas bacterias. Los genes *sul1* y *sul2* codifican DHPS menos afines por sulfonamidas. Esta forma de resistencia adquirida se expresa por sobreproducción enzimática pues las bacterias cuentan con más genes para un mismo tipo enzimático.

Rescate: Si bien las bacterias, salvo excepciones (como *Lactobacillus casei*), carecen de transportes para incorporar folatos y su DHF reductasa no puede transformarlos en DHF, sí están capacitadas para captar sus precursores. Ya se mencionó el operón *abg* en *E coli*; este consta de cuatro genes *abgR*, *abgA*, *abgB* y *abgT* que codifican respectivamente, un regulador, dos aminoacilhidrolasas y una permeasa. Las hidrolasas son secretadas al medio y degradan el folato a PABA, PABA-Glu, pterinas o pteratoos; los dos primeros son captados fácilmente por AbgT, mientras que los dos últimos quedan como productos remanentes en el medio extracelular. Usualmente las coenzimas THF inhiben la expresión del operón; sin embargo, mutaciones en la región anterior de *abgA* (que probablemente involucran la región promotora del operón) producen la expresión masiva del *abg*, el incremento del rescate y resistencia a las sulfonamidas.

Farmacocinetica

Las sulfonamidas se administran por las vías tópica y oral. Las tópicas se absorben muy poco o la dosis empleada es demasiado baja como para exhibir efectos generales. Dentro de las sulfas sistémicas, la sulfasalazina y el ftalilsulfatiazol son prodrogas que por vía oral casi no se absorben; la primera libera su metabolito activo, sulfapiridina, por ruptura del enlace diazoico, mientras que el ftalilsulfatiazol se hidroliza muy lentamente a sulfatiazol. En cambio, las drogas activas, el sulfametoxazol y la sulfadiazina se absorben en grado variable con Tmax que oscilan entre 2 y 6 horas. En general, se distribuyen bien el agua corporal con Vd entre 0,15 y 0,5 L/kg. Pasan parcialmente la barrera he-

matoencefálica (se ven concentraciones en líquido cefalorraquídeo un 50% de las plasmáticas) y a través de la placenta (se ven concentraciones en sangre fetal un 70% de las maternas). El porcentaje de unión proteica es variable, siendo la albúmina su transportador. Las sulfonamidas se eliminan por biotransformación hepática y por excreción renal. El metabolismo hepático comprende, la conjugación con acetato (vía principal) y la oxidación microsomal vía CYP2C9 seguida de conjugación con ácido glucurónico. El N4-acetilderivado se forma por acción de la N-acetiltransferasa (NAT); este metabolito es inactivo y para varias de estas drogas, es menos hidrosoluble que la sulfonamida madre. El porcentaje producido depende de la sulfamida empleada y del fenotipo acetilador (a partir de la sulfadiazina o de las de acción prolongada, el acetilador rápido forma un 10-15%, a partir del sulfametoxazol y sulfatiazol un 25-30%, y a partir de la sulfapiridina puede formar hasta un 50%). Una proporción menor se oxida en el anillo bencénico, en el heterociclo acompañante y en el N4. Este último sitio es relevante porque el acetilador lento deja mayor proporción de droga para que se oxide en N4; la hidroxilamina y la nitrosamina derivadas son hepatotóxicas y antigénicas. Las sulfonamidas y sus metabolitos se filtran y sufren secreción tubular vía SLC22A8 (OAT3), concentrándose en orina unas 10 veces respecto al plasma. El porcentaje excretado es mayor si el pH urinario es alcalino, pues como las sulfonamidas son ácidos, se reduce la reabsorción tubular y aumenta la solubilidad de las sustancias; pero recordar que algunos de los metabolitos N4-acetilados son menos solubles; por lo tanto, la deshidratación, la acidificación y el empleo de ciertas sulfas puede causar

precipitación tubular. Las $t_{1/2}$ de eliminación oscilan entre 3 y 12 horas. Las $t_{1/2}$ de eliminación de todas las sulfonamidas se prolongan tanto en la insuficiencia renal como en la hepática, debiendo disminuirse las dosis en ambas circunstancias. Ambas sulfonamidas sistémicas presentes en Argentina son hemodializables. La dapsona sigue una farmacocinética similar a la de las sulfonamidas, aunque la absorción y la eliminación son más lentas. Se metaboliza también por las NAT y el CYP2C9 formando, monoacetildapsona y N- hidroxildapsona respectivamente. Del total administrado, un 10 - 20% se excreta inmodificado por orina, un 30% como N-acetilderivados y el 50 - 60% restante como conjugados glucurónidos o sulfátidos. La tabla 1 muestra algunas características farmacocinéticas de estas drogas.

Efectos adversos

Digestivos: A nivel del tubo todos los antagonistas PABA producen anorexia, náuseas y vómitos (frecuencia 1-3%), y en menor me-

dida diarrea. Sobre el hígado, sulfonamidas y sulfonas pueden producir dos tipos de lesiones de pronóstico muy diferente:

- Colestasis intrahepática alérgica y pronóstico benigno, que puede o no acompañarse de otras manifestaciones de hipersensibilidad como rash, eosinofilia y fiebre.
- Necrosis hepatocelular idiosincrática y de pronóstico severo, pues puede evolucionar hacia la atrofia amarilla aguda y muerte (si no se efectúa trasplante hepático). Generalmente, aunque no siempre, aparece durante la primera semana de tratamiento. El mecanismo sería la producción de metabolitos oxidados reactivos como hidroxilaminas y N4 nitrosoderivados (y aquí cobra importancia el metabolismo de las sulfonamidas por las NAT del mismo modo que ocurre con la isoniazida, ya que el fenotipo acetilador lento favorece su formación). Los metabolitos pueden dañar per se a los hepatocitos (mecanismo metabólico) y a la vez, los nitrosoderivados son haptenos que transforman las proteínas hepáticas en inmunógenos potentes (me-

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de sulfonamidas orales disponibles en Argentina y dapsona.

Droga	(%) Bd	tmax (h)	Cmax (mg/L)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t½ (h)	Droga activa en orina (%)*
Sulfametoxazol	80-90	4	80-100	0,35	85	4-8	70
Sulfadiazina	70-100	3-6	ND	ND	55	13	60-70
Sulfasalazina**	10-15	---	---	---	---	10	5
Sulfapiridina	20-30	3-5	< 5	0,5	99	5-15	50
Ftalilsulfatiazol**	< 10	> 4	---	---	---	---	< 5
	> 70	1	15	0,15	22	3-6	60
Sulfatiazol							
Dapsona	> 90	1-3	1,5-1,8	1	50	27	10-20

Referencias: *la excreción aumenta con la alcalinización. **estas drogas se degradan en la pared intestinal al metabolito activo que figura debajo, además se eliminan en parte por vía fecal. ND dato no disponible.

nismo alérgico). Además, como estas sustancias altamente reactivas consumen glutatión reducido, generan un círculo vicioso que deja a las células sin mecanismos antioxidantes. En conjunto, la incidencia de estos dos tipos de toxicidad hepática no llega al 0,1%, pero debido a la gravedad del segundo cuadro es importante controlar la función hepática antes y durante el tratamiento con sulfonamidas, y es muy aconsejable no asociarlas con otras sustancias hepatotóxicas.

Hipersensibilidad: Se observa en más del 1% de los pacientes. Pueden variar entre reacciones banales como urticaria hasta reacciones graves como la enfermedad del suero, el síndrome de Stevens-Johnson o la dermatitis exfoliativa. La fiebre por sulfonamidas y sulfonas no es rara y debe descartarse de la producida por la infección a tratar. Estas reacciones se explicarían por la formación de los N4 nitrosoderivados hapténicos mencionados o la incapacidad de neutralizarlos. Por ejemplo, los pacientes con SIDA exhiben una frecuencia inusualmente alta de fenómenos hepáticos y alérgicos serios (se estima entre el 40 y el 80% de los casos tratados con cotrimoxazol), esto se debería a la gran depleción de glutatión reducido que sufren.

Hematológicos: Las sulfonamidas y sulfonas pueden producir a nivel hemático tres efectos adversos diferentes:

- Metahemoglobinemia y anemia hemolítica. En pacientes con déficit de glucosa 6P deshidrogenasa (favismo).
- Agranulocitosis. Más frecuente con sulfadiazina y dapsona, pero también se observa con otras sulfonamidas.
- Anemia aplásica y panmielocitopenia. La anemia es un cuadro grave, letal y de corte idiosincrático; es mucho menos frecuente que la inducida por cloranfenicol. La panmie-

locitopenia puede observarse en pacientes con baja reserva medular y suele ser reversible. Estas manifestaciones se acentúan si las sulfas se administran sin cobertura de folatos por lo que se cree que se deberían a un déficit secundario de esta vitamina.

Renales: La reacción adversa más frecuentemente observada con el uso de sulfamidas es la cristaluria por precipitación de droga (las más insolubles son la sulfadiazina y la sulfapiridina) o sus metabolitos acetilados más insolubles aún. Se previene con la ingesta de abundante cantidad de agua, medida que debe aconsejarse a todo paciente a quien se le prescribe una sulfonamida (excepto si la sobrehidratación se halla contraindicada). Otra reacción renal, aunque muy rara, es la necrosis tubular aguda por toxicidad directa. Las sulfonamidas pueden también colorear la orina.

Neurológicos: La dapsona puede producir cefaleas, alteraciones psicóticas, depresión y neuropatía periférica. Esta es sobre todo a predominio motor e incluso puede ser seguida de atrofia muscular.

Toxicidad fetal y neonatal: Las sulfas pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a proteínas y causar kernicterus en el neonato (especialmente en prematuros). Por este motivo se consideran drogas de alto riesgo neonatal y deben evitarse al final del embarazo y durante el primer año de vida. En animales son teratógenas tal vez por generar déficit de folatos, pero no existen evidencias en el ser humano.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del efecto quimioterápico: Las diaminopirimidinas, los macrólidos y las polimixinas potencian los efectos antibióticos de estas drogas. La procaina puede disminuir su efecto, al liberar

por hidrólisis PABA. Las sulfonamidas pueden inhibir el efecto de los antibióticos bactericidas, excepto las penicilinas. A nivel del huésped: puede aumentar la hepatotoxicidad ante el uso concomitante de isoniazida, alcohol, rifamicinas y otros inductores. Las sulfas pueden aumentar del efecto de los diuréticos y agentes uricosúricos y la mielotoxicidad por dipirona o cloranfenicol.

Farmacocinéticas: A nivel de la absorción: El carbón activado reduce la absorción de las sulfas. A nivel de la unión proteica: Fármacos que desplazan a las sulfonamidas: AINEs ácidos y uricosúricos. *Fármacos desplazados por sulfonamidas:* Anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, fenitoína, barbitúricos y metotrexate; los cuales aumentan su toxicidad. *A nivel del metabolismo de drogas:* Las sulfonamidas pueden inhibir el CYP2C9 que metaboliza las sulfonilureas, parte de la warfarina y la fenitoína; aumentando la toxicidad de estas, más aún porque son fármacos de estrecho margen terapéutico. A pesar que las sulfas en uso son poco inhibitoras deberá tenerse en cuenta que este fenómeno se suma al desplazamiento proteico mencionado. *A nivel de la excreción renal:* El ácido ascórbico favorecen la cristaluria al disminuir el pH urinario. El PAS puede competir con la excreción renal de AINEs ácidos, metotrexato, diuréticos y β -lactámicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sulfas. Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severas. Embarazo (categoría C), lactancia y neonatos. Pacientes con déficit de glucosa 6P deshidrogenasa. Discrasias sanguíneas. La dapsona está contraindicada en pacientes con

porfiria o con trastornos psicóticos.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Como en otros capítulos, los esquemas posológicos son solo orientativos y no reemplazan criterios terapéuticos establecidos. Las sulfas comercializadas en Argentina para uso sistémico son, la sulfadiazina y el sulfametoxazol como cotrimoxazol. La sulfadiazina se usa en la **profilaxis y tratamiento de las meningococcias, y como tratamiento de la toxoplasmosis y la nocardiosis**. La dosis a emplear en adultos y niños mayores de 12 años es 0,5-2 g cada 6 horas según respuesta, durante 7 a 10 días. En niños a partir del año, la dosis es 0,15 g/kg/día fraccionada en 4 tomas y durante el mismo período. Las indicaciones y dosis del cotrimoxazol se analizan más adelante. Dentro de las sulfas de uso local se usan: El ftalilsulfatiazol para tratar **diarreas infecciosas inespecíficas** o para lograr **antisepsia intestinal**; a razón de 500 mg cada 4 horas hasta cumplir los criterios terapéuticos. La sulfacetamida sódica en crema al 10% o el sulfatiazol en polvo para tratar **infecciones dérmicas (piodermatitis, acné, forunculosis y foliculitis)**; a aplicar cada 6 u 8 horas sobre la zona afectada cubriendo o no según necesidad hasta curar la afección. La sulfadiazina argéntica en crema al 1% asociada o sola en aerosol al 1% como **cicatrizante y antiescaras**; a aplicar como las anteriores. El sulfatiazol en solución al 3% asociada a otros compuestos para el **tratamiento local de la otitis media aguda**; a aplicar 3 o 4 gotas cada 2 a 3 horas hasta aliviar los síntomas. Finalmente, la sulfasalazina se usa por vía oral en la **colitis ulcerosa**, pero fundamentalmente por las propiedades

antiinflamatorias del ácido 5- aminosalicílico, liberado localmente. Las dosis a emplear son para adultos y niños mayores de 12 años, dosis de ataque, 1 g cada 6 u 8 horas y dosis profiláctica, 500 mg cada 6 horas, y para niños a partir del año, dosis de ataque, 40 - 60 mg/kg/día cada 6 u 8 horas y dosis profiláctica, 30 mg/kg/día cada 6 horas.

La dapsona está indicada en **todos los tipos de lepra**, recomendándose una dosis de 100 mg/día, asociada con rifampicina para disminuir la incidencia de resistencia. En la lepra lepromatosa y en la borderline se asocia, además, con clofazimina. El tratamiento debe continuar hasta negativizar la baciloscopia y no debe ser menor de dos años para la lepra lepromatosa y la lepra borderline y de seis meses en las otras formas de la enfermedad. Este fármaco puede usarse además en: la **quimioprofilaxis de la malaria** (las dosis son similares) asociada con pirimetamina y cloroquina; en el quimioprofilaxis y tratamiento de la neumocistosis asociada a trimetoprima, y en el **tratamiento de la artritis reumatoidea y de la dermatitis herpetiforme**, como monoterapia.

Diaminopirimidinas y cotrimoxazol

Dentro de los inhibidores competitivos de la DHF reductasa de los patógenos se hallan las diaminopirimidinas, trimetoprima y pirimetamina, bases débiles muy liposolubles de bajo pm. La trimetoprima se utiliza como antibacteriano desde 1962 pero 6 años después fue descripta su capacidad sinérgica *in vitro* con las sulfonamidas, razón por la cual fueron probadas y comercializadas varias en asociación a dosis fijas con trimetoprima. Como en décadas posteriores el sinergismo de estas asociaciones fue cuestionado, la

única que se comercializa en la actualidad es el **cotrimoxazol** (trimetoprima más sulfametoxazol en relación 1:5). Otros derivados más recientes de la trimetoprima, como la tetroxoprima, no aportan cambios sustanciales. La pirimetamina se usa como antiprotozario ya que se describe como más afín por la DHF reductasa de los mismos y se expende fuera de la Argentina asociada a sufadoxina o a sulfapiridina en proporción 1:20. La cloroguanida es una biguanida, que resulta inhibidora de la DHF reductasa de *P falciparum* a través de su metabolito activo, el cicloguanil, un análogo de la pirimetamina; este fármaco, tampoco disponible en nuestro país, potencia las acciones de otro antipalúdico la atovacuona.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Estas drogas son inhibidores competitivos de la DHF reductasa. Se concentran bien en el interior de los microorganismos por su naturaleza química y no necesitan mecanismos de transporte específicos. Las diaminopirimidinas presentan cierta selectividad para las DHFR según su origen: La trimetoprima es un inhibidor predominante de las DHF reductasas bacterianas (la CI50 de trimetoprima para *E coli* es 5 nM, mientras que para *Plasmodium berghei* es 70 nM y para el ser humano es 260 mM). La pirimetamina y el cicloguanil son inhibidores más selectivos hacia las DHF reductasas protozoarias (la CI50 de pirimetamina para *P berghei* es 0,5 nM, mientras que para *E coli* es 250 nM y para el hombre es 700 nM). Debe señalarse que esta selectividad indica solamente una diferencia de potencia; esto implica que, a concentraciones más altas, las diaminopirimidinas pueden desencadenar

cuadros carenciales de folatos en el huésped como consecuencia de la inhibición de la enzima humana. La unión de estas drogas a la enzima (figura 4) impide competitivamente la reducción de DHF. Se supone que lo hacen uniéndose al Asp27 catalítico, pero no pueden hacerlo si un Glu sustituye al Asp; por el contrario, el Glu puede reemplazar al Asp en el mecanismo catalítico. Debido a que casi todos los procesos que consumen coenzimas THF producen DHF por oxidación, la incapacidad para volver a reducirlo detiene los procesos celulares y el crecimiento.

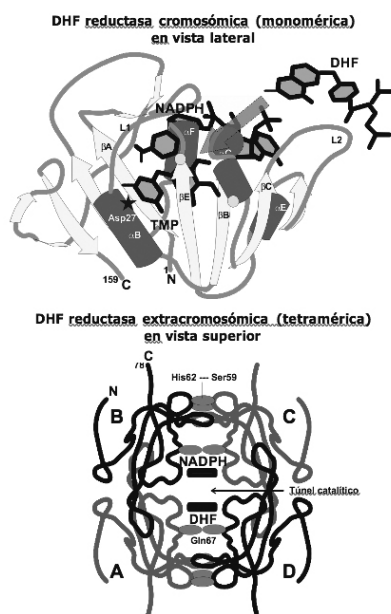
Acción antibacteriana y espectro: Las diaminopiridinas tienen efecto antibacteriano propio, pero se las utiliza asociadas a sulfas. Esto determina una potenciación que se observa sobre todo *in vitro* por aumento del espectro y de la capacidad bactericida sobre ciertos gérmenes (pues por separado son bacteriostáticas) y se logra mejor si la relación diaminopirimidina: sulfa es 1:20. La potenciación es difícil de explicar; si bien las sulfas pueden reducir la formación de DHF y, por ende, reducir los requerimientos de la diaminopirimidina, esto justificaría solo el sinergismo de suma. Se cree que la potenciación podría deberse a que la DHF reductasa es la vía final común tanto de la síntesis de novo como de las vías de rescate, exacerbadas por la inhibición de la DHPS; por lo que el DHF, aún en exceso, no podrá ser empleado y queda atrapado en una masa improductiva que menoscaba la actividad bacteriana, no obstante, y contra este argumento, se afirma que el atrapamiento puede lograrse también con dosis altas de trimetoprima sola. El espectro del cotrimoxazol nuestro país (ya que la trimetoprima no se comercializa como monodroga) es similar al de las sulfonamidas, más *S aureus* (aunque

la resistencia no es rara) y *L monocytogenes*, entre las bacterias Gram positivas. La susceptibilidad de las Gram negativas y el *P jiroveci* es marcadamente mayor al cotrimoxazol que a las sulfonamidas solas. El espectro de la pirimetamina incluye los parásitos del phylum *Apicomplexa*, *Plasmodium* y *Toxoplasma*; mientras que la cloroguanida actúa solamente sobre *Plasmodium*.

Resistencia

Debido a que las diaminopirimidinas no se usan solas, las recopilaciones sobre resistencia corresponden en realidad al cotrimoxazol o a las asociaciones de pirimetamina. Se pensó que la asociación diaminopirimidina-sulfa debería mostrar una menor resistencia por ser dos las enzimas inhibidas dentro de la vía del THF; no obstante, esa hipótesis debe ser descartada porque en países donde se comercializan por separado trimetoprima y cotrimoxazol se observa que la resistencia entre los patógenos urinarios y respiratorios al cotrimoxazol es muy similar a la de trimetoprima. Además, tanto para el cotrimoxazol como para las asociaciones de pirimetamina, los datos indican que la resistencia se ha incrementado mucho y rápido en varias regiones del globo a consecuencia del difundido uso de estos fármacos. Los organismos no sensibles como *C parvum*, *L casei*, enterococos, etc., exhiben DHF reductasas con muy baja afinidad por las diaminopirimidinas; la sustitución mencionada, Glu por Asp en la posición 27 o equivalente, sería responsable de este fenómeno. La resistencia del *P jiroveci* al cotrimoxazol se debe a la DHPS, pero no a la DHF reductasa, ya que de las dos la DHPS es la que exhibe polimorfismo. La resistencia a la cloroguanida se ha visto en áreas donde el uso del fármaco está

Figura 4. Las DHF reductasas bacterianas adoptan la forma de cuenco donde se alojan los sustratos. La reacción de transferencia electrónica que reduce el DHF a partir del NADPH requiere de un aminoácido ácido Asp o Glu (recordar que el Glu impide la fijación de inhibidores). Arriba se ve una reductasa cromosómica habitual y como la trimetoprima (TMP) alojada sobre el centro activo (Asp27) impide la entrada del DHF. Abajo se muestra una extracromosómica tipo 2, dada por una cadena sencilla que forma un tetrámero activo (los círculos celestes indican los aminoácidos que interactúan entre las cadenas A, B, C y D para generarla) con un centro activo simétrico en túnel que enfrenta NADPH y DHF; esta enzima es 1000 veces menos sensible a la trimetoprima y su origen evolutivo es oscuro, está contenida en plásmidos (R67) y brinda alta resistencia entre Gram negativos.



muy extendido. A continuación, se describirán los mecanismos de resistencia a las diaminopirimidinas:

Polimorfismo en la DHF reductasa: La variabilidad en las reductasas cromosómicas se ha visto por lo menos en tres géneros bacterianos, *S pneumoniae*, *E coli* y *H influenzae*, y en los parásitos *Plasmodium* y *Toxoplasma spp*. El polimorfismo abarca regiones de

unión al DHF y diaminopirimidinas y otras zonas sin aparente función en la mitad N terminal. Estas producen una merma en la afinidad por los inhibidores ($CI_{50} > 300$ nM) y sustratos (mayor K_m) con o sin pérdida de actividad enzimática.

Amplificación del blanco: Tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas han sido descritos genes *dhfr* extracromo-

sómicos o plasmídicos capaces de transmitir resistencia a la trimetoprima entre especies y entre generaciones. Estos genes están por lo menos duplicados, por lo que una bacteria resistente sintetiza exageradamente DHF reductasas diferentes pero efectivas e insensibles a los quimioterápicos (ver figura 4 abajo); así, una dosis usual no alcanza a desarrollar su efecto. Se ha descrito también que la resistencia de algunas cepas de *E coli* y *H influenzae* se debe al aumento excesivo en la transcripción del *dhfr* cromosómico por mutaciones en su promotor o regulador. Cualquiera sea el origen, esta forma de resistencia es de alto nivel.

Otros mecanismos: Un mecanismo de resistencia leve a moderada proviene de la posibilidad de usar el producto final de una vía que consume coenzimas THF, como la síntesis de timidilato. Por ejemplo, auxotrofos de *E coli* son capaces de incorporar timina y por lo que sus requerimientos de THF son mucho menores.

Farmacocinetica

Las diaminopirimidinas son drogas muy liposolubles, por consiguiente, se absorben completamente luego de su administración oral y no sufren efecto de primer paso. El Tmax de la trimetoprima se alcanza entre 1 y 4 horas luego de una única dosis oral, mientras que el de la pirimetamina se logra entre 2 y 6 horas. La trimetoprima tiene un Vd de 1 a 1,5 L/kg mientras que el de la pirimetamina es mayor (3 L/kg). La unión proteica es del 50% para la trimetoprima y 87% para la pirimetamina. Pasan la barrera hematoen-

cefálica, aunque las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son del 10 al 20% de las plasmáticas. Se acumulan en el tejido conectivo y secreciones como las bronquiales, también se excretan por leche materna y pasan por la placenta. Las diaminopirimidinas se metabolizan a nivel hepático; la trimetoprima no más del 20%, mientras que la pirimetamina sufre metabolismo extenso. Los metabolitos carecen de actividad antimicrobiana, pero algunos pueden ser responsables de reacciones por idiosincrasia (ver efectos adversos). Estos se originan por oxidación microsomal (probablemente vía CYP1A2 o 2C) produciendo hidroxí y desmetilderivados que se conjugan subsecuente-mente, y en menor proporción, N-óxidos. Estas drogas y sus metabolitos se eliminan por orina mediante filtración y secreción tubular (algo de trimetoprima puede excretarse por bilis). El 80% de una dosis oral de trimetoprima se halla activa en orina y puede recuperarse hasta el 60% de lo administrado en las primeras 24 horas; por el contrario, sólo el 32% de una dosis oral de pirimetamina se recupera en orina durante los primeros 40 días. La $t_{1/2}$ de eliminación de la trimetoprima es de 10 horas pudiendo duplicarse en pacientes con insuficiencia renal. La trimetoprima es hemodializable y la acidificación urinaria aumenta su excreción. La $t_{1/2}$ de eliminación de la pirimetamina es de 85 a 140 horas y parece no modificarse en la insuficiencia renal. No hay datos disponibles sobre si la pirimetamina es hemodializable.

No hay evidencias que diaminopirimidinas vean modificada su farmacocinética por las sulfas. Como la trimetoprima se absorbe más rápido que el sulfametoxazol y su Vd es unas

cinco veces mayor, luego de administrar cotrimoxazol, las concentraciones séricas de trimetoprima y sulfametoxazol se encuentran en una proporción de 1:20 (la óptima para lograr potenciación). Esta proporción varía de un tejido a otro; es favorable en esputo, tejidos pulmonares y partes blandas, mientras que es desfavorable en otros, como el nervioso. En orina, tal relación es dependiente del pH (pues la trimetoprima es una base mientras la sulfonamida es un ácido): si aumenta el pH urinario aumenta la concentración de sulfametoxazol y disminuye la de trimetoprima; lo contrario sucede si disminuye el pH urinario. Así, hay un pH óptimo donde se consigue tal relación.

La cloroguanida se administra por vía oral. Se absorbe lentamente, pero en forma adecuada. Su Vd es de 42 L/kg y se une un 75% a las proteínas plasmáticas. Se bioactiva en hígado vía CYP2C19 a cicloguanil (el metabolito activo) y a 4-clorofenilbiguanida. El 40-60% de la dosis administrada se excreta por orina como droga madre o como su metabolito activo. La $t_{1/2}$ de eliminación es de unas 20 horas.

Efectos adversos

Las diaminopirimidinas son fármacos bien tolerados. Suelen producir trastornos gastrointestinales inespecíficos como náuseas, vómitos y epigastralgias, también puede ocasionar muy raramente diarreas por disbiosis. Los trastornos alérgicos son más frecuentes a dosis altas y en tratamientos prolongados, se ha descrito rash cutáneo, eosinofilia y anafilaxia. Ciertas reacciones idiosincráticas como dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, síndrome de Steven-Johnson y hepatotoxicidad parecen ser debidos a la formación de metabolitos reactivos (me-

tenil imino-quinonas) por oxidación hepática o catalizada por los polimorfonucleares. Los efectos hematológicos son muy raros y leves, consisten en anemia megaloblástica por déficit de folatos sobre todo si existe un cuadro carencial previo. La trimetoprima, suele ocasionar hiperkalemia, sobre todo en pacientes ancianos y con SIDA, debido a que actúa como los diuréticos ahorradores de K⁺ (debe recordarse que el triamtireno también es una pterina), inhibiendo los ENaC del túbulo contorneado distal. También puede inhibir el metabolismo de la fenilalanina, hecho que no parece tener relevancia clínica. Con respecto al cotrimoxazol, los efectos adversos principales y más frecuentes suelen ser debidos al sulfametoxazol (ver sulfonamidas y sulfonas) y no a la trimetoprima. Asimismo, el riesgo fetal demostrado corresponde a las sulfonamidas. En pacientes HIV positivos con neumonía por *P jiroveci* tratados con cotrimoxazol se observa con una frecuencia inusualmente alta, erupciones cutáneas, fiebre, pancitopenia y aumento de las transaminasas. Como se comentó anteriormente, estos efectos son atribuibles a los metabolitos citotóxicos del sulfametoxazol que no pueden ser detoxificados vía glutatión.

La cloroguanida es una droga segura a dosis profilácticas; a dosis más elevadas puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; dosis excesivas han sido relacionadas con hematuria y proteinuria. Es considerada una droga de bajo riesgo fetal, pero se recomienda no utilizarla durante el embarazo ya que se trata de un antifólico.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del efecto antibiótico: Las diaminopirimidinas se potencian

con las sulfonamidas, sobre todo in vitro. La trimetoprima potencia también los efectos de la rifampicina y metronidazol. La leucovorina antagoniza sus efectos. *A nivel del huésped:* La leucovorina antagoniza la carencia de folatos que puede ocasionar a nivel del huésped. Producen sinergismo de potenciación de los efectos antifólicos del metotrexate. La trimetoprima aumenta la nefrotoxicidad de la ciclosporina (el mecanismo es desconocido, aunque podría deberse a los efectos sobre el túbulo distal).

Farmacocinéticas: *A nivel del metabolismo hepático de drogas:* Las diaminopirimidinas aumentan la $t_{1/2}$ de eliminación de la fenitoína. *A nivel de la excreción renal:* La trimetoprima inhibe la secreción proximal de lamivudina y ácido úrico.

Contraindicaciones

Diaminopirimidinas y cloroguanida: Hipersensibilidad. Insuficiencia renal severa sin hemodiálisis. Pacientes con anemia megaloblástica o con hipovitaminosis fólica previas al tratamiento. Cotrimoxazol: Contraindicado en los mismos casos que la trimetoprima y que las sulfonamidas.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Se insiste en que los esquemas aquí mostrados son solo orientativos.

Cotrimoxazol: Este debe usarse en indicaciones precisas, tales como: **Profilaxis de la neumonía por *P jiroveci* en pacientes inmunodeprimidos;** las dosis (trimetoprima- sulfametoxazol respectivamente) son 5 y 25 mg/kg/día por vía oral. **Tratamiento de la neumonía por *P jiroveci* en inmunodeprimidos;** las dosis respectivas son 20 y 100 mg/kg/día por vía

oral o IV, divididos en cuatro tomas durante 14 a 21 días. **Profilaxis de la infección urinaria recurrente;** las dosis respectivas son 40 y 200 mg por vía oral, 3 veces por semana durante 1 o 2 semanas. **Tratamiento de infecciones urinarias por gérmenes sensibles en la mujer no embarazada;** las dosis respectivas son 80 y 400 mg en una única toma oral. **Prostatitis recurrente;** las dosis respectivas son 160 y 800 mg por vía oral cada 12 horas, durante 12 semanas. **Diarrea del viajero por *Shigella* o *E coli* sensibles;** las dosis respectivas son 160 y 800 mg por vía oral cada 12 horas, durante 5 días. **Tratamiento de infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas por gérmenes susceptibles;** las dosis respectivas son 160 y 800 mg por vía oral cada 12 horas, durante 7 a 10 días. **Tratamiento de la gonococcia orofaríngea si el antibiograma demuestra susceptibilidad;** las dosis respectivas son 560 y 2800 mg por vía oral una vez por día, durante 5 días.

En la insuficiencia renal la posología del cotrimoxazol se debe ajustar según el ClCr: Con un ClCr ≥ 30 mL/min no es necesario ajustarla. Si el ClCr se halla entre 15 y 30 mL/min se puede administrar la misma dosis, pero cada 24 horas o reducir la dosis a la mitad conservando el intervalo interdos. Finalmente, el ClCr < 15 mL/min, el cotrimoxazol está contraindicado.

Pirimetamina: Esta se utiliza en: **Profilaxis del paludismo en asociación con sulfadoxina;** las dosis respectivas del adulto son 75 y 1500 mg, en niños 12,5 y 250 mg/kg en una sola toma oral en caso de enfermedad febril (y concurrir inmediatamente a un centro especializado). **Tratamiento del paludismo resistente a cloroquina asociado a sulfadoxina y quinina;** las dosis son las mismas que en caso anterior. pero a ingerir una vez finaliza-

do el tratamiento con quinina. Toxoplasmosis aguda asociada a sulfadiazina (excepto en menores de 1 año, en que se usa sola); las dosis orales son para adultos, 50-100 mg y 2 a 4 g respectivamente durante 1 a 3 días, seguidos de 25 mg y 1 g por 3-4 semanas más, y para niños, 2 y 100-200 mg/kg/día respectivamente durante 2 a 3 días, seguidos de la mitad de la dosis por 4 semanas más. La pirimetamina se administrará en una dosis única diaria y la sulfadiazina fraccionada en 4 tomas.

Cloroguanida: La cloroguanida actúa muy lentamente (debido a la activación) como para ser utilizada en el tratamiento agudo de la malaria. Sin embargo, como es activo contra las formas tisulares primarias o preeritrocíticas, se usa con la atovacuona en la **profilaxis o tratamiento de la infección por P falciparum**. Profilaxis: Las dosis respectivas para el adulto son 100 y 250 mg y para niños, 2,5 y 6,5 mg/kg/día en una única toma diaria oral desde una semana antes y durante la estadía. Tra-

tamiento: La misma dosis, pero cada 6 horas durante 3 días consecutivos.

Referencias bibliográficas

1. Adrian PV, Klugman KP. Mutations in the dihydrofolate reductase gene of trimethoprim- resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2406-13.
2. Baca AM, Sirawaraporn R, Turley S, et al. Crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* 6- hydroxymethyl-7,8-dihydropteroate synthase in complex with pterin monophosphate: New insight into the enzymatic mechanism and sulfa-drug action. *J Mol Biol* 2000; 302: 1193-212.
3. Bystroff C, Oatley SJ, Kraut J. Crystal structures of *Escherichia coli* dihydrofolate reductase: The NADP+ holoenzyme and the folate-NADP+ ternary complex. Substrate binding and a model for the transition state. *Biochemistry* 1990; 29: 3263-77.
4. Cunningham ML, Beverley SM. Pteridine salvage throughout the *Leishmania* infectious cycle: Implications for antifolate chemotherapy. *Mol Biochem Parasitol* 2001; 113: 199-213.
5. Dale GE, Langen H, Page MG, et al. Cloning and characterization of a novel, plasmid-encoded trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from *Staphylococcus haemolyticus* MUR313. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1920-4.
6. Dam J, Rose T, Goldberg ME, et al. Complementation between dimeric mutants as a probe of dimer-dimer interactions in tetrameric dihydrofolate reductase encoded by R67 plasmid of *E. coli*. *J Mol Biol* 2000; 302: 235-50.
7. de Groot R, Sluijter M, de Bruyn A, et al. Genetic characterization of trimethoprim resistance in
8. *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2131-6. Dollery C, ed. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.
9. Haasum Y, Ström K, Wehelie R, et al. Amino acid repetitions in the dihydropteroate synthase of *Streptococcus pneumoniae* lead to sulfonamide resistance with limited effects on substrate Km. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 805-9.
10. Jacobson JM, Davidian M, Rainey PM, et al. Pyrimethamine pharmacokinetics in human immunodeficiency virus-positive patients seropositive for *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1360-5.
11. Maskell JP, Sefton AM, Hall LMC. Multiple mutations modulate the function of dihydrofolate reductase in trimethoprim-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1104-8.
12. Mirochnik M, Cooper E, Capparelli E, et al. Population pharmacokinetics of dapsone in children with immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 70: 24-32.
13. Pan R, Boen D, Southerland WM. Molecular modelling of trimethoprim complexes of human wild-type and mutant dihydrofolate reductases: Identification of two subsets of binding residues in the antifolate binding site. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 335-40.
14. Pirmohamed M, Alfirevic A, Vilar J, et al. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in HIV-positive patients with co-trimoxazole hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 705-13.

15. Serra HA, Suarez Cordo C, Alvariñas J, et al. Transportadores celulares de drogas. El viaje de los anti-diabéticos orales por el organismo. *Rev Soc Arg Diabetes* 2017; 51: 137-52.
16. Trepanier LA, Miller JL. NADH-dependent reduction of sulphamethoxazole hydroxylamine in dog and human liver microsomes. *Xenobiotica* 2000; 30: 1111-21.

Antibióticos que actúan sobre los ácidos nucleicos

Luciana Roperti Deguisa, Héctor A. Serra

Introducción

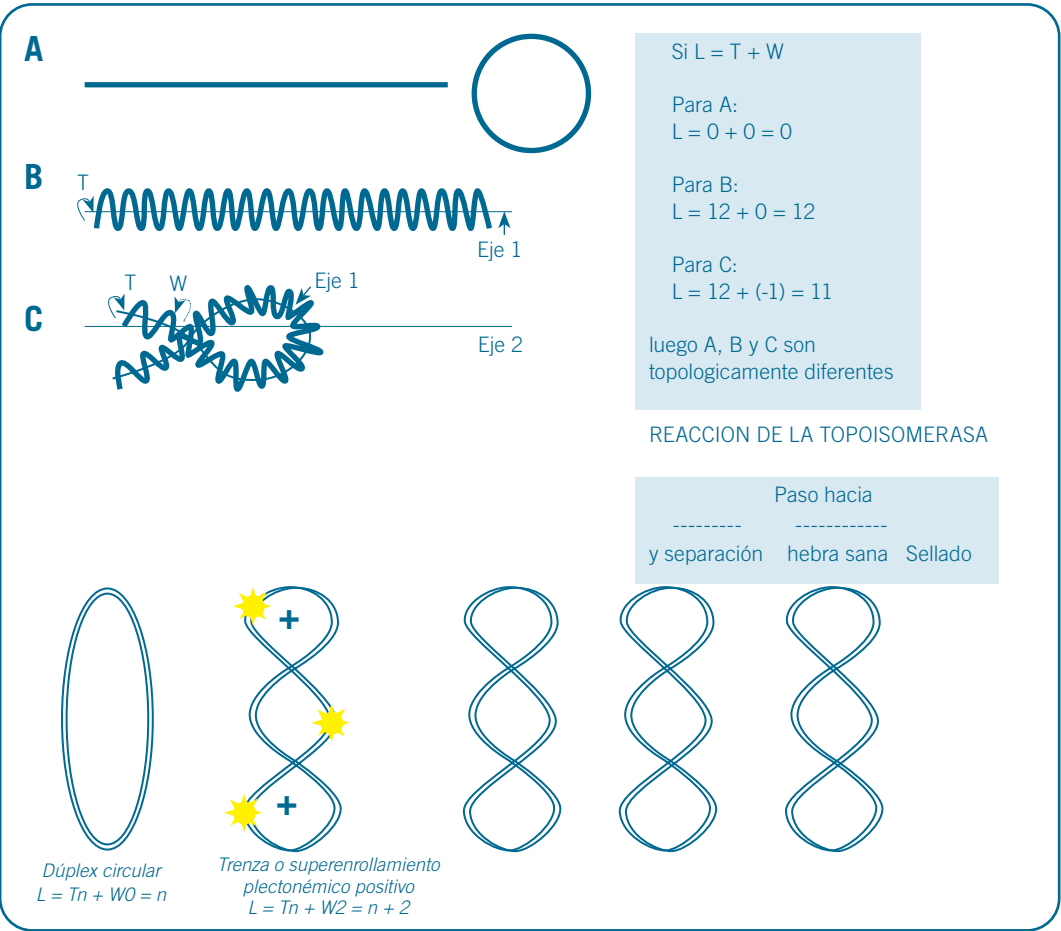
Los fármacos a estudiar en este capítulo, quinolonas y rifamicinas, actúan básicamente sobre enzimas de reparación y síntesis de ácidos nucleicos de los microorganismos procaríotes, y completan el ciclo iniciado en el capítulo anterior sobre antibióticos que afectan a los procesos replicativos de los patógenos, que culminará en el capítulo siguiente con los nitrocompuestos que dañan inespecíficamente ácidos nucleicos y macroestructuras celulares.

Topoisomerasas y el DNA superenrollado

Los cromosomas y plásmidos bacterianos son dúplex circulares cuya hélice se enrosca con giro derecho (en sentido positivo). La longitud tipo del primero, usando como modelo *E coli*, es desplegado unos 1,2 mm lo que significa que ocuparía 1000 veces el tamaño de la bacteria que lo contiene. Entonces, para poder ubicarse en la bacteria cualquier

DNA debe empaquetarse densamente, y para hacerlo se pliega en un nuevo giro de orden superior al típico del dúplex, el superenrollamiento. Ahora bien, si este supergiro siguiera el sentido positivo generaría tal tensión sobre la molécula de DNA que se rompería en varios puntos, lo cual sería inviable. En cambio, el supergiro es izquierdo (se desarrolla en sentido negativo) con lo cual se produce un balance de fuerzas y se alivian las tensiones; incluso podría decirse que, gracias al empaquetamiento, el DNA está subenrollado pues el supergiro negativo supera con creces al giro positivo del dúplex. La geometría o más precisamente la topología del DNA superenrollado es diferente a la del desplegado. Su medida es el número de enlace o *L* que corresponde a las veces que la doble cadena se enrolla usando ejes pertenecientes al mismo plano (para una mayor explicación ver la figura 1). La estructura compacta del cromosoma bacteriano se denomina nucleoide y se dispone trenzado (o superplegado plectonómico) en unos 65 dominios estabilizados

Figura 1. La topología es la rama matemática que estudia las propiedades estructurales de los objetos que no cambian cuando son distorsionados. Por ejemplo, en A se muestra un hilo o hebra que puede ser unida por pierda su topología. El número de enlace (L de linking number) es una propiedad topológica definida por las veces que una hebra gira sobre sí misma siguiendo los ejes posibles de un plano; L puede descomponerse en T (de twist o giro) y W (de writhe o torsión). En B, se observa la hebra que, como el cable que une el auricular con el teléfono, gira 12 veces alrededor del eje 1; luego $L = T + W = 12$, ya que $T = 12$ y $W = 0$. En C se observa la hebra helicoidal con un supergiro adicional alrededor del eje 2 perteneciente al mismo plano que el eje 1, pero desarrollado en dirección contraria, luego $L = 11$, ya que $T = 12$ y $W = -1$. Las hebras en A, B y C son topoisómeros pues al diferir en su L son topológicamente distintas. Aplicando estos conceptos al DNA (parte inferior), una molécula con distinto L a lo largo del tiempo pueden presentar varios topoisómeros que se convierten entre sí mediante la reacción de la topoisomerasa. Esta provoca una apertura o mella en una o en las dos cadenas que modifica L mediante W, pero sin cambiar T.



por proteínas especiales llamadas de base del dominio (HU, H-NS, SMC y otras). El motivo del ordenamiento optimizar los procesos básicos, reparación, duplicación, recombinación- transposición y transcripción del DNA, los cuales, pueden efectuarse rápidamente y por sectores, sin necesidad de la apertura completa del nucleoide o del plásmido, y, asimismo, mediante el grado de compactación se puede acelerar o frenar dichas actividades. Cuando alguno de estos procesos tiene lugar, se genera en la base del dominio o al frente de la horquilla de avance una tensión excesiva pues la hélice se abre en la zona de actividad; por ello, el dúplex debe superenrollarse negativamente en las regiones de tensión.

Las topoisomerasas son las enzimas encargadas de dar al DNA el superenrollado ne-

gativo necesario para que su empaquetado y cualquier proceso básico tengan lugar sin ningún tipo de daño provocado por tensión excesiva. También, y en forma inversa, son capaces de retirarlo cuando sea necesario. Por estructura y función, las procariotes pertenecen a dos tipos o familias (tabla 1 y figura 2): Las de tipo I actúan sobre una sola cadena de DNA y sin gasto de energía. Las de tipo II actúan ambas cadenas de DNA y con gasto de energía.

Las de tipo II, que resultan de sumo interés pues son sensibles a las quinolonas, presentan estructura tetramérica por reiteración de un dímero dispuesto en forma quiral. Como derivan de genes ancestrales comunes ambas, DNA girasa y topoisomerasa IV, son homólogas y exhiben un mecanismo catalíti-

Tabla 1. Las topoisomerasas bacterianas.

Tipo	Enzima	Gen	Estructura*	Función
IA**	Topoisomerasa I o proteína III	topA	Monómero	Actúa durante la duplicación, da superenrollamiento positivo (+1)
	Topoisomerasa III	topB	Monómero	Actúa durante la duplicación y como auxiliar de decatenación*** (+1?)
II	Topoisomerasa II o DNA girasa	gyrA gyrB	Tetrámero GyrA ₂ -GyrB ₂	Actúa durante cualquier proceso sobre el DNA, suele dar o quitar superenrollamiento negativo (-2 o +2)
	Topoisomerasa IV****	parC parE	Tetrámero ParC ₂ -ParE ₂	Actúa durante la duplicación y es la encargada principal de la decatenación (+2)

~ Referencias: *Los sitios de unión al DNA de las topoisomerasas en general se parecen a los de las

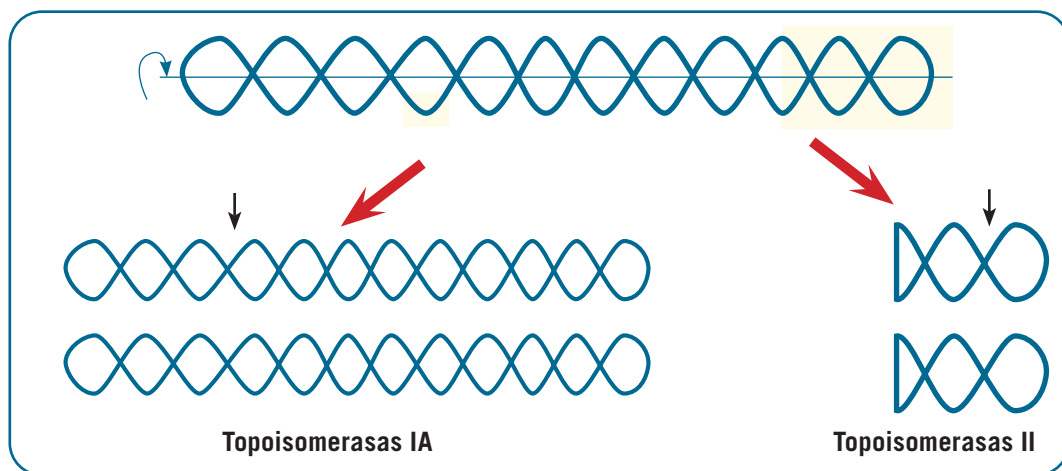
~ primasas y al de la proteína reguladora de la transcripción, CAP.

~ **Las topoisomerasas I aquí indicadas se denominan IA para diferenciarlas de las contenidas en algunos virus, las IB, cuyos sitios de unión al DNA son más parecidos a las integrasas virales y a las recombinasas.

~ ***La decatenación (ver también la figura 5) es el proceso de separación de los dúplex hijos que precede a la división bacteriana (nucleoide) o a la conjugación (plásmido).

~ ****En *S aureus*, parC se designa como grIA y parE como grIB.

Figura 2. Accionar de las topoisomerasas bacterianas sobre un nucleoide. El tipo I cambia el estado del supergiro al cortar una cadena y pasar la otra a su través sin gastar ATP, mientras que el tipo II corta ambas cadenas y gasta ATP para el pasaje de un dúplex sano a su través. El tipo IA aumenta el L en una unidad por corte, mientras que el tipo II usualmente provoca su reducción en dos unidades por corte.



co similar (figura 3): Las subunidades GyrA de la girasa o ParC de la IV contienen el centro activo para la apertura y cierre (o mellado y empalme) del DNA denominado DNA-G o compuerta; en tanto que GyrB y ParE contienen la actividad ATPasa necesaria para abrir la pinza y permitir el paso del dúplex intacto denominado DNA-T o transportado. Para cambiar el valor del número de enlace L del DNA superenrollado, una topoisomerasa de tipo II solo modifica el valor del supergiro W. Para ello se une al DNA produciendo un corte o mella transitoria en ambas cadenas del DNA-G; luego, bajo la conformación activa inducida por la unión del ATP, la misma enzima se abre como pinza, toma y pasa el DNA-T a través de la mella, para finalmente, reunirla y tras hidrolizar el ATP, separarse y reiniciar el ciclo. El mellado transitorio lo ejecuta una Tyr activada que rompe-asocia el esqueleto fosfodiéster del DNA (durante

el ciclo, si todo funciona como corresponde, el DNA nunca queda suelto, sino que cada extremo de la mella se mantiene enganchado a cada dímero). Si la girasa es una enzima apta para todos los procesos del DNA, la topoisomerasa IV es la encargada de separar las cadenas hijas de DNA, una vez terminada la replicación, proceso conocido como decatenación (figura 4).

Síntesis de RNA bacteriano

Este proceso (también llamado transcripción) que resulta crucial para la vida, lo catalizan las RNA polimerasas DNA dirigidas. En las bacterias, una única RNA polimerasa DNA dependiente (figura 5) se encarga de sintetizar todos los tipos de RNA: rRNA, tRNA y mRNA. Con un pm cercano a los 450000, esta polimerasa es blanco de la rifamicinas. Presenta un núcleo catalítico tetramérico compuesto por dos subunidades

α , una β y una β' , y varias subunidades accesorias para reconocer distintos promotores (subunidades σ), las señales de avance y de terminación (subunidad ρ , NusA, antiterminadores). Casi todas, unas 7000 moléculas por célula aproximadamente, están unidas al DNA. Sin embargo, sólo la mitad o un poco más está trabajando según el estado de la célula: las operativas están bajo unión es-

pecífica mientras que el resto está en unión laxa; quienes dictan el pasaje reversible entre ambas formas de unión son las subunidades regulatorias de iniciación σ .

La síntesis en sí consiste en la formación de enlaces fosfodiéster entre la cadena de RNA nascente y un nuevo nucleósido trifosfato (NTP) entrante, de acuerdo a las instrucciones del DNA molde y liberación de

Figura 3. Mecanismo de acción de sulfas y sulfonas. Arriba se muestra un monómero de DHPS (la estructura dimérica completa se representa a la derecha abajo), este presenta una estructura en barril debido a la disposición de sus 8 hojas plegadas β (en amarillo) que dejan un túnel central (toda hoja es seguida por un α -hélice que la reviste, en rojo). El centro activo, mostrado debajo, se halla cercano al extremo C terminal, pero el asa entre la hoja $\beta 2$ y la hélice $\alpha 2$ (en verde) es fundamental para presentar las drogas al mismo, ya que mutaciones en su secuencia reduce la afinidad por las mismas (ver resistencia); el PABA como no tiene anillos adicionales no requiere del asa 2. La fijación del PABA o sus antagonistas al centro activo induce un ataque hacia la pterina que forma un enlace covalente; esta reacción es favorecida por la ruptura del enlace fosfopterina creada por la His 241 y la Ser 201. Debajo se muestran las reacciones posibles, la natural y la obtenida tras la competencia del quimioterápico.

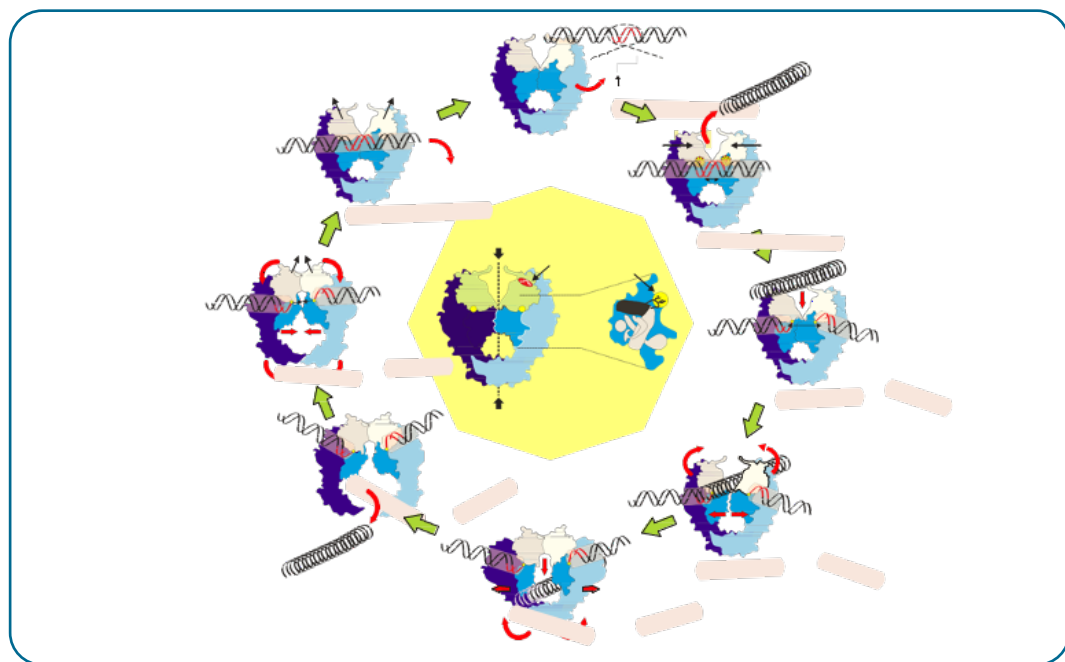


Figura 4. **Papel de la topoisomerasa IV en la división celular.** La duplicación de los cromosomas bacterianos genera moléculas de DNA enredadas entre sí, llamadas catenanos incapaces de migrar a cada célula hija. Su separación previa a la división, la decatenación, está catalizada por la topoisomerasa mencionada.

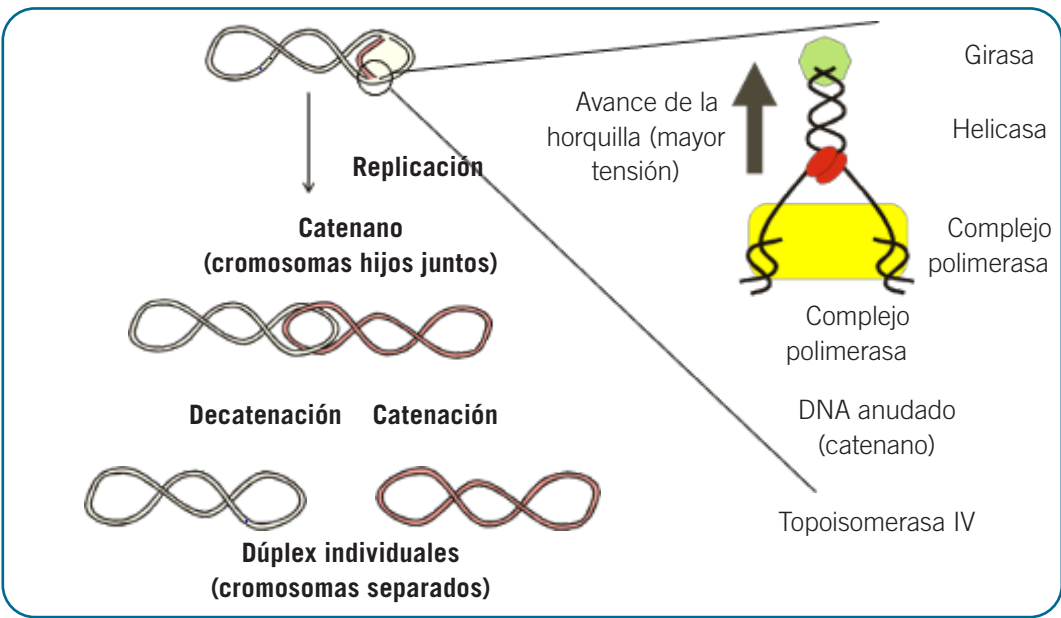


Figura 5. **Esquema mostrando la estructura de la RNA polimerasa bacteriana.** A la izquierda, esquema que muestra los sitios de unión de la enzima al DNA. Al centro, enzima posicionada sobre el promotor con ayuda de la subunidad σ . Se ve como la polimerasa quiebra al DNA y a la vez se va enroscando sobre el mismo mientras sintetice RNA. A la derecha, el núcleo enzimático con la pared anterior de las subunidades cortada para ver el interior, el timón es una protuberancia para fundir (separar las hebras) del DNA mientras se lee, el canal es la corredera donde pasa el DNA, hacia delante del mismo se halla el centro activo con un canal secundario desde donde acceden los nucleósidos trifosfato (NTP) precursores del RNA.

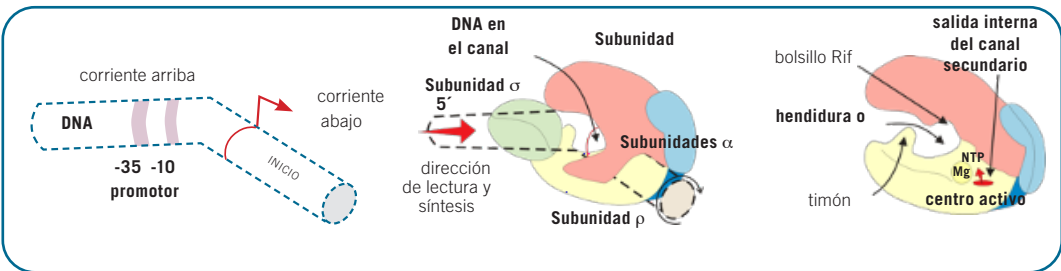
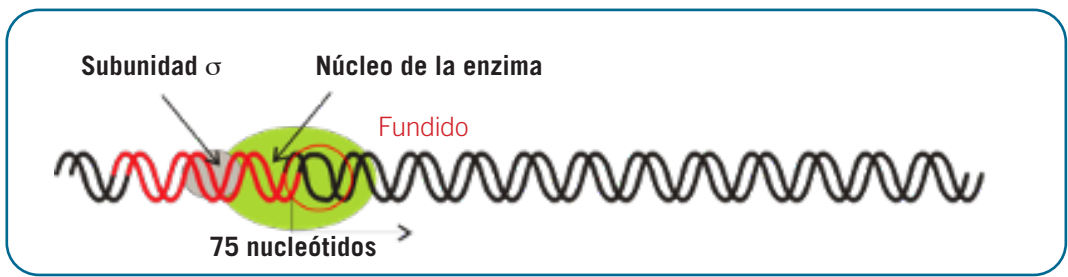


Figura 6. **Reconocimiento del molde**



aparean bien.

El proceso de síntesis pasa por varias etapas:

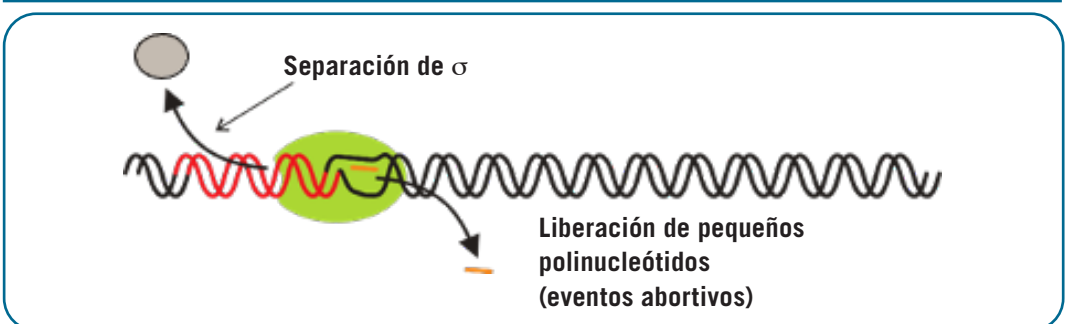
- El reconocimiento del molde (figura 6) consiste en distinguir el promotor mediante una subunidad σ determinada (la más común es $\sigma 70$, aunque hay otras para situaciones especiales); σ fija el núcleo de la polimerasa sobre un promotor clásico y ahí, este atrapa al DNA como si fuera una pinza.

Las subunidades β y β' dejan una hendidura o canal que actúa como guía del DNA. El DNA se funde, es decir sus hebras se separan y forman una burbuja, mediante un mecanismo tipo cierre relámpago, ya que el timón, una protuberancia que presenta la subunidad β' , junto con el extremo C terminal de la subunidad β penetran entre los puentes de H interbases para separarlos. Un canal secundario en la subunidad β sirve para

conducir los NTP necesarios al centro activo provisto por la subunidad β' y ubicado al fondo del canal guía. El centro activo contiene una secuencia conservada que quela un ion Mg^{2+} necesario para el mecanismo de formación del fosfodiéster. Durante esta etapa la polimerasa se apoya sobre unos 75 nucleótidos (desde -55 corriente arriba hasta +20 corriente abajo; ver también la figura 5).

La iniciación (figura 7) consiste en poner en marcha el mecanismo catalítico. El DNA se abre aún más y se forma una burbuja de transcripción más grande, estabilizada por la propia polimerasa, hecho que es seguido de la síntesis de una pequeña cadena de polinucleótidos (entre 2 y 9) y la expulsión de la subunidad σ . Como la síntesis de RNA se realiza sin necesidad de cebo, se producen dos o tres eventos abortivos (estos son intentos fallidos donde los pequeños poli-

Figura 7. **Iniciación**

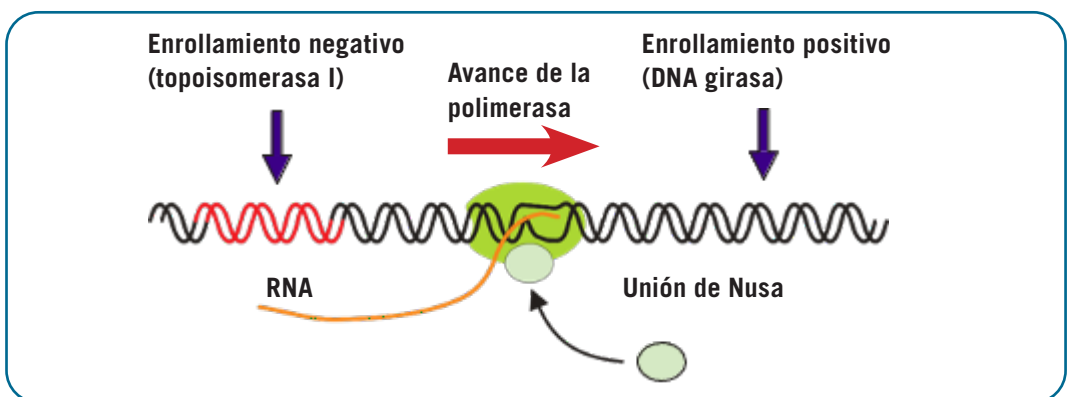


nucleótidos formados son expulsados del centro activo) y luego se inicia la verdadera transcripción. Durante esta etapa la polimerasa ocupa sólo 55 nucleótidos en la zona más interna del promotor, por la salida de σ desde su ubicación.

- La elongación (figura 8) consiste en verdadera síntesis del RNA. La burbuja de transcripción avanza corriente abajo, desde el promotor por el devanado del DNA, seguida de un rebobinado posterior. La cadena de RNA naciente empieza dentro del centro activo y se aparea con el DNA dentro de la burbuja formando un híbrido DNA- RNA, pero unas pocas bases más adelante, se separa y abandona el núcleo de la polimerasa y la burbuja y empieza a colgar de la enzima. La polimerasa se ajusta mejor al DNA, acortándose el número de nucleótidos con los que la enzima establece contacto, ocupando ahora una longitud de sólo 30. El devanado y rebobinado del DNA genera gran tensión positiva por delante y negativa por detrás que son aliviadas por la DNA girasa y la topoisomerasa de tipo I respectivamente. A poco de avanzar proteínas accesorias, como NusA, se unen al núcleo de la polimerasa.

La terminación (figura 9) consiste en el fin de la síntesis y la liberación de la cadena de RNA, esto ocurre cuando la polimerasa encuentra ciertas secuencias llamadas terminadoras. Estas son regiones palindrómicas ricas en poliCG, seguidas de poliA (la que será transcrita en poliU), al final del gen a transcribir. La terminación puede producirse por sí sola in vitro (terminador intrínseco), pero, in vivo, es más probable que intervenga la proteína p . La región palindrómica una vez transcrita forma una horquilla que predispone a la detención de la polimerasa sobre el poliU transcripto; como este no se aparea bien puede separarse del DNA y la enzima, cortando el proceso de polimerización. La proteína p , es un hexámero que reconoce una secuencia rica en C en el RNA recién sintetizado, se une a ella y avanza por el RNA hasta que encuentra la polimerasa detenida. Allí interactúa con NusA que aumenta la afinidad de p por la enzima permitiendo que p “tire” del RNA separándolo del núcleo de la polimerasa. Es importante destacar que, como el RNA se va traduciendo a medida que se sintetiza, muchas veces los ribosomas impiden el acceso

Figura 8. Elongación



de ρ y la polimerización no termina. Otras veces, proteínas específicas, llamadas antiterminadores, permiten que la síntesis continúe más allá de los terminadores. Una vez que el RNA se separa, la enzima vuelve a la unión laxa con el DNA y el ciclo vuelve a comenzar.

Quinolonas

Las quinolonas son antibióticos sintéticos bicíclicos obtenidos con relativa facilidad. El término quinolona deriva del núcleo quino-leína presente en muchos de los alcaloides antimaláricos, ya que en 1962 Lesher descubre el ácido nalidíxico, la primera quinolona útil, investigando posibles compuestos para reemplazar la cloroquina. En 1973 se sintetiza el ácido pipemídico un derivado naftirídico con mayor espectro y muy activo como antiséptico urinario. En 1978 se obtiene la norfloxacin, primera fluoquinolona. A partir de 1987 y hacia el nuevo siglo, el grupo crece aún más con nuevos y mejores derivados, ciprofloxacina, ofloxacina-levofloxacina, temafloxacina, gatifloxacina, etc. Toda quinolona deriva de alguno de los núcleos

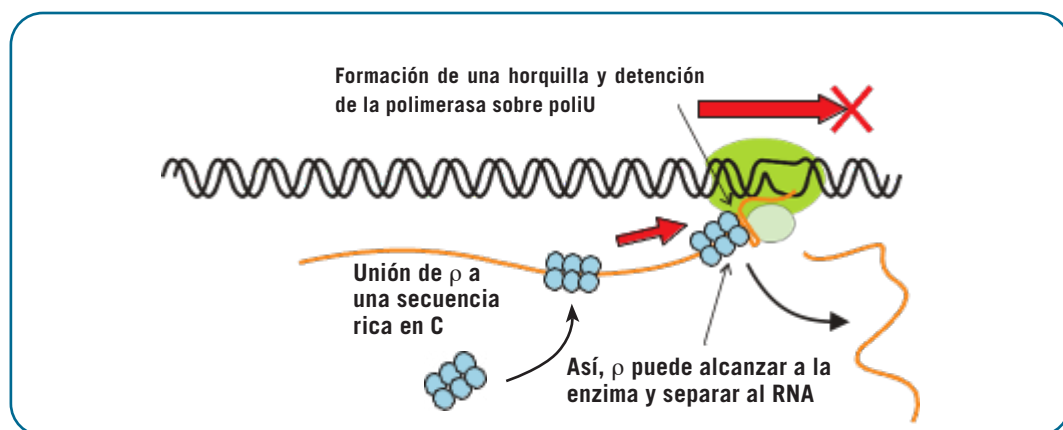
base mencionados, los sustituyentes 3 y 4 son esenciales para su acción y la adición de flúor en la posición 6 origina las fluoquinolonas. Las quinolonas son drogas ácidas y forman, al igual que las tetraciclinas, quelatos insolubles con cationes di o trivalentes. La capacidad quelante, en orden decreciente, Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} y Al^{3+} , tiene relevancia farmacocinética, farmacodinámica y toxicológica. Las quinolonas se clasifican en generaciones según la fecha de introducción (el asterisco indica las que no se comercializan en nuestro país):

- Quinolonas no fluoradas o de 1ra generación: Ácidos nalidíxico* y pipemídico*, cinoxacina*.

- Fluoquinolonas de 2da generación: Norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina*, lomefloxacina*.

- Fluoquinolonas de 3ra generación: Grepafloxacina*, esparfloxacina*, temafloxacina*, levofloxacina. Esta última, si bien es el isómero levógiro de la ofloxacina, se considera de 3ra generación por ser introducida casi una década más tarde y por tener un

Figura 9. Terminación



espectro un tanto diferente al compuesto racémico.

- Fluoquinolonas de 4ta generación: Gatifloxacina, gemifloxacina*, moxifloxacina.

Si bien cada generación aporta mejoras sustanciales respecto de su predecesora, no necesariamente aporta menor toxicidad; toxicidad que, en algunos casos ha restringido el uso de la quinolona o incluso su retiro del mercado.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Las quinolonas interfieren con la actividad de las topoisomerasas del DNA de tipo II, pero para ello deben alcanzar el interior bacteriano. Estos antibióticos como las tetraciclinas atraviesan la membrana externa de las bacterias Gram negativas, mediante las porinas, y se estima que, además de ser captadas posiblemente por transportes habituales (de metabolitos, de iones o los propios de extrusión) difunden lenta y pasivamente por la membrana plasmática de los organismos aerobios al captar protones provenientes de la cadena respiratoria, los que las torna más lipofílicas. Una vez en el citosol, todas las quinolonas sin importar su generación actúan sobre la DNA girasa, pero sólo las fluoquinolonas actúan también sobre la topoisomerasa IV. La unión se produce sobre la superficie de las subunidades GyrA o ParC en la zona determinante de resistencia a quinolonas o QRDR, ubicada inmediatamente por delante del centro catalítico (figura 3). Esta unión es máxima cuando la enzima produjo la mella del dúplex. El complejo resultante, enzima-DNA abierto-quinolona, se conoce como aducto (figura 10) y en él, estos antibióticos interaccionan con el extremo corta-

do del DNA usando Mg^{2+} y forman un bolsillo estable que impide el cierre de la brecha. En suma, las quinolonas favorecen el corte del DNA, pero no su empalme; las cadenas quedan desenrolladas, melladas y con horquillas abiertas, ocupando mayor espacio y, sobre todo, resultan incapaces de repararse. Asimismo, por inhibición de la decatenación se producen réplicas incompletas del cromosoma y una paulatina disminución de la síntesis de DNA; las bacterias expuestas adoptan formas filamentosas, pues al no separarse las hebras de DNA no se inicia la tabicación. **Estos antibióticos son bacteriostáticos, mientras los aductos permanezcan como tales, pero resultan letales en cuanto las quinolonas se separan o se disocian de ellos** (figura 11). Por ello, su acción final sería resultado no de la inhibición de las topoisomerasas sino de la activación de mecanismos adicionales que se disparan tras la disociación, como:

- La acción de exonucleasas que degradan al cromosoma por los extremos mellados.

- La inducción de la respuesta reparadora vía operón SOS (*Rec* y *Uvr*), la cual detiene la división celular hasta tanto no se repare el DNA. Si el daño supera la capacidad de reparación las bacterias mueren. Avalando lo dicho, mutaciones inactivantes del operón SOS potencian el efecto letal de las quinolonas.

- La separación de las proteínas de base del dominio por concentraciones altas de quinolonas, hecho que relaja de la cadena.

- La inducción inapropiada de síntesis de ciertos mRNA y proteínas poco identificadas, inductoras de la muerte bacteriana; proceso que se conoce como vía letal dependiente de la síntesis de proteínas y puede suprimirse con cualquier antibiótico que la inhiba.

- La alteración de componentes de

membrana y procesos energéticos por quelación metálica.

En suma, cualquiera sea el desencadenante, la letalidad depende finalmente de la velocidad de disociación de los aductos (k_3), la cual es característica de cada quinolona en particular.

Acción antibacteriana y espectro: Las quinolonas son drogas cuyo espectro y acción antibacteriana varía según la generación. Las de 1ra generación, son bacteriostáticas (con estos compuestos los aductos no se disocian o lo hacen muy lentamente y por ello solo inhiben la replicación del DNA y el crecimiento). Son activas frente a bacilos Gram negativos excepto *Pseudomonas* spp y otros no fermentadores. Las de 2da generación son bactericidas (con estos com-

puestos y los de generaciones posteriores, los aductos se separan más rápido y permiten la intervención de los mecanismos letales). Conservan su acción sobre los bacilos Gram negativos y la extienden, aunque con actividad variable, a algunos bacilos Gram positivos, cocos como *S pneumoniae* y *N gonorrhoeae* y micobacterias. Dentro del grupo ciprofloxacina es la más activa porque actúa contra *P aeruginosa*, *M catarrhalis*, *S maltophilia*, *V cholerae*, *B anthracis*, *Campylobacter* spp, *Acinetobacter* spp, *M tuberculosis* y *M avium*, mientras que ofloxacina es un poco menos activa contra los gérmenes mencionados, pero cubre también *M leprae*. Las de 3ra y 4ta generación presentan la misma actividad, pero incluyen una mejor cobertura frente a cocos Gram positivos (como *S au-*

Figura 10. Formación del aducto o complejo triple tras la unión de un par de moléculas de quinolona sobre la zona QRDR de la topoisomerasa y el DNA ya mellado usando el quelato de Mg^{2+} y una secuencia preferencial repetitiva CGCG. La flecha muestra el bolsillo estable que impide el cierre posterior del DNA cuando el ciclo de la enzima va terminando; este es resultado de la tracción ejercida por la quinolona sobre la cadena del DNA a la que se fija.

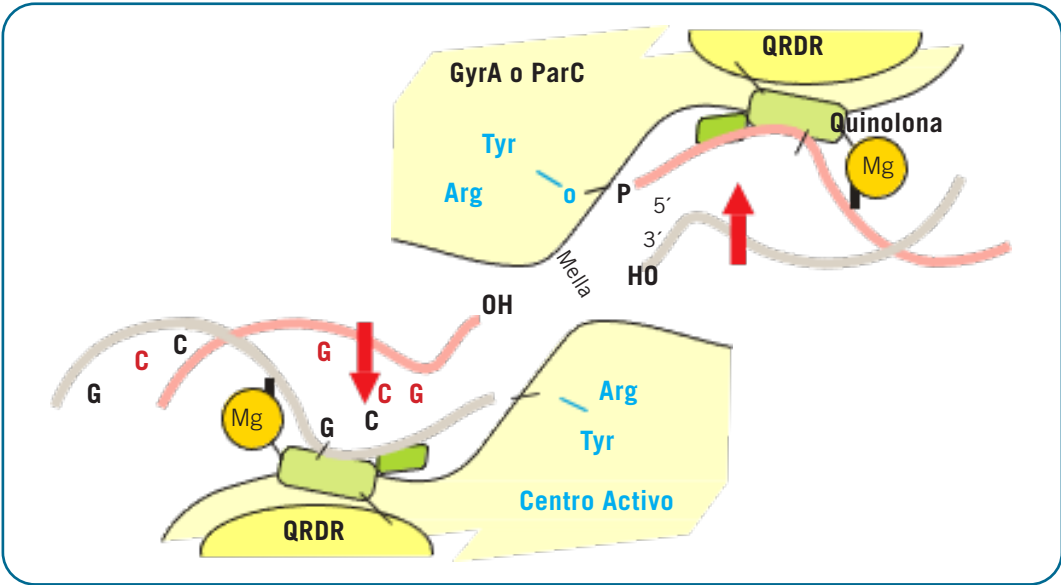
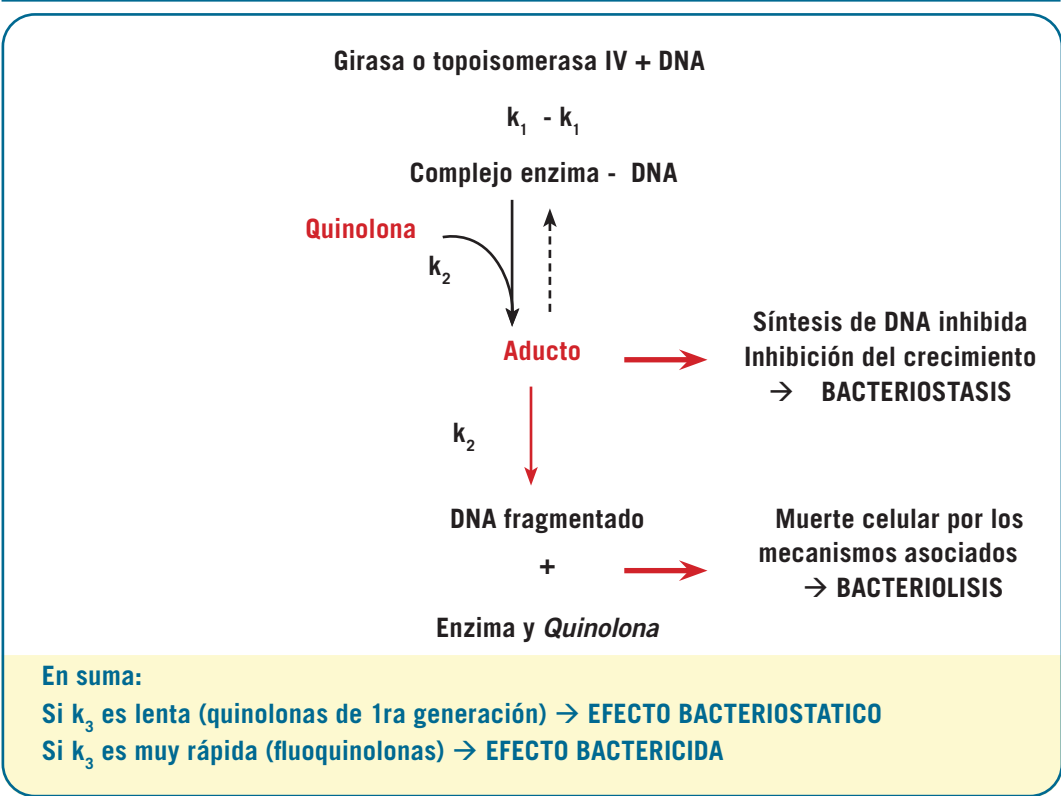


Figura 11. Resultado del accionar de las quinolonas.



reus sensible a penicilinas y *S pyogenes*) a la vez que amplían su espectro a *Legionella* spp, a anaerobios (como *Bacteroides* y *Clostridium* spp) y a gérmenes intracelulares (como *Ureaplasma*, *Chlamydia* y *Mycoplasma* spp). La levofloxacin y la moxifloxacin son las de mayor actividad frente a anaerobios. Las quinolonas no suelen ser activas frente a SAMR, *Treponema* y *Nocardia* spp.

La acción bactericida de las fluoquinolonas es rápida y sigue un modelo PK-PD concentración dependiente donde si se logra una relación C_{max}/C_{IM} superior a 10, esta exhibe su capacidad bactericida óptima. Se ha visto in vitro que concentraciones muy altas determinan la pérdida de la bacteriólisis, observándose una curva dosis-respuesta en

forma de campana. Esto se explicaría porque concentraciones mayores de fluoquinolonas inhiben la síntesis de mRNA y, en consecuencia, la de proteínas, lo que impide el efecto bactericida mediado por la vía letal dependiente de la síntesis proteica, y aunque in vivo lo comentado no parece relevante, las dosis a emplear deberían optimizarse para conseguir la relación C_{max}/C_{IM} en 10. El efecto postantibiotico en gérmenes aerobios extracelulares depende del microorganismo y del tiempo de exposición a la quinolona; este es muy importante para la mayoría de los bacilos Gram negativos. Como las fluoquinolonas alcanzan concentraciones altas en polimorfonucleares y macrófagos (comparables a los macrólidos modernos o a la

rifampicina), el efecto postantibiótico contra gérmenes intracelulares obligados se debería a este mecanismo.

Resistencia

Siendo de origen sintético, podría suponerse que los gérmenes no contarán con mecanismos de resistencia contra las quinolonas. Sin embargo, esta creció como consecuencia de su extenso uso clínico y en la industria ganadera. Para las quinolonas se describen mecanismos, hoy día ya superpuestos, cromosómicos que apuntan a la resistencia natural generada en ambientes clínicos y extracromosómicos adquiridos, provenientes básicamente de cepas expuestas en medios productivos, p ej., *E coli*, *C yeyuni* o *Salmonella spp.*

Los mecanismos cromosómicos son:

- **Polimorfismo del sitio receptor:** Las modificaciones de la secuencia aminoacídica de las topoisomerasas tipo II, reducen o suprimen la afinidad por las quinolonas y dan resistencia natural de distinto grado, pues las enzimas pueden completar el ciclo catalítico en presencia de droga, aun cuando algunas de ellas confieren también pérdida de eficacia enzimática. Este mecanismo se ha identificado en cocos Gram positivos, enterobacterias y otros gérmenes gramnegativos. Las mutaciones más importantes, y que causan resistencia de alto grado, se observan en la zona QRDR pues participa en la unión quinolona - enzima activa. Las mutaciones en las subunidades GyrB y ParE son raras, de menor frecuencia y a la vez generan baja resistencia.

Mecanismos de extrusión activa y alteración en la permeabilidad (fenotipo mayor extrusión-menor permeabilidad): La ex-

trusión activa se observa tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas aerobias y afectan sobre todo a las quinolonas más hidrófilas. Esta mediada por transportadores ahora sobreexpresados que expulsan más antibiótico que lo que incorporan, impidiéndoles alcanzar concentraciones citosólicas útiles (estos antiportes son inespecíficos en cuanto a sustrato, pero se ven relacionados a un antibiótico particular porque se estudian con él). Se detectan exclusivamente en gérmenes aerobios pues están acoplados al gradiente de H⁺ que genera la cadena respiratoria. Esta forma de resistencia cobró importancia en los últimos años, dada su mayor expresión en cepas con resistencia intermedia, potenciando el mecanismo debido al polimorfismo de blanco. En cocos Gram positivos los transportes pertenecen a la familia MFS (Pmr en *S pneumoniae* o NorA en *S Aureus*), en cambio en bacilos Gram negativos son de la superfamilia RND (AcrAB-TolC en *E coli* o MexAB-OprM en *P aeruginosa*) y se expresan como parte del fenotipo de resistencia múltiple denominado **mayor extrusión-menor permeabilidad**. Este fenotipo se halla bajo el control de los regulones antiestrés *marRAB* y *soxRS* que no solo controlan las bombas, sino también reducen la expresión de las porinas OmpF y OmpC.

Los mecanismos plasmídicos o extracromosómicos son:

- **Genes *qnr*:** Descubiertos mientras se estudiaba un plásmido de resistencia múltiple en *K pneumoniae*, estos genes están ampliamente diseminados entre la población bacteriana (incluso en *M tuberculosis* sería cromosómico). Suelen producir resistencia moderada y, sorprendentemente, parecen cumplir funciones poco claras a la luz del

conocimiento actual para la fisiología bacteriana que van más allá de la mera resistencia, pues parece que las bacterias que los portan se adaptan mejor a los medios donde se desarrollan, haya o no quinolonas en los mismos. Los qnr codifican proteínas cilíndricas de unos 200 aminoácidos caracterizadas por presentar repeticiones en tándem de 5 aminoácidos en hoja β que forman un brazo helicoidal parecido al DNA con 4 repeticiones por giro; completan la proteína una región de enlace en α hélice hacia el extremo C-terminal y 2 asas a la mitad del brazo (estas asas son esenciales para dar protección contra quinolonas pues simulan el centro activo de las topoisomerasas). La forma activa es un dímero unido por las regiones de enlace. Aparentemente estas proteínas son señuelos que atrapan quinolonas por simular ser topoisomerasas, así reducen la cantidad de droga libre necesaria para su efecto antibiótico.

Otros mecanismos: Vehiculizados por plásmidos se han descrito una acetiltransferasa de resistencia polifuncional AAC(6')-Ib-cr, cuyos sustratos son quinolonas y aminoglucósidos, y los genes PMQR (de plásmid mediated quinolone resistance) que codifican antiportes de extrusión MFS como OepA o RND como OqxAB. Los genes PMQR están también ampliamente dispersos entre la población bacteriana y provocan resistencia de alto grado, pudiendo formar parte de plásmidos de resistencia antibiótica múltiple.

Farmacocinética

Las quinolonas tienen una buena absorción por vía oral, su biodisponibilidad en general supera el 70%, excepto norfloxacin que es del 50%. El T_{max} para la vía oral se obtiene

entre 1 y 3 horas de administradas, tiempo que se prolonga cuando se ingieren junto con las comidas. La absorción disminuye si las quinolonas se administran con cationes di o trivalentes como Ca^{2+} , Mg^{2+} y Fe^{3+} . Aunque se absorben en forma adecuada, las de 1ra generación no dan concentraciones útiles tisulares y duran poco tiempo en circulación; por ello son útiles solo para infecciones urinarias y han sido desplazadas por las generaciones siguientes. La baja absorción oral de la norfloxacin no permite su uso en infecciones sistémicas, pero sí para infecciones urinarias o del tracto gastrointestinal. Muchas fluoquinolonas se administran por vía IV en infusión lenta durante 60 minutos (no se administran en bolo porque pueden causar hipotensión o por vía IM porque son muy irritantes; se deben perfundir únicamente con solución glucosada isotónica y luego lavar la tubuladura con la misma solución para reducir el daño local, las soluciones salinas aumentan la toxicidad local). La unión a las proteínas plasmáticas en general es baja (<40%) y su V_d muy variable siendo siempre mayor para las fluoquinolonas de 3ra y 4ta generación. Salvo la norfloxacin, el resto de las fluoquinolonas alcanzan concentraciones útiles en varios tejidos, atraviesan barreras inflamadas (meninges) y se concentran en el interior de células y organelas por atrapamiento iónico, esto las hace adecuadas para tratar gérmenes intracelulares. También se obtienen concentraciones superiores a las séricas en pulmón, tejido renal, próstata, orina, bilis, materia fecal y líquido ascítico. Las quinolonas atraviesan la placenta, acumulándose en líquido amniótico. La excreción por leche materna llega al 70% de la concentración plasmática. La eliminación es variable según la quinolona

considerada, aunque todas alcanzan niveles urinarios de droga activa lo suficientemente altos, producto de su eliminación por filtrado glomerular y secreción tubular (vía SLC22):

- La ofloxacin, levofloxacin, y gatifloxacin sufren eliminación renal casi exclusiva, con un metabolismo hepático inferior al 10% de lo administrado.
- La ciprofloxacina y la norfloxacina, se metabolizan cerca del 20-30% en el hígado y se excretan por vías renal y biliar.
- La moxifloxacina sufre metabolismo hepático en más del 50% y se excreta mitad por bilis y mitad por orina.

Aquellas drogas que sufren biotransformación hepática, se oxidan vía CYP3A4 y 1A2 y se conjugan con ácido glucurónico o sulfato, vía UGTs y SULTs, excepto la moxifloxacina que se glucuronida solamente. La tabla 2 muestra algunas variables farmacocinéticas de interés de las quinolonas presentes

en nuestro país. En pacientes con insuficiencia renal se ajustará la dosis según el CLCr y la quinolona a emplear: Si se usan ofloxacin o levofloxacina se ajustará la posología si el CLCr es < 50 mL/min. En cambio, si se usan norfloxacina o ciprofloxacina se ajustará la misma si el CLCr es < 30 mL/min. En pacientes con insuficiencia hepática la dosis de moxifloxacina debe disminuirse. En ancianos se logran concentraciones plasmáticas mayores por presentar mayor absorción enteral y menor eliminación renal.

Efectos adversos

Las quinolonas son fármacos de seguridad aceptable, especialmente luego de casi 4 décadas de uso. No obstante, en las últimas 2, seis quinolonas fueron retiradas por cuestiones de seguridad por lo que sus efectos adversos no son banales y deben ser tenidos

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de las quinolonas actualmente en venta.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	Tmax (h)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t½ (h)	Metabolismo hepático (%)*)*	Droga activa en orina (%)	Excreción biliar (%)
Norfloxacina	Oral	40-60	1,5	1	15	4-5	20	25-40	30
Ciprofloxacina	Oral IV	60-85	1-2 fi	2,5-4	20 - 40	3-5	30	30-50	15 - 20
Ofloxacin	Oral IV Tópica	90	1-2 fi	1,5	25	5-7	< 5	70-90	5
Levofloxacina	Oral IV	> 90	1,5-2 fi	1-1,5	30	4-6	< 5	85-90	5
Gatifloxacina*	Tópica	96	1-2	1,6	15	7-14	< 10	80	5
Moxifloxacina	Oral IV Tópica	90	1,5-2 fi	2	40 - 45	13	> 50	20-30	25

Referencias: fi, fin de la infusión. * datos obtenidos tras la administración oral.

en cuenta. Estos pueden clasificarse en esperables o colaterales, pues derivan de su acción farmacológica (como los digestivos, nerviosos y mioosteoarticulares) y no esperables o idiosincráticos, limitados a algunas quinolonas con capacidad de formación de metabolitos reactivos citotóxicos o hapténizantes (como la alergia, fotosensibilidad y hepatotoxicidad). A continuación, se describen los principales efectos adversos en función del órgano o sistema donde ocurren:

- *Manifestaciones gastrointestinales:* Son las más frecuentes, se aprecian en hasta un 10% de los pacientes tratados; a dosis usuales a altas es común observar epigastralgias, náuseas, vómitos, anorexia, meteorismo y diarrea con dolor o discomfort abdominal; la colitis por *C difficile* es rara, excepto si se hace uso abusivo de estos fármacos.

- *Manifestaciones cutáneas:* Suelen observarse entre el 1 y 2 % de los casos exantema y prurito, y por debajo del 0,1% fotosensibilidad. Esta se produce por acumulación dérmica de quinolonas que, bajo efecto de la luz uv se activan generando radicales libres de droga (fotoproductos) y del oxígeno que dañan los tejidos o inducen fenómenos inmunológicos. Por lo comentado, resulta más común con quinolonas hidrofóbicas y bifluoradas (esparfloxacina y lomefloxacina no comercializadas en Argentina). Se recomienda como medida general la no exposición solar durante y hasta 5 días después de terminado el tratamiento con cualquier quinolona.

- *Manifestaciones neurológicas:* Han sido descritos efectos tales como cefalea, mareos, pérdida de los reflejos finos o el sentido de alerta e insomnio en hasta un 5% de los tratados. En pacientes con enfermedad neurológica previa (alteraciones metabólicas,

tumores cerebrales, arterioesclerosis, encefalopatía hipóxica) puede verse bajo tratamiento con quinolonas alucinaciones, reacciones maníacas o psicóticas y en aquellos con antecedentes de epilepsia se han descrito crisis convulsivas (aunque muy poco frecuentes, se ven en menos del 0,5% de los casos, revisten severidad y se potencian si se asocian con teofilina o AINEs). El descenso del umbral convulsivo puede que sea debido a hipomagnesemia relativa por quelación de Mg^{2+} o bloqueo del receptor $GABA_A$ por las 7- piperazinil quinolonas.

- *Manifestaciones mioosteoarticulares:* El uso de quinolonas produce artralgiyas y mialgias (hasta el 2% de los tratados) y tendinitis bilateral del tendón Aquiles u otros (hasta un 0,5%), estas manifestaciones suelen ser transitorias y reversibles ante la suspensión del tratamiento. La ruptura del tendón de Aquiles bajo tratamiento con quinolonas es sumamente infrecuente y se describen en su génesis la participación de factores asociados (como el uso crónico de corticoides o el ejercicio excesivo) y predisponentes (como idiosincrasia, la mayor edad o la presencia de la tendinitis descrita). En animales, pero no en el ser humano, ha sido descrita artropatía irreversible con aparición de fisuras, erosión y destrucción del cartílago epifisario en crecimiento; esta observación limita su empleo en pediatría y durante el embarazo y la lactancia. El mecanismo propuesto para los efectos adversos sobre el aparato mioosteoarticular es oscuro, pero se cree que las quinolonas por quelación iónica o por estrés oxidativo podrían causar una disfunción de las integrinas que altera la adhesión entre condrocitos o fibroblastos (según tejido) y la matriz extracelular.

- *Manifestaciones metabólicas:* Las qui-

inolonas han sido asociadas con fenómenos disglucémicos (pueden causar hipoglucemia o hiperglucemia transitorias). La hipoglucemia se debería a la estimulación de la secreción de insulina por cierre de los canales SurKir; la hiperglucemia es más difícil de vincular a un mecanismo preciso, pero se cree que pueda ser debida a un déficit en la señalización insulínica. El riesgo de disglucemia debe ser considerado cuando se prescriben fluoroquinolonas, especialmente moxifloxacina, en pacientes diabéticos.

- *Manifestaciones cardiovasculares:* Infrecuentemente se describe hipotensión y taquicardia, relacionadas con la liberación de histamina. Las fluoroquinolonas, especialmente las de 3ra y 4ta generación, prolongan el intervalo QTc por bloqueo dosis dependiente de los canales de K^+ K_v11 (HERG) de repolarización miocárdica y por cierre de los canales SurKir. Esto contraindica su uso en pacientes con síndromes de QT largo de causa congénita o adquirida y obliga a ser muy cauto con aquellos que reciben otros fármacos que prolongan el QTc (ver interacciones medicamentosas).

- *Desprendimiento de retina:* Estudios observacionales han mostrado un mayor riesgo de desprendimiento de retina en pacientes que reciben fluoquinolonas. Si bien estos datos hoy día son controversiales, existiría un riesgo remoto que debe ser determinado por más estudios. Una explicación del fenómeno sería el efecto deletéreo descrito sobre la adhesión matriz-células en el tejido conectivo que estos antibióticos podrían ejercer.

- *Otras manifestaciones:* Con el uso de quinolonas también se han observado, manifestaciones alérgicas, shock anafiláctico, aumento reversible de las transaminasas, leucopenia y eosinofilia, hiperazoemia, cris-

taluria, nefritis intersticial y por la administración IV, flebitis, pues son irritantes.

Interacciones medicamentosas

- *Farmacodinámicas:* A nivel del efecto antibiótico: Por actuar durante la fase de crecimiento bacteriano, las quinolonas no deben administrarse conjuntamente con antibióticos bacteriostáticos (clindamicina, cloranfenicol, tetraciclinas, nitrofuranos). Asimismo, los antibióticos que inhiben de síntesis proteica (aminoglucósidos, macrólidos) y la rifampicina inhiben la vía letal dependiente de la síntesis proteica que activan las quinolonas por lo que tampoco deben asociarse. Los antibióticos bactericidas (β -lactámicos, glicopéptidos, aminoglucósidos) potencian el efecto antibiótico de las quinolonas, esto es especialmente útil en bacterias multirresistentes. A nivel del huésped: El uso concomitante de AINEs o foscarnet junto a quinolonas favorece la aparición de convulsiones (en particular la asociación enoxacina-fenbufeno o enoxacina-teofilina, lo que determinó el retiro de la quinolona). El uso concomitante de glucocorticoides sistémicos durante períodos prolongados puede precipitar la ruptura tendinosa. Debe evitarse el uso conjunto de quinolonas con fármacos que prolonguen el intervalo QT, la lista comprende antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de 1ra generación, macrólidos y antiaritmicos de clase Ia (quinidina) o III (amiodarona). La furosemida puede inducir hipomagnesemia, por ello se deberá extremar el cuidado cuando se usen conjuntamente pues muchos de los efectos adversos de las quinolonas suelen atribuirse a hipomagnesemia relativa.

- *Farmacocinéticas:* Fármacos que afectan la absorción de quinolonas: Las sales de Fe^{2+} o Zn^{2+} , los antiácidos basados en Ca^{2+} , Mg^{2+} o Al^{3+} y el sucralfato, ven reducida su biodisponibilidad y la de las quinolonas si se administran concomitantemente, por quelación en la luz gastrointestinal; para evitar esto deben administrarse separados por al menos 2 horas. Los antagonistas H_2 (ranitidina, famotidina), los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol) y los agentes anticolinérgicos antiespasmódicos (propinoxato, butilescopolamina) retrasan la absorción de las quinolonas (los dos primeros por cambiar el pH gástrico y los últimos por enlentecer el vaciado gástrico), hecho que en la mayoría de los casos carece de importancia clínica. *A nivel de la excreción renal de drogas:* Para su excreción, las quinolonas usan los sistemas de transporte SLC22 (OAT y OCT) presentes en el túbulo contorneado proximal. Por consiguiente, tanto los ácidos (AINEs, diuréticos de asa y tiazidas, metotrexate, β -lactámicos) como las bases (ranitidina, metformina, amiloride, trimetoprima) pueden reducir los niveles urinarios de quinolonas o de los fármacos interactuantes y aumentar los plasmáticos. La administración conjunta debe hacerse con precaución pues según el efecto deseado puede perderse actividad antiinfecciosa urinaria o aumentar la actividad farmacológica sistémica de las quinolonas con o sin consecuencias; en el caso de los diuréticos podría haber una merma transitoria de su efectividad o en el caso del metotrexate podría incrementarse su toxicidad. *A nivel del metabolismo de drogas:* Ciertas quinolonas inhiben la función de los CYP1A2 y CYP3A4, por ello incrementan las concentraciones plasmáticas de muchos fármacos, incluso a

niveles tóxicos (ver tabla 3). La inhibición es competitiva y se produce, por lo menos sobre el CYP1A2, por metabolitos oxidados del anillo piperazina (4'oxo-quinolona). Este hecho es absolutamente independiente del grado de metabolismo que sufre una quinolona dada. Las dos interacciones más relevantes por su frecuencia son:

- ~ Disminución de la eliminación de metilxantinas (teofilina y cafeína). Los aumentos de los niveles séricos de teofilina con el empleo concomitante de ciprofloxacina o ofloxacina son respectivamente, 23%, y 12% (con enoxacina era de hasta un 110% por lo que, como se comentó, fue retirada de la venta). Si es necesario emplear estos fármacos juntos se aconseja monitorizar la teofilinemia.

- ~ Aumento de la $t_{1/2}$ de eliminación de warfarina, ya que su isómero R se metaboliza por el CYP1A2. En caso de uso conjunto se aconseja ajustar la RIN durante y al finalizar el tratamiento con la quinolona.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las quinolonas. Embarazo (categoría C) y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años, excepto que el beneficio/riesgo lo justifique. Pacientes con arritmias. Hipomagnesemia. Insuficiencia hepática y/o renal severas.

Indicaciones, dosis y vías de administración

La eficacia de las quinolonas en una gran variedad de infecciones, ha hecho que su uso se extienda a patologías que bien podrían ser tratadas con otros antibióticos. Es entonces, una recomendación lógica que las quinolonas no se utilicen indiscriminadamente de primera elección. Como en otros capítulos, el

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de ciertas quinolonas por inhibición CYP.

Isoforma CYP	Quinolona	Fármacos que pueden aumentar sus niveles plasmáticos y/o su toxicidad por la interacción**
1A2*	Ácido pipemídico, ciprofloxacin, enoxacin, nadifloxacin, norfloxacin, ofloxacin - levofloxacin	Aminofilina, amitriptilina, cafeína, clorpromazina, diazepam, imipramina, levomepromazina, metoclopramida, ondansetrón, paracetamol, propafenona, ritonavir, tamoxifeno, teofilina, verapamil, R-warfarina, zopiclona
3A4	Enoxacin, norfloxacin	Alfentanilo, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, atorvastatina, budesonida, bromazepam, cafeína, carbamazepina, clorpromazina, cimetidina, cisapride claritromicina, clindamicina, clonazepam, clozapina, ciclosporina, dapsona, dexametasona, diazepam, digoxina, diltiazem, doxorubicina, enalapril, eritromicina, felodipina, fentanilo, fluoxetina, hidrocortisona, imipramina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lidocaína, lorazepam, losartán, lovastatina, midazolam, nifedipina, nimodipina, omeprazol, ondansetrón, pravastatina, prednisona, progesterona, propafenona, quinidina, quinina, rifampicina, ritonavir, saquinavir, sildenafil, simvastatina, verapamil, vinblastina, vincristina, zolpidem

Referencias: *CYP inhibido por el derivado 4'oxo-quinolona, la enoxacin detenta la máxima capacidad inhibitoria y por ello fue retirada del mercado. ** En cursiva, fármacos que ocasionan QT prolongado; las metilxantinas además pueden producir convulsiones; el tamoxifeno se activa en parte por el CYP1A2 por lo que la inhibición de esta isoforma, por el contrario, le resta actividad

empleo antibiótico mostrado a continuación es solo sugerido y bajo continua revisión, y no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos.

Usos sistémicos:

Las quinolonas de 1ra generación se usaban para el tratar infecciones urinarias bajas no complicadas causada por bacilos Gram negativos, excepto *Pseudomonas spp*; no obstante, su baja eficacia y la existencia de antibióticos mejores, determinó su retiro de

la venta.

Las quinolonas de 2da generación se emplean en **infecciones urinarias simples bajas (cistitis, uretritis) o complicadas con prostatitis**, especialmente en pacientes alérgicos al cotrimoxazol; se usan ciprofloxacin o norfloxacin por la alta concentración que alcanzan en orina y tejidos, y por su utilidad para disminuir las recidivas con mínimo impacto sobre la flora normal (cabe aclarar que cualquier fluoquinolona es sumamente

útil para la prostatitis y que las orinas alcalinas disminuyen su eficacia). Estas drogas se también indican en dosis única para tratar **enfermedades de transmisión sexual** como **chancroide** (ciprofloxacina) o **gonococcias no complicadas de cualquier localización** (todas, aunque pueden surgir cepas resistentes). Son de elección para tratar la diarrea del viajero (producida por *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, *Vibrio spp*, *E coli enteropatógeno*, *Yersinia enterocolítica* o *Aeromonas hydrophila*), y pueden usarse en **salmonelosis surgida en pacientes sintomáticos graves, inmunocomprometidos o de edades extremas**, no se usan en otras formas porque se detectaron portadores asintomáticos de Salmonella tras el uso de quinolonas. En **peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con insuficiencia hepática crónica** pueden ser útiles la ciprofloxacina, para su tratamiento, y la norfloxacina, para su profilaxis (al respecto, un estudio de norfloxacina comparada con placebo mostró reducción de riesgo anualizado a desarrollarla). La ofloxacina se indica para el **tratamiento de infecciones por C trachomatis, incluida la enfermedad inflamatoria pélvica**.

La ciprofloxacina se emplea puntualmente en la **profilaxis/tratamiento post exposición contra el ántrax inhalatorio** y en el **tratamiento de la peste**. Las dosis empleadas (a partir de los 18 años) para la mayoría de las indicaciones son:

Las dosis únicas empleadas para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual son, para norfloxacina 800 mg, para ciprofloxacina 500 mg y para ofloxacina 400 mg.

Las quinolonas de 3ra y 4ta generación se indican en **infecciones de piel y partes blandas** solas o como parte de esquemas en pacientes inmunocomprometidos (neutropénicos, transplantados, HIV) o diabéticos y sobre todo si los patógenos involucrados son S aureus o P aeruginosa, en **infecciones respiratorias altas (sinusitis) y bajas (neumopatías hospitalarias o de la comunidad típicas y atípicas)** y en las **exacerbaciones de la bronquitis crónica**. La levofloxacina es útil para tratar **infecciones urinarias altas (pielonefritis) y bajas simples o complicadas** y para la **profilaxis/tratamiento post exposición contra el ántrax inhalatorio**. Las dosis (a

Quinolona	Dosis oral por vez (mg)*	Intervalo (horas)	Dosis IV por vez (mg)**	Intervalo (horas)	Duración del tratamiento (días)***
Norfloxacina	400	12	---	---	3-14
Ciprofloxacina	250-750	12	100-400	12	7-10
Ofloxacina	200-400	12-24	200-400	24	3-14

Referencias:

* las dosis se ingerirán con abundante líquido; ** deben administrarse por infusión lenta durante 60 minutos; *** la duración es variable según la severidad de la patología a tratar, en prostatitis crónica el tratamiento puede extenderse hasta 4 semanas y en el ántrax inhalatorio dura 2 meses.

partir de los 18 años) para la mayoría de las indicaciones son:

Uso en pediatría:

~ El empleo de las quinolonas en pediatría (a partir de los 6 meses) se halla limitado por los efectos mencionados sobre el cartílago y por ello, se encuentra en constante revisión. La Sociedad Americana de Pediatría ha recomendado que el uso de fluoroquinolonas debe limitarse al tratamiento de infecciones para las cuales no existan alternativas seguras y efectivas. Por ello, la FDA aprobó el uso de ciprofloxacina y levofloxacina únicamente para tratar cuadros precisos:

~ Ciprofloxacina para la **infección complicada del tracto urinario y pielonefritis debida a *E coli*** (esquema, 10-20 mg/kg o hasta un máximo de 750 mg, cada 12 horas durante 10 a 21 días según respuesta), la **peste** (esquema, 15 mg/kg o hasta un máximo de 500 mg, cada 8 o 12 horas durante 10 a 21 días) y como **profilaxis/tratamiento post exposición contra el ántrax inhalatorio** (esquema, 15 mg/kg o hasta un máximo de 500 mg, cada 12 horas durante 60 días).

~ Levofloxacina como **profilaxis/trata-**

miento post exposición contra el ántrax inhalatorio (esquema, 8 mg/kg o hasta un máximo de 250 mg, cada 24 horas durante 60 días).

Uso tópico ocular:

Se usan para infecciones de la **cámara anterior por gérmenes sensibles**, ofloxacina al 0,3%, gatifloxacina al 0,3 y 0,5% y moxifloxacina al 0,5% en forma de colirios o geles oftálmicos para ser aplicados cada 3- 6 horas durante 5 a 7 días.

Usos off-label:

La levofloxacina o ciprofloxacina (a las dosis mostradas durante por lo menos 3 meses) pueden ser de gran utilidad para tratar Infecciones articulares y osteomielitis puesto que cubren el espectro de los gérmenes causales, pero formando parte de planes terapéuticos complejos que incluyan medidas directas sobre el foco. Las fluoquinolonas de 3ra y 4ta generación también se han empleado para tratar tuberculosis multirresistente junto a quimioterápicos de segunda línea, aunque este tratamiento puede ocasionar aparición de neumococcias severas. Se ha estudiado también la ciprofloxacina para la profilaxis de meningitis meningocócica (500 mg en una única dosis) o su asociación con rifampicina

Quinolona	Dosis oral por vez (mg)*	Intervalo (horas)	Dosis IV por vez (mg)**	Intervalo (horas)	Duración del tratamiento (días)***
Levofloxacina	500-750	12-24	750	24	3-14
Moxifloxacina	400	24	---	---	5-10

Referencias:

* las dosis se ingerirán con abundante líquido; ** debe administrarse por infusión lenta durante 60 minutos; *** la duración es variable según la ubicación y severidad de la patología a tratar, en el ántrax inhalatorio el tratamiento dura 2 meses.

por vía oral, como alternativa para tratar la endocarditis derecha por *S aureus* en individuos adictos.

Rifamicinas

Las rifamicinas son antibióticos bactericidas de pequeño espectro, aislados del hongo *S mediterranei*. Las naturales tienen poca actividad antibacteriana pues son insolubles; pero los derivados semisintéticos de la rifamicina B, rifamicina SV y rifampicina, son mucho más eficaces y la última es activa también por vía oral. Químicamente son ansamicinas naftalénicas, macrociclos unos 800 de pm. Desde los '70, la rifampicina se usa como droga de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis y de la lepra. El rebrote de la tuberculosis y las infecciones oportunistas por micobacterias en pacientes con HIV, ha renovado el interés por las rifamicinas, grupo que ha crecido con la introducción de nuevos compuestos orales, rifabutina y rifapentina (esta última no disponible en nuestro país), más eficaces aún sobre micobacterias de crecimiento lento.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Las rifamicinas inhiben la actividad de la RNA polimerasa procariote DNA dependiente. Para ejercer su efecto deben pasar al citoplasma por las membranas bacterianas. A causa de su gran liposolubilidad lo hacen fácilmente. El paso de estas drogas es importante, incluso a través de la membrana externa de las micobacterias caracterizada por su extrema rigidez debido a la riqueza en ácidos micólicos. Una vez en el citosol, las rifamicinas se fijan con gran afinidad a la subunidad β de la

RNA polimerasa impidiendo la iniciación de la transcripción y sin interferir con la elongación de la cadena de RNA. Estas drogas presentan una estructura en canasta con cuatro oxhidrilos orientados hacia fuera, capaces de establecer puentes de H con un hueco particular en la subunidad, llamado bolsillo Rif (figura 5). Una rifamicina ubicada en el bolsillo logra fijar a la polimerasa en el estado abortivo y todo RNA que nace es expulsado inmediatamente. Este bolsillo normalmente es ocupado por el RNA naciente; por lo cual, una rifamicina solamente se unirá a la polimerasa para ejercer su efecto si está libre. Es decir que el RNA naciente y la rifamicina son antagonistas competitivos entre sí (figura 12).

Acción antibacteriana y espectro: Las rifamicinas son drogas bactericidas y ejercen su acción tanto sobre microorganismos intracelulares como extracelulares. Las rifamicinas tienen un efecto postantibiótico marcado (establecido en más de 8 horas), en parte debido a que presentan elevadas concentraciones tisulares. Su espectro comprende la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas especialmente, *S aureus* y *S albus* coagulasa negativo, *N meningitidis*, *E coli*, *K pneumoniae*, *H influenzae*, *Legionella*, *Pseudomonas* y *Proteus spp.* Sin embargo, su actividad contra las micobacterias es de especial interés, a concentraciones que varían entre 0,005 a 0,2 mg/mL las rifamicinas inhiben el crecimiento de *M tuberculosis*, *M leprae*, *M kansasii*, *M scrofulaceum* y *M marinum*, ya que son muy susceptibles; en cambio, contra *M avium complex* o MAC la rifabutina tiene mejor perfil pues casi todas las cepas son susceptibles mientras que hay cepas resistentes a rifampicina. Finalmente, *M fortuitum* es, en general, resistente a todas

las rifamicinas.

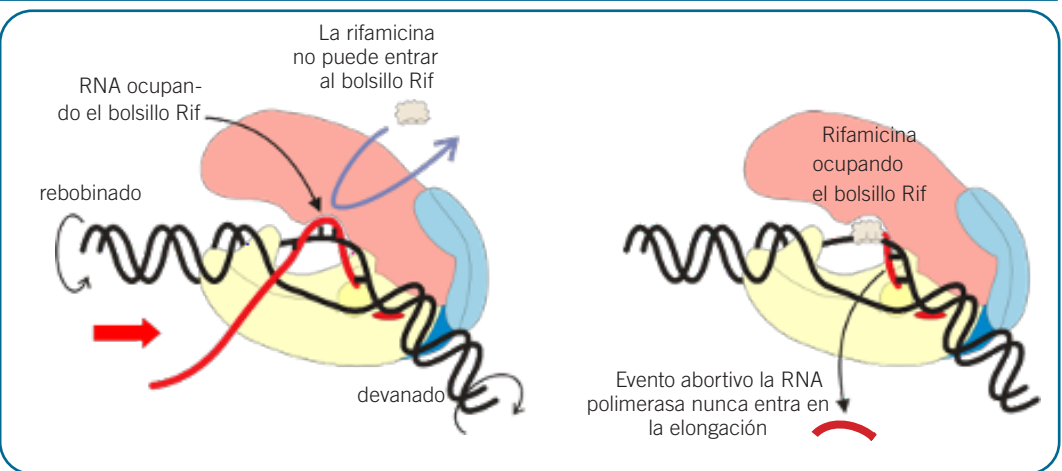
Acciones sobre el huésped: Las rifamicinas son inductores mayores de metabolismo microsomal xenobiótico (hepático e intestinal) ya que se unen con alta afinidad al intensificador nuclear PXR (receptor X para pregnenolona), esto produce cambios notables en sus farmacocinéticas individuales a lo largo del tratamiento e interacciones importantes con la medicación concomitante (ver luego). La actividad contra las polimerasas nucleares eucariotas es 1000 veces menor respecto de las bacterianas, debido a que estas no presentan el bolsillo Rif, pero a concentraciones más elevadas que las necesarias para la actividad antimicrobiana, estas moléculas interfieren con la polimerasa mitocondrial, hecho que, hasta el momento, carece de relevancia clínica.

Resistencia

Puesto que las rifamicinas son sumamente importantes para el tratamiento de las infecciones micobacterianas, debe evitarse la aparición de resistencia. Esto se consigue empleando esquemas de antibioticoterapia múltiple (pues la resistencia a una sola droga entre micobacterias y otras como *Neisseria spp* aparece rápidamente tras una sola exposición. Los mecanismos descriptos son:

- **Polimorfismo a nivel del receptor:** El grueso de las bacterias resistentes a las rifamicinas, incluidas las micobacterias, presentan mutaciones, en el gen cromosómico *rpoB* que codifica la subunidad β de la RNA polimerasa en la región que codifica los aminoácidos del bolsillo Rif. Debido a esto, la afinidad de los antibióticos por la enzima mutada es mucho menor que por la enzima salvaje. Los gérmes con mutaciones en *rpoB*, exhiben polimorfismo genético para la polimerasa, y son naturalmente resistentes pues la secuencia aminoacídica diferente es preexis-

Figura 12. Mecanismo inhibitor de las rifamicinas: Mientras la RNA polimerasa trabaja (izquierda), el antibiótico no accede al sitio de unión o bolsillo Rif pues hay un antagonismo competitivo entre RNA y rifamicina. En cambio, cuando la enzima no ha empezado (derecha), la rifamicina en el bolsillo, directamente impide que la enzima empiece la elongación y la induce a generar eventos abortivos con gran gasto de recursos



tente a la exposición bacteriana al antibiótico. La rapidez en la aparición de resistencia se explica porque las rifamicinas eliminan rápidamente a la población sensible durante la primera exposición, dejando el terrero libre a las cepas resistentes que proliferan.

- *Mecanismos de extrusión*: Identificado por primera vez en *Neisseria* spp, esta forma de resistencia se debe a una sobreexpresión, por falta de control, de un sistema de extrusión RND, similar al Acr. Este sistema está codificado por el operón *mtr* (resistencia múltiple transferible) y bajo el control del represor MtrR. En los cocos resistentes se halla un MtrR mutado, que no sirve como represor, que permite la expresión constante del sistema mencionado.

Farmacocinética

La rifamicina SV no se emplea por vía sistémica, por ello no se discutirá su farmacocinética. La rifampicina por vía oral se absorbe usando los transportadores intestinales SLCO (OATP), esta es total en adultos, pero solo 50% en niños. La Bd oral luego de una dosis única es del 90 al 95% con un Tmax de 2 horas aproximadamente; sin embargo, tras dosis sucesivas esta cae debido a la inducción del fenómeno del primer paso. Su absorción no se modifica por la administración conjunta de antiácidos u otros tuberculostáticos, pero se retrasa (dando un Tmax de 4 horas) si se ingiere junto con alimentos. En aquellos pacientes que no puedan recibirla por vía oral, la droga se administrará únicamente por vía IV en infusión lenta, ya que causa irritación y necrosis muscular. Tiene buena distribución, su Vd es 0,75-1 L/kg y se obtienen niveles terapéuticos en todos los líquidos del organismo

(incluyendo líquido cefalorraquídeo y secreciones bronquiales). La rifampicina pasa la placenta, pero no a la leche materna, y se concentra en tejidos como pulmón, estómago e hígado. Su unión a proteica oscila entre 60-90%. Este antibiótico se metaboliza en intestino e hígado y tiene dos metabolitos activos, desacetilrifampicina y formilrifampicina. Tanto la rifampicina como la desacetilrifampicina se excretan y se concentran en la vía biliar usando los transportadores del polo biliar SLC01A2 (OATP1A2), ABCB11 (BSEP) y ABCC1 a los que inhibe. La rifampicina es reabsorbida además en el intestino distal mediante SLC10 (NTCP) y cumple un circuito enterohepático; no así su metabolito que se excreta por heces. Sólo un 5-15% de cada dosis se elimina sin metabolizar por orina y materia fecal. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 2 a 5 horas al comenzar el tratamiento y de 1 a 3 horas luego de 2 semanas de administración continua, debido al comentado efecto inductor (ver interacciones medicamentosas). La $t_{1/2}$ del fármaco aumenta hasta 10 horas en pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción biliar. La rifampicina no es hemodializable.

La rifabutina exhibe, en general, un perfil farmacocinético similar excepto que su Bd oral es menor (50%), su Vd sustancialmente mayor (9 L/kg), se elimina un 50% por orina sin metabolizar y su $t_{1/2}$ es de 36 a 45 horas.

Efectos adversos

Hepatotoxicidad: Es el más importante de los efectos adversos de la rifampicina y otras rifamicinas. Suele observarse en el 10 al 15% de los pacientes después de 8 semanas. La mayoría de las veces sólo se manifiesta por una ictericia leve, explicable

porque la rifampicina inhibe los transportadores del polo biliar mencionados, y/o aumento sérico de las transaminasas. Pero en ciertos casos la hepatopatía puede ser severa y fulminante requiriendo trasplante hepático; su frecuencia es difícil de establecer, pues es muy muy baja con el uso de rifampicina sola, pero aumenta notablemente con el uso conjunto de isoniazida (la mortalidad por hepatopatía aguda por ambos fármacos se estima en 1 cada 30.000 casos). El mecanismo involucrado no se conoce en última instancia, pero parece ser responsable la acumulación de radicales derivados de la isoniazida producto de una mayor masa metabólica inducida por las rifamicinas, y que no son apropiadamente detoxificados por glutatión. Por el momento no hay acuerdo unánime de cómo monitorear el tratamiento con estas dos drogas y cuándo suspenderlo. El Centro de Control y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos recomienda que los pacientes tratados con isoniazida y rifampicina deben ser evaluados clínicamente una vez por mes para detectar síntomas, pero no recomienda la realización de hepatogramas seriados, salvo en los pacientes sintomáticos. Otros grupos sugieren la solicitud de hepatogramas periódicos para monitorear el tratamiento. Ante la presencia de síntomas o si el paciente presenta elevación de las transaminasas por encima de 5 veces los valores normales (otros autores consideran el límite en 10 veces) debe suspenderse el tratamiento; pero siempre debe primar la evaluación de todos los factores de riesgo intervinientes y los peligros que conlleva la tuberculosis sin tratamiento antes de decidirlo. Las drogas pueden reintroducirse por separado y en forma consecutiva una vez que se ha normalizado el hepatograma,

y si se miden los niveles de transaminasas luego de cada reintroducción puede detectarse que droga fue la responsable. Algunos autores recomiendan no comenzar con dosis plenas sino crecientes (específicamente para isoniazida y rifampicina). Muchos pacientes no vuelven a presentar signos de disfunción ante la readministración de las drogas. Pero si las alteraciones hepáticas no reaparecen no significa que se debe excluir tal droga como factor causal, ya que a toxicidad por radicales libres no depende solamente de su concentración, sino también, de la falta de mecanismos antioxidantes; una disminución momentánea de estos puede originar manifestaciones tóxicas las cuales no se repiten, ante la nueva administración del fármaco, si su actividad ha vuelto a su nivel normal.

Síndrome pseudogripal: Cuando la rifampicina se administra en forma intermitente o a dosis altas (más de 1200 mg/día) es frecuente observar un cuadro con todas las características del síndrome gripal, de naturaleza aparentemente inmune, puesto que algún radical intermedio podría resultar en haptenos. Puede asociarse con eosinofilia, nefritis intersticial, trombocitopenia, hemólisis y/o colapso circulatorio. Para evitar este síndrome, el tratamiento intermitente con rifampicina debe evitarse siempre que sea posible. Con rifabutina se han observado cuadros similares, aunque mucho más leves e infrecuentes.

Otros efectos adversos: Con el uso de rifamicinas puede observarse, náuseas, vómitos y otros síntomas de intolerancia digestiva, colitis pseudomembranosa (poco frecuente y de aparición tras 1-4 meses de tratamiento continuo). Además, puede verse hiperuricemia, neutropenia y manifestaciones alérgicas

no severas como rash cutáneo y fiebre. Esta última plantea un problema de diagnóstico diferencial con la fiebre debida a la enfermedad; la única forma de saber si la fiebre es por rifampicina (fiebre por antibióticos) es suspenderla y, si la fiebre remite, readministrarla (previo descarte del síndrome pseudo-gripal). Se ha descrito también necrosis epidérmica, porfiria y manifestaciones neurológicas (cefaleas, mareos y parestesias). La rifabutina puede ocasionar trastornos visuales, especialmente uveítis, si se utilizan dosis mayores a 450 mg (se deberá discontinuar la droga si el paciente presenta visión borrosa).

Coloración de secreciones: La rifampicina no metabolizada tiene un color anaranjado-rojizo que tiñe a la orina, el sudor, la saliva o las heces, esta característica se utiliza para monitorear el cumplimiento del tratamiento. El paciente puede observar esa coloración (generalmente en orina y/o heces) y creer que está sangrando. Por este motivo es necesario advertir al paciente sobre el cambio de color de las secreciones.

Riesgo fetal: Las rifamicinas son drogas de riesgo fetal elevado (categoría C):

- En animales han producido malformaciones musculoesqueléticas, cardiovasculares y del sistema reproductor. No puede descartarse que lo mismo ocurra en el ser humano pues, desde su introducción en terapéutica, se ha recomendado no usarla en el primer trimestre del embarazo.

- Se ha observado hipoprotrombinemia en la madre, el feto y el neonato. Si fuera imprescindible usar una rifamicina en la parte final del embarazo, debe agregarse sistemáticamente vitamina K. También es recomendable administrar vitamina K a los lactantes cuya madre esté tratada con rifampicina, aunque está casi no pasa a la leche.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: *A nivel del efecto antibiótico:* El efecto antituberculoso de las rifamicinas es potenciado por la administración conjunta de otros quimioterápicos. Esto reduce marcadamente la aparición de resistencia y aumenta la tasa de curación. *Fármacos* cuya hepatotoxicidad aumenta recíprocamente: Isoniazida y pirazinamida.

Farmacocinéticas: *Inducción enzimática:* Las rifamicinas, especialmente la rifampicina, aumentan la expresión hepática e intestinal de las isoformas CYP3A4 y 2Cs; también la de UGTs y proteínas de transporte ABC (aumento microsomal). Numerosas interacciones han sido documentadas, siendo las de mayor repercusión clínica la disminución de los niveles séricos de ciclosporina, tacrolimus, teofilina, drogas antiepilépticas, psicofármacos, digitoxina, amiodarona y otros antiarrítmicos, propranolol, bloqueantes cálcicos, imidazoles antimicóticos, terbinafina, fibratos, anticoagulantes orales, anticonceptivos hormonales, glucocorticoides y otros esteroides, hipoglucemiantes orales, morfina, doxiciclina, cloranfenicol y antirretrovirales inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos.

Contraindicaciones

Las rifamicinas están contraindicadas en pacientes hipersensibles o con insuficiencia hepática, en el embarazo y en la lactancia. No deben emplearse para el tratamiento de las infecciones meningocócicas.

Como antes, el empleo antibiótico mostrado a continuación es solo sugerido y bajo continua revisión, y no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos. La rifampicina se usa fundamentalmente como fármaco de primera línea para el **tratamiento de la tuberculosis y la lepra, siempre asociada a otros quimioterápicos**. La dosis es de 600 mg/día en una toma, alejada de las comidas (como mínimo, 1 h antes o bien 2 h después). La frecuencia y duración del tratamiento depende de los esquemas que se adopten, de todas formas, no deben superarse los 1200 mg/día, para evitar el síndrome pseudogripal. La vía de elección es la oral, aunque puede utilizarse la vía IV cuando la oral no es posible. Sola, se indica en **forma profiláctica para erradicar N meningitidis** en portadores faríngeos sanos, y puede usarse como **alternativa en infecciones por S aureus meticilino sensibles (endocarditis, osteomielitis) y en la brucelosis**. Como profiláctica se usa a razón de 1200 mg/día en dos tomas orales, por dos días consecutivos; para las para tratar brucelosis 600-900 mg/día en dos tomas orales, por 4 a 6 semanas. La dosis pediátrica para la tuberculosis es 10-20 mg/kg/día oral o IV, y para la profilaxis de las meningococcias, 20 mg/kg/día en dos tomas orales por dos días consecutivos.

La rifabutina se emplea asociada para el **tratamiento y profilaxis de infecciones por M avium complex en pacientes con HIV** y en la **tuberculosis multirresistente**. Su dosis es 300 mg en una toma oral, una o dos veces por semana (por su gran $t_{1/2}$ de eliminación).

La rifamicina SV se reserva para **uso tópico en infecciones de piel por gérmenes sensi-**

Referencias bibliográficas

1. Abadi FJR, Carter PE, Chash P, *et al.* Rifampin resistance in *Neisseria meningitidis* due to alterations in membrane permeability. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 646-51.
2. Bacchi A, Pelizzi G. Comprehensive study on structure-activity relationships of rifamycins: Discussion of molecular and crystal structure and spectroscopic and thermochemical properties of rifampicin O. *J Med Chem* 1998; 41: 2319-32.
3. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, *et al.* and the PanACEA Consortium. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 39-49.
4. Cramer P, Bushnell DA, Kornberg RD. Structural basis of transcription: RNA polymerase II at 2.8 Å resolution. *Science* 2001; 292: 1863-76.
5. Drlica K, Hiasa H, Kerns R, *et al.* Quinolones: Action and resistance updated. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 981-98.
6. Gnatt AL, Cramer P, Fu J, *et al.* Structural basis of transcription: An RNA polymerase II elongation complex at 3.3 Å resolution. *Science* 2001; 292: 1876-82.
7. Harada Y, Ohara O, Takatsuki A, *et al.* Direct observation of DNA rotation during transcription by *Escherichia coli* RNA polymerase. *Nature* 2001; 409: 113-5. 2015; 1354: 12-31.
8. Laponogov I, Veselkov DA, Crevel IM, *et al.* Structure of an 'open' clamp type II topoisomerase- DNA complex provides a mechanism for DNA capture and transport. *Nucl Acids Res* 2013; 41: 9911-23.
9. Leshner GY, Forelich ED, Gruet MD, *et al.* 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem* 1962; 5: 1063-68.
10. Maartens G, Boffito M, Flexner CW. Compatibility of next-generation first-line antiretrovirals with rifampicin-based antituberculosis therapy in resource limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12: 355-8.
11. Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN. Interactions of fluoroquinolones with other drugs: Mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 272-84.
12. Semvua HH, Kibiki GS, Kisanga ER, *et al.* Pharmacological interactions between rifampicin and antiretroviral drugs: challenges and research priorities for resource-limited settings. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 22-32.
13. Stahlman R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2: 37-42.
14. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, *et al.* and the United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10121): 668-78.
15. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2: 29-36.
16. Wang JC. DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 635-92.
17. Williams DL, Spring L, Collins L, *et al.* Contribution of *rpoB* mutations to development of rifampicin

cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1853-1857.

18. Yunivita V, Dian S, Ganiem AR, *et al*. Pharmacokinetics and safety/tolerability of higher oral and intravenous doses of rifampicin in adult tuberculous meningitis patients. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 415-21.
19. replication in *Escherichia coli*. *Genes* 1995; 9: 2859-69.

Otros quimioantibióticos

Héctor A. Serra

Antimicobacterianos

En la actualidad, el resurgimiento de las enfermedades por micobacterias patógenas y oportunistas ha creado la necesidad de contar con terapias más cortas, más eficaces, mejor toleradas y con menos interacciones. A pesar de la batería de antibióticos disponibles, las micobacterias resultan insensibles a la mayoría de ellos y sus infecciones son difíciles de tratar. Las razones son de diversa índole:

- La pared de estos gérmenes (ver figura 4 del capítulo 1) es una estructura de composición diferente a la de otros microorganismos. Es impermeable a muchas moléculas debido a la riqueza en ácidos micólicos, lo que determina la ineffectividad de varios antibióticos.

- Las micobacterias son patógenos intracelulares obligados, es decir que se desarrollan en el interior lisosomal de macrófagos y otras células blancas; una gran proporción se halla en estado latente o quiescente lo que implica una baja tasa de metabolismo y reproducción. Estas características tornan ineffectivos aquellos antibióticos bactericidas o de baja concentración intracelular.

- Muchas manifestaciones de las enferme-

dades por micobacterias se deben a mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad celular hacia componentes del germen, por lo tanto, la destrucción bacteriana no asegura el fin de la enfermedad.

- Finalmente, las micobacterias exhiben alto polimorfismo en los blancos moleculares de los antibióticos, hecho que es responsable de la resistencia natural a los mismos. Esta insensibilidad, sumada a la resistencia que aparece durante el tratamiento, determina que los quimioantibióticos deban ser asociados en esquemas múltiples. En estos esquemas se emplean algunos fármacos ya considerados como rifamicinas, ciertas quinolonas, dapsona, macrólidos de última generación y algunos aminoglucósidos; pero, además, se adicionan drogas especiales como la isoniazida, etambutol y pirazinamida que serán estudiadas a continuación. La mayoría de estas son lo suficientemente hidrofóbicas como para concentrarse en los tejidos y en el interior de las micobacterias, aunque los aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina y amikacina), a pesar de ser polares, actúan también porque sufren atrapamiento lisosomal y captación micobacteriana.

Como se dijo, la pared de las micobacterias es distinta ya que exhibe dos componentes únicos de alta complejidad, organización e importancia patogénica, los ácidos micólicos y los polisacáridos de arabinosa (arabinogalactano y lipoarabinomanano), cuya síntesis es el blanco de los quimioterápicos a estudiar (figura 1):

La pirazinamida bloquea la síntesis de ácidos grasos precursores de los ácidos micólicos por la ácido graso sintasa (FAS) I, mientras que la isoniazida y la etionamida inhiben a la FAS II responsable del ensamblado final de los micolatos. De este modo, las drogas mencionadas al inhibir la formación de los ácidos micólicos, aumentan la permeabilidad

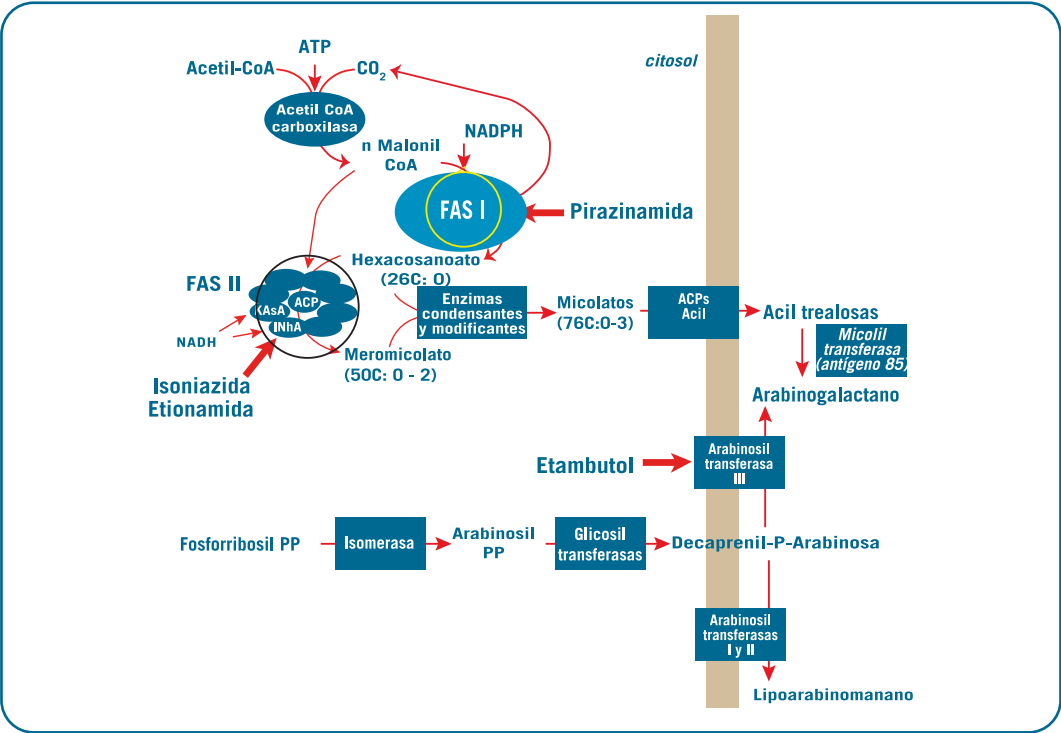
iónica y dañan a las bacterias.

El etambutol inhibe fundamentalmente la síntesis de arabinogalactano, ya que bloquea al complejo arabinosil transferasa III; ello conduce a la desestructuración y desarmado de la pared de las micobacterias. La droga además inhibe, aunque en mucha menor medida, el complejo arabinosil transferasa II modificando la maduración del lipoarabinomanano.

Isoniazida

La isoniazida es la hidrazina del ácido isonicotínico. Se trata de una base débil introducida contra la tuberculosis en 1952 como

Figura 1. Vías de síntesis de los ácidos micólicos y el arabinogalactano, responsables de la virulencia y de la baja permeabilidad de la pared a los quimioantibióticos. Asimismo, se observa el sitio de acción de los antimicobacterianos que actúan sobre estas rutas. FAS, ácido graso sintasa



resultado de una búsqueda sistemática de análogos de la nicotinamida (pues en la década anterior habíase demostrado por casualidad que esta vitamina inhibía el crecimiento in vitro de *M. tuberculosis*). De esa búsqueda también surgieron la iproniazida y la etionamida, fármacos con el mismo mecanismo de acción, pero en desuso. La iproniazida fue el primer IMAO irreversible; de ella derivaron drogas más seguras como la fenelzina. La etionamida considerada droga de segunda línea, puede ser conseguida en el extranjero.

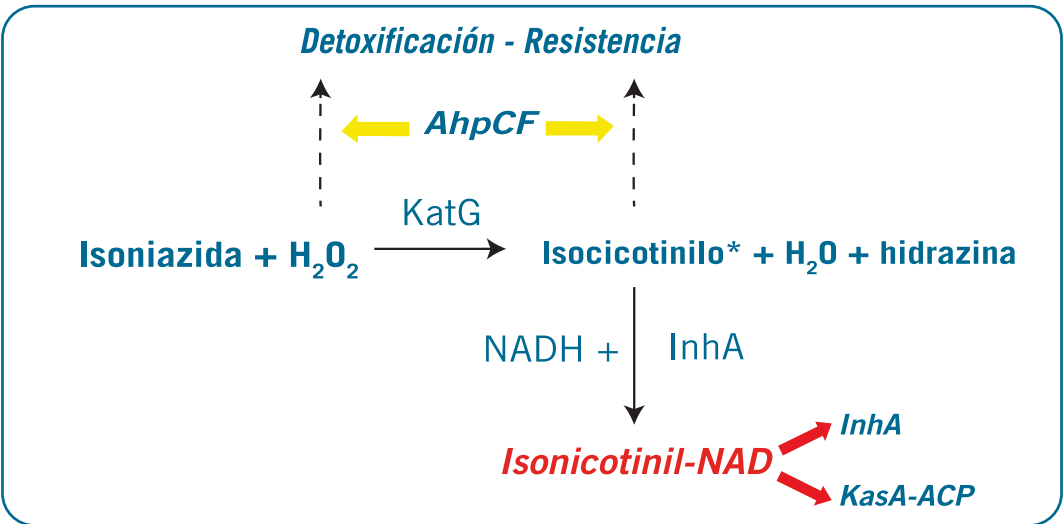
Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Sólo unas pocas especies de micobacterias son sensibles a la isoniazida, entre ellas el *M. tuberculosis*. Esta molécula es una prodroga (figura 2) que, por su bajo pm y liposolubilidad, se concentra en el citosol bacteriano donde sufre dos modifi-

caciones que culminan en la producción de isonicotinil-NAD, su metabolito activo.

El primer paso es la activación de la isoniazida por la enzima peroxidasa/catalasa KatG, hemoproteína dimérica de pm 170000. KatG es importante para la expresión de la virulencia, ya que protege a los gérmenes del estallido respiratorio fagocítico (el déficit de esta enzima reduce tanto la patogenicidad de la bacteria como la susceptibilidad a la isoniazida). Como KatG es bifuncional, cuando tiene a mano un dador de e⁻ (como la isoniazida) degrada el H₂O₂ oxidando al dador (actividad peroxidasa); cuando no dispone de un dador, usa dos moléculas de H₂O₂ que se inactivan recíprocamente (actividad degradada a expensas de la oxidación de la isoniazida y del Mn₂₊: la hidrazida se desprende y se forma el radical activo isonicotinilo. El segundo paso consiste en la formación del metabolito inhibidor. El radical isonicotinilo reacciona

Figura 2. Activación de la isoniazida en el interior de *M. tuberculosis* para dar el metabolito activo inhibidor de la subunidades de FAS II. Se muestra también el papel del complejo reductasa AhpCF que degrada peróxidos y que es capaz de dar resistencia por falta de activación.



fuertemente con el NADH por acción de la enoíl ACP reductasa o InhA, homo-tetrámero de pm 120000 que constituye una de las subunidades de FAS II. El isonicotinil-NAD es un falso sustrato que inhibe primariamente y en forma reversible a la InhA; aunque datos complementarios sugieren que puede interactuar también con otras subunidades de FAS II como la β -cetoacil ACP sintetasa o KasA asociada a la ACP. Así, por acción de este quimioterápico se inhibe el complejo FAS II por lo que se acumulan ácidos grasos saturados de 26 C y se detiene la síntesis de ácidos micólicos. Lentamente, se produce la desestructuración de la monocapa externa con alteración de su permeabilidad y lisis celular.

Acción antibacteriana y espectro: Como se mencionó, la isoniazida actúa exclusivamente sobre algunas micobacterias; es bactericida si estas se hallan en división rápida (por la necesidad de ácidos micólicos), pero bacteriostática en otras condiciones. En consecuencia, no alcanza para matar los bacilos tuberculosos quiescentes acantonados en el interior macrofágico. Su efecto es tiempo dependiente, necesitando más de 6 horas de contacto con los gérmenes para producir un efecto irreversible. La explicación de este fenómeno no es clara, aunque podría deberse al agotamiento del NADH la isoniazida con CIM entre 0,02 y 0,2 mg/mL, mientras que *M. kansasii* y *M. smegmatis* presentan CIM de 1 a 10 mg/mL. Otras micobacterias atípicas y *M. leprae* no son susceptibles.

Resistencia

Las micobacterias usualmente sensibles, como *M. tuberculosis*, presentan polimorfismo en 5 genes cromosómicos, oxyR-ahpC, kasA, katG, inhA y ndhII que determina aparición de

resistencia natural (ver también la figura 2). Del total de cepas resistentes provenientes de aislamientos clínicos, más de un 50% presenta mutaciones en el gen katG, un 25% en el inhA y el 25% restante se reparte entre los genes oxyR-ahpC y ndhII, siendo muy raras las mutaciones en kasA.

La resistencia originada en katG, kasA e inhA, puede ser explicada porque sus transcritos son las enzimas que intervienen en el metabolismo de la isoniazida hacia su conversión activa o bien, sus blancos moleculares. El polimorfismo del gen katG da resistencia de nivel variable según la ubicación de la mutación, mientras que las del inhA, se asocian a un nivel bajo (CIM < 1 mg/mL), excepto las que generan termolabilidad de la enzima. Una de las mutaciones más frecuentes de KatG es el cambio de Ser315 por Thr o Asn en el centro activo. La Ser normalmente interacciona con el propionato del hemo, por lo que tal cambio reduce la fijación de este grupo prostético a la proteína, hecho que predice una merma en la actividad de esta isoforma. Además, la Ser315 está en la boca del túnel catalítico, por lo que su reemplazo por la Thr más voluminosa resulta un impedimento estérico para el acceso de la isoniazida. Así, la actividad peroxidasa/catalasa de esta isoforma es la mitad de la proteína salvaje (menor fijación del hemo), mientras que la capacidad de activar la isoniazida es nula (impedimento estérico) y por lo tanto genera resistencia muy alta (CIM > 10 mg/mL). Otra mutación muy frecuente se ve en la posición 463 donde Arg cambia por Leu; esta modificación genera resistencia baja y como la enzima retiene su actividad, se supone que disminuye solamente el acceso de la isoniazida. Otra mutación, el cambio de la Leu587 por Met, podría determinar que KatG tuviese poca actividad pe-

roxidasa y por ello, la resistencia a la isoniazida se debería a que la enzima no la necesita como dador de e-, ya que le basta su actividad catalasa para detoxificar el H₂O₂. El gen *inhA* en *M tuberculosis* y en algunas micobacterias forma parte de un operón de dos genes estructurales, *mabA* e *inhA*. En este operón se observan dos tipos de mutaciones que confieren resistencia: El tipo funcional que se ubica en la región de unión ribosomal previa a *mabA* causando la sobreexpresión de las proteínas del operón. Y el tipo estructural que involucra cambios de la secuencia de aminoácidos en el bolsillo de unión al NADH de *InhA*; estas isoformas tienen cinco veces menos afinidad por el NADH que el tipo salvaje, hecho que impide la fijación del inhibidor. Existen variantes termolábiles de *InhA* que generan resistencia muy alta (CIM > 100 mg/mL) que corresponden también al tipo estructural (Val238 por Phe, otro aminoácido del bolsillo del NADH). Las mutaciones del gen *inhA* generan resistencia cruzada con la etionamida ya que este fármaco produce por oxidación un metabolito inhibidor de *InhA*.

La resistencia por alteraciones en los genes *oxyR-ahpC* y *ndhII* son más difíciles de explicar puesto que las enzimas que codifican no intervienen directamente en la activación de la isoniazida. El gen *ahpC* codifica una subunidad del complejo multienzimático alquil hidropéroxido reductasa *AhpCF*, enzima que degrada al H₂O₂ y otros peróxidos lipídicos. La expresión de *ahpC* está, a su vez, bajo control del regulón *oxyR* que modula la respuesta al estrés oxidativo (en la mayoría de las micobacterias, excepto *M smegmatis*, *oxyR* y *ahpC* están juntos y se transcriben de modo divergente); *OxyR* es un represor que evita la transcripción de varias enzimas de protección contra radicales libres del oxígeno (RLO); cuando

estos aumentan, el represor sufre la oxidación de sus Cys y se separa del DNA favoreciendo la expresión de las enzimas protectoras, entre ellas *AhpC*. El aumento de RLO, situación que ocurre en micobacterias con *KatG* inactivas o luego del metabolismo de la isoniazida, incrementa la actividad *AhpC* por inducción del *OxyR*. Las mutaciones de *oxyR* afectan a su región promotora o a secuencias internas que determinan la formación de una proteína nula incapaz de reprimir a *ahpC*. Se especula que la expresión libre de *AhpC* podría degradar el H₂O₂ necesario para activar la isoniazida o los radicales de la droga. El gen *ndhII* codifica la flavoproteína que forma parte del complejo NADH deshidrogenasa, primer sistema de la cadena respiratoria. Como resultado de su baja actividad, el cociente NADH/NAD⁺ se altera a favor del primero, por lo que se especula que el aumento del NADH desplaza al inhibidor isonicotinil-NAD de su unión enzimática, o bien estimula la degradación del H₂O₂. Las mutaciones de *ndhII* también generan resistencia cruzada a la etionamida.

Por todo lo mencionado, la sensibilidad propia de *M tuberculosis* y *M bovis* por la isoniazida reside en su capacidad casi exclusiva de activar la prodroga y formar el inhibidor. Las especies que no son sensibles tienen disminuida tal capacidad, porque sus *KatG* tienen una afinidad extremadamente baja por el antibiótico al presentar normalmente Leu493 en vez de Arg (propia de *M tuberculosis*). Este hecho que por sí sólo explicaría la resistencia, puede ser complementado en estos gérmenes por el incremento del cociente NADH/NAD⁺.

Farmacocinética

La isoniazida tiene una buena biodisponibilidad oral (90%) aunque puede sufrir meta-

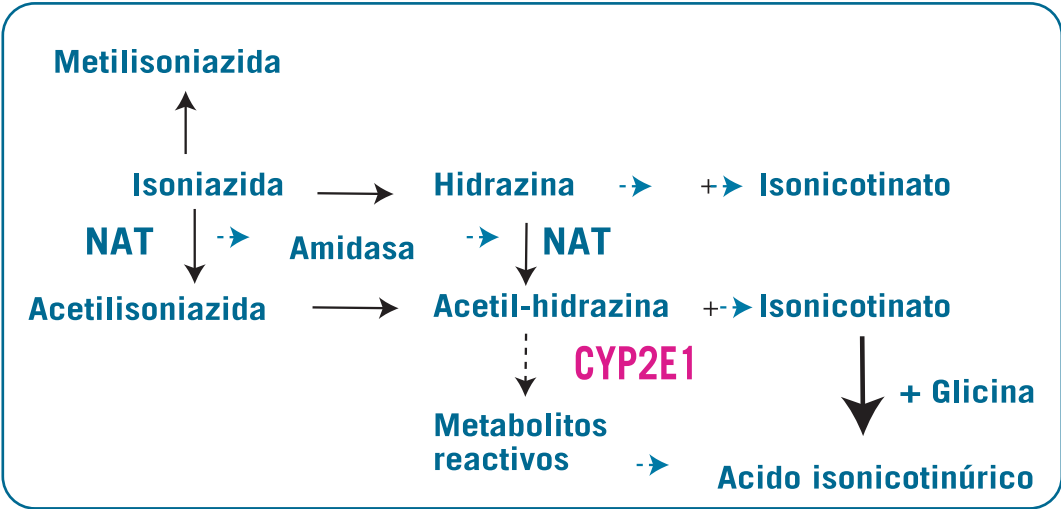
bolismo presistémico según el fenotipo metabolizador. Con una dosis única oral de 300 mg se obtiene una Cmax entre 1 y 2 horas. Los alimentos pueden disminuir su absorción. Su Vd es de 0,6 a 0,8 L/kg y su unión proteica es mínima. La droga se concentra bien en distintos fluidos, tejidos y material caseoso, pasa la placenta y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La isoniazida se metaboliza en modo extenso a nivel hepático y sus metabolitos inactivos se excretan por orina, recuperándose el 75- 95% de la dosis administrada en las primeras 24 horas. Este antibiótico sigue varias vías metabólicas (figura 3), siendo la principal la conjugación a acetilisoniazida, reacción catalizada por la N-acetil transferasa o NAT. Una muy pequeña fracción se transforma en metilisoniazida, mientras que la parte restante y casi toda la acetilisoniazida formada se convierten, por una amidasa, en ácido isonicotínico.

Posteriormente, el ácido isonicotínico se conjuga con glicina para dar ácido isonicotínúrico. La hidrazina y acetilhidrazina son metabolitos menores derivados de la acción de la amidasa. La primera sufre oxidación por el CYP2E1, generando radicales reactivos tóxicos y la segunda se conjuga, vía NAT, para dar diacetilhidrazina. La formación de estos metabolitos cobra importancia en la hepatotoxicidad (ver efectos adversos).

Las NAT están codificadas por dos genes, nat1 y nat2. El locus nat2 presenta polimorfismo genético relacionado con las etnias, por ello los pacientes que reciben isoniazida u otros fármacos como procainamida, hidralazina y algunas sulfonamidas pueden dividirse en dos fenotipos con diferente velocidad de acetilación (figura 4):

- Acetiladores rápidos, predominante en poblaciones asiáticas y esquimal, estos pacientes acetilan a una velocidad 4 a 5 veces

Figura 3. Vías metabólicas que puede seguir la isoniazida. Flecha gruesa, vía principal; flecha fina, vía secundaria; flecha puntuada, vía implicada en la toxicidad directa y en los fenómenos de hipersensibilidad.



más rápido que los del otro fenotipo. Eliminan el 95% de la droga por biotransformación hepática a acetilisoniazida y derivados, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 1 hora.

- Acetiladores lentos, propio de poblaciones caucásicas, negras e indias, estos eliminan un 30 a un 40% de la droga por excreción urinaria sin biotransformar, la $t_{1/2}$ de eliminación en estos individuos es unas 3 veces mayor que en el otro fenotipo.

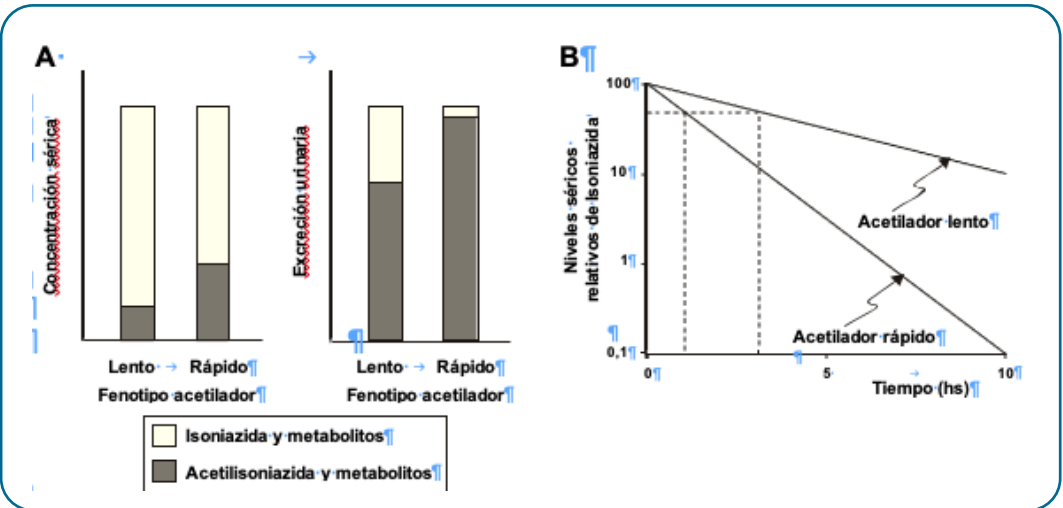
El genotipo dominante es el acetilador rápido, por lo que los pacientes acetiladores rápidos pueden ser homocigotas o heterocigotas, mientras que los lentos son todos homocigotas. Terapéuticamente, la diferencia que los distintos fenotipos imprimen al clearance carece de importancia, puesto que con dosis usuales los niveles séricos se mantienen dentro del rango apropiado; pero esto no es válido para los efectos adversos como se verá a continuación.

Efectos adversos

Si bien la isoniazida es de baja toxicidad, los efectos adversos pueden ser severos si no se adoptan medidas de control adecuadas, ya se advirtió en el capítulo anterior respecto al uso conjunto con rifampicina. Los más relevantes son:

Hepatotoxicidad: Hasta un 20% de los pacientes pueden tener aumento de las transaminasas séricas que no superan en tres veces el límite superior normal e incluso puede a normalizarse con el correr del tratamiento. Un porcentaje mucho menor de pacientes (aproximadamente el 1 al 2% dependiendo de las poblaciones estudiadas) puede presentar hepatitis por isoniazida, cuadro grave con necrosis hepatocelular focal o difusa, que puede evolucionar a la curación (si se suspende la droga), la cronicación o la muerte. Los principales factores de riesgo son alcoholismo, edad avanzada, presencia de cuadros previos crónicos o no (debe destacarse que hasta un 10% de las reacciones de hepato-

Figura 4. Cinética de la isoniazida con relación a los fenotipos acetiladores: A) Metabolitos circulantes y urinarios. B) Representación de la cinética de eliminación (véase la diferencia en la $t_{1/2}$ de cada fenotipo).



toxicidad atribuidas a las drogas antituberculosas son causadas por los virus de hepatitis B y C), HIV, puerperio, asociación con rifampicina y/o pirazinamida, y la no suspensión de la droga ante signos de disfunción hepática. La suspensión debe ser inmediata ante cualquier cuadro de ictericia, síntomas clínicos de hepatitis o aumento de transaminasas mayor a cinco veces lo normal. Si bien la necrosis hepatocelular solía estar asociada al fenotipo acetilador rápido (por la promoción de hidrazinas y acetilhidrazinas reactivas tóxicas y hapténizantes vía CYP2E1, figura 3), el uso rutinario de rifampicina por su gran capacidad inductora del metabolismo de la isoniazida, ha suprimido hoy día las diferencias de fenotipo y favorece la aparición del cuadro (recordar que no hay acuerdo sobre los procedimientos a seguir para su pesquisa, ver capítulo anterior). Algunos estudios señalan como responsable la lipoperoxidación derivada de gran actividad del CYP2E1; el tratamiento prolongado con rifampicina- isoniazida determina la inducción efectiva de este citocromo, tal como lo hace el alcohol. Otros factores de riesgo apuntarían a que el daño por isoniazida puede acentuarse por falta de glutatión reducido. A pesar de que la oxidación de la hidrazina en los modelos animales no gasta más que un 12% del glutatión reducido disponible, el consumo previo de este scavenger agrava la situación precipitando el cuadro.

Hipersensibilidad: Merece destacarse el rash cutáneo por su frecuencia (2% de los casos), la fiebre por droga (1,2%, síntoma confusor con la enfermedad para cuyo tratamiento se administra), los síndromes artríticos y el síndrome lúpico con anticuerpos antinucleares. El mecanismo es poco claro, pero la capacidad hapténizante de las hidrazinas y derivados producidos vía CYP2E1 puede

desencadenar estos cuadros (si los antígenos producidos son tisulares el daño se orienta a articulaciones o piel; si los antígenos son solubles se producen inmunocomplejos con capacidad vasculítica).

Neurotoxicidad: La isoniazida y otras hidrazinas actúan como análogos de la piridoxina, la desplazan de sus sitios de unión y aceleran su catabolismo causando un déficit que se manifiesta por neurotoxicidad (y en menor medida, anemia). Las manifestaciones más salientes son la polineuropatía periférica y las convulsiones.

- **Polineuropatía periférica:** Este fenómeno no tiene las características semiológicas de las polineuritis, es dosis dependiente y se ve en el 2% de los casos. La desnutrición, la edad avanzada y el fenotipo acetilador lento son los principales factores de riesgo. La administración de vitamina B6 (por ejemplo: 15 a 50 mg/día) desde el inicio del tratamiento previene su aparición y reduce su frecuencia al 0,2%.

- **Convulsiones:** Como piridoxina es necesaria para la síntesis de neurotransmisores, entre ellos el GABA, las hidrazinas pueden interferirla y facilitar los cuadros convulsiones. Las convulsiones por isoniazida se observan casi siempre en pacientes con antecedentes epilépticos y se previenen también con piridoxina.

- **Otras reacciones adversas neurológicas y sensoriales:** Se han reportado, neuritis óptica con atrofia del nervio óptico, calambres, ataxia, encefalopatía tóxica y trastornos mentales como euforia, amnesia y cuadros psicóticos. Son muy poco frecuentes y generalmente reversibles si se reconocen temprano y se suspende la droga; en caso contrario, la atrofia del nervio óptico puede llevar a la ceguera y la encefalopatía tóxica puede ser fatal.

Otros efectos adversos: Se ha descrito, también, molestias digestivas, xerostomía, zumbidos y retención urinaria. La anemia por déficit de piridoxina es muy rara de observar sobre todo si se suplementa durante el tratamiento y lo mismo ocurre con el embarazo (la isoniazida es de bajo riesgo fetal, categoría B, si se administra con vitamina B6).

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del efecto anti-tuberculoso: El efecto antituberculoso de la droga es potenciado por la administración conjunta de rifamicinas, pirazinamida y etambutol, ya que reduce la aparición de resistencia (ver rifamicinas). Fármacos cuya hepatotoxicidad aumenta recíprocamente: Rifamicinas, pirazinamida, etanol, paracetamol, algunos AINEs. Fármacos antagonizados a nivel del huésped: Piridoxina (la isoniazida actúa como análogo y la desplaza de sus sitios de unión), insulina (la isoniazida aumenta la captación intestinal de glucosa por lo que puede causar hiperglucemia y reducir la efectividad de la hormona). A pesar de ser una hidrazina, no inhibe la MAO por lo que no presenta interacciones relacionadas con dicha enzima.

Farmacocinéticas: A nivel del metabolismo de drogas: La isoniazida es un inductor CYP2E1 e inhibidor CYP2C19, 2E1 y 3A4. La inducción 2E1 está relacionada con la toxicidad hepática por drogas mencionada. La inhibición genera interacciones de diversa índole con benzodiazepinas, antiepilépticos varios, AINEs, teofilina, alcaloides de la vinca, anestésicos, anticoagulantes orales y vitamina D. La más relevante resulta de la inhibición directa muy potente la sobre isoforma 2C19 que explica la intoxicación aguda por fenitoína en pacientes están recibiendo isoniazida; aproximadamente 1 de 4 pacientes tratados

con fenitoína e isoniazida presenta síntomas de intoxicación por el antiepiléptico (ataxia, nistagmo, temblor, hiperreflexia). Esta asociación debe ser evitada, pero en caso contrario, se monitorearán los niveles plasmáticos de fenitoína y se ajustará su dosis, sin modificar la de isoniazida. Otros fármacos que deben ser evaluados bajo este mismo concepto son los anticoagulantes orales; debería controlarse el RIN en todos los casos de tratamiento conjunto con warfarínicos e isoniazida. Fármacos que aceleran el clearance renal de isoniazida: Prednisona.

Contraindicaciones

Hepatitis por isoniazida, hepatopatías o enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico, hipersensibilidad a la droga, insuficiencia renal severa.

Indicaciones, dosis y vías de administración

La isoniazida tiene como única indicación el tratamiento de la tuberculosis. La dosis de isoniazida tanto para un adulto como para un niño es de 5 a 10 mg/kg/día, según el esquema terapéutico. En general para un individuo de 70 kg se administra una dosis de 300 mg por día. En niños no deben administrarse más de esta dosis. La vía de elección es la oral, pero puede aplicarse por vía IM o IV si existe algún impedimento para la vía oral. No es recomendable el uso de las asociaciones fijas de isoniazida con rifampicina.

Pirazinamida

La pirazinamida surgió también de la búsqueda intensiva de derivados de ácido nicotínico con capacidad inhibitoria del crecimiento micobacteriano. Se trata de una amida neutra liposoluble de bajo pm; durante mucho tiempo

fue una droga de segunda línea, pero a partir del descubrimiento de su capacidad esterilizante de lesiones donde *M tuberculosis* reside en forma quiescente, se considera de primera línea. No en vano, su uso acorta la duración del tratamiento antituberculoso a la mitad.

Farmacodinamia

La pirazinamida exhibe un espectro dirigido únicamente contra *M tuberculosis*, resultado de su activación y concentración selectiva por parte de este microorganismo. La pirazinamida es una prodroga, las micobacterias la activan a ácido pirazinoico a través de la PncA (nicotinamidasa-pirazinamidasa); pero las distintas especies presentan mecanismos MFS de extrusión activa con diferente grado de eficacia:

- ~ *M avium* y *M smegmatis* tienen alta actividad pirazinamidasa (*M smegmatis* contiene además de PncA otra isoenzima, PzaA) pero no son sensibles porque su extrusión es muy alta también.

- *M bovis* y *M kansasii* no son sensibles por su baja actividad enzimática.

- ~ *M tuberculosis* es sensible porque combina una gran actividad pirazinamidásica con un sistema de bombeo dos órdenes de magnitud inferior que *M smegmatis*.

Además, cuando el medio extrabacteriano es ácido, el metabolito activo se concentra selectivamente en su interior por atrapamiento iónico (a pH lisosomal 5 el ácido pirazinoico se concentra 4 veces más en el interior de *M tuberculosis* que a pH 7), hecho que resulta útil para el tratamiento de lesiones por bacilos quiescentes, como las pulmonares. En suma, en *M tuberculosis* se dan dos fenómenos concomitantes que permiten que la pirazinamida pueda ejercer su efecto: la buena activación

enzimática por PncA y el atrapamiento iónico inducido por el pH ácido lesional que supera la extrusión.

El blanco molecular del ácido pirazinoico es el complejo FAS I que funciona en forma similar al eucariote. Mediante interesantes experimentos, el grupo de Jacobs demostró que el tratamiento de cultivos de *M tuberculosis* con nicotinamida, pirazinamida y su análogo 5-cloropirazinamida lleva a la deprivación celular de ácidos grasos de 16 y 26C y que, si se los suplementa, las bacterias pueden sintetizar meromicolatos; hechos pueden ser interpretados como inhibición de la actividad sintética de FAS I por los ácidos derivados de estas sustancias. Asimismo, la sobreexpresión, por manipulación genética, del gen *fas1* (codificante del FAS I) conduce a la resistencia a los tres fármacos. Un fenómeno interesante es que la 5-cloropirazinamida, resulta activa frente a especies no sensibles a pirazinamida como *M avium* o *M bovis*.

Resistencia

Ya ha sido discutida la falta de sensibilidad natural que exhiben las distintas micobacterias en función de las distintas velocidades de activación o extrusión de la droga y su metabolito activo, el ácido pirazinoico. Sin embargo, las cepas resistentes de *M tuberculosis* exhiben un extenso polimorfismo del gen *pncA* que abarcan desde mutaciones puntuales productoras de sustituciones aminoacídicas o proteínas más cortas, hasta delecciones con formación de péptidos sin sentido. Como consecuencia de las mutaciones hasta ahora identificadas, la actividad pirazinamidasa es nula. En función de que la pérdida de actividad PncA no causa lesión estructural, ni termosensibilidad, ni reducción de la virulencia

(a diferencia de lo que ocurre tras las mutaciones de KatG, InhA, RNA polimerasa, etc.) se piensa que la pirazinamidasa no es una enzima esencial para la vida celular; es más, se supone que las cepas monorresistentes a pirazinamida surgen primero y posteriores cambios viables brindan resistencia múltiple.

Farmacocinética

La pirazinamida es muy lipofílica y por ello se absorbe completamente por vía oral con un t_{max} de 1,5 horas y las dietas ricas en grasas lo duplican. No obstante, las concentraciones plasmáticas de la droga no se correlacionan con su efecto terapéutico. El Vd de la droga varía entre 0,7 y 1,7 L/kg, lo que indica una amplia distribución tisular.

Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo y en tejido pulmonar son similares a las plasmáticas, mientras que las hepáticas y renales representan la mitad de las séricas. En el líquido de lavado broncoalveolar las concentraciones obtenidas superan entre 4 y 40 veces la CIM para *M tuberculosis*, hecho que contribuye a su efecto terapéutico. La pirazinamida pasa la placenta y se excreta muy poco por leche materna. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 10 al 50%. La pirazinamida se metaboliza ampliamente a nivel hepático, siendo el ácido pirazinoico y el ácido 5-hidroxipirazinoico sus metabolitos principales. La vía de excreción de la droga y sus metabolitos es la renal (hasta un 14% de droga se elimina activa por orina en las primeras 24 horas). Los ácidos pirazinoicos se secretan a través de los transportadores de ácidos tubulares de la subfamilia SLC22 (OAT 1 y 3, y URAT).

La $t_{1/2}$ de eliminación varía entre 10 y 24 horas. Aunque la $t_{1/2}$ no sufre grandes variaciones en la insuficiencia renal

severa o en los pacientes con cirrosis, la dosis diaria en la insuficiencia renal moderada debe ser reducida a la mitad y en la severa, ser espaciada además cada 2 o 3 veces por semana. La droga es hemodializable, debiendo efectuarse el correspondiente refuerzo de dosis luego del procedimiento.

Efectos adversos

Hepatotoxicidad: Este es el efecto adverso más importante pues suele ser grave y consiste en degeneración hepatocelular. El mecanismo es desconocido. Con dosis usuales se suelen observar aumentos en las transaminasas séricas que pueden normalizarse con el correr del tratamiento; pero en una proporción muy baja de pacientes (menor al 1%), este aumento se acompaña de ictericia la cual delata el cuadro. Con dosis de 3 g o más por día, y sobre todo si el tratamiento es prolongado, su aparición es extremadamente frecuente (15%). El efectuar hepatogramas seriados durante el tratamiento permite una evaluación correcta y la suspensión a tiempo de la droga. La frecuencia de hepatotoxicidad puede aumentar con los regímenes combinados (isoniazida, rifampicina y pirazinamida). La pirazinamida es una droga reemplazable en el tratamiento de la tuberculosis, por lo que no debe ser administrada a pacientes que padezcan hepatopatías de cualquier naturaleza. Además, debe readministrarse con cuidado o reemplazarse con otra droga en aquellos pacientes que ya presentaron hepatotoxicidad, pues es posible su reaparición.

Hiperuricemia: Es una manifestación casi constante y se debe a la inhibición de la secreción renal de ácido úrico (a nivel de URAT) por los ácidos pirazinoicos. Casi todos los pacientes bajo tratamiento exhiben ácido úrico

sérico elevado dentro de los valores normales, pero sólo entre un 3 a 10% desarrolla hiperruricemia sin importar sexo u edad. La hiperruricemia es más frecuente con tratamientos continuos y es dosis dependiente. Aunque se ha descrito que algunos pacientes desarrollan crisis gotosa, muchísimo más frecuente (hasta un 40% de los pacientes) es la aparición de poliartralgia no gotosa dentro de los primeros 2 meses de tratamiento; esta afecta por igual articulaciones grandes y pequeñas y cede con AINEs.

Intolerancia digestiva: Bajo tratamiento con pirazinamida suele observarse dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Su frecuencia es del 2% en pacientes adultos y del 4,5% en pacientes pediátricos.

Otros efectos adversos: Se han reportado, disuria, nefritis intersticial, fiebre, porfiria, convulsiones, trombocitopenia, fotosensibilidad, pelagra y reacciones de hipersensibilidad. Aunque los datos sobre el potencial teratogénico de la pirazinamida son insuficientes, debe ser evitada durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del efecto anti-biótico: El efecto antituberculoso de la droga se potencia por la administración conjunta de rifamicinas, isoniazida y etambutol, ya que la pirazinamida actúa contra una población de gérmenes (los quiescentes intracelulares) sobre los que no ejercen efectos los demás tuberculostáticos. Esto reduce a la mitad la duración del tratamiento y evita la aparición de resistencia. *Fármacos cuya hepatotoxicidad aumentan recíprocamente:* Rifamicinas, isoniazida, etanol. *Fármacos cuyo efecto aumenta a nivel del huésped:* Insulina e hipoglucemiantes orales, la pirazinamida aumenta la

captación de glucosa por el tejido adiposo, hecho que puede desencadenar hipoglucemia y agravar la producida por estos antidiabéticos.

Farmacocinéticas: A nivel del metabolismo de drogas: Zidovudina (reduce los niveles séricos de pirazinamida por aumento de su clearance hepático); no obstante estudios realizados en pacientes HIV de ambos sexos demostraron que esta patología su la medicación no afecta significativamente la farmacocinética de la droga. *Fármacos cuya excreción renal puede ser reducida:* AINEs y metotrexato (aumento de la toxicidad), β -lactámicos (aumento del efecto), diuréticos de asa y tiazidas (reducción del efecto).

Contraindicaciones

La pirazinamida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa, en los gotosos, en los diabéticos y en los casos de hipersensibilidad reconocida a la droga.

Indicaciones, dosis y vías de administración

El único uso de este fármaco es el tratamiento de la tuberculosis, especialmente las formas pulmonares, por el efecto ya comentado sobre los bacilos en las lesiones cavitarias. La asociación de pirazinamida al régimen habitual, reduce la duración del tratamiento a 6 meses o menos. La dosis usual es 15 a 30 mg/kg/día hasta un máximo de 2 g/día.

Etambutol

El etambutol es un compuesto sintético introducido en 1961 con acción sobre varias micobacterias. Es una sustancia polar básica de la que existen 4 diastereoisómeros, siendo el activo el dextro (S,S).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Durante mucho tiempo el mecanismo de acción del etambutol permaneció desconocido; aun cuando se sabía que la droga era rápidamente captada por los microorganismos, resultaba intrigante la latencia de 24 horas o más para iniciar su efecto. Antes de averiguar cuál era la forma final de acción se le adjudicaron varios mecanismos de acción putativos, conocidos globalmente como acciones pleiotrópicas del etambutol (por ejemplo, inhibición del metabolismo glucídico, inhibición de la síntesis de poliaminas, acciones sobre la síntesis de la dimicolil trealosa o sobre la de los propios ácidos micólicos). En 1989 se propuso que el mecanismo de acción del etambutol era la inhibición de la síntesis del arabinogalactano, hecho que determinaba una mayor permeabilidad a otros antimicobacterianos (como la rifampicina) y llevaba a la desorganización de la pared de estas bacterias. Como se vio en la figura 1, la síntesis del arabinogalactano tiene lugar por la adición de arabinofuranosas cedidas por el carrier decaprenil-P, reacción que es catalizada por el complejo arabinosil transferasa III, dímero formado por las subunidades EmbA y B. La droga actúa en el espacio periplásmico, el acceso a este espacio es rápido a pesar de que el etambutol debe atravesar la gruesa capa de ácidos micólicos. Una vez allí, se comporta como falso sustrato inhibiendo a dicho complejo. En suma, por inhibición del polímero mencionado, la pared se disgrega y aumenta su permeabilidad (porque la monocapa de ácidos micólicos no se forma al quedar sin su soporte), poniendo a los microorganismos sensibles al borde de la muerte. Tales efectos no son inmediatos, requieren de cierto tiempo, de ahí la latencia observada.

El lipoarabinomanano es otro polisacárido de arabinosa, cuya síntesis podría también

ser blanco del etambutol. Elegantes experimentos, pusieron de manifiesto que mientras la inhibición del arabinogalactano es rápida (15 min), afectando etapas tempranas de polimerización de arabinosa; la inhibición de la síntesis del lipoarabinomanano es lenta (1 a 2 horas) llevando a la acumulación de una forma inmadura y poco ramificada. La síntesis de arabinogalactano no se afecta en las cepas resistentes al etambutol, mientras que existe acumulación del lipoarabinomanano inmaduro en ellas. De esto se desprende que el mecanismo de acción principal y responsable del efecto antibacteriano del etambutol es la inhibición de la síntesis de arabinogalactano a nivel de la arabinosil transferasa III; pero existen otras arabinosil transferasas, I y II, para la síntesis del lipoarabinomanano maduro y que el etambutol al inhibir también la II determinaría la acumulación de lipoarabinomanano inmaduro.

Igual que la isoniazida, el etambutol tiene la capacidad de inducir la expresión del operón *ini* y el operón *rml*, relacionados con la reparación del daño en la pared y con la resistencia al etambutol.

Acción antibacteriana y espectro: El etambutol es principalmente bacteriostático, y como se comentó, recién comienza a actuar luego de transcurridas 24 horas. Su principal virtud, además de su efecto antibiótico, es la de aumentar la permeabilidad a otros antimicobacterianos por su acción sobre la pared. Su espectro comprende casi todas las cepas de *M tuberculosis*, *M bovis*, *M kansasii*, *M smegmatis* y algunas de MAC.

Resistencia

La resistencia al etambutol aparece asociada a polimorfismo genético que, por selección

del quimioterápico, mata a las cepas sensibles y deja crecer a las resistentes. Usualmente la sensibilidad para *M tuberculosis* está dada por una CIM de 1 a 4 mg/mL, la sensibilidad a *M smegmatis* por una CIM < 0,5 mg/mL, mientras que la de *M avium* se relaciona con una CIM de 4 a 8 mg/mL. La resistencia alta a la droga en estas especies (dada por una CIM > 256 mg/mL) suele requerir tres mutaciones independientes, en uno o varios genes. El fenómeno registra una frecuencia de 2 al 14% en los aislamientos clínicos de diferentes países. El mecanismo de resistencia más frecuente involucra al operón *emb* que codifica las subunidades de la arabinosil transferasa III. El operón *emb*, presenta usualmente tres genes, *embA*, *embB* y *embC* (de los cuales sólo *embA* y *embB* parecen ser los únicos necesarios) que se hallan bajo control de un cuarto, *embR*, que brinda información para el represor. Las mutaciones destacables son las de *EmbB* alrededor de los aminoácidos 300 a 350 que constituyen la región determinante de la resistencia al etambutol (ERDR). Las mutaciones de los operones inducibles por el etambutol (*ini* y *rmI*) confieren también resistencia a la droga cuya significancia debe aún ser dilucidada.

Farmacocinética

El etambutol tiene una biodisponibilidad oral de 70-80%, producto de la absorción de la droga, ya que no presenta metabolismo presistémico. Su *t_{max}* se observa entre 2 y 4 horas. Los alimentos no modifican la absorción del fármaco, pero los antiácidos reducen la *C_{max}*. Si bien es una droga hidrosoluble presenta un *V_d* muy alto (2 a 4 L/kg) producto de la acumulación en los eritrocitos y macrófagos. La droga difunde poco al tejido

nervioso, pero su concentración aumenta con las meninges inflamadas. Pasa también al tejido pulmonar, por la placenta y se excreta por leche materna. Se une a las proteínas plasmáticas entre 15-40%. Un 65-80% de la dosis oral se elimina por excreción renal como droga activa (por filtración glomerular y secreción tubular, vía SLC22); un 8-15% se elimina por biotransformación hepática (oxidación) a etambutol aldehído y etambutol ácido (ambos metabolitos inactivos de eliminación renal), y el resto se elimina por heces (lo no absorbido). El fármaco sigue un modelo bicompartimental con una $t_{1/2} \beta$ de 2 horas y una $t_{1/2}$ de eliminación β de 12 horas si la función renal es normal.

La fase β se prolonga en insuficiencia renal, llegando a ser de 24 horas en anuria. La droga es hemodializable.

Efectos adversos

Neuritis óptica: Este es el efecto adverso más frecuente, se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento. Con dosis de 15 mg/kg/día, este cuadro se observa en menos del 1% de los pacientes, pero su frecuencia se incrementa más de 5 veces con dosis de 25 mg/kg/día, motivo por el cual se recomienda no usar esta dosis. Los signos y síntomas son: visión borrosa, pérdida de agudeza visual, alteraciones del campo visual y pérdida de la capacidad de discriminar entre rojo y verde. El mecanismo de producción no se conoce. Si se detecta rápidamente y se suspende la administración de la droga, esta manifestación es reversible, pero el tiempo que tarda en recuperarse la función visual existente antes del tratamiento, es proporcional al tiempo transcurrido entre el comienzo del cuadro y la suspensión de la droga. Por este motivo, es

importante efectuar un examen oftalmológico adecuado antes de comenzar el tratamiento y, luego, repetirlo periódicamente (aun con la dosis de 15 mg/kg/día). Se ha recomendado no utilizar esta droga en niños demasiado pequeños pues en ellos no puede efectuarse el examen oftalmológico necesario.

Hiperuricemia: Como hallazgo de laboratorio puede estar presente en casi un 50% de los pacientes y parece deberse a la competición del etambutol ácido por la secreción tubular de uratos vía URAT. Los cuadros sintomáticos son infrecuentes.

Otros efectos adversos: Son poco frecuentes a dosis de 15 mg/kg/día. Se pueden observar síntomas de intolerancia digestiva o de reacciones de hipersensibilidad. Más raramente, polineuritis, cefaleas, mareos, malestar, etc. Es una droga de riesgo fetal moderado (categoría C).

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del efecto anti-biótico: El efecto antituberculoso de la droga se potencia por la administración conjunta de otros antimicobacterianos, especialmente rifampicina para las infecciones por micobacterias atípicas, y pirazinamida e isoniazida para las infecciones tuberculosas.

Farmacocinéticas: *Fármacos que reducen la absorción de etambutol:* Antiácidos a base de aluminio.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga, insuficiencia renal terminal, pacientes que han sufrido neuritis óptica. Neonatos, niños pequeños, ancianos y todo paciente cuya función ocular no pueda ser evaluada fehacientemente.

Indicaciones, dosis y vías de administración

El etambutol se indica para el tratamiento de la tuberculosis y las infecciones por micobacterias atípicas sensibles. La dosis usual es de 15 mg/kg una vez por día (algunos autores sugieren 25 mg/kg/día durante los primeros dos meses, dosis no recomendable por el alto riesgo de neuritis óptica). También puede usarse como tratamiento de la recidiva tuberculosa ante el fracaso de otras drogas. En la insuficiencia renal la dosis a administrar debe reducirse a la mitad, según clearance de creatinina.

Etionamida

La etionamida es una droga de segunda línea. Resulta un derivado del ácido isonicotínico activo contra M tuberculosis, algunos bacilos atípicos (como el *M ulcerans*) y contra M leprae. Exhibe el mismo mecanismo de acción que la isoniazida; es una prodroga que, previa activación por una monooxigenasa o EthA, se une también al NADH para formar el etilisonicotinilil-NADH; otro inhibidor de InhA que interfiere con la síntesis de ácidos micólicos. Por ello, la resistencia principal se debe a las mutaciones en InhA y en la NADH deshidrogenasa, la cual es cruzada con la isoniazida. El fármaco tiene adecuada biodisponibilidad oral y se elimina casi exclusivamente por biotransformación, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 horas. Los efectos adversos más comunes son: intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos), gusto metálico en la boca, astenia, somnolencia, depresión mental, hipotensión ortostática. Con menor frecuencia se observan: convulsiones, neuritis, trastornos visuales, cefaleas, inquietud, temblores. Se recomienda administrar vitami-

na B6 rutinariamente con etionamida, aunque no está suficientemente demostrada su eficacia para prevenir su carencia. Es teratogénica en animales de experimentación. Aproximadamente, 1 de cada 20 pacientes tratados con etionamida puede presentar hepatopatía tóxica; por ello, debe controlarse la función hepática y suspender el fármaco ante la primera anormalidad. La dosis inicial es de 250 mg/día (adultos) y se incrementa en 125 mg/día cada 5 días, hasta alcanzar una dosis de 15-20 mg/kg/día (máximo, 1 g/día). La droga no se comercializa en Argentina, aunque puede ser obtenida en el exterior.

Nitrocompuestos

Los nitrocompuestos, nitroimidazoles, nitrotiazoles y nitrofuranos, son quimioterápicos sintéticos con efecto antibacteriano y antiparasitario que actúan por degradación del DNA y otros componentes celulares. Todos son isómeros y la reducción de su grupo nitro parece ser el requisito necesario para producir el efecto bactericida o parasiticida. El uso de estas moléculas surgió de las observaciones de Dodd en 1944 y de Horie en 1956, determinando respectivamente que los nitrofuranos eran antibacterianos y que el 2-nitroimidazol era tricomonocida y amebicida. Por ello, fueron probadas varias sustancias, entre ellas la nitrofurantoína como antiséptico urinario y el metronidazol introducido por Durel en los 60 como parasiticida.

Existen dos tipos de nitroimidazoles, los 5-derivados: metronidazol, secnidazol, tinidazol, nimorazol y ornidazol, y los 2-derivados: benznidazol. Los 5-derivados son útiles como antibacterianos y antiparasitarios, mientras que el benznidazol, sirve solo como antichagásico. Ambos pueden potenciar las acciones

de las radiaciones sobre tumores con centro necrótico por anoxia y exhiben efectos mutagénicos.

Los nitrotiazoles son la nitazoxamida y el niridazol. Son similares a los nitroimidazoles, aunque su espectro abarca también vermes. La nitazoxamida (única del grupo disponible en Argentina) fue desarrollada originalmente para medicina veterinaria.

Los nitrofuranos están representados por la nitrofurantoína, la nitrofurazona (o nitrofural) y la furazolidona. El nifurtimox es un nitrofurano antichagásico no disponible comercialmente, pero puede ser obtenido en el instituto Fatale Chaben.

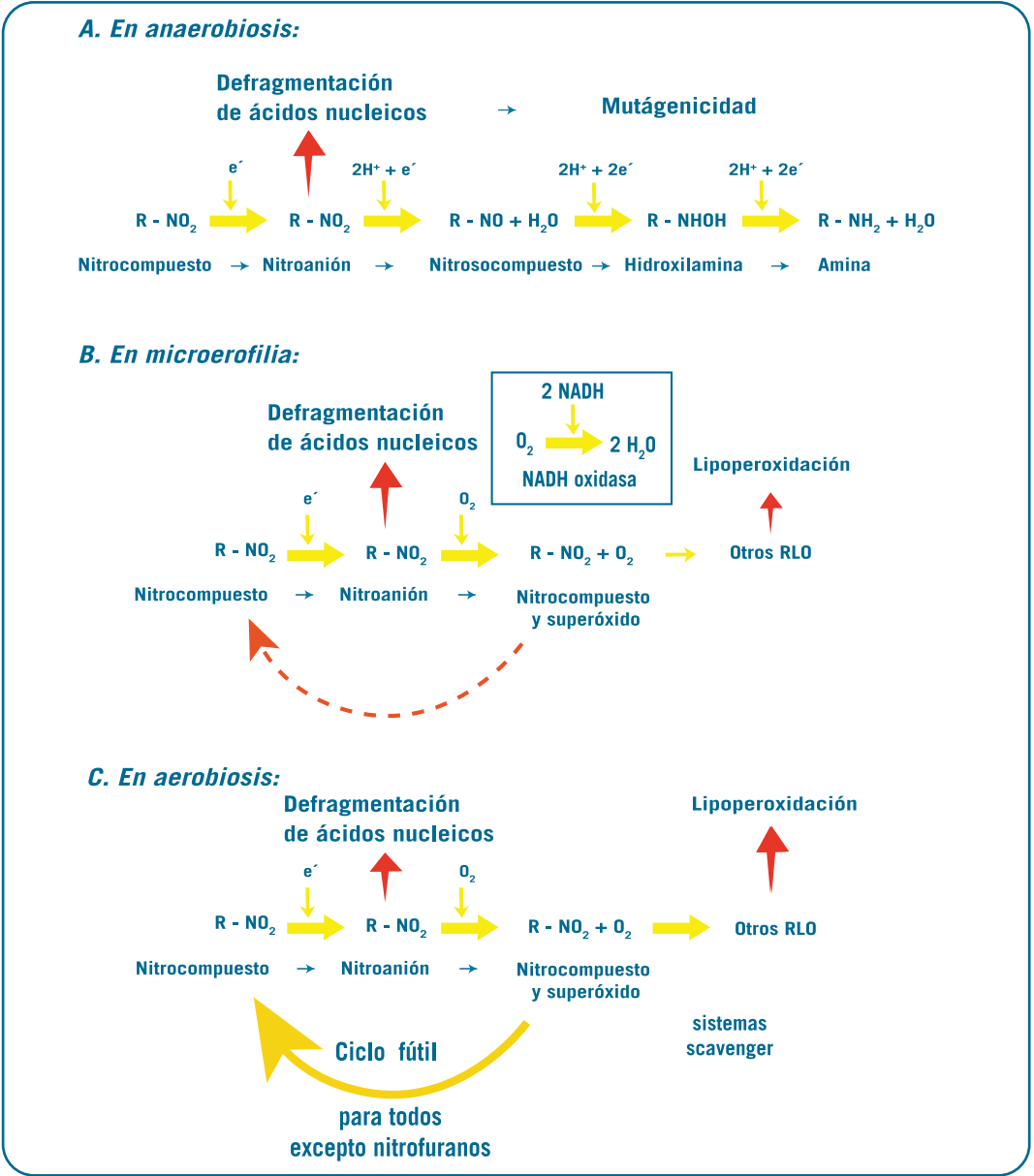
Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Los nitrocompuestos son prodrogas. Por ser lo suficientemente pequeños y lipofílicos penetran por difusión pasiva al interior de los organismos sensibles. Una vez en el interior del microorganismo, sus efectos son resultado de la activación por reducción a metabolitos inestables que actúan como radicales altamente reactivos y citotóxicos. Para entender esto, deben considerarse sus propiedades físico-químicas, como son los medios donde se desarrollan los patógenos (anaerobio, microaerófilo y aerobio) y como funcionan las enzimas activantes.

El potencial redox de una sustancia cuantifica la capacidad de ceder o de aceptar electrones (e⁻); un potencial redox bajo o negativo indica tendencia a cederlos, mientras que un potencial alto o positivo indica tendencia a aceptarlos:

- En medios aerobios el O₂ siempre actúa como aceptor final de e⁻ reduciéndose y dando H₂O, ya que presenta un potencial redox de +0,82 V, suficiente como para oxidar los

Figura 5. Secuencia de reacciones seguidas por los nitrocompuestos según los medios de crecimiento: En A se ve la activación por reducción sucesiva de un nitrocompuesto en anaerobiosis a nitroaniones e hidroxilaminas citotóxicas (activación en cuatro pasos). En B se muestra lo que ocurre en microaerofilia, aquí los nitroaniones pueden oxidarse parcialmente y dar de paso RLO también citotóxicos. En C se observa lo que pasa en aerobiosis, salvo para los nitrofuranos, los nitroaniones no llegan a ser efectivos y aunque se forman RLO los mecanismos scavenger son muy efectivos para neutralizarlos



componentes de la cadena respiratoria, y fundamentalmente al NADH con potencial redox de $-0,32$ V. El movimiento de e^- desde NADH al O_2 por la cadena respiratoria desprende una enorme cantidad de energía que se usa en la síntesis de ATP.

- En medios anaerobios (que son medios más reducidos) los e^- se mueven hacia sustancias diferentes del O_2 , generalmente sustratos de fermentación, NAD^+ , metales, S, N e incluso H^+ , los cuales también terminan reduciéndose. Usualmente las enzimas de oxidorreducción en estos medios son complejos multienzimáticos con ferrosulfoproteínas de potencial redox muy negativo ($-0,45$ V) ya que deben transferir e^- hacia sustancias con potencial redox un poco menor (entre $-0,4$ y $-0,01$ V).

- En medios microaerófilos, hay muy baja tensión de O_2 , la cual se mantiene así por la acción detoxificante de NADH oxidasas que forman H_2O con el O_2 excesivo a expensas de e^- aportados por reductores. No obstante, la poca cantidad de O_2 puede producir radicales libres del oxígeno (RLO) importantes a la hora de considerar la acción farmacológica de estas drogas.

- Los nitroimidazoles y nitrotiazoles poseen un potencial redox más negativo ($-0,4$ V) que el NADH. Ello implica, que sólo aceptaran e^- en medios anaerobios, mientras que en medios aerobios entran en un ciclo fútil donde no forman radicales de droga. Como los nitrofuranos tiene un potencial redox inferior ($-0,2$ V) pueden si ser activados en medios microaerófilos y aerobios y, a la vez, pueden generar RLO (ver figura 5).

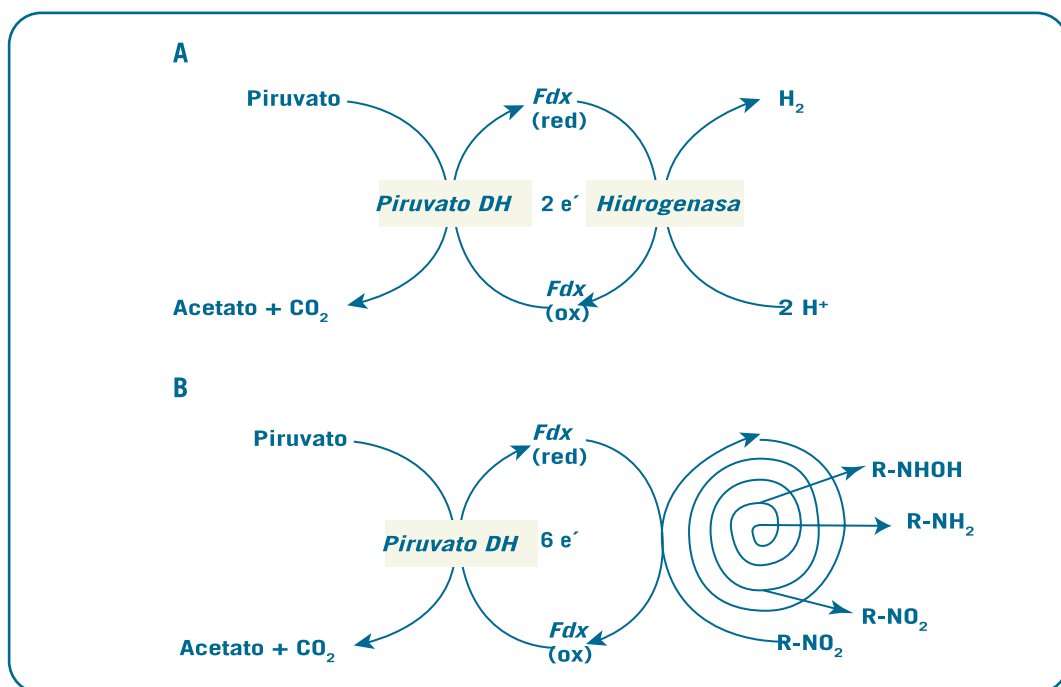
Las enzimas que pueden reducir y activar los nitrocompuestos, genéricamente se las llama nitrorreductasas, aunque en realidad

son oxidorreductasas cromosómicas que usan a los nitrocompuestos como aceptores de e^- :

En organismos anaerobios estrictos (*Clostridium*, *Bacteroides*, *Trichomonas* o *Giardia* spp) las enzimas son la piruvato ferredoxin oxidorreductasa (Por) y la cetoglutarato ferredoxin oxidorreductasa (Oor); complejos multienzimáticos flavoproteicos, una de cuyas subunidades son las ferrosulfoproteínas mencionadas, las ferredoxinas (FdxA, FdxB) y la flavodoxina (FdxA). Normalmente, el sustrato (piruvato o cetoglutarato) es oxidado y decarboxilado a expensas de la reducción de la ferredoxina (cuyo potencial redox es de $-0,46$ V); esta subsecuentemente es reoxidada por una hidrogenasa que libera H_2 (de potencial redox $-0,42$ V, figura 6A). En presencia de un nitrocompuesto de potencial redox $-0,41$ V los e^- fluyen preferentemente hacia él, activándolo (figura 6B). Estas enzimas usualmente se hallan libres en el citoplasma, aunque en *Trichomonas* spp y otros eucariotes anaerobios están contenidas, junto a la hidrogenasa, en el llamado hidrogenosoma. Las oxidorreductasas mencionadas son absolutamente necesarias para la viabilidad de estos patógenos, ya que las mutaciones de estas enzimas hasta ahora registradas son letales.

En organismos microaerófilos (*H. pylori*, *E. histolytica*), las flavoproteínas, NADPH nitrorreductasa y NAD(P)H flavin oxidorreductasa, se encargan de activar nitrocompuestos. Estas son enzimas homodiméricas cromosómicas O_2 independientes con un mismo mecanismo catalítico. La nitrorreductasa de *H. pylori* (RdxA) es un eficiente scavenger de nitratos a los cuales reduce; ya que reconoce una gran variedad de nitrosustratos, entre ellos los nitroimidazoles y nitroimidazoles, se considera la enzima activante (figura 7). En

Figura 6. Enzimas y mecanismos en anaerobiosis

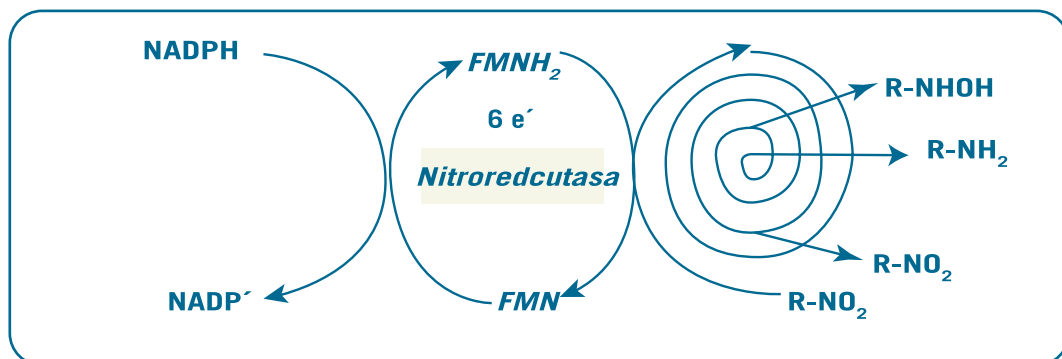


cambio, la flavin oxidorreductasa (FrxA) tiene un papel poco claro.

En organismos aerobios (enterobacterias, *T cruzi*), las nitrorreductas activan de preferencia a los nitrofuranos. Estas son de dos tipos, O₂ independientes y O₂ dependientes. Las de enterobacterias (NfsA y B de *E coli* por ejemplo) pertenecen al primer tipo, mientras que las del *T cruzi* (tripanotiona reductasa y lipoamida reductasa) pertenecen al segundo. En *T cruzi* la tripanotiona reductasa parece ser la enzima relevante para la acción de los nitrocompuestos, ya que el nifurtimox y en menor medida el benznidazol serían sustratos capaces de subvertir su funcionamiento (sin embargo, estos fármacos son ineficaces contra *Leishmania spp* y tripasomas africanos que también tienen tripanotiona reductasa). Bajo estas condiciones, la enzima de *T cruzi*,

en vez de aceptar a la tripanotiona como sustrato a reducir, preferiría los nitrocompuestos (figura 8). Estas nitrorreductas reducen el nitrocompuesto con un solo e⁻ el cual entra en un ciclo generador de RLO, al ser reoxidado por O₂. Los RLO formados serían responsables del daño a los patógenos. Este hecho sería más importante en *T cruzi*, puesto que el parásito al tener subvertida la tripanotiona reductasa carecería de sistemas scavenger para neutralizar los RLO.

En suma, los nitroimidazoles y nitrotiazoles actúan selectivamente sobre patógenos anaerobios, microaerófilos o células hipóxicas, debido a que su grupo nitro se activa preferentemente en anaerobiosis; mientras que los nitrofuranos actúan en condiciones aeróbicas pues se activan en presencia de O₂. Mediante metabolitos intermedios reactivos, estos

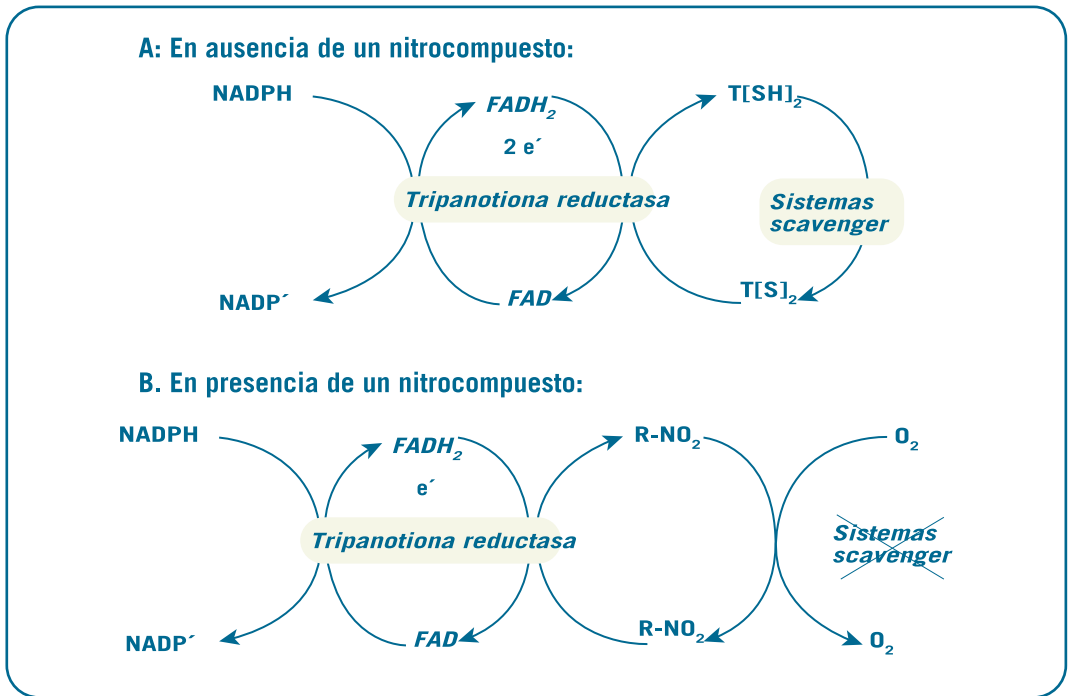
Figura 7. Enzimas y mecanismos en microaerofilia.

quimioterápicos inducen la degradación del DNA (ruptura de la doble cadena, lesiones en las bases, sustituciones y otras mutaciones), RNAs, proteínas y polifosfatos. Los nitrofuranos pueden inhibir, además, proteínas de las cadenas de transporte electrónico y respiratoria. A través de la reoxidación de los nitrofuranos por el O₂ se generan abundantes RLO que contribuyen o disparan la acción deletérea (sobre todo en patógenos que carecen de sistemas scavenger para neutralizarlos). Debe señalarse que el daño del DNA activa el fenómeno de recombinación y reparación, pues las mutaciones en el gen *recA* potencian notablemente el daño por los nitrocompuestos.

Acción antibacteriana, antiparasitaria y espectro: Los nitroimidazoles y nitrotiazoles tienen efecto bactericida y parasiticida. Los nitrofuranos son biostáticos sobre la mayoría de las bacterias y parásitos, aunque la furazolidona es giardicida y el nifurtimox tripanocida. El espectro de los nitroimidazoles incluye a las bacterias anaerobias Gram positivas (*Clostridium*, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* spp) y negativas (*Bacillus*, *Bacteroides* y *Fusobacterium* spp), incluso las altamente resistentes a otros antibióticos y quimioterápicos como el *C difficile* y *B fragilis*. También

abarca a los Gram negativos microaerófilos, *H pylori*, *Gardnerella vaginalis* y *Campylobacter* spp, aunque estos últimos son menos sensibles. Son muy activos también contra los protozoarios *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y en menor medida contra *Blastocystis hominis* y *Balantidium coli*. El metronidazol es activo también sobre algunas filarias. Los nitrotiazoles actúan fundamentalmente sobre los protozoos mencionados, *Isospora belli* y en menor medida contra *Cryptosporidium parvum*. Algunos vermes como *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichura*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Fasciola hepática* y *Taenia* spp son también sensibles. La nitrofurantoína tiene un espectro limitado a *E coli* y escasas cepas de *Enterobacter* y *Klebsiella*. El espectro de la nitrofurazona incluye *S aureus*, *E coli*, *C perfringens*, *Aerobacter aerogenes*, *Streptococcus* y *Proteus* spp; mientras que el espectro de la furazolidona abarca, fundamentalmente, *G lamblia*, *E coli*, *A aerogenes*, *V cholerae*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* y *Proteus* spp). El nifurtimox y el benznidazol son nitrocompuestos con acción tripanocida sobre las formas tripomastigote y amastigote de *T cruzi*

Figura 7. Enzimas y mecanismos en microaerofilia.



(si bien son reconocidamente efectivos en el mal de Chagas agudo, sus usos en la forma crónica han sido cuestionados).

Efectos sobre células tumorales: Cualquier nitroimidazol, a pesar de carecer de efecto antitumoral, potencian el efecto deletéreo de las radiaciones sobre las células tumorales anóxicas. Debido a la hipoxia, las cadenas de transporte electrónico microsomal y mitocondrial buscan aceptores electrónicos alternativos para oxidar sus componentes antes de detenerse por falta de O_2 . En este medio tan reducido, los nitroimidazoles resultan los aceptores de e^- provenientes de citocromos y se transforman en nitroaniones e hidroxilaminas, sumando así su efecto citotóxico y mutagénico al de las radiaciones (este efecto no se observa en tumores con aporte adecuado de O_2).

Resistencia

La resistencia a estos compuestos entre los organismos anaerobios es escasa y de bajo nivel. Si bien está descrita, se debe a polimorfismos en las oxidorreductasas que disminuyen o eliminan la actividad enzimática. Como a la vez, estas son enzimas clave en el metabolismo energético de los gérmenes mencionados, la pérdida de su actividad resulta letal más que en un fenotipo de resistencia. En otros casos, como el de los nitrofuranos, su limitado uso no genera estos problemas, aunque está descrita la resistencia en enterobacterias por exposición sucesiva o en pasos múltiples. Un caso especial es la resistencia al metronidazol aparecida entre las cepas de *H pylori*. Primero, por la gran diseminación del germen en el hombre (se

estima que la mitad de la población mundial se halla infectada por la bacteria, de la cual existen por lo menos tres variantes genéticas). Segundo, porque la resistencia es alta y muy variable (según el lugar se ve entre el 10 al 90% de los aislamientos clínicos). Tercero, su persistencia causa enfermedad ulceropéptica recidivante y favorecería el cáncer gástrico. Y cuarto, porque el tratamiento es en sí mutagénico, lo que podría contribuir a su aparición. Los mecanismos responsables de la resistencia a los nitrocompuestos son:

- *Polimorfismo en las nitrorreductasas*: Una serie de mutaciones en las nitrorreductasas O_2 independientes conducen a la aparición de resistencia a los nitrocompuestos debido a la pérdida de actividad enzimática o a la falta de transcripción. En *H. pylori*, las mutaciones que generan resistencia alta al metronidazol involucran inicialmente a RdxA, mientras que las que afectan FrxA y otras enzimas (FdxB) complementan las anteriores aumentando la CIM, pero no inician el fenómeno. En enterobacterias, la resistencia principal a los nitrofuranos se inicia con las mutaciones en NfsA y similares, mientras que las de NfsB contribuyen al paso sucesivo. Es de destacar que las nitrorreductasas no son esenciales, por ello su carencia no es letal para el microorganismo.

- *Pérdida del efecto scavenger*: En bacterias microaerófilas la pérdida de actividad de la NADH oxidasa es generadora de resistencia. Sin NADH oxidasa la tensión de O_2 aumenta y el nitrocompuesto entra en el ciclo fútil con reoxidación de los nitroaniones a expensas del O_2 , lo que determina que no se produzcan metabolitos intermedios citotóxicos. Un mecanismo similar ocurre en algunos protozoos anaerobios (*E. histolytica*) que se adaptan a vivir en microaerofilia. En estos casos sobreexpresan ferrosuperóxido dismutasa y

peroxirredoxina, dos enzimas que inactivan rápidamente el superóxido (O_2^-) y el peróxido (H_2O_2) formados. Es interesante indicar que estos parásitos continúan siendo sensibles a los nitrocompuestos en medios anaerobios.

- *Otros mecanismos*: En *Bacteroides spp* se han descrito los genes plasmídicos mim, que confieren resistencia a los nitroimidazoles pues codifican una reductasa que en un solo paso reduce el grupo nitro a amina. Mediante esta estrategia no se forman nitroaniones e hidroxilaminas citotóxicas. En *H. pylori* y *E. coli* la resistencia podría deberse a una mayor eficiencia en los mecanismos de reparación del DNA dependientes del regulon SOS. Finalmente, ciertos protozoos pueden bombear al exterior nitrocompuestos a través de glicoproteínas P (fenotipo MDR) con gasto de ATP.

Farmacocinetica

Todos los nitrocompuestos se administran por vía oral, aunque algunos nitroimidazoles y nitrofuranos pueden aplicarse por otras vías. Son liposolubles y por ello exhiben biodisponibilidad oral alta, aunque por sufrir importante metabolismo presistémico, el nifurtimox y la nitazoxanida, constituyen la excepción (la nitazoxamida es una prodroga, rápidamente se desacetila en el tubo digestivo y en el hígado a tiazoxamida, responsable de la acción terapéutica). Cuando se administran por vía vaginal o rectal, si bien se persigue un efecto local, los nitroimidazoles se absorben en grado importante, aunque más lentamente. La distribución de estos compuestos es rápida y se consiguen altos valores tisulares (incluso en abscesos piógenos) y en varios fluidos corporales. La concentración en el líquido cefalorraquídeo casi iguala a la plasmática y además pasan por la placenta. Los Vd

indican que estos compuestos se hallan en toda el agua corporal, excepto el nifurtimox que exhibe un Vd muy alto. Los nitroimidazoles se unen escasamente a las proteínas plasmáticas, mientras que los nitrofuranos y nitrotiazoles se unen en alto porcentaje. Los 5-nitroimidazoles, salvo el tinidazol, se metabolizan ampliamente en el hígado por oxidación. Probablemente participen los CYP3A4 y 2E1 (microsomal), y las alcohol y aldehído deshidrogenasas (no microsomal), esto último tendría relación con el efecto disulfirámico que se comentará luego). Los 2-hidroxi 5- nitroimidazoles son los metabolitos principales y conservan actividad, aunque no tan importante como la droga madre; otros metabolitos menores como los N-óxidos, ceto y acetilderivados son inactivos. Todos los metabolitos de fase I se conjugan finalmente con ácido glucurónico. Se desconoce la identidad de los metabolitos del nifurtimox y benznidazol, aunque se supone que son reducidos por los mismos sistemas microsomales que los demás, generando RLO y otros radicales conjugables con glutatión. Lo mismo ocurre con la nitrofurantoína cuyo metabolito principal es la aminofurantoína formado también en tejidos periféricos. La tiazoxanida principalmente se conjuga con ácido glucurónico, aunque una muy pequeña fracción se metaboliza a aminonitrotiazol. En general, los nitrocompuestos y sus metabolitos se excretan por vía renal, excepto tiazoxanida y secnidazol que lo hacen por vía biliar. La nitrofurantoína, aunque también se excreta por vía biliar, es la única que se concentra en orina y por ello se utiliza preferentemente en la infección urinaria. Tanto ella como la tiazoxanida sufren ciclo enterohepático. Las $t_{1/2}$ de eliminación de estos fármacos aumenta fundamentalmente en la insuficiencia hepática y deben ser ajustadas

en esta condición. Los nitrocompuestos y sus metabolitos principales pueden ser eliminados por hemodiálisis. No es necesario modificar las dosis en pacientes con insuficiencia renal excepto cuando el clearance de creatinina es menor de 10 mL/min, aquí conviene disminuirla para evitar la acumulación de los metabolitos hidroxilados (si el paciente no se hemodializa). En el caso de la nitrofurantoína la insuficiencia renal anula su efecto urinario y favorece su metabolismo hepático, lo cual estaría relacionado con una mayor frecuencia de efectos adversos. La tabla 1 muestra variables farmacocinéticas de interés.

Efectos adversos

Los nitrocompuestos en general son drogas bien toleradas; aun incluyendo su potencial mutagénico y embriotóxico, la toxicidad general es baja. Los principales efectos adversos reportados son:

Gastrointestinales: Son los más frecuentes, se observan en el 5% aproximadamente de los pacientes tratados con nitroimidazoles y en el 15% de los tratados con nifurtimox y benznidazol. Para la nitrofurantoína, la frecuencia es dosis dependiente variando entre 2-23% de los pacientes. Asimismo, son las únicas manifestaciones de la furazolidona.

Consisten en anorexia, náuseas, vómitos y disconfort abdominal. En algunos casos pueden producirse diarreas por disbacteriosis. Los nitroimidazoles suelen causar también sabor metálico y sequedad de boca. En algunos casos, la ingesta concomitante puede atenuarlos.

Alérgicos: Estos le siguen en frecuencia (2- 3%). En general, consisten en urticaria, rash, fiebre y eosinofilia, los cuales ceden al suspender el tratamiento. Con los nitroi-

midazoles suele observarse enrojecimiento dérmico en cuello y tronco, mientras que con la nitrofurazona la dermatitis de contacto es bastante frecuente. Son rarísimas las manifestaciones severas como shock anafiláctico y edema de glotis; sin embargo, se ha descrito en pacientes tratados con nitrofurantoína, neumonitis alérgica de bases pulmonares con derrame pleural e infiltrado eosinófilo.

Neurológicos: Si bien son muy infrecuentes, se observan con todos nitrocompuestos. Están relacionados con la exposición a dosis altas durante períodos prolongados sobre todo de poblaciones jóvenes, y con la administración en pacientes con insuficiencia renal. El más habitual es la neuropatía periférica, caracterizada por parestesias, dolores, calambres, hiporreflexia y atrofia muscular. Su mecanismo es desconocido. Con nitroimidazoles puede ser asintomática y, si se manifiesta, es reversible al suspender el tratamiento. Es más evidente con la nitrofurantoína y si esta se emplea en pacientes renales puede ser irreversible. Las manifestaciones centrales, mareos, cefaleas, excitación, astenia, insomnio y en raras ocasiones convulsiones, incoordinación y ataxia son propias del nifurtimox aunque pueden apreciarse con otros nitrocompuestos a altas dosis. Por estos efectos, los nitrocompuestos deben ser administrados con precaución en pacientes con alteraciones neurológicas.

Hematológicos: Los nitroimidazoles pueden causar leucopenia-leucocitosis y/o trombocitopenia, reversibles. La leucopenia puede verse en aproximadamente el 2% de los pacientes tratados. Los nitrofuranos (especialmente nitrofurantoína y furazolidona) puede ocasionar anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa 6P deshidrogenasa.

Locales: El uso IV de nitroimidazoles puede ocasionar flebitis. El uso vaginal de estos puede desencadenar trastornos como cervicitis, vaginitis o vulvitis, prurito e irritación y un aumento en la incidencia de candidiasis vaginal.

Otros: Suele observarse raramente bajo tratamiento con nitrofuranos hepatotoxicidad consistente en ictericia (aunque también puede deberse a la anemia hemolítica mencionada), aumento de las transaminasas y fiebre. Los nitrofuranos pueden además ocasionar fibrosis pulmonar y los nitroimidazoles, disuria, cistitis, sensación de tensión pelviana, palpitaciones, dolor precordial y sequedad de piel.

Efecto disulfirámico: Los nitrocompuestos inhiben la aldehído deshidrogenasa. Esto provoca, si se ingiere concomitantemente etanol, un efecto disulfirámico por acumulación de acetaldehído. Este se manifiesta por enrojecimiento cutáneo (más importante en cara y cuello), malestar abdominal, taquipnea, taquicardia, náuseas y raramente vómitos. Las evidencias sobre este efecto provienen de reportes de casos aislados y no se conoce su frecuencia. Se ha visto básicamente con el uso de metronidazol por vía IV, oral y vaginal, y menos con otros nitrocompuestos. El síndrome disulfirámico, la mayoría de las veces, no tiene otra consecuencia para el paciente que una sensación desagradable carente de riesgos. Los síntomas más severos del verdadero síndrome disulfirámico (arritmia) no han sido relatados hasta el momento con estos quimioterápicos. Puesto que, como antibacterianos los nitroimidazoles se utilizan, generalmente, por vía IV y en pacientes internados, el síndrome disulfirámico se observa casi exclusivamente cuando se los utiliza como antiparasitarios. *La reacción ocurre dentro de la hora y media de la ingesta del alcohol; por*

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de los nitrocompuestos disponibles en Argentina

Droga	Vía de administración	Bd (%)	Tmax (h)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t½ (h)	Metabolismo hepático (%)	Droga activa en orina (%)
Benznidazol	Oral	92	3-4	?	44	10-13	80	20
Metronidazol	Oral	100*	1-2	0,2-0,9	20	6-14	>80 Metabolito activo	6-18
	Oral IV	---	---					
	Rectal Vaginal	60-94 2-60	3 8-12					
Nifurtimox	Oral	<20**	1,5-3	7	ND	3-3,5	>90	1
Nimorazol	Oral	100	1-2	ND	ND	3	ND	ND
	Vaginal	>60	8					
Nitazoxanida	Oral	***	2-6	ND	98	1-1,6	>95	<5
Nitrofurantoína	Oral	90*	0,5	0,5	60-90	0,3-1	60	35-50+
Ornidazol	Oral IV Vaginal	>90	1-2	0,9	15	11-14	>95	<5
		---	0,25					
		>90	12					
Secnidazol	Oral	100	1,5-3	0,9	15	17-29	80	10-20
Nitrofurantoína	Oral	90*	0,5	0,9	12	11-15	~60 Metabolito activo	20-25

~ Referencias: * los alimentos reducen la Bd oral. ** la baja Bd se debería a un importante efecto del primer paso, la naturaleza de los metabolitos reducidos no se conoce. *** los datos de la tabla corresponden a tizoxanida; la desacetilación de la nitazoxanida es muy rápida (t½ 6 min) y no permite medir adecuadamente la Bd de la droga y su metabolito. La alta excreción fecal de tizoxanida-glucurónido establece un circuito entero-hepático que determina la permanencia de la droga en el organismo un tiempo equivalente a otros nitroimidazoles, aun cuando su t½ de eliminación sea 10 a 15 veces menor. ++ la nitrofurantoína se concentra en orina producto de secreción tubular activa. ND dato no disponible.

lo tanto, se debe advertir al paciente que evite consumir alcohol durante el tratamiento con cualquier nitrocompuesto y aún hasta 48-72 horas después de finalizado (si se usa secnidazol, el período debe extenderse a 4 días).

Efectos mutagénico y carcinogénico: El mecanismo de acción de los nitrocompuestos explica que sean mutagénicos en bacterias y que den positivas las pruebas para detectar

sustancias carcinogénicas. En animales de experimentación, se ha observado un efecto cancerígeno con dosis altas de metronidazol administradas por períodos prolongados. Asimismo, ya se mencionó la actividad de los nitroimidazoles sobre células tumorales humanas en anaerobiosis. Todos estos hechos apuntan hacia una potencialidad carcinogénica en humanos. Sin embargo, a pesar del uso extendido de estas drogas, no ha sido posible

detectar este efecto en humanos, pero tampoco descartarlo.

Embriotoxicidad: En animales de experimentación se observó teratogenicidad con dosis altas de metronidazol. No hay reportes de daño fetal en humanos y las regulaciones oficiales de diversos países son contradictorias: unas consideran al metronidazol un fármaco de riesgo fetal relativamente alto, otras lo ubican entre las categorías de menor riesgo a partir de estudios observacionales (categoría B). Ante toda esta información controvertida, es recomendable no administrarlo en mujeres embarazadas, en especial durante el primer trimestre del embarazo. Con los otros derivados no hay suficiente experiencia por lo que se los contraindica directamente (categoría C).

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: A nivel del efecto antibiótico: El uso combinado de nitroimidazoles con antibióticos β -lactámicos para el tratamiento de infecciones por anaerobios y *H. pylori* potencia el efecto de estas drogas.

Farmacocinéticas: *Drogas que reducen la biodisponibilidad oral de nitrocompuestos:* Hidróxido de aluminio. *Inhibición del metabolismo hepático de drogas:* Por su estructura imidazólica, los nitroimidazoles pueden inhibir el metabolismo hepático de varias drogas y aumentar su toxicidad; este efecto parece ser de significación clínica para los anticoagulantes orales (CYP2C9), carbamazepina (CYP2C8 y 3A4) y fenitoína (CYP2C). A fin de mantener el nivel terapéutico deseado de estas drogas se realizará el ajuste posológico según controles clínicos, RIN y monitoreo de las concentraciones séricas. Los nitroimidazoles

inhiben también el metabolismo de otras drogas como el fluoruracilo (dihidropirimidin deshidrogenasa) y el etanol (ya mencionado); en estos casos deberá evitarse la administración conjunta. *Drogas que inhiben el catabolismo de los nitrocompuestos:* Cimetidina. *Drogas que aceleran su catabolismo:* Fenobarbital, prednisona, rifampicina. *Inhibición de la MAO:* Si bien la furazolidona se absorbe poco, es capaz de inhibir la MAO; por ello, si se la emplea deben suprimirse los alimentos ricos en tiramina durante el tratamiento. Asimismo, se debe evitar usarlo en pacientes que reciben fármacos que son potenciados por los IMAO. Esta interacción se ve a partir de los 4 a 5 días de tratamiento con dosis usuales. *Por mecanismos desconocidos:* El tratamiento concomitante con litio puede aumentar los niveles plasmáticos del ion, aunque raramente incrementar su toxicidad.

Contraindicaciones

Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a estas sustancias, en pacientes con insuficiencia hepática, en pacientes con enfermedades neurológicas severas o con antecedentes convulsivos, también durante el embarazo y la lactancia. La nitrofurantoína está contraindicada, además, en la insuficiencia renal severa y en los neonatos.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Como en otros capítulos, el empleo antibiótico mostrado a continuación es solo sugerido y bajo continua revisión, y no pretende reemplazar los criterios terapéuticos establecidos. Los nitroimidazoles están indicados para el **tratamiento de la tricomoniasis, giardiasis y amebiasis (tanto las formas intestinales como**

tisulares). Asimismo, se utilizan en las **infecciones severas por gérmenes anaerobios cualquiera sea su ubicación** (siempre y cuando los microorganismos sean sensibles), **abscesos piógenos, angina de Vincent, colitis pseudomembranosa, vaginitis bacteriana, profilaxis de la cirugía colorrectal y pélvica, enfermedad de Crohn** y radiosensibilización de ciertos tumores. Algunos nitroimidazoles se hallan asociados a otros antibióticos y quimioterápicos antifúngicos en preparados de uso tópico vaginal y con los benzimidazoles como antihelmínticos. El metronidazol también se usa como parte del **esquema triple contra la enfermedad ulcerosa recidivante** por *H pylori*. La nitazoxanida se indica como **antiproto-**

zoario y antihelmíntico de amplio espectro (es útil contra tenias y nematodos). El nifurtimox y benznidazol se usan como antichagásicos. Los nitrofuranos se usan como antisépticos locales en procesos infecciosos de piel y mucosas, y quemaduras; por ejemplo, la nitrofurazona se expende en soluciones y pomadas al 0,2% para aplicar entre 1 y 3 veces por día en la zona afectada y la furazolidona forma parte de la composición de caramelos antisépticos orofaríngeos, aunque tiene como indicación principal el tratamiento de la giardiasis. Finalmente, la nitrofurantoína se usa en infecciones urinarias a gérmenes sensibles. Los esquemas posológicos sugeridos son los siguientes:

Como antibacterianos:

Nitroderivado	Vía	Dosis en adultos	Dosis en niños	Duración del tratamiento
Metronidazol	Oral IV	500 mg c/8-12 h C 1 g; M 500 mg c/6-8 h en 60 min	20-30 mg/kg/día c/8 h	5-14 días*
			Ídem oral en 60 min	7-10 días
Nimorazol	Oral	1g c/24 h		6 día
Nitrofurantoína	Oral	100 mg c/6 h	5-7 mg/kg/día c/6 h	5-7 días
Ornidazol	IV	1g c/12-24 h en 60 min	20 mg/kg/día c/12 h en 60 min	5-10 días
Tinidazol	Oral	C 2g M 1g c/24 h	50-75 mg/kg/día c/24 h	5-6 días

Como antiparasitarios:

Nitroderivado	Vía	Dosis en adultos	Dosis en niños	Duración del tratamiento
Benznidazol	Oral	5-7 mg/kg/día c/12 h	Primeros 20 días: 10 mg/kg/día c/12 h, luego ídem adultos	30-60 días
Metronidazol	Oral Vaginal+	500 mg c/8-12 h 500 mg c/24 h	30-40 mg/kg/día c/8 h Ídem adulto	5-7 días 7-10 días
Furazolidona	Oral	100 mg c/6 h	10 mg/kg/día	**
Nifurtimox	Oral	8-10 mg/kg/día c/12 h	0-1 año: 15 mg/kg/día 1-10 años: 20 mg/kg/día 10-17 años: 12,5 mg/kg/día c/12 h	90-120 días
Nimorazol	Oral	2 g c/24 h	---	1 día
Nitazoxanida	Oral	500 mg c/12 h	7,5 mg/kg/día c/12 h	3 días
Secnidazol	Oral Vaginal+	2 g c/24 h 250 mg c/12 h	30 mg/kg/día c/24 h	1-5 días 5 días
Tinidazol	Oral Vaginal+	2 g c/24 h 150 mg c/24 h	50-75 mg/kg/día c/24 h ---	1-3 días 7 días

Referencias: * El tratamiento en infecciones por H. pylori puede extenderse hasta 4 semanas.

** La furazolidona se administra en 2 ciclos de 7 días separados por 1 semana.

+ El tratamiento de las infecciones vaginales podrá hacerse combinado, oral y vaginal

Referencias bibliográficas

1. Albano E, Comoglio A, Clot P, et al. Activation of alkylhydrazines to free radical intermediates by ethanol-inducible cytochrome P-450E1 (CYP2E1). *Biochim Biophys Acta* 1995; 1243: 414-20.
2. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2270-3.
3. Belanger AE, Besra GS, Ford ME, et al. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11919-24.
4. Bond CS, Zhang Y, Berriman M, et al. Crystal structure of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase in complex with trypanothione, and the structure-based discovery of new natural product inhibitors. *Structure* 1999; 7: 81-9.
5. Broekhuysen J, Stockis A, Lins RL, et al. Nitazoxanide: Pharmacokinetics and metabolism in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 387-94.
6. Carlier J-P, Sellier N, Rager MN, et al. Metabolism of a 5-nitroimidazole in susceptible and resistant isogenic strains of *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1495-9.
7. Chatterjee D. The mycobacterial cell wall: Structure, biosynthesis and sites of drug action. *Curr Opin Chem Biol* 1997; 1: 579-88.
8. Desta Z, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome p450 (CYP450) isoforms by isoniazid: Potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 382-92.
9. Dhandayuthapani S, Zhang Y, Mudd H, et al. Oxidative stress response and its role in sensitivity to isoniazid in *Mycobacteria*: Characterization and inducibility of ahpC by peroxides in *Mycobacterium smegmatis* and lack of expression in *M. aurum* and *M. tuberculosis*. *J Bacteriol* 1996; 178: 3641-9.
10. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: A prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186-92.
11. Jeong JY, Mukhopadhyay AK, Dailidienė D, et al. Sequential inactivation of rdxA (HP0954) and frxA (HP0642) nitroreductase genes causes moderate and high-level metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2000; 182: 5082-90.

12. Kwon DH, Osato MS, Graham DY. Quantitative RT-PCR analysis of multiple genes encoding putative metronidazole nitroreductases from *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 31-6.
13. Land KM, Clemens DL, Johnson PJ. Loss of multiple hydrogenosomal proteins associated with organelle metabolism and high-level drug resistance in trichomonads. *Exp Parasitol* 2001; 97: 102-10.
13. Lei B, Wei CJ, Tu SC. Action mechanism of antitubercular isoniazid. *J Biol Chem* 2000; 275: 2520-6.
14. Marciniak B, Ogrodowczyk M, Ambroz H. The effect of gamma-radiation on nitroimidazole derivatives. *Acta Pol Pharm* 2000; 57: 95-9.
15. Mudry MD, Martinez-Flores I, Palermo AM. Embryo lethality induced by metronidazole (MTZ) in *Rattus norvegicus*. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001; 21: 197-205.
17. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. *Clin Microb Rev* 1995; 8: 496-514.
18. Nivinskas H, Koder RL, Anusevicius Z, et al. Quantitative structure-activity relationships in two-electron reduction of nitroaromatic compounds by *Enterobacter cloacae* NAD(P)H:nitroreductase. *Arch Biochem Biophys* 2001; 385: 170-8.
19. Peloquin CA, Jaresko GS, Yong CL, et al. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2670-9.
20. Rozwarski DA, Vilcheze C, Sugantino M, et al. Crystal structure of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase, InhA, in complex with NAD and a C16 fatty acyl substrate. *J Biol Chem* 1999; 274: 15582-9.
21. Sarich TC, Youssefi M, Zhou T, et al. Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits. *Arch Toxicol* 1996; 70: 835-40.
22. Sisson G, Jeong JY, Goodwin A, et al. Metronidazole activation is mutagenic and causes DNA fragmentation in *Helicobacter pylori* and in *Escherichia coli* containing a cloned *H. pylori* rdxA+ (Nitroreductase) gene. *J Bacteriol* 2000; 182: 5091-6.
23. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* 1997; 3: 567-70.

- 24.** Trend MA, Jorgensen MA, Hazell SL. Oxidases and reductases are involved in metronidazole sensitivity in *Helicobacter pylori*. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 143-53.
- 25.** Vilcheze C, Morbidoni HR, Weisbrod TR, et al. Inactivation of the *inhA*-encoded fatty acid synthase II (FASII) enoyl-acyl carrier protein reductase induces accumulation of the FASII end products and cell lysis of *Mycobacterium smegmatis*. *J Bacteriol* 2000; 182: 4059-67.
- 26.** Wallis RS, Patil S, Cheon SH, et al. Drug tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1999; 43: 2600-6.
- 27.** Wassman C, Hellberg A, Tannich E. Metronidazole resistance in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is associated with increased expression of iron-containing superoxide dismutase and peroxiredoxin and decreased expression of ferredoxin 1 and flavin reductase. *J Biol Chem* 1999; 274: 26051-6.
- 28.** Zhang Y, Dhandayuthapani S, Deretic V. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 13212-6.
- 29.** Zhang Y, Scorpio A, Nikaido H, et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Bacteriol* 1999; 181: 2044-9.
- 30.** Zimhony O, Welch JT, Vilcheze C, et al. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med* 2000; 6: 1043-7.



Editorial Sciens
BUENOS AIRES