

XIV TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

DR. HARVEY B. SIMON

Selección de antimicrobianos y guías de tratamiento

La característica esencial de los agentes antimicrobianos eficaces es su toxicidad selectiva, es decir, la capacidad de inhibir microorganismos a concentraciones que son toleradas por el huésped. Los agentes antimicrobianos más eficaces son aquellos que tienen como blanco estructuras anatómicas o funciones biosintéticas específicas de los microorganismos. Por ejemplo, las penicilinas, las cefalosporinas y la vancomicina actúan interfiriendo con la síntesis de la capa de mucopéptidos de la pared celular bacteriana, estructura ausente en las células del huésped. Los antibióticos aminoglucósidos y las tetraciclinas parecen ejercer sus efectos quimioterápicos en la subunidad ribosómica bacteriana 30S, inhibiendo la síntesis de proteínas en la etapa de traducción. El cloranfenicol, la eritromicina y la lincomicina también bloquean la síntesis bacteriana de proteínas al nivel de la traducción, interfiriendo con la función de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La rifampicina ejerce su efecto antibacteriano inhibiendo selectivamente la ARN-polimerasa bacteriana dependiente de ADN, pero no afecta la actividad de esta enzima en las células del huésped. Las sulfonamidas actúan a través de la inhibición de la síntesis microbiana de ácido fólico compitiendo con su análogo estructural, el ácido aminobenzoico, en su transporte hacia el interior de la célula bacteriana e inhibiendo después la incorporación enzimática del mismo a un precursor del ácido fólico. Las quinolonas impiden la síntesis bacteriana de ADN al inhibir la ADN-girasa, enzima responsable del mantenimiento de la estructura helicoidal del ADN.

La elección del agente apropiado para el tratamiento de una infección debe basarse en varias consideraciones:

1. Identificación del agente infectante.
2. Conocimiento del patrón de sensibilidad a los antibióticos del microorganismo.
3. Ventajas relativas del uso de medicamentos bactericidas respecto al de bacteriostáticos.
4. Definición de la localización anatómica de la infección. Se requieren medicamentos bactericidas en el tratamiento de la endocarditis, pero no en el de las infecciones de las vías urinarias. Las infecciones del sistema nervioso central deben tratarse con agentes que cruzan la barrera hematoencefálica para

alcanzar concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo. En el tratamiento de un absceso localizado, el drenaje quirúrgico a menudo es más importante que el uso de medicamentos antimicrobianos.

5. Factores del huésped. Los pacientes con neutropenia u otros trastornos en los mecanismos de defensa requieren generalmente combinaciones de antibióticos bactericidas administrados en dosis que alcancen ni veles séricos altos. Las alergias medicamentos y las enfermedades subyacentes, en especial la insuficiencia renal o hepática, influyen a menudo en la elección del antimicrobiano.

6. Las indicaciones para la combinación de antibióticos.

7. La farmacología clínica (v.gr., dosis, vías de administración, reacciones adversas, interacciones medicamentos y niveles séricos).

8. Duración apropiada del tratamiento (con frecuencia no hay datos suficientes para justificar las decisiones, pero existen algunas guías empíricas para ciertos tipos de infecciones).

9. Consideraciones de salud pública en una comunidad cerrada (v.gr., en hospitales). El uso extenso de ciertos antibióticos puede producir una selección de cepas altamente resistentes que representen un riesgo de infecciones nosocomiales. En algunos hospitales el uso de uno o dos de los medicamentos más nuevos se limita a indicaciones muy específicas.

10. Costo. El precio de los agentes antimicrobianos varía ampliamente, siendo los fármacos más recientes mucho más costosos que los más antiguos. Cuando la eficacia y toxicidad de dos o más agentes son iguales, debe seleccionarse el más barato.

IDENTIFICACION DEL ORGANISMO INFECTANTE

La rápida identificación del agente causal es esencial para la selección apropiada de los agentes antimicrobianos y el tratamiento satisfactorio de las infecciones clínicas. El examen directo con tinción de Gram de los líquidos corporales infectados puede aportar datos acerca del agente etiológico y ayudar a la selección del tratamiento inicial antes de contar con los resultados de los cultivos. Otros estudios de laboratorio relativamente simples, como las pruebas inmunodiagnósticas, pueden permitir la identificación rápida de los organismos infectantes. Si no puede hacerse examen de los líquidos corporales o del contenido del absceso por tinción de Gram, o ésta no sugiere el diagnóstico etiológico en un paciente grave, las decisiones iniciales respecto al tratamiento deben basarse en los datos clínicos y las causas bacteriológicas habituales, esperando los resultados de los cultivos adecuados. Los cultivos deben interpretarse teniendo en cuenta la flora indígena de las diferentes mucosas y de la piel.

La Identificación por cultivo del organismo infectante puede orientar anticipadamente sobre el patrón de sensibilidad a los antimicrobianos [*ver tabla 1*]

Tabla 1 Sensibilidad antimicrobiana de las cepas clínicas aisladas en el Massachusetts General Hospital

Microorganismo	Cepas sensibles a diversos antimicrobianos(%)										
	Pen	Oxa	Cef	Erit	Tetra	Clor	Clind	Vanco	Trim-sulf		
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	82	82	68	94	-*	82	100	92		
Estafilococo coagulasa negativo	19	49	50	46	83	-*	73	100	63		
Neumococos	82	-*	-*	89	92	98	-*	100	-*		
	Amp	Amox-clav	Tic	Cef	Cefotax	Imi	Gent	Amik	Oflox	Trim-sulf	Tetra
<i>Escherichia coli</i>	71	86	72	95	100	100	98	99	99	89	78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	85	4	82	90	100	93	99	95	89	74
<i>Proteus mirabilis</i>	90	92	94	97	100	93	100	99	99	91	1
<i>Providencia rettgeri</i>	53	25	93	40	100	100	93	100	100	93	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-*	-*	88	-*	-*	96	93	96	79	-*	-*
<i>Esterobacter cloacae</i>	0	5	78	3	86	100	97	99	97	94	82
<i>Acinetobacter calcoaceticus (Harellea)</i>	0	84	98	0	0	99	88	99	91	86	57
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	82	0	99	100	98	99	96	98	0

*No se han probado las cepas aisladas.

Nota: Esta lista representa los resultados de las pruebas de sensibilidad en disco convencional llevadas a cabo con las cepas clínicas aisladas (tanto de pacientes hospitalizados como ambulatorios) y reportadas de manera rutinaria en el Massachusetts General Hospital en 1995-96. Los fármacos seleccionados para las pruebas representan a menudo una clase de antibióticos (v.gr., oxacilina para las penicilinas resistentes a la penicilinas, como oxacilina, nafcilina, etc.; la cefalotina para las cefalosporinas de primera generación, como la cefazolidina y cefradina). La lista no incluye de manera rutinaria la sensibilidad de todas las cepas aisladas a ciertos antimicrobianos seleccionados. Así, por ejemplo, aunque muchas cepas de *Acinetobacter*

calcoaceticus parecen ser resistentes a los medicamentos para los cuales la sensibilidad se determina regularmente, algunas de estas cepas muy resistentes son sensibles in vitro a la minociclina. Amik-amikacina, Amox-clav-amoxicilina-clavulanato, Amp-ampicilina, Cef-cefazolina, Cefotax-cefotaxima, Clor-cloranfenicol, Clind-clindamicina, Erit-eritromicina, Gent-gentamicina, Imi-imipenema, Oxa-oxacilina, Oflox-ofloxacina, Pen-penicilina, Tetra-tetraciclina, Tic-ticarclina, Tobra-tobramicina, Trim-sulf-trimetoprim-sulfametoxasol, Vanco-vancomicina.

SENSIBILIDAD BACTERIANA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Suele ser necesaria la determinación de la sensibilidad in vitro de las bacterias aisladas en los sitios de infección. Sin embargo, en algunos casos la sensibilidad de ciertas especies (por ejemplo *Neisseria meningitidis* o estreptococo del grupo A) al antibiótico de elección (en este caso penicilina G) es tan clara y uniforme que no se requieren estas pruebas de rutina.

Los datos de sensibilidad in vitro brindan una base razonable, pero no suficiente, para la selección definitiva de los agentes antimicrobianos. Se deben considerar otros datos acerca de la respuesta clínica de ciertos tipos de infección a determinados agentes. Por ejemplo, aunque casi el 100 por ciento de los cultivos de *Salmonella* son sensibles in vitro a gentamicina, cloranfenicol, ampicilina y las cefalosporinas de tercera generación, la gentamicina no es eficaz en la salmonelosis sistémica. Igualmente, aunque en términos generales el 100 por ciento de las cepas de estreptococo viridans muestran sensibilidad al cloranfenicol, los malos resultados en la clínica descartan a este medicamento como alternativa a la penicilina en el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda.

Los datos de sensibilidad pueden no predecir con exactitud la evolución terapéutica de las infecciones causadas por otros organismos, como *S. epidermidis*, enterococos (en especial cuando infecta el torrente sanguíneo o tejidos profundos), y *Enterobacter*, que desarrollan resistencia rápida a la penicilina y cefalosporinas a través de la inducción de enzimas b-lactamasa.

La mayoría de los laboratorios determinan la sensibilidad a los antimicrobianos por el método de difusión de discos. Cuando es necesario, la sensibilidad de los microorganismos puede estudiarse mediante técnicas de dilución en tubo para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) de varios antibióticos.

PATRONES DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

El patrón de sensibilidad a los antimicrobianos de varias especies de bacterias ha cambiado a lo largo de las últimas décadas debido a presiones de selección aplicadas por el uso extenso de antibióticos, y a la presencia generalizada de plásmidos y determinantes transmisibles de resistencia llamados factores R. Es útil vigilar las sensibilidades cambiantes de las especies bacterianas comunes a los antimicrobianos dentro de un hospital [ver tabla 1]. La información puede ayudar a la selección inicial de agentes para el

tratamiento de infecciones causadas por patógenos específicos, en especial bacilos gram negativos. Debido a que la sensibilidad bacteriana varía de hospital a hospital (reflejando por lo general los patrones de uso de antibióticos), los datos de una institución pueden no ser directamente aplicables en otra.

VENTAJA RELATIVA DE LOS AGENTES BACTERICIDAS SOBRE LOS BACTERIOSTATICOS

Los antimicrobianos pueden clasificarse como bactericidas o bacteriostáticos [ver tabla 2]. Para los antibióticos bactericidas, la concentración bactericida, o letal, mínima está muy cerca o es idéntica a la concentración inhibitoria mínima. En cuanto a los antibióticos bacteriostáticos, la acción letal es mínima o nula a la CIM; sólo hay bacteriostasis, reversible al suspender el agente antimicrobiano. Esta diferencia desaparece in vivo, ya que al detenerse la multiplicación de las bacterias por las drogas bacteriostáticas, son destruidas por las defensas humoral y celular del huésped. En ciertas situaciones clínicas parece haber ventajas razonables y evidentes para apoyar el uso preferencial de los fármacos bactericidas sobre los bacteriostáticos . Así, en la endocarditis bacteriana, en la cual existe una escasa penetración de los leucocitos dentro de las vegetaciones, los antibióticos bactericidas producen resultados superiores, aun cuando los agentes bacteriostáticos sean inhibitorios in vitro. Igualmente, en las infecciones graves de los pacientes granulocitopénicos, las drogas bactericidas parecen producir una mejor evolución que los medicamentos bacteriostáticos. En otras situaciones, como las infecciones de vías urinarias, los fármacos bacteriostáticos son tan eficaces en el tratamiento como las drogas bactericidas.

Tabla 2 Antibióticos bactericidas y bacteriostáticos	
Agentes bactericidas	Agentes bacteriostáticos
• Aminoglucósidos* • Aztreonam • Bacitracina • Carbapenemas⁺ • Cefalosporinas • Imipenema • Penicilinas • Quinolonas^{!=} • Vancomicina	• Cloranfenicol • Clindamicina • Macrólidos^d • Sulfonamidas • Tetraciclinas • Trimetoprim
* Incluye estreptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina. ⁺ Incluye imipenema y meropenem. ^{!=} Incluye norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina y lomefloxacina. ^d Incluye eritromicina, claritromicina, azitromicina y diritromicina.	

DEFINICION DEL SITIO DE INFECCION

La eficacia de la antibioticoterapia depende de la distribución del medicamento en el lugar de infección, así como del mantenimiento de los niveles sanguíneos terapéuticos. El transporte a través de la bandera hematoencefálica varía mucho entre los antibióticos. Las lesiones necróticas, como los grandes abscesos o los secuestros óseos, obstaculizan la penetración de los agentes antimicrobianos y evitan la erradicación de la infección, salvo que se lleve a cabo el drenaje y debridación junto con una quimioterapia enérgica. Las infecciones que ocurren dentro o alrededor de un cuerpo extraño o de una prótesis casi siempre son resistentes a los antibióticos, a menos que estos materiales sean eliminados o remplazados.

De no existir obstrucción, las infecciones del árbol biliar, sistema urinario y vías respiratorias suelen mejorar con el tratamiento antimicrobiano; si existe una obstrucción, tales infecciones se vuelven refractarias al tratamiento hasta que se elimina la obstrucción o la infección se drena de alguna otra manera. La mayoría de los antibióticos de uso parenteral en el tratamiento de la artritis séptica entran a las articulaciones inflamadas en concentraciones adecuadas, y rara vez se requieren inyecciones intrarticulares.

Las consideraciones anatómicas pueden determinar la duración apropiada del tratamiento. Aunque los estreptococos viridans y otros similares son sumamente sensibles a la penicilina y pueden ser erradicados con facilidad de muchos lugares de infección, su presencia en las vegetaciones de la endocarditis requiere varias semanas de tratamiento. En el aparato urinario, la distinción entre una infección renal y vesical también parece ser importante para determinar la eficacia de los ciclos breves de terapia antimicrobiana.

A nivel celular, la localización anatómica de la infección también determina la respuesta al tratamiento antimicrobiano con ciertos medicamentos. La tetraciclina, que penetra sin dificultad en las células, es un agente eficaz en infecciones tales como la rickettsiosis o la brucelosis, que son predominantemente intracelulares. Del mismo modo, los ciclos de tratamiento con isoniácida y rifampicina son satisfactorios en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis.

USO DE COMBINACIONES DE ANTIBIOTICOS

El uso simultáneo e indiscriminado de múltiples antibióticos debe prohibirse debido a los problemas de toxicidad y sensibilidad a drogas, las superinfecciones microbianas y el antagonismo que existe entre ciertos agentes. La mayoría de las infecciones pueden tratarse satisfactoriamente con un solo agente antimicrobiano. Sin embargo, existe un número limitado de situaciones en que está justificada la administración simultánea de más de un agente quimioterapéutico: (1) sinergismo entre dos antimicrobianos contra un microorganismo infectante específico, (2) evitar la aparición de resistencia a uno o ambos fármacos, (3) tratamiento de infecciones polimicrobianas en las que no es suficiente un

antibiótico, y (4) tratamiento inicial de infecciones que ponen en peligro la vida antes del aislamiento del agente etiológico.

FARMACOLOGIA CLINICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Dosis

La dosis requerida de un agente antimicrobiano puede variar considerablemente, dependiendo de la sensibilidad del microorganismo causal, de la localización de la infección, de la vía de administración, del nivel sanguíneo alcanzado, de la vía de eliminación y de la relación terapéutica-tóxica del fármaco. En general, la dosis del medicamento está dirigida a alcanzar niveles séricos que excedan varias veces la CIM para el microorganismo infectante. Sin embargo, el nivel sérico no es el único determinante del efecto antimicrobiano de un antibiótico. En el tratamiento de los tipos usuales de infección de las vías urinarias no complicadas por obstrucción o bacteremia, el nivel de fármaco alcanzado en la orina es el determinante más importante.

Absorción y vía de administración

Muchos antibióticos se absorben lo suficientemente bien por vía oral para proporcionar niveles sanguíneos eficaces. Sin embargo, su absorción a partir del tubo digestivo puede ser alterada por los alimentos y algunos medicamentos (v.gr., antiácidos); por tanto, estos fármacos deben administrarse al menos una hora antes o varias horas después de las comidas. El cloranfenicol, la dicloxacilina, la doxiciclina y algunos otros antibióticos se absorben casi por completo en el tubo gastrointestinal y se consiguen niveles séricos máximos similares después de su administración oral o intravenosa. Otros antibióticos, como la ampicilina, se absorben menos y se obtienen niveles séricos significativamente inferiores a los alcanzados después de la administración intravenosa. Ciertos antibióticos son esencialmente no absorbibles y se utilizan sobre todo por sus efectos sobre la flora intestinal. Algunos ejemplos son la vancomicina oral, empleada en el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, y la neomicina oral, utilizada en el tratamiento del precoma hepático o para la preparación intestinal preoperatoria.

Muchos antibióticos no pueden aplicarse por vía intramuscular en dosis clínicamente eficaces debido al dolor local o a la necrosis en el punto de inyección. La vía de administración intravenosa debe utilizarse para el tratamiento de infecciones que amenazan la vida, como choque séptico, meningitis y endocarditis. Para evitar incompatibilidad entre los agentes antimicrobianos, estos no deben administrarse en forma simultánea a través de la misma venoclisis. Además, la estabilidad de los antibióticos varía con el diluyente utilizado en la administración intravenosa.

Niveles séricos y unión a proteínas

Los niveles sanguíneos de antimicrobianos pueden determinarse en el laboratorio, permitiendo

confirmar que se están alcanzando los niveles terapéuticos, y también pueden proporcionar una guía para evitar niveles excesivos de fármacos potencialmente tóxicos. Esto último es más importante en la regulación de las dosis de aminoglucósidos y vancomicina en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, en los casos de rutina no suele ser necesario medir los niveles séricos de antibióticos.¹

La unión de los agentes antimicrobianos a las proteínas séricas es reversible y varía considerablemente de un fármaco a otro. Aunque la unión de los agentes quimioterapéuticos a las proteínas séricas inhibe su actividad antimicrobiana in vitro, no existe una correlación clara entre el grado de unión a las proteínas de estos agentes y su actividad in vivo.

Excreción e inactivación

La mayoría de los agentes antimicrobianos de uso común (v.gr., penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, vancomicina, y fluoroquinolonas) se eliminan como fármacos activos principalmente por los riñones. La excreción de un antibiótico por vía renal es una consideración importante en la determinación de las dosis en el paciente con insuficiencia renal. En otra sección se enuncian las guías para ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa y que están sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal. Los nomogramas y cálculos para ajustar las dosis de aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal se considerarán más adelante [*ver adelante*, Elección de Antibióticos, Aminoglucósidos]. Cuando el microorganismo infectante es sensible, tiene más ventajas utilizar ciertos antibióticos (v.gr., nafcilina) cuya principal vía de eliminación es extrarrenal. Dos tetraciclinas (minociclina y doxiciclina) se excretan principalmente en la bilis y las heces. La nafcilina también se excreta principalmente en la bilis. Solo un pequeño porcentaje del metronidazol y rifampicina administrados se excretan sin cambio en la orina, y la mayor parte de estos medicamentos es eliminada por el hígado. Ni la excreción urinaria ni la biliar es responsable de la desaparición de la circulación de cantidades importantes de eritromicina, lincomicina, clindamicina o anfotericina B; aún se desconocen los mecanismos de inactivación de estos antibióticos.

Interacciones medicamentosas adversas

El empleo simultáneo de varios fármacos puede dar lugar a interacciones que alteren las respuestas para uno o más de los agentes farmacológicos administrados. Tales interacciones pueden incluir a varios agentes antimicrobianos o a un agente antimicrobiano y a uno o más medicamentos de otro tipo [*ver tabla 3*].²⁻¹⁴ Las consecuencias de estas interacciones pueden ser una reacción no esperada o un aumento o disminución de la respuesta habitual a uno de los medicamentos. Diversos mecanismos explican las interacciones medicamentosas observadas: (1) metabolismo acelerado de un agente, producido por la inducción de las enzimas microsomales al administrar un segundo fármaco, (2) disminución del metabolismo de un medicamento, producido por la inhibición de las enzimas microsomales por otro fármaco, (3) disminución de la absorción de un medicamento como consecuencia de la presencia de un segundo agente farmacológico en el tubo gastrointestinal, (4) aumento de los niveles circulantes de un fármaco en su forma activa debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas o de sus receptores

tisulares secundarios, (5) interferencia de un medicamento con el transporte o con la captación de los lugares blanco de un segundo fármaco, y (6) disminución de la excreción renal de un fármaco por la administración de un segundo medicamento. Algunas interacciones aparecen sólo con altas dosis de los fármacos implicados; otras pudieran estar ocasionadas por diferencias genéticas en el metabolismo del medicamento. Debido a la gran cantidad de interacciones farmacológicas adversas que pueden ocurrir, deben administrarse simultáneamente el menor número de fármacos posible. Cuando varios medicamentos interactuantes deben prescribirse juntos, tal vez sea necesario hacer ajustes de las dosis.

***Tabla 3* Interacciones farmacológicas in vivo relacionadas con los
antibióticos**

Agente antimicrobiano	Fármaco interactuante	Efecto adverso	Mecanismo propuesto
Aciclovir	Probenecid	Mayor toxicidad del aciclovir	Disminución de la excreción renal
Amantadina	Anticolinérgicos	Alucinaciones, mareos, confusión	?
	Tiacidas	Posible aumento toxicidad amantadina	Disminución excreción renal
	Triamtereno	Posible aumento toxicidad amantadina	Disminución excreción renal
Aminoglucósidos	Anfotericina B	Mayor nefrotoxicidad	Sinergismo
	Acido ascórbido	Menor efecto antibacteriano en el aparato urinario	Acidificación urinaria
	Bumetanida	Mayor ototoxicidad	Efecto aditivo
	Carbenicilina; ticarcilina	Menor efecto del aminoglucósido	Inactivación de aminoglucósidos por la penicilina en altas concentraciones
	Cefalosporinas	Mayor nefrotoxicidad	?
	Cisplatino	Mayor nefrotoxicidad	?
	Medicamentos parecidos al curare	Mayor bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
	Digoxina	Probable disminución del efecto de la digoxina con neomicina o gentamicina	Menor absorción
	Acido etacrínico	Mayor ototoxicidad	Efecto aditivo
	Furosemida	Mayor nefrotoxicidad; mayor ototoxicidad	Efecto aditivo
	Sulfato de magnesio	Posible aumento del bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
	Metotrexate	Posible aumento en la toxicidad del metotrexate con la kanamicina	?

		Menos efecto de metrotexate con los aminoglucósidos orales	Menor absorción
	Polimixinas	Mayor nefrotoxicidad; bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
Acido aminosalicílico	Probenecid	Mayor toxicidad del ácido aminosalicílico	Menor excreción renal
	Rifampicina	Menor efecto de la rifampicina	Menor absorción
Anfotericina B	Aminoglucósidos	Mayor nefrotoxicidad	Sinergismo
	Glucósidos digitálicos	Mayor toxicidad de los digitálicos	Hipocalemia
	Miconazol	Menor efecto anticándida	?
	Agentes bloqueadores neuromusculares	Mayor bloqueo neuromuscular	Hipocalemia
Antimicóticos azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol)	Antiácidos	Menor concentración de azoles	Menor absorción
	Astemizol	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo del astemizol
	Carbamacepina	Se altera efecto de azoles, carbamacepina o ambos	Metabolismo alterado
	Cimetidina, ranitidina	Menor concentración azoles	Menor absorción
	Cisaprida	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo de cisaprida
	Ciclosporina	Aumento toxicidad renal	Posible aumento en la absorción de ciclosporina
	Digoxina	Aumenta toxicidad digitálica (con itraconazol)	Prolongación de la vida media de digoxina
	Isoniacida	Menor concentración azoles	?
	Metilprednisolona	Aumenta concentración de esteroides	Inhibición del metabolismo hepático

	Fenitoína	Altera efecto de azoles, fenitoína o ambos	Metabolismo alterado
	Rifampicina	Menor nivel de azoles y rifampicina	?
	Terfenadina	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Disminución del metabolismo de la terfenadina
	Warfarina	Aumenta efecto anticoagulante	Inhibición del metabolismo de warfarina
	Zidovudina	Aumenta concentración de zidovudina (con confluconazol)	Menor metabolismo de zidovudina
Cefalosporinas	Alcohol	Efecto parecido al disulfiram con cefamandol, cefoperazona y moxalactam	Posible inhibición del metabolismo intermedio del alcohol
	Aminoglucósidos	Mayor nefrotoxicidad	?
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante con moxalactam	?
	Aspirina;heparina	Posible aumento del riesgo de sangrado con moxalactam	Efectos aditivos
	Acido etacrínico	Mayor nefrotoxicidad	?
	Furosemida	Mayor nefrotoxicidad	?
	Penicilinas	Posible aumento de toxicidad de cefotaxima con azlocilina en pacientes con azoemia	Menor excreción
Cloranfenicol	Acetaminofén	Posible aumento de toxicidad del cloranfenicol	Metabolismo disminuido
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Inhibición de enzimas microsomales
	Barbitúricos	Mayor efecto barbitúrico	Metabolismo disminuido
		Menor efecto del cloranfenicol	Metabolismo aumentado

	Cimetidina	Posible anemia aplástica (un solo caso reportado)	?
	Etomidato	Anestesia prolongada	Metabolismo disminuido
	Agentes hipoglucemiantes orales	Mayor hipoglucemia inducida por sulfonilureas	?
	Fenitoína	Posible aumento de toxicidad del cloranfenicol	?
		Mayor toxicidad de la fenitoína	Metabolismo disminuido
Claritromicina	Cisaprida	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo de cisaprida
	Digoxina	Toxicidad digitálica	Aumento en la concentración de digoxina
	Terfenadina	Posibles arritmias ventriculares	Aumento en los niveles de terfenadina
Clindamicina	Agentes bloqueadores neuromusculares	Mayor bloqueo neuromuscular	Efectos aditivos
Cicloserina	Alcohol	Mayor efecto del alcohol o convulsiones	?
	Isoniacida	Toxicidad sobre SNC	?
E r i t r o m i c i n a	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Posible disminución del metabolismo
	Astemizol	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Disminución del metabolismo del astemizol
	Carbamacepina	Mayor toxicidad de la carbamacepina	Disminución del metabolismo
	Cisaprida	Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares	Menor metabolismo de la cisaprida
	Clozapine	Toxicidad por clozapina	Menor metabolismo de la clozapina

	Esteroides	Aumento del efecto de metilprednisolona y posible toxicidad	Disminución excreción
	Digoxina	Mayor efecto de la digoxina	Absorción aumentada
	Disopiramida ²⁶¹	Posible aumento niveles de disopiramida y de arritmias cardiacas	Posible metabolismo disminuido
	Terfenadina	Arritmias ventriculares	Posible disminución metabolismo de terfenadina
	Teofilina	Mayor efecto de la teofilina y toxicidad	Disminución del metabolismo
Griseofulvina	Anticoagulantes orales	Menor efecto anticoagulante	?
	Anticonceptivos orales	Menor efecto anticonceptivo	Aumento metabolismo
	Ciclosporina	Aumento niveles ciclosporina y de toxicidad	Posible disminución metabolismo
Isoniacida	Alcohol	Menor efecto de la isoniacida en algunos alcohólicos	Metabolismo aumentado
		Mayor incidencia de hepatitis	?
	Antiácidos de aluminio	Menor efecto de la isoniacida	Inhibición de la absorción de isoniacida
	Anticoagulantes orales	Posible aumento de efecto anticoagulante	Metabolismo disminuido
	Benzodiacepinas	Aumento efecto triazolam	Disminución metabolismo
	Carbamacepina	Mayor toxicidad de ambas drogas	Alteración del metabolismo
	Cicloserina	Toxicidad sobre SNC	?
	Diacepam	Posible aumento del efecto del diacepam I.V.	Menor metabolismo
	Disulfiram	Episodios psicóticos; ataxia	Alteración del metabolismo de la dopamina

	Ketoconazol	Menor concentración del ketoconazol	?
	Fenitoína	Aumento en la toxicidad por fenitoína	Menor metabolismo
	Rifampicina	Posible aumento de hepatotoxicidad	Posible aumento metabolitos tóxicos
Mandelato de metenamina o hipurato de metenamina	Acetazolamida, tiacidas, bicarbonato de sodio	Menor efecto antibacteriano	Alcalinización urinaria
Metronidazol	Alcohol	Náuseas, calambres, cefalea, rubor	Posible inhibición de metabolismo intermedio del alcohol
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Inhibición de enzimas microsomales
	Cimetidina	Posible aumento toxicidad metronidazol	Disminución metabolismo
	Disulfiram	Síndrome orgánico cerebral	?
	Fenobarbital	Menor efecto del metronidazol	Probable aumento del metabolismo
Miconazol	Anfotericina B	Menor efecto anticándida	?
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	?
	Fármacos hipoglucemiantes (sulfonilureas)	Hipoglucemia severa	?
	Fenitoína	Aumento toxicidad de la fenitoína	Metabolismo disminuido
Acido nalidíxico	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Desplazamiento de la warfarina de los sitios de unión en la albúmina
P e n i c i	Bloqueadores beta adrenérgicos	Posible disminución efecto atenolol con ampicilina	Disminución absorción
	Alopurinol	Mayor incidencia de erupciones con	?

l i n a s		ampicilina	
	Aminoglucósidos	Menor efecto del aminoglucósido con carbenicilina o ticarcilina en altas concentraciones	Inactivación del aminoglucósido
	Anticoagulantes orales	Disminución efecto anticoagulante con nafcilina	Aumento metabolismo
	Cefalosporinas	Posible aumento toxicidad de cefotaxima con azlocilina en pacientes azoémicos	Disminución excreción
	Anticonceptivos orales	Disminución del efecto anticonceptivo con ampicilina	Disminución de circulación enterohepática del estrógeno
	Litio	Hipernatremia con ticarcilina	Gran carga de sodio y menos excreción renal
	Metotrexate	Posible aumento de toxicidad del metotrexate	Excreción disminuida
Polimixinas	Aminoglucósidos	Mayor nefrotoxicidad; mayor bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
	Agentes bloqueadores neuromusculares	Mayor bloqueo neuromuscular	Efecto aditivo
Pirimetamina	Antiácidos (caolínpectina)	Posible disminución efecto de la pirimetamina	Disminución absorción
Quinolonas (norfloxacin, y ciprofloxacina ofloxacin y lomefloxacina)	Antiinflamatorios no esteroideos	Posible aumento toxicidad al SNC	Posible efecto sobre estos sitios receptores
	Metronidazol	Posible aumento toxicidad al SNC	?
	Probenecid	Aumento niveles quinolona	Disminución excreción renal
	Teofilinas	Aumento niveles teofilina (excepto con lomefloxacina)	Probable alteración de metabolismo hepático

R i f a m p i c i n a	Warfarina	Posible aumento efecto anticoagulante	Posible alteración de metabolismo hepático
	Antiácidos	Disminución niveles quinolona	Disminución absorción
	Sucralfato	Posible disminución niveles quinolona	Posible disminución absorción
	Acido aminosalicílico	Menor efecto rifampicina	Disminución absorción
	Antiácidos	Posible menor efecto de rifampicina	Posible disminución vaciamiento gástrico
	Anticoagulantes orales	Menos efecto anticoagulante	Inducción de enzimas microsomales
	Barbitúricos	Menor efecto barbitúrico	Metabolismo aumentado
	Bloqueadores beta adrenérgicos	Disminución del bloqueo beta adrenérgico	Metabolismo aumentado
		Posible aumento bloqueo beta con metoprolol	Metabolismo disminuido
	Anticonceptivos orales	Menor efecto anticonceptivo	Mayor metabolismo de los estrógenos
	Esteroides	Menor efecto esteroideo	Inducción de enzimas microsomales
	Ciclosporina	Disminución efecto ciclosporina	Aumento metabolismo
	Dapsona	Menor concentración dapsona	Metabolismo aumentado
	Diacepam	Posible disminución del efecto del diacepam	Metabolismo aumentado
	Digoxina; digitoxina	Menor efecto de los digitálicos	Metabolismo aumentado

	Hipoglucemiantes orales	Menor efecto hipoglucemiante	Inducción de enzimas microsomales
	Isoniacida	Posible aumento de la hepatotoxicidad	Posible aumento metabolitos tóxicos
	Ketoconazol	Disminución de los niveles de ketoconazol y rifampicina	?
	Mexiletina	Menor efecto antiarrítmico	Metabolismo aumentado
	Narcóticos	Síntomas de supresión de narcóticos	Inducción de enzimas microsomales
	Nifedipina	Posible menor concentración de nifedipina	Posible aumento metabolismo de nifedipina
	Fenitoína	Menor efecto de fenitoína	Metabolismo aumentado
	Propafenona	Menores niveles de propafenona	Aumento del metabolismo de la propafenona
	Quinidina	Menor efecto de la quinidina	Metabolismo aumentado
	Teofilina	Menor efecto de teofilina	Metabolismo aumentado
	Tocainida	Menor nivel tocinida	Metabolismo aumentado
	Verapamil	Menor efecto de verapamil	Metabolismo aumentado
Espectinomicina	Litio	Mayor toxicidad del litio	Excreción renal disminuida
Sulfonamida	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Desplazamiento de los sitios de unión, metabolismo disminuido
	Digoxina	Posible disminución del efecto de la digoxina con sulfasalazina	Absorción disminuida
	Hipoglucemiantes orales	Mayor hipoglucemia inducida por sulfonilureas	?

a s	Metotrexate	Posible aumento de toxicidad del metotrexate	Desplazamiento de sitios de unión, depuración renal disminuida
	Fenitoína	Mayor efecto de la fenitoína (excepto, posiblemente, con el sulfisoxazol)	Metabolismo disminuido
	Inhibidores de monoamino oxidasa	Posible aumento de toxicidad de fenelzina	Disminución metabolismo
	Pirimetamina	Aumento de la reacción de hipersensibilidad, incluyendo fatalidades, con sulfadoxina	?
	Tiopental sódico	Aumento del efecto del tiopental sódico	Menor unión a albúmina
T e t r a c i c l i n a s	Antiácidos	Menor efecto de las tetraciclinas	Menor absorción de la tetraciclina
	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	?
	Barbitúricos	Menor efecto de la doxiciclina	Inducción de enzimas microsomales
	Subsalicilato de bismuto	Menor efecto de la tetraciclina	Absorción disminuida
	Carbamacepina	Menor efecto de la doxiciclina	Inducción de enzimas microsomales
	Anticonceptivos orales	Menor efecto anticonceptivo	Posible disminución de la circulación enterohepática de los estrógenos
	Digoxina	Mayor efecto de la digoxina	Absorción aumentada
	Sales de hierro oral	Menor efecto de la tetraciclina y hierro	Absorción disminuida de la tetraciclina y hierro
	Litio	Mayor toxicidad del litio	Excreción renal disminuida
	Fenitoína	Menor efecto de la doxiciclina	Inducción de enzimas microsomales

	Sulfato de zinc	Menor efecto de la tetraciclina	Absorción disminuida
Tiabendazol	Teofilinas	Mayor toxicidad de la teofilina	Metabolismo disminuido
T r i m e t o p r i m	Amilorida, tiacidas	Hiponatremia	Efectos aditivos
	Anticoagulantes orales	Aumento efecto anticoagulante	Disminución metabolismo
	Ciclosporina	Aumento nefrotoxicidad	Sinergismo
	Mercaptopurina	Disminución efecto antileucémico	?
	Digoxina	Posible aumento efecto digoxina	Disminución excreción renal
	Procainamida	Aumento niveles procainamida	Disminución excreción renal
Trimetoprim-sulfametoxazol	Anticoagulantes orales	Mayor efecto anticoagulante	Metabolismo disminuido
Vidarabina	Alopurinol	Aumento toxicidad vidarabina	Disminuido metabolismo
	Teofilinas	Mayor efecto de teofilina	Disminuido metabolismo

REACCIONES ADVERSAS A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Las reacciones adversas a los agentes antimicrobianos son de tres clases generales: reacciones de hipersensibilidad que no están relacionadas directamente con la dosis, toxicidad directa por el antibiótico, generalmente relacionada con la dosis y manifiesta en un solo, aunque ocasionalmente en varios órganos blanco, e infección microbiana agregada.

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar terapia antimicrobiana en cualquier paciente es necesario interrogar acerca de antecedentes alérgicos. Deben registrarse los episodios de atopia y otras manifestaciones alérgicas, con particular atención a las alergias previas a fármacos. Se dispone de más información sobre las reacciones alérgicas a las penicilinas que a otros agentes, pero las erupciones cutáneas, fiebre por medicamentos e incluso la anafilaxia pueden ser producidas por muchos fármacos diferentes a la penicilina. Aún más, las sulfonamidas, estreptomicina, isoniacida, cloroquina, penicilina y rifampicina se han relacionado en algún momento con las inmunotrombocitopenias que llegan a desarrollarse durante la terapia antimicrobiana. Es probable que la ictericia colestásica debida al estolato de eritromicina sea una manifestación de hipersensibilidad a fármacos. Las reacciones respiratorias, caracterizadas por fiebre, eosinofilia, tos, disnea y derrames pleurales que ocurren en algunos pacientes que reciben nitrofurantoína, reflejan la presencia de hipersensibilidad pulmonar al fármaco. En raras ocasiones se ha publicado que las cefalosporinas¹⁵ y la minociclina¹⁶ causan una neumonitis intersticial como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad.

Las reacciones alérgicas a la penicilina se desarrollan en uno al 10 por ciento de los pacientes que reciben este antibiótico.¹⁷ Las reacciones anafilácticas mortales son mucho menos frecuentes; sólo se comunicó una defunción entre aproximadamente 95,000 pacientes que recibieron penicilina en clínicas de enfermedades venéreas.¹⁸ Las reacciones inmunológicas a la penicilina pueden adoptar diversas formas, incluyendo anafilaxia, urticaria, anemia hemolítica Coombs-positiva, enfermedad del suero y exantemas morbiliformes. La meticilina y con menos frecuencia otras penicilinas, pueden causar nefritis intersticial. El paciente con antecedente de una reacción alérgica a una penicilina tiene un riesgo aumentado de desarrollar una reacción de hipersensibilidad durante la administración subsecuente de otra penicilina, como ampicilina u oxacilina. En la mayoría de las situaciones clínicas, se encuentran disponibles fármacos alternativos eficaces, por lo que los pacientes alérgicos no deben ser puestos en riesgo.

En muchos casos, las cefalosporinas se utilizan en lugar de una penicilina cuando el microorganismo infectante es sensible. Esta sustitución, sin embargo, entraña su propio riesgo. Es más probable que un paciente que es alérgico a medicamentos alergénicos sea alérgico a otros fármacos sensibilizantes, y las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, son potentes inmunógenos. Además, las cefalosporinas y penicilinas tienen determinantes antigénicos mayores que presentan reacción cruzada. Aun que todavía es discutible la importancia clínica de dichas reacciones, se han publicado unos cuantos casos de anafilaxia tras la exposición inicial a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a la penicilina.¹⁹ Por esta razón, muchos médicos no utilizan las cefalosporinas como alternativa a la penicilina en un paciente que previamente presentó una respuesta alérgica evidente a la penicilina, en particular si la reacción fue del tipo anafiláctico inmediato o una reacción urticarial acelerada asociada con sibilancias o edema faríngeo. De los nuevos antibióticos b-lactámicos, las carbapenemas (v.gr., imipenema) tienen potencial de inmunogenicidad de cruzada con penicilinas y cefalosporinas, pero los monobactámicos (v.gr., aztreonam) no.

La reacción anafiláctica a la penicilina parece estar mediada por anticuerpos de IgE que sensibilizan la piel al unirse a las superficies de las células cebadas tisulares. Estos anticuerpos contra la penicilina son específicos para los determinantes hapténicos mayores (benzilpeniciloil) o para los determinantes hapténicos menores (v.gr., benzilpenicilina, benzilpeniciloato). Las pruebas cutáneas para determinar la presencia de estos anticuerpos sensibilizantes de la piel pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con antecedentes dudosos de alergia a la penicilina. Para una evaluación completa es necesario realizar pruebas con los determinantes hapténicos mayores y menores.²⁰ En la actualidad, sólo se encuentra disponible comercialmente la prueba cutánea al antígeno benzilpeniciloilpolisina; la mezcla de determinantes menores se utiliza únicamente como un reactivo de investigación. Deben tenerse siempre a mano todas las instalaciones y equipo necesarios para el tratamiento de la anafilaxia cuando se llevan a cabo pruebas cutáneas. Los pacientes con pruebas cutáneas positivas tienen un riesgo de 41 a 67 por ciento de desarrollar reacciones importantes de alergia a la penicilina si se les vuelve a administrar el antibiótico. El riesgo de los pacientes con pruebas cutáneas negativas es tan sólo de uno a 4 por ciento, y no se han publicado reacciones que pongan en peligro la vida.²¹

En los raros casos de alergia a la penicilina en los que las cefalosporinas y otros antibióticos no sirven como sustitutos satisfactorios para el tratamiento de infecciones que ponen en peligro la vida, puede intentarse la desensibilización a la penicilina. Se considera que la desensibilización con éxito se alcanza mediante cualquiera de estos dos procesos: (1) mediante anticuerpos bloqueadores de IgG, que compiten de forma satisfactoria con la IgE por el antígeno, o (2) administrando dosis sucesivas de penicilina que agotan la cantidad disponible de IgE. La desensibilización se lleva a cabo con los medicamentos y el equipo necesario para el tratamiento de la anafilaxia al lado del enfermo: laringoscopio, oxígeno, cánula endotraqueal, epinefrina en dilución 1:1.000 y solución de bicarbonato de sodio; debe instalarse una venoclisis. Las dosis de penicilina se administran en cantidades cada vez mayores sobre el antebrazo, en un sitio lo suficientemente bajo que permita la aplicación proximal de un torniquete si llega a ocurrir una reacción.²² La dosis inicial, una unidad, se aplica mediante la prueba del rascado. Si no se produce una roncha eritematosa en 15 minutos, se aplican 2 unidades de penicilina por vía intradérmica. Si no ocurren reacciones locales o sistémicas después de otros 15 minutos, se aplican cinco unidades de penicilina por vía intradérmica. Si no ocurren reacciones, se inyectan dosis sucesivas, que aproximadamente duplican cada dosis previa, en intervalos de 15 minutos. Cuando la dosis es grande, se administra por vía subcutánea. Cuando se aplica una dosis de 100,000 unidades sin producirse reacción, la penicilina se administra por vía intravenosa. Si ocurre una reacción local o sistémica, ésta puede ser controlada. En ese momento se aconseja utilizar un fármaco alternativo. También existen programas de desensibilización por vía oral.²¹ Ni los esteroides ni los antihistamínicos evitarán una reacción anafiláctica en el individuo que es muy sensible a la penicilina.

Si ocurren exantemas urticariformes o morbiliformes durante el tratamiento con penicilina, el riesgo de reacciones serias (anafilactoides) es muy reducido. Cuando es necesario continuar la administración de la penicilina, estas erupciones se controlan generalmente mediante antihistamínicos o, en ocasiones, con esteroides. De las diversas penicilinas, la ampicilina produce la frecuencia más elevada de exantemas

cutáneos (de 5 a 10 porciento, en los pacientes con mononucleosis infecciosa la incidencia aumenta al 50-80 porciento).

Toxicidad directa por fármacos

Riñón Los principales antibióticos que producen toxicidad directa sobre el riñón son los aminoglucósidos, polimixinas y anfotericina B. Todos estos fármacos inducen azoemia y daño tubular renal. La tetraciclina polimerizada y caduca produce daño tubular renal y síndrome de Fanconi. La dimetilclortetraciclina puede producir diabetes insípida nefrogénica; este efecto del medicamento se utiliza en el tratamiento de la retención de agua en pacientes con secreción inapropiada de hormona antidiurética. La azoemia debida a una insuficiencia renal previa puede agravarse por las tetraciclinas, por sus efectos antianabólicos. En estos casos los niveles de urea en sangre están elevados sin el aumento correspondiente en los niveles de creatinina.

Los enfermos con insuficiencia renal previa tienen mayor riesgo de sufrir reacciones tóxicas a los antimicrobianos, incluyendo nefrotoxicidad, coagulopatías y otro tipo de toxicidad hematológica, crisis convulsivas, ototoxicidad y otras reacciones neurológicas adversas.²³

Sistema hematopoyético El cloranfenicol produce dos tipos de efectos adversos sobre la médula ósea. Una forma de supresión de la médula ósea es relativamente común, relacionada con la dosis y reversible al suspender el medicamento; esta supresión se debe a la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales por el cloranfenicol.²⁴ Una forma más rara y grave de depresión de la médula ósea por el cloranfenicol es una anemia aplásica fatal irreversible. Aparece con una frecuencia que va de 1 en 20,000 a 40,000 tratamientos y no está relacionada directamente con la dosis. La leucopenia o la granulocitopenia preceden a la pancitopenia. Esta reacción ocurre principalmente después de una administración prolongada, en especial en individuos expuestos con anterioridad al medicamento. Puede aparecer semanas o meses después de la administración del cloranfenicol. La aparición de esta forma de reacción medicamentosa en gemelos idénticos sugiere una posible predisposición genética.⁷⁵ Debido al riesgo de depresión de la médula ósea, en todos los pacientes que reciben cloranfenicol debe realizarse un recuento leucocitario completo tres veces a la semana.

El cloranfenicol, las sulfonamidas, la nitrofurantoína y la primaquina se encuentran entre los fármacos que causan anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6FD) en los eritrocitos. La anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia relacionadas con mecanismos inmunes pueden ser causadas por penicilinas, cefalosporinas y rifampicina, pero estas reacciones son poco frecuentes. La tetraciclina es una causa poco común de anemia hemolítica.²⁶ El trimetoprim sulfametoxazol y los macrólidos se han relacionado con agranulocitosis.²⁷

Por lo común, la anfotericina B produce una anemia normocítica normocrómica reversible, tal vez secundaria a daño en la membrana de los eritrocitos. El trimetoprim puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia debida a deficiencia de folatos; el efecto es reversible mediante la administración de

ácido folínico. La fluocitosina (S-FC) causa supresión de la médula ósea (leucopenia o pancitopenia) cuando su excreción está disminuida por insuficiencia renal.

Puede ocurrir neutropenia durante el tratamiento con penicilinas o cefalosporinas.⁷ Aunque la neutropenia es por lo general una alteración aislada, en algunos pacientes se acompaña de trombocitopenia, eosinofilia, exantema o fiebre. Se desarrolla neutropenia en menos del 0.1 por ciento de los pacientes que reciben tratamientos breves de antibióticos b-lactámicos, pero se calcula que el riesgo aumenta a cinco a 15 por ciento en individuos que reciben el tratamiento durante un tiempo prolongado a dosis altas. Los aspirados de médula ósea revelan que la maduración se detiene en etapas tempranas de la diferenciación del granulocito; los estudios in vitro demuestran que los antibióticos b-lactámicos suprimen la granulopoyesis por un mecanismo directo relacionado con la dosis. La neutropenia puede ser grave, pero es autolimitada y ocurre recuperación uno a siete días después de retirar el antibiótico. La vancomicina también puede causar neutropenia, la cuenta de leucocitos suele recuperarse pronto al suspender el medicamento, pero se ha usado factor estimulador de colonias de granulocitos para mantener las cifras de éstos en varios pacientes que requieren continuar con el tratamiento.²⁹

Las penicilinas inhiben la agregación plaquetaria por medio del difosfato de adenosina, y este efecto puede explicar las hemorragias posoperatorias que ocurren en algunos pacientes que reciben estos antibióticos. Debido a que la carbenicilina se administra en dosis altas, es el agente que causa hemorragias con mayor frecuencia; otras penicilinas pueden tener un efecto semejante si se administran en dosis muy altas.

Varias cetalosporinas pueden causar coagulopatías al prolongar el tiempo de protrombina; al parecer, la cadena colateral de metiltiotetrazol que existe en algunas cefalosporinas como cefotetan, cefamandol y moxalactam, es la responsable de este efecto.

Sistema nervioso Los antibióticos son capaces de causar un amplio número de efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y periférico.³⁰ Todos los antibióticos aminoglucósidos pueden producir ototoxicidad. Con la estreptomycin y gentamicina se afecta más frecuentemente la porción vestibular del octavo nervio craneal, pero también puede ocurrir pérdida de la audición. La administración de neomicina, kanamicina, amikacinay tobramicina produce pérdida auditiva con más frecuencia que cambios vestibulares. Se ha publicado la pérdida de la audición producida por la absorción de una solución de aminoglucósidos empleados para irrigar una herida en pacientes con función renal normal. El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad por los aminoglucósidos es mayor en los ancianos, en pacientes con daño renal previo, en los que tienen niveles sanguíneos dentro de límites tóxicos, en los que reciben tratamiento durante tiempo prolongado y en los pacientes que reciben ciclos secuenciales de tratamiento con uno o más antibióticos aminoglucósidos .

Aunque los aminoglucósidos son la causa más común de ototoxicidad inducida por antibióticos, otros fármacos puede producir estas reacciones. La minociclina produce en ocasiones reacciones vestibulares importantes. Entre un grupo de pacientes en los Estados Unidos que recibían este medicamento como

profilaxis meningocócica, el vértigo y el mareo fueron efectos colaterales prominentes.³¹ Sin embargo, en estudios extensos realizados en otros países no han sido frecuentes las reacciones vestibulares a la minociclina.³² La eritromicina es una causa rara de pérdida neurosensorial de la audición.³³ La vancomicina puede producir neurotoxicidad auditiva; los pacientes con mayor riesgo son los que tienen más de 65 años, que sufren azoemia o que tienen niveles altos de vancomicina en sangre.

Existen otras formas poco comunes de neurotoxicidad relacionadas con los aminoglucósidos. Algunas veces ocurren parestesias peribucles después de las inyecciones de estreptomina, pero por lo general no es necesario suspender el medicamento. Un efecto colateral más serio que puede seguir a la administración intraperitoneal o intravenosa de un aminoglucósido es el bloqueo neuromuscular con paro respiratorio, similar al producido por la tubocurarina. Este efecto adverso normalmente se relaciona con la dosis y se observa con mayor frecuencia durante la anestesia; puede ser revertido mediante la administración de neostigmina y gluconato de calcio. La clindamicina y la lincomicina tienen un débil efecto bloqueador neuromuscular, pero pueden potenciar la acción de la tubocurarina.

La penicilina G puede producir convulsiones después de inyecciones intratecales de más de 30,000 a 40,000 unidades (después de administrar un tercio de esta dosis por vía intraventricular). La administración intravenosa de dosis masivas de penicilina (más de 40 millones de unidades diarias en un adulto) puede producir neurotoxicidad caracterizada por sacudidas mioclónicas premonitorias de la cara y extremidades, seguidas de convulsiones focales y generalizadas. Es más probable que estas convulsiones ocurran en pacientes con insuficiencia renal o en los que reciben el medicamento durante la derivación cardiopulmonar, cuando aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y se alcanzan niveles más altos de penicilina en el líquido cefalorraquídeo. La neurotoxicidad observada con la penicilina G también llega a inducirse por otras penicilinas o cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal. Otros b-lactámicos, incluyendo la imipenema y la ceftazidima,³⁴ pueden causar también crisis convulsivas, en especial cuando se administran en dosis muy altas o a pacientes con azoemia o epilepsia.

Puede ocurrir neuropatía periférica como complicación del tratamiento con nitrofurantoína, en particular cuando existe insuficiencia renal. La neuropatía que ocurre con la isoniacida puede prevenirse con la administración diaria de 100 mg de piridoxina. La encefalopatía tóxica puede asociarse con la ingestión de dosis altas de isoniacida. La cicloserina, antibiótico utilizado ocasionalmente en el tratamiento de la tuberculosis, puede producir disartria, convulsiones y encefalopatía tóxica; la administración de 100 mg diarios de piridoxina puede prevenir las convulsiones.

La tetraciclina rara vez produce hipertensión intracraneana benigna reversible con cefalea y papiledema en recién nacidos, niños mayores e incluso adultos. El ácido nalidixico también produce hipertensión intracraneana y convulsiones en niños. A veces, el metronidazol llega a causar ataxia, encefalopatía, convulsiones o neuropatía periférica. Se ha reportado que la ofloxacina causa crisis convulsivas,³⁵ y se ha presentado manía atribuible a la administración de claritromicina.³⁶

La neuritis óptica, manifestada normalmente por disminución de la agudeza visual y deterioro en la percepción del color verde, puede aparecer como un efecto colateral del etambutol. Este efecto es poco común con una dosis diaria de 15 mg/kg y, cuando ocurre, suele ser reversible al suspender el medicamento. La neuritis óptica es un efecto adverso raro de la administración de isoniácida.

Hígado Los principales antimicrobianos que producen efectos adversos sobre el hígado son los utilizados en el tratamiento de la tuberculosis: isoniácida, rifampicina, ácido aminosalicílico (PAS) y pirazinamida. La isoniácida produce daño hepático leve, a juzgar por una elevación de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), en 10 al 20 por ciento de los pacientes que reciben el medicamento.³⁷ La mayoría de los enfermos con datos bioquímicos de daño hepático se recuperan de este efecto colateral, aunque se mantenga el tratamiento con isoniácida, y no se desarrolla hepatitis evidente. En una pequeña proporción de los pacientes que toman isoniácida se desarrolla hepatitis clínica. Las personas que acetilan rápidamente la isoniácida, como los orientales, parecen ser más propensas a desarrollar hepatitis por isoniácida que los individuos que acetilan el medicamento en forma lenta. La incidencia de toxicidad a la isoniácida aumenta con la edad, siendo de particular preocupación en pacientes mayores de 50 años. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad se manifiestan en los dos primeros meses de haber iniciado el tratamiento, pero este efecto adverso puede tardar hasta 11 meses en aparecer. Los pacientes deben vigilarse periódicamente para detectar datos compatibles con toxicidad como fiebre, anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal. Si ocurren tales síntomas, es necesario realizar pruebas de función hepática inmediatamente y suspender el medicamento.

La rifampicina puede causar hiperbilirrubinemia leve transitoria, pero algunas veces también puede producir daño hepático importante, por lo general en las tres primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. El daño hepático es más frecuente en pacientes con alcoholismo o enfermedad hepática previa o en pacientes que reciben otra droga hepatotóxica simultáneamente, como la isoniácida. Rara vez ocurre daño hepático como parte de una reacción de hipersensibilidad al PAS. Los otros elementos de la reacción son malestar, fiebre, prurito, exantema y eosinofilia.

Puede ocurrir lesión hepática producida por tetraciclinas en pacientes que reciben 2 g o más diariamente, por lo común por vía intravenosa. Los cambios histológicos consisten en una extensa metamorfosis grasa. Los pacientes que reciben dosis altas de oxacilina intravenosa pueden desarrollar hepatitis anictérica reversible, probablemente como resultado de una reacción de hipersensibilidad. La combinación amoxicilina-ácido clavulánico es una causa poco frecuente de daño hepático agudo, que suele ser colestático. El riesgo es mayor en pacientes ancianos que reciben tratamiento prolongado.

El tratamiento con nitrofurantoína puede causar hepatitis crónica activa en algunos pacientes. Las eritromicinas y sulfonamidas se han asociado con hepatitis aguda,³⁹ y un caso de necrosis hepática fatal se atribuyó al uso de fluconazol.⁴⁰

Aparato gastrointestinal Las reacciones gastrointestinales a los antibióticos pueden producirse por irritación directa por el medicamento, a menudo relacionada con la dosis, o como consecuencia de

proliferación bacteriana. Desde el punto de vista terapéutico, es fundamental distinguir entre las diarreas debidas a estos dos mecanismos. Los efectos colaterales gastrointestinales irritativos, se producen por lo general, cuando los antibióticos se administran por vía oral, más que por vía parenteral. El lugar predominante de la irritación varía de un medicamento a otro. La eritromicina produce con mayor frecuencia irritación gástrica con malestar epigástrico y náuseas. Las tetraciclinas pueden causar diarrea al igual que síntomas gastrointestinales superiores. La neomicina oral en dosis mayores de 3 g diarios puede producir diarrea y mal absorción intestinal con esteatorrea notable.

Algunos cambios cuantitativos y cualitativos en la flora intestinal ocurren después de la administración de antibióticos; estos cambios contribuyen a la flatulencia y a otros síntomas gastrointestinales inferiores que son bastante frecuentes cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro por vía oral. La proliferación exagerada de una especie bacteriana aislada puede dar como resultado infecciones agregadas graves. Un ejemplo típico es la enterocolitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, causada por proliferación de *Clostridium difficile* productor de toxina .

Otros efectos tóxicos La eritromicina y otros macrólidos pueden causar prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular polimórfica; este efecto poco común puede ocurrir en casos raros en ausencia de factores predisponentes, aunque puede ocurrir con más probabilidad en pacientes con cardiopatía o que toman terfenadina, astemizol o cisaprida.⁴¹ El trimetoprim-sulfametoxazol puede causar hipercalcemia, en especial en pacientes azoémicos.⁴² Las fluoroquinolonas pueden provocar tendinitis.⁴³

Infecciones agregadas

El tratamiento antimicrobiano continuo elimina los microorganismos sensibles de la flora normal de la piel, mucosas oral y genitourinaria y aparato gastrointestinal del huésped, y en cambio altera y selecciona la flora dando lugar a microorganismos resistentes al fármaco. En algunas ocasiones estos microorganismos resistentes pueden establecer una infección agregada en el lugar de la infección original o en sitios remotos.

DURACION DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Por lo general no se dispone de datos adecuados para establecer la duración óptima de la terapia antimicrobiana. Algunas guías se basan en evidencias microbiológicas, por ejemplo, se necesitan diez días de tratamiento con penicilina para la faringitis estreptocócica aguda, para erradicar a *Streptococcus pyogenes* y prevenir el desarrollo subsecuente de fiebre reumática aguda. En las infecciones del aparato urinario, la duración apropiada del tratamiento depende de la localización específica del proceso: una dosis única de un antimicrobiano adecuado puede erradicar las infecciones vesicales en la mujer, pero se requieren periodos de tratamiento mucho más largos para las infecciones del riñón o de la próstata. En otros casos la evidencia empírica es lo único que fundamenta algunos programas terapéuticos, como el de cuatro semanas de penicilina para el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda debida a estreptococos viridans o de cuatro a seis semanas de una penicilina resistente a la penicilinasa para la

osteomielitis aguda por *Staphylococcus aureus*. En la mayoría de las infecciones agudas, el tratamiento durante tres a cinco días después de que el paciente se encuentre afebril es adecuado si han cedido los signos clínicos de infección activa. Para las infecciones bacterémicas, están justificados periodos de antibioticoterapia más prolongados, dependiendo de la naturaleza del microorganismo infectante.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HOSPITALES

El uso generalizado de agentes antimicrobianos en el medio hospitalario ejerce una potente presión selectiva para la formación de especies microbianas resistentes, en particular de las cepas bacterianas que poseen plásmidos de resistencia transmisibles. Los brotes de infecciones nosocomiales, producidas por cepas altamente resistentes de *Serratia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* y *S. aureus* han llegado a convertirse en un problema importante. Por el abuso generalizado en un hospital en particular, un nuevo antibiótico eficaz puede perder sus efectos benéficos en esa institución. La situación se convierte después en un problema de política de salud pública en la institución. En algunos hospitales se mantienen en reserva uno o más de los nuevos agentes antimicrobianos, para usarlos únicamente en pacientes cuyas pruebas de sensibilidad indiquen que el agente es el único eficaz o el menos tóxico para el tratamiento del microorganismo infectante específico. Es esencial la vigilancia de los patrones de sensibilidad antimicrobiana en este tipo de programa, ya que una disminución importante en el porcentaje de cepas bacterianas sensibles a los medicamentos habituales justificaría el uso más amplio de los nuevos fármacos, sobre todo en el tratamiento inicial de las infecciones graves.

ANTIBIOTICOS DURANTE EL EMBARAZO

La administración de agentes antimicrobianos durante el embarazo y el periodo posparto plantea varios problemas.^{44,45} En primer lugar, está la cuestión de la seguridad, tanto para la madre como para el feto o neonato. Aunque la mayoría de los antibióticos cruzan la placenta y entran en la leche materna, las concentraciones a las que están expuestos el feto y el recién nacido son muy variables, dependiendo del grado de unión a las proteínas, solubilidad en los lípidos, ionización y otros factores. Debido a que el hígado inmaduro carece de las enzimas necesarias para metabolizar ciertas sustancias, la farmacocinética y los efectos tóxicos en el feto son a menudo muy diferentes a los que ocurren en niños mayores y adultos. Además de la toxicidad de medicamentos a directa, la actividad teratogénica constituye una preocupación fundamental cuando cualquier fármaco se administra durante el embarazo. Por último, los esquemas de dosificación quizá tengan que ser alterados cuando se administran fármacos que parecen seguros durante el embarazo; los aumentos en el volumen sanguíneo materno, velocidad de filtración glomerular y actividad metabólica hepática a menudo reducen los niveles de antimicrobianos en el suero materno en un 10 a 50 por ciento, sobre todo al final del embarazo y en las fases iniciales del periodo posparto. En algunas mujeres el retraso en el vaciamiento gástrico puede disminuir la absorción de los antibióticos administrados por vía oral durante el embarazo.

Aun cuando el 25 a 40 por ciento de las mujeres reciben antibióticos durante el embarazo, con frecuencia son escasos los datos disponibles acerca de su seguridad y eficacia en esta situación. Se han propuestos

algunas recomendaciones generales para la administración de antibióticos durante el embarazo, pero solo intentan constituir una guía [*ver tabla 4*]; en todos los casos el tratamiento debe individualizarse, tomando en cuenta las indicaciones y los posibles riesgos para la madre y el feto.

Tabla 4 Antibióticos en el embarazo

Medicamento	Principales efectos tóxicos potenciales		Farmacología	
	Maternos	Fetales	Niveles séricos maternos	Excreción en la leche materna
<i>Considerados como seguros</i>				
Cefalosporinas	Alergias	Ninguno conocido	Disminuidos	Trazas
Eritromicina base	Alergias, intolerancia GI	Ninguno conocido	Disminuidos	Sí
Penicilinas	Alergias	Ninguno conocido	Disminuidos	Trazas
Espectinomicina	?	Ninguno conocido	?	?
<i>Que deben administrarse con precaución</i>				
Aminoglucósidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad	Ototoxicidad	Disminuidos	Sí
Clindamicina	Alergias, colitis	Ninguno conocido	Sin cambios	Trazas
Etambutol	Neuritis óptica	Probablemente seguro	?	?
Isoniacida	Alergias, hepatotoxicidad	Neuropatía, convulsiones	Sin cambios	Sí
Rifampicina	Hipersensibilidad, hepatotoxicidad	Probablemente es seguro	Sin cambios	Sí
Sulfonamidas(contraindicadas a término)	Alergias, cristaluria	Kernícterus (a término), hemólisis (deficiencia de G6PD)	Sin cambios	Sí
<i>Que deben evitarse cuando sea posible</i>				
Metronidazol	Hipersensibilidad, intolerancia al alcohol, neuropatía	Ninguno conocido (teratogénico en animales)	Probablemente sin cambios	Sí
<i>Contraindicados</i>				

Cloranfenicol	Discrasia sanguíneas	Síndrome gris	Sin cambios	Sí
Eritromicina en forma de estolato	Hepatotoxicidad	Ninguno conocido	Disminuidos	Sí
Acido nalidíxico	Intolerancia GI	Aumento presión intracraneal	?	?
Norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina,lomefloxacina	Intolerancia GI	Artropatía en animales inmaduros	?	?
Nitrofurantoína	Alergias, neuropatía, intolerancia GI	Hemólisis (deficiencia G6FD)	Disminuidos	Trazas
Tetraciclinas	Hepatotoxicidad, falla renal	Cambios de coloración y displasia de los dientes,deterioro del crecimiento óseo	Probablemente sin cambios	Sí
Trimetoprim	Hipersensibilidad	Teratogenicidad	Sin cambios	Sí

ANTIBIOTICOS EN EL ANCIANO

Los cambios fisiológicos que ocurren con la edad tienen el potencial de alterar la farmacocinética de los fármacos antimicrobianos. Por ejemplo, la disminución de la acidez gástrica y de la motilidad intestinal podrían alterar la absorción medicamentosa; el aumento de la grasa corporal y la disminución de los niveles de albúmina en el suero alteran la distribución del medicamento, y la disminución del flujo sanguíneo hepático y de la acción enzimática podrían retrasar el metabolismo del fármaco. Aunque estos factores no afectan considerablemente los niveles de antibióticos en las personas de edad avanzada, la disminución en la tasa de filtración glomerular que ocurre con la edad puede causar la acumulación del medicamento excretado por los riñones.⁴⁶ En el caso de las penicilinas y las cefalosporinas, el elevado índice terapéutico evita la necesidad de mayores cambios en los esquemas de dosificación en pacientes de edad avanzada con niveles séricos de creatinina normales. Sin embargo, en el caso de los aminoglucósidos y la vancomicina, es necesario disminuir la dosis en muchos casos; de manera ideal, deben determinarse los niveles del medicamento y vigilarse la función renal cuando se administran estos antibióticos. La dosis de amantadina y rimanditina también debe reducirse en pacientes de edad avanzada.

TRATAMIENTO AMBULATORIO CON ANTIBIOTICOS POR VIA INTRAVENOSA

En diversas infecciones es necesaria la terapia antimicrobiana prolongada por vía intravenosa; por ejemplo, está establecido que se requieren programas de cuatro a seis semanas para el tratamiento de la osteomielitis y la endocarditis. En muchos casos, sin embargo, los pacientes están estables desde el punto de vista clínico durante las últimas semanas del tratamiento, pero permanecen hospitalizados únicamente porque están recibiendo antibióticos por vía parenteral. En la actualidad es posible dar de alta a tales pacientes y administrar los antibióticos parenterales en forma ambulatoria. Es necesaria la supervisión por equipos especiales de médicos, enfermeras y farmacólogos; los antibióticos pueden administrarse en la consulta externa del hospital o en el hogar si se dispone de familiares competentes. Deben utilizarse los nuevos antibióticos con vida media más prolongada en programas simplificados para producir beneficios económicos sustanciales, hacer que el tratamiento sea más cómodo para el paciente y lograr buenos resultados terapéuticos con pocas complicaciones.

Elección de antimicrobianos

Aunque la elección de los antimicrobianos siempre debe individualizarse, existen guías útiles que pueden seguirse [ver tabla 5].^{47,48} A continuación se describen los antibióticos específicos.

Tabla 5 Antibióticos de elección para diversas infecciones en adultos

	<i>Microorganismo causal</i>	<i>Fármaco de elección</i>	<i>Fármacos alternativos</i>
C o c o s g r a m p o s i t i v o s	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	Resistentes a meticilina ¹	Vancomicina, ² con o sin rifampicina o gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMT-SMX), ² con o sin rifampicina ² ; una fluoroquinolona ³ , minociclina ⁴
	No productor de penicilina(raro)	Penicilina G ⁵ , o penicilina V	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷ , clindamicina, imipenema, fluoroquinolona ³
	Productores de penicilinasa (frecuente)	Penicilina resistente a penicilinasa ⁸	Cefalosporina ⁶ , clindamicina, vancomicina ⁷ , imipenema ⁹ , ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolona ³
	<i>S. epidermidis</i> ¹⁰	Vancomicina ⁷ , con o sin rifampicina ² o gentamicina	Cefalosporina, penicilina resistente a penicilinasa, imipenema ⁹ , fluoroquinolona ³
	Estreptococos anaeróbicos (<i>Peptostreptococcus</i>)	Penicilina G ⁵	Clindamicina, cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷
	<i>Streptococcus bovis</i>	Penicilina G ^{5,11}	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷
	Enterococos		
	Endocarditis u otra infección seria	Penicilina o ampicilina más gentamicina ¹² , o estreptomycinina	Vancomicina ⁷ , con gentamicina o estreptomycinina, ampicilina-sulbactam con gentamicina o estreptomycinina, teicoplanina ¹³ , quinupristin/dalfopristin ¹⁴
	Infección urinaria no complicada	Ampicilina (o amoxicilina) o penicilina G	Fluoroquinolona ³ o nitrofurantoína ¹³
	Estreptococos grupos A, G y C	Penicilina G ^{5,16} o penicilina V	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷ , una

			eritromicina ¹⁷ , clindamicina, claritromicina, azitromicina
	Estreptococos grupo B	Penicilina G ^{5,16} o ampicilina	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷ , eritromicina
	<i>S. pneumoniae</i> (neumococos)	Penicilina G ^{5,16} o penicilina V	Eritromicina ^{16,17} , cefalosporina ⁶ , cloranfenicol ^{7,16} , vancomicina ^{7,16} , con o sin rifampicina, TMT-SMX, azitromicina, claritromicina
	Estreptococos viridans	Penicilina G ^{5,11} con o sin gentamicina	Cefalosporina ⁶ , vancomicina ⁷
g r a m p o s i t i v o s	B a c i l l o s <i>Basillus cereus, B. subtilis</i>	Vancomicina	Imipenem ⁹ , clindamicina
	<i>B. anthracis</i>	Penicilina G	Tetraciclina, eritromicina ²
	<i>Clostridium difficile</i>	Vancomicina ¹⁸ o metronidazol ¹⁸	Bacitracina
	<i>C. perfringens</i>	Penicilina G	Clindamicina, metronidazol, tetraciclina ^{4im} , imipenem ⁹ , cloranfenicol ⁷
	<i>C. tetani</i>	Penicilina G	Tetraciclina ⁴
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Una eritromicina	Penicilina G
	<i>Corynebacterium, cepa JK</i>	Vancomicina	Penicilina G con gentamicina, eritromicina
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina, con o sin gentamicina	TMT-SMX
	<i>Propionibacterium</i>	Penicilina G	Clindamicina, eritromicina
g r a m	C o c c o s <i>Moraxela</i> (antes <i>Branhamella</i>) <i>catarrhalis</i>	TMT-SMX	Amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina, tetraciclina, cefuroxima, cefalosporinas de tercera generación, claritromicina, azitromicina, fluoroquinolona ³
	<i>N. gonorrhoeae</i> ¹⁹	Ceftriaxona ⁶	Ampicilina o penicilina, espectinomicina, ²⁰

n e g a t i v o s			cefotaxima ⁵ , una fluoroquinolona ³
	<i>N. meningitidis</i>		
	Meningitis, bacteremia	Penicilina G	Una cefalosporina de tercera generación ⁶ , TMT-SMX, cloranfenicol ⁷
	Estado portador	Rifampicina	Minociclina, ciprofloxacina
B a c i l o s e n t é r i c o s g r a m n e g a t i v o s	<i>Bacteroides</i>		
	Cepas aparato GI (B. fragilis)	Metronidazol	Clindamicina, cefoxitina, cefotetan, ceftizoxima o cefmetazol;cloranfenicol ²¹ , imipenema ⁹ , ticarcilina-ácido clavulánico; ampicilina- sulbactam, piperacilina- tazobactam
	Cepas aparato respiratorio	Penicilina G o clindamicina	Cefoxitina ⁶ , cefotetan, metronidazol, cloranfenicol ⁷
	<i>Campylobacter fetus</i>	Imipenema ⁹	Gentamicina
	<i>C. jejuni</i>	Una fluoroquinolona ³ , una eritromicina	Tetraciclina ⁴ , gentamicina ⁷
	<i>Citrobacter</i>	Gentamicina, cefalosporina de tercera generación ⁶	Fluoroquinolona ³ , imipeneme ⁹ , tobramicina, cloranfenicol ⁷ , amikacina
	<i>Enterobacter</i>	Imipenema ⁹	Cefalosporina de tercera generación ⁶ , para infecciones séricas con ciprofloxacina o gentamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, fluoroquinolona ³ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , aztreonam ²³ , TMT-SMX, cloranfenicol ⁷
	<i>Escherichia coli</i> ²⁴	Ampicilina, cefalosporina ⁶ , fluoroquinolona ³ , TMT- SMX26	Gentamicina ²⁵ , tobramicina, amikacina, imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , cloranfenicol ⁷
O t r	<i>Helicobacter pylori</i>	Tetraciclina con metronidazol y subsalicilato de bismuto	Amoxicilina con metronidazol y subsalicilato de bismuto, tetraciclina con

o
s

b
a
c
i
l
o
s

g
r
a
m

n
e
g
a
t
i
v
o
s

		claritromicina y subsalicilato de bismuto, claritromicina con omeprazol
<i>Klebsiella</i> ²⁴	Cefalosporina ⁶	Imipenema ⁹ , gentamicina ²⁵ , o tobramicina, amikacina, cloranfenicol ⁷ , TMT-SMX ²⁶ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, aztreonam ²³ , fluoroquinolona ³
<i>Proteus mirabilis</i> ²⁴	Ampicilina	Una cefalosporina, gentamicina o tobramicina, cloranfenicol ⁷ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , imipenema ⁹ , TMT-SMX, aztreonam ²³ , fluoroquinolona ³
<i>no-mirabilis</i> ²⁴ , incluyendo <i>P. vulgaris</i> , <i>Morganella morganii</i> y <i>Providencia rettgeri</i>	Cefalosporina de segunda o tercera generación ⁶	Gentamicina, tobramicina, amikacina, carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , cloranfenicol ⁷ , imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico, fluoroquinolona ³
<i>Providencia stuartii</i>	Cefalosporina de segunda o tercera generación	Aminoglucósidos, TMT-SMX ²⁶ , imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , fluoroquinolona ³ ,
<i>Salmonella typhi</i>	Ceftriaxona o fluoroquinolona ³	Cloranfenicol o ampicilina ²⁷ , TMT-SMX
Otras especies de <i>Salmonella</i>	Ceftriaxona o cefotaxima o una fluoroquinolona ³	Ampicilina o amoxicilina, TMT-SMX, cloranfenicol ¹⁷
<i>Serratia</i>	Cefalosporina de tercera generación	Gentamicina o amikacina, carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² ,

B a c i l o s á c i d o r e s i s t e n t e s			cloranfenicol ⁷ , imipenema ⁹ , aztreonam, fluoroquinolona ³
	Shigella	Fluoroquinolona ³	TMT-SMX, ampicilina, ceftriaxona, cefixima
	<i>Acinetobacter</i> (<i>Herellea</i>)	Imipenema ⁹	Tobramicina, gentamicina, amikacina, doxiciclina, minociclina, carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²² , TMT-SMX, una fluoroquinolona ³ , ceftazidima
	<i>Aeromonas</i> <i>hydrophilia</i>	TMT-SMX ²	Fluoroquinolona ³ , gentamicina, tobramicina, imipenema ⁹
	<i>Bartonella henselae</i> (enfermedad por rasguño de gato)	Ciprofloxacina ³	TMT-SMX, gentamicina, rifampicina
	<i>Bartonella henselae</i> (angiomatosis bacilar)	Una eritromicina	Doxiciclina
	<i>Brucella</i>	Tetraciclina, con gentamicina o estreptomicina	Rifampicina ² , con una tetraciclina, cloranfenicol ⁷ , con o sin estreptomicina; TMT-SMX ² con o sin gentamicina
	<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina	Eritromicina, tetraciclina ⁴ , amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina- sulbactam, ceftriaxona
	<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Estreptomicina	Gentamicina, tetraciclina ⁴ , cloranfenicol ⁷
	<i>Fusobacterium</i>	Penicilina	Clindamicina, metronidazol, cloranfenicol ⁷ , cefoxitina
	<i>Gardnerella</i> (antes <i>Hemophilus</i>) vaginalis	Metronidazo ¹² (oral)	Clindamicina intravaginal u oral
	<i>Hemophilus</i> <i>influenzae</i> Bronquitis, otitis media	TMT-SMX	Ampicilina o amoxicilina ⁴ , tetraciclina ⁴ , sulfomamica con o sin eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, axetilo de cefuroxima, ceftizoxima,

		claritromicina, axitromicina, fluoroquinolona ³
	Meningitis, epiglotitis, infecciones que ponen en peligro la vida	Cefotaxima o ceftriaxona Cloranfenicol ²⁸
	<i>Legionella pneumophila</i> (enfermedad de los legionarios)	Eritromicina Rifampicina ²⁹ , TMT-SMX ² , claritromicina, fluoroquinolona ³ , azitromicina
	<i>L. micdadei</i>	Eritromicina Rifampicina ² , TMT-SMX ²
	<i>Pasteurella multocida</i>	Penicilina G Tetraciclina ⁴ , cefalosporina ⁶ , amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam
	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i> (granuloma inguinal)	Tetraciclina ⁴ Estreptomicina, TMT-SMX, una eritromicina
	<i>H. ducrey</i> (chancroide)	Ceftriaxona o eritromicina o azitromicina Una fluoroquinolona
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Infección urinaria	Fluoroquinolona ³ Gentamicina o tobramicina, amikacina; ceftazidima ⁶ con o sin gentamicina o tobramicina; imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , una carboxipenicilina o acilaminopenicilina ²²
	Otras infecciones	Gentamicina o tobramicina con o sin carboxipenicilina o acilamino-penicilina ²² , ceftazidima, imipenema ⁹ , aztreonam ²³ , solo o con gentamicina o tobramicina Amikacina, con o sin carboxipenicilina o acilamino-penicilina ²² , ciprofloxacina ⁷
	P. cepacia	TMT-SMX Cloranfenicol ⁷ , ceftazidima ² , imipenema ^{2,9}
O t r	<i>Streptobacillus moniliformis</i> (fiebre por mordedura de rata)	Penicilina G Tetraciclina ⁴ , estreptomicina

b a c i l o s g r a m n e g a t i v o s	o s	<i>Vibrio cholerae</i>	Tetraciclina ⁴	TMT-SMX, fluoroquinolona ³
		<i>V. vulnificus</i>	Tetraciclina ⁴	Cefotaxima
		Agentes de la estomatitis de Vincent (boca de las trincheras)	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina
		<i>Xanthomonas maltophilia</i>	TMT-SMX	Minociclina, ceftazidima ⁶ , fluoroquinolona ³
		(antes <i>Pseudomonas</i>) <i>Yersinia enterocolitica</i>	TMT-SMX ²	Fluoroquinolona, gentamicina ² , tobramicina ² , amikacina, cefotaxima ^{2,6} o ceftizoxima ^{2,6}
		<i>Y. pestis</i> (peste)	Estreptomicina	Tetraciclina ⁴ , cloranfenicol ⁷ , gentamicina ²
á c i d o r e s i s t e n t e s	B a c i l o s	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Claritromicina o azitromicina más uno o más de los siguientes: etambutol, rifabutina, ciprofloxacina, rifampicina, clofazimina, amikacina	---
		<i>M. fortuitum</i>	Amikacina ² , doxiciclina ² , o ambas	Rifampicina ² , cefoxitina, sulfonamida
		<i>M. kansasii</i>	Isoniacida con rifampicina, con o sin etambutol o estreptomicina	Cicloserina, etionamida, claritromicina
		<i>M. leprae</i>	Dapsona ⁷ con rifampicina, con o sin clofazimina	Minociclina ⁴ , ofloxacina ³ , claritromicina
		<i>M. marinum</i> (balnei) ³⁰	Minociclina	TMT-SMX, rifampicina, etambutol, claritromicina, doxiciclina
		<i>M. tuberculosis</i> ³¹	Isoniacida con rifampicina y pirazinamida con o sin	Ciprofloxacina u ofloxacina, agentes de tercera línea

		etambutol o estreptomicina	
Actinomicetos	<i>Actinomyces israelii</i>	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina, clindamicina
	<i>Nocardia</i>	TMT-SMX	Minociclina, sulfisoxazol, imipenema ⁹ , amikacina ² , cicloserina
H o n g o s	<i>Aspergillus</i>	Anfotericina B ⁷	Itraconazol
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Anfotericina B ⁷ o itraconazol	Ketoconazol
	<i>Candida</i>	Anfotericina B ^{7,32} o fluconazol	Ketoconazol, itraconazol, flucitosina ³³ , nistatina (oral o tópica), miconazol (tópico) ³⁴ , clotrimazol (tópico)
	<i>Coccidioides immitis</i>	Anfotericina B ⁷ o fluconazol	Ketoconazol, itraconazol
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B ⁷ , con o sin flucitocina ³⁵	Fluconazol, itraconazol
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Anfotericina B o itraconazol	Ketoconazol
	Ficomicetos (v.gr., <i>Mucor</i>)	Anfotericina B	Sin alternativa
	<i>Sporothrix schenckii</i> (esporotricosis)	Anfotericina B ⁷ o itraconazol	Solución saturada de yoduro de potasio ⁴⁶
C l a m i d i a s	<i>Chlamydia psittaci</i> (psitacosis)	Tetraciclina ⁴	Cloranfenicol ⁷
	<i>C. trachomatis</i>		
	Conjuntivitis por inclusión	Una eritromicina (oral o IV)	Sulfonamida (tópica y oral)
	Linfogranuloma venéreo	Tetraciclina ⁴	Eritromicina
	Neumonía	Eritromicina	Sulfonamida
	Tracoma	Azitromicina	Tetraciclina ⁴ (tópica y oral), una sulfonamida (tópica y oral)
	Uretritis o enfermedad pélvica inflamatoria	Doxiciclina o azitromicina	Eritromicina, ofloxacina, sulfisoxazol, amoxicilina

	C. pneumoniae	Eritromicina o claritromicina;tetraciclina	---
Mycoplasma	Mycoplasma pneumoniae	Eritromicina ³⁷ o tetraciclina ⁴	Claritromicina, azitromicina
	Ureaplasma urealyticum	Una eritromicina	Tetraciclina ⁴ , claritromicina
Rickettsias	Varias rickettsias Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, tífos epidérmicos y endémico (murino), rickettsiosis pustulosa, fiebre Q, tifo de los matorrales	Tetraciclina ⁴	Cloranfenicol ⁷ , fluoroquinolona ³
Espiroquetas	<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina o amoxicilina o ceftriaxona	Penicilina, eritromicina, claritromicina, azitromicina
	<i>B. recurrentis</i> (fiebre recurrente)	Tetraciclina ⁴	Penicilina G
	Leptospira	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina
	Treponema pallidum	Penicilina G	Tetraciclina ⁴ , eritromicina ceftriaxona
Virus	Herpes simple		
	Diseminado	Aciclovir	Vidarabina, foscarnet ²
	Encefalitis	Aciclovir	Vidarabina
	Genital	Aciclovir	Vidarabina, foscarnet ²
	Queratitis	Trifluridina (tópica)	Idoxuridina (tópica), vidarabina (tópica)
	Neonatal	Aciclovir	Vidarabina
	VIH ³⁸	Los esquemas terapéuticos están cambiando con rapidez	-
	Citomegalovirus	Ganciclovir o foscarnet ²	Ninguno
	Influenza A	Amantadina o rimantadina	Sin alternativa

	Virus sincial respiratorio	Ribavirina	Ninguno
	Varicela-zoster	Aciclovir	Foscarnet
	Hepatitis B o C	Interferón alfa-2b	Ninguno

Nota: Los superíndices se refieren a las notas al final de la tabla

1. Algunas cepas de *S. aureus* y muchas cepas de *S. epidermidis* son resistentes a las penicilinas resistentes a la penicilinasa: estas cepas son también resistentes a las cefalosporinas.
2. Esta indicación no está aprobada por la FDA.
3. Para la mayoría de las infecciones, ciprofloxacina u ofloxacina por vía oral o IV. Para las infecciones de las vías urinarias puede usarse norfloxacina, lomefloxacina o enoxacina. Ninguno de estos medicamentos se recomienda en niños.
4. Se prefiere la tetraciclina en la mayor parte de los casos. La doxiciclina es la más segura en el tratamiento de infecciones extrarrenales en pacientes con insuficiencia renal. Deben evitarse las tetraciclinas en las mujeres embarazadas y en niños menores de ocho años.
5. En infecciones graves se administra penicilina G cristalina por vía parenteral. Para infecciones menos severas producidas por neumococos, estreptococos del grupo A, gonococos o *Treponema pallidum*, se administra penicilina procaína por vía intramuscular una o dos veces al día. Para infecciones leves por estreptococos y neumococos es preferible administrar penicilina V por vía oral en lugar de penicilina G oral. La penicilina G benzatínica se administra por vía intramuscular (una vez cada mes para la profilaxis de la fiebre reumática; una inyección única para el tratamiento de la faringitis estreptocócica del grupo A) cuando se tienen dudas acerca de la tolerancia de la vía oral en el paciente; para el tratamiento de la sífilis, se administran de una a tres dosis a intervalos semanales, dependiendo del estadio de la enfermedad.
6. Algunas veces las cefalosporinas se utilizan como alternativas de la penicilina en pacientes con sospecha de alergia a la misma, pero no en individuos con hipersensibilidad grave (en especial reacciones de anafilaxia inmediata o de urticaria acelerada). Los pacientes que tienen reacciones alérgicas a la penicilina pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas. Sólo las cefalosporinas de tercera generación son eficaces en el tratamiento de la meningitis bacteriana.
7. En vista de la aparición de reacciones adversas, este medicamento debe emplearse sólo para el tratamiento de infecciones graves y cuando otros fármacos menos tóxicos sean ineficaces.
8. Para infecciones severas, debe utilizarse la nafcilina o la oxacilina por vía intravenosa. Para infecciones leves (v.gr., piel y tejidos blandos), puede emplearse la cloxacilina, dicloxacilina u oxacilina por vía oral. Del 1 al 2 por ciento de las cepas de *S. aureus* son resistentes a las penicilinas resistentes a la penicilinasa (y por lo común a las cefalosporinas también), pero son sensibles a la vancomicina. Las dosis elevadas de penicilina G, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina o ticarcilina no superan clínicamente la resistencia de los estafilococos productores de la penicilinasa a estos medicamentos.
9. La imipenema es un antibiótico beta-lactámico que debe utilizarse con precaución en pacientes alérgicos a penicilinas o cefalosporinas. El meropenem es un carbapenem semejante.
10. Las pruebas de sensibilidad in vitro con cefalosporinas o penicilinas pueden dar resultados erróneos a causa de heterorresistencia y de que estos antibióticos pueden ser sólo bacteriostáticos. Para infecciones graves, como la endocarditis, es preferible la vancomicina (para detalles ver el texto).
11. Algunos médicos prefieren la combinación de penicilina G con estreptomina para el tratamiento en las primeras dos semanas de la endocarditis debida a estreptococos viridans.
12. Varios aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina y gentamicina) se utilizan en combinación sinérgica con la penicilina o vancomicina. A causa de la aparición de cepas de enterococos resistentes

a la acción sinérgica con estreptomina (pero no a la gentamicina), la gentamicina es el aminoglucósido preferido en la combinación.

13. Medicamento en etapa de investigación en los Estados Unidos (Targocid Hoechst Marion Roussel)

14. Medicamento en etapa de investigación en los Estados Unidos (Synercid-Rhone-Pulenc Rover)

15. Contraindicada en el embarazo o en pacientes con insuficiencia renal.

16. En pacientes con alergia importante a la penicilina, la eritromicina es la alternativa para las infecciones respiratorias, y el cloranfenicol es la alternativa preferida para la meningitis. Muy pocas cepas de neumococos presentan resistencia elevada contra la penicilina y la mayor parte de otros antibióticos, excepto vancomicina.

17. Algunas cepas de neumococos y estreptococos de grupo A son resistentes a la eritromicina.

18. Puede administrarse antibióticos por vía oral en el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos. La vancomicina es el medicamento de elección, pero parece ser que el metronidazol es tan eficaz y mucho menos costoso.

19. Pueden ser necesarias grandes dosis de penicilina G o ampicilina (o amoxicilina), debido a que algunas cepas son relativamente resistentes a estos antibióticos. Los gonococos productores de penicilina, que son mucho más resistentes a la penicilina, han aparecido recientemente en los Estados Unidos; cuando se sabe que los pacientes están infectados con estas cepas, la espectinomicina es el tratamiento de elección.

20. Algunas cepas de gonococos son resistentes a la espectinomicina; para el tratamiento de estas cepas deben emplearse cefoxitina, cefuroxima, cefotaxima, ceftizoxima o TMT-SMX.

21. En pacientes con infecciones del SNC debe usarse metronidazol o cloranfenicol.

22. Las carboxipenicilinas son la carbenicilina y la ticarcilina; las acilaminopenicilinas son la mezlocilina, la azlocilina y la piperacilina. Cuando alguno de estos medicamentos se utiliza para una infección grave, también se recomienda un aminoglucósido.

23. El aztreonam es un antibiótico beta-lactámico; aunque no constituye aparentemente un problema la sensibilidad cruzada, debe utilizarse con precaución en pacientes alérgicos a las penicilinas, cefalosporinas o imipenem.

24. El tratamiento inicial para las infecciones del aparato urinario agudas no complicadas, mientras se esperan los resultados de los cultivos y pruebas de sensibilidad, a menudo es una sulfonamida oral como el sulfisoxazol. Las alternativas incluyen la ampicilina o amoxicilina oral. Cuando el agente causal es un microorganismo del grupo de *Klebsiella*, podría utilizarse una cefalosporina oral: si se trata de *Proteus mirabilis*, puede administrarse una indanil carbenicilina.

25. En los pacientes gravemente enfermos, se combina un aminoglucósido con una cefalosporina.

26. Principalmente en el tratamiento de las infecciones del aparato urinario no complicadas.

27. En los casos más leves puede ser eficaz la ampicilina o amoxicilina.

28. Algunas cepas encapsuladas de *Haemophilus influenzae* (tipo b) y algunas cepas no encapsuladas son resistentes a la ampicilina algunas cepas raras son resistentes al cloranfenicol. La combinación de cloranfenicol y ampicilina (o cloranfenicol solo) debe administrarse para el tratamiento inicial de la meningitis o epiglotitis en niños, hasta que se identifique el microorganismo y se determine su sensibilidad. En adultos con meningitis de etiología desconocida y un frotis con tinción de Gram indeterminado, y en quienes exista sospecha de afección por *H. influenzae*, se añade cloranfenicol a la ampicilina (o penicilina G) durante las primeras 24 horas hasta que se cuente con los resultados de los cultivos. La ampicilina es el medicamento de elección cuando se demuestra que la cepa infectante de *H. influenzae* es sensible a este fármaco.

29. La FDA no ha aprobado esta indicación en EUA. Por lo tanto, la demostración de su posible eficacia proviene de pruebas de sensibilidad in vitro y por el tratamiento de infecciones producidas en animales de experimentación. En ambas situaciones, *Legionella pneumophila* es muy sensible a la rifampicina.

30. La mayoría de las infecciones curan por sí solas sin tratamiento.
31. Se encuentran disponibles diversos programas de tratamiento con combinación de medicamentos.
32. La anfotericina B por vía intravenosa es el medicamento de elección para las infecciones sistémicas por *Candida*. Si puede demostrarse sinergismo in vitro con la flucitosina, está indicada la combinación. La nistatina oral es el medicamento de elección de las infecciones gastrointestinales y de la moniliasis oral. La nistatina, el miconazol o el clotrimazol por vía tópica son útiles para las infecciones cutáneas y vaginales.
33. Algunas cepas de *Candida* pueden ser resistentes a la flucitosina, o desarrollar resistencia durante el tratamiento. Puede ocurrir depresión de la médula ósea por flucitosina en pacientes con insuficiencia renal.
34. El miconazol IV parece ser un medicamento prometedor en el tratamiento de la coccidioidomicosis, en particular cuando la anfotericina B ha fracasado o no es tolerada. Se está estudiando su papel en el tratamiento de la meningitis por *Cryptococcus* en pacientes que no toleran la anfotericina B.
35. El tratamiento combinado de la meningitis *Cryptococcus* con anfotericina B y flucitosina puede lograr la esterilización más rápida del LCR. El tratamiento combinado parece disminuir la toxicidad de la anfotericina B al permitir cierta reducción en la dosis sin perder el efecto terapéutico.
36. Sólo para el tratamiento de la forma linfocutánea.
37. La eritromicina y las tetraciclinas son igualmente eficaces en el tratamiento de la neumonía por micoplasma. Debido a la semejanza clínica inicial de algunos casos de enfermedad de los Legionarios y la neumonía por micoplasma, y en vista de que la eritromicina es eficaz en ambas enfermedades, éste es el medicamento de elección en pacientes con sospecha de neumonía por micoplasma.
38. Las guías de tratamiento para las infecciones por VIH están cambiando con rapidez.

PENICILINAS

Las penicilinas son antibióticos bactericidas que impiden la síntesis del peptidoglicano que constituye la pared celular bacteriana al unirse a las llamadas proteínas fijadoras de penicilina en la pared celular. Las proteínas fijadoras de penicilina se localizan en la superficie interna de la membrana celular; y son enzimas responsables del enlace de elementos individuales de la pared celular bacteriana. Se han identificado cuando menos ocho proteínas fijadoras de penicilina; la penicilina y otros antibióticos β -lactámicos poseen una afinidad diferente para cada una de las proteínas fijadoras de penicilina.⁴⁹

Las penicilinas pueden clasificarse en subgrupos basándose en su estructura, sensibilidad a la β -lactamasa y espectro de acción [ver figura 1]; las dosis varían de acuerdo con el tipo y gravedad de la infección [ver tabla 6]. Por lo general los efectos colaterales de la penicilina son compartidos por todos sus derivados [ver tabla 7]; sin embargo, es más probable que la meticilina produzca nefritis intersticial, que las penicilinas de amplio espectro, como la ampicilina, causen colitis pseudomembranosa y que las penicilinas con sustituciones alfa-carboxilo, como la ticarcilina, alteren más la función plaquetaria.⁵⁰ Es posible que los pacientes alérgicos a una penicilina sean alérgicos a las demás penicilinas. Por lo tanto, los antecedentes del paciente son muy importantes para excluir las posibles alergias a la penicilina; las pruebas cutáneas también pueden ser de utilidad.^{51,52} En enfermos alérgicos a la penicilina pueden

emplearse procedimientos de desensibilización cuando no es posible utilizar antibióticos alternos (ver adelante).⁵³

Figura 1
Estructuras de las penicilinas

Tabla 6 Dosis de antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas y micóticas en adultos con función renal normal

Clase de medicamento	Agente específico	Infecciones leves *			
		Oral		Intramuscular	
		Dosis diaria	Intervalo	Dosis diaria	Intervalo
Penicilinas susceptibles a la penicilinasa	Penicilina G	0.8-3.2 millones de unidades	6 hr	12 millones de unidades	8 hr
	Penicilina G benzatínica	---	---	1.2-2.4 millones de unidades	Ver R. 1
	Penicilina G procaínica	---	---	0.6-4.8 millones de unidades	6-24
	Penicilina V	0.8-3.2 millones de unidades (0.5-2.0 g)	6 hr	---	---
Penicilinas susceptibles a la penicilinasa con actividad contra bacilos gram negativos	Amoxicilina	750mg-1.5 g	8 hr	---	---
	Ampicilina	1-4 g	6 hr	1-2 g	6 hr
	Azlocilina	---	---	---	---
	Indanil sódico de carbenicilina	---	---	---	---
	Mezlocilina	---	---	---	---
	Piperacilina	---	---	Ver R.3	Ver R.3
	Ticarcilina	---	---	Ver R.4	Ver R.4
Penicilinas resistentes a la penicilinasa	Cloxacilina	1-3 g	6 hr	---	---
	Dicloxacilina	1-2 g	6 hr	---	---
	Meticilina	---	---	4 g	6 hr
	Nafcilina	2-4g ⁵	6 hr	2-3 g	4-6 hr
	Oxacilina	2-4 g	6 hr	1-2 g	6 hr
Penicilinas asociadas con inhibidores de b-lactamasa	Amoxicilina-ácido clavulánico	750 mg-1.5g (amoxicilina)	8 hr	---	---
	Ampicilina-sulbactam	---	---	1 g (ampicilina)	6 hr

	Piperacilina-tazobactam	---	---	---	---
	Ticarcilina-ácido clavulánico	---	---	---	---
Cefalosporinas	Cefaclor	750mg-1.5 g	8 hr	---	---
	Cefadroxil	500mg-2g	12-24 hr	---	---
	Cefamandol	---	---	2-4 g	6 hr
	Cefazolina	---	---	750mg-1.5 g	8 hr
	Cefepima	---	---	---	---
	Cefixima	400 mg	24 hr	---	---
	Cefmetazol	---	---	---	---
	Cefonicida	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefoperazona	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Ceforanida	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefotaxima	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefotetan	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefoxitina	---	---	2-4 g	6 hr
	Cefpodoxima	200-800 mg	12 hr	---	---
	Cefprozil	500 mg-1 g	12-24 hr	---	---
	Ceftazidima	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Ceftibuten	400 mg	24 hr	---	---
	Ceftizoxima	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Ceftriaxona	---	---	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefuroxima	250-500 mg	12 hr	Ver R. 7.8	Ver R. 7.8
	Cefalexina	1-4 g	6 hr	---	---
	Cefapirina	---	---	2-3 g	6 hr
	Cefradine	1-4 g	6 hr	2 g	6 hr

	Loracarbef	400-800 mg	12 hr	---	---
Carbapenems	Imipenem-cilastatin	---	---	---	---
	Meropenem	---	---	---	---
Monobactams	Aztreonam	---	---	1-2 g	8-12 hr
Aminoglucósidos	Amikacina	---	---	---	---
	Gentamicina	---	---	3-5 mg/kg ¹¹	8 hr
	Kanamicina	---	---	---	---
	Neomicina	Ver R. 15	Ver R. 15	---	---
	Netilmicina	---	---	4-6 mg/kg ^{11,12}	8 hr
	Estreptomicina	---	---	1-2 g	12 hr
	Tobramicina	---	---	3-5 mg/kg ¹¹	8 hr
Tetraciclinas	Demeclociclina	600 mg	6 hr	---	---
	Doxiciclina	100-200 mg ¹⁷	12 hr	---	---
	Minociclina	200 mg ²⁹	12 hr	---	---
	Oxitetraciclina	1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21
	Tetraciclina	1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21
Eritrmicinas	Azitromicina	500 mg día 1,250 mg días 2-5	24 hr	---	---
	Claritromicina	500 mg-1 g	12 hr	---	---
	Diritromicina	500 mg	24 hr	---	---
	Eritromicina	1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21
	Estolato de eritromicina ²³	1-2 g	6 hr	---	---
Sulfonamidas	Sulfadiazina	2-4 g ²⁴	6 hr	---	---
	Sulfisoxazol	2-6 g ²⁴	6 hr	---	---
	Trimetoprim sulfametoxazol	4 tabletas ²⁵	12 hr	---	---
Agentes antibacterianos diversos	Clindamicina	600 mg-1.8 g	6 hr	600 mg-1.2g	6-8 hr
	Cloranfenicol	1.5-3.0 g	6 hr	Ver R. 26	Ver R. 26
	Metronidazol	250 mg	8 hr	---	---
	Espectinomicina	---	---	2 g ²⁸	Inyección única

	Trimetoprim	200 mg	12 hr	---	---
	Vancomicina	2 g ²⁹	6 hr	---	---
Desinfectantes del aparato urinario	Mandelato de metenamina	---	---	---	---
	Hipurato de metenamina	---	---	---	---
	Acido nalidíxico	---	---	---	---
	Nitrofurantoína	---	---	---	---
Medicamentos antimicóticos	Anfoterecina B	---	---	---	---
	Fluconazol ³¹	100-200 mg ³²	24 hr	---	---
	Fluocitocina	50-150 mg/kg ³³	6 hr	---	---
	Itraconazol	100-400 mg	12 o 24 hr	---	---
	Ketoconazol	200 mg ³³	24 hr	---	---
	Miconazol	---	---	---	---
	Nistatina	1.5-3.0 millones de unidades	8 hr	---	---
Quinolonas	Ciprofloxacina ³⁶	500 mg	12 hr	---	---
	Lomefloxacina	400 mg	24 hr	---	---
	Norfloxacina		---	---	---
	Ofloxacina	400- 800 mg	12 hr	---	---
<i>Infecciones del aparato urinario no complicadas</i>		<i>Infecciones graves y sistémicas⁺</i>			
<i>Oral</i>		<i>Intramuscular</i>		<i>Intravenosa</i>	
Dosis diaria	Intervalo	Dosis diaria	Intervalo	Dosis diaria	Intervalo
---	---	---	---	4 -24 millones de unidades	2-4 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
750 mg-1.5 g	8 hr	---	---	---	---
2-4 g	6 hr	---	---	4-12 g	2-4 hr

---	---	---	---	12-18 g	4 hr
4-8 tabletas ²	6 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	12-18 g	4 hr
---	---	Ver R. 3	Ver R. 3	12-18 g	4 hr
---	---	---	---	16-24 g	3-6 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	6-12 g	4-6 hr
---	---	---	---	4-12 g	4-6 hr
---	---	---	---	4-12 g	4-6 hr
750 mg (amoxicilina)	8 hr	---	---	---	---
---	---	1-2 g (ampicilina)	6 hr	1-2 g(ampicilina)	6 hr
---	---	---	---	12 g(piperacilina)	6 hr
---	---	---	---	12-18 g (ticarcilina)	4-6 hr
750 mg-1.5 g	8 hr	---	---	---	---
500 mg-2 g	12-24 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	4-12 g	2-4 hr
Ver R. 6	Ver R. 6	2-3 g	6-8 hr	2-6 g	6-8 hr
400 mg	24 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	2-4 g	12 hr
---	---	---	---	4-8 g	6-12 hr
---	---	---	---	0.5-2.0 g	12-24 hr
---	---	---	---	2-12 g	6-8 hr
---	---	---	---	1-2 g	12 hr
---	---	---	---	2-12 g	4-6 hr
---	---	---	---	2-6 g	12 hr
---	---	---	---	4-12 g	4 hr
200 mg	12 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---

---	---	---	---	2-6 g	8-12 hr
400 mg	24 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	2-6 g	8-12 hr
---	---	---	---	1-4 g	12-24 hr
---	---	---	---	3-6 g	6 hr
1-4 g	6 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	4-12 g	2-4 hr
2 g	6 hr	---	---	3-8 g	4-6 hr
400 mg	12 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	1-4-8 g	6-8 hr
---	---	---	---	3 g	8 hr
---	---	---	---	3-8 g	6-8 hr
---	---	15 mg/kg ⁹	8-12 hr	15 mg/kg ¹⁰	8 hr
---	---	3-5 mg/kg	8 hr	3-5 mg/kg ¹²	8 hr
---	---	15 mg/kg ¹³	8-12 hr	15 mg/kg ¹⁴	8 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	4-6 mg/kg	8 hr	4-6 mg/kg ¹⁶	8 hr
---	---	1-2 g	12 hr	---	---
---	---	3-5 mg/kg	8 hr	3-5 mg/kg	8 hr
600 mg	6 hr	---	---	---	---
100-200 mg ¹⁷	12 hr	---	---	100-200 mg ¹⁸	12 hr
200 mg ¹⁹	12 hr	---	---	200 mg ²⁰	12 hr
1-2 g	6 hr	---	---	---	---
1-2 g	6 hr	Ver R. 21	Ver R. 21	750 mg-1.0 g	6-12 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	Ver R 21	Ver R 21	2-4 g	6 hr
---	---	---	---	---	---
2-4 g ²⁴	6 hr	---	---	---	---
2-6 g ²⁴	6 hr	---	---	100 mg/kg ²⁴	4-6 hr

4 tabletas ²⁵	12 hr	---	---	8-12 mg/kg ²⁵ (trimetoprim)	6 hr
---	---	1.2-2.4 g	6-8 hr	1.8-3.0 g	6-8 hr
1.5-2.0 g ²⁷	6 hr	Ver R. 26	Ver R. 26	2-4 g	6 hr
---	---	---	---	30 mg/kg	6 hr
---	---	---	---	---	---
200 mg	12 hr	---	---	---	---
---	---	---	---	1-2 g	6-12 hr
4 g	6 hr	---	---	---	---
2 g	12 hr	---	---	---	---
2-4 g	6 hr	---	---	---	---
200-400 mg	6 hr	---	---	No se recomienda	---
---	---	---	---	0.25-1.0 mg/kg ³⁰	24 hr
---	---	---	---	200 mg ³¹	24 hr
---	---	---	---	---	---
---	---	---	---	---	---
---	---	Ver R. 32	Ver R. 32	Ver R. 32	Ver R. 32
---	---	---	---	600-3.6 ³⁰	8 hr
---	---	---	---	---	---
250-500 mg	12 hr	---	---	400 mg	12 hr.
400 mg	24 hr	---	---	---	---
800 mg	12 hr	---	---	---	---
400 mg	12 hr	---	---	800 mg	12 hr

Nota: Los superíndices se refieren a las notas al final de la tabla

* Infecciones de vías respiratorias superiores, tejidos blandos, etc.

+ Osteomielitis, oeritonitis, bacteremia, meningitis, endocarditis, etc.

Tabla 7 Reacciones adversas de las penicilinas

Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Exantemas (más común con ampicilina), reacciones alérgicas (rara vez anafilácticas), diarrea (más común con ampicilina oral)
Ocasional	Anemia hemolítica (con dosis altas por vía parenteral), fiebre por medicamentos, colitis pseudomembranosa (con las penicilinas de espectro amplio)
Raro	Crisis mioclónicas y convulsiones (después de dosis altas por vía parenteral, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal), nefritis intersticial, cistitis hemorrágica (metilina), hipercalemia con posibles arritmias con la administración rápida de dosis elevadas de penicilina G, granulocitopenia, hemorragia debida a disfunción plaquetaria (después de tratamiento IV con dosis altas), tiempo de protrombina prolongado, o ambos, hepatitis (penicilinas semisintéticas como la oxacilina o amoxicilina-ácido clavulánico)

Penicilina G y penicilina V

La penicilina G, el primer antibiótico usado para infecciones sistémicas, sigue siendo el medicamento de elección para una gran cantidad de infecciones. No se ha observado resistencia a la penicilina entre los estreptococos del grupo A, los meningococos y *Treponema pallidum*, y la penicilina G es altamente eficaz en el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda causada por bacterias sensibles. La penicilina G por vía oral continúa siendo un medio eficaz para el tratamiento de la faringitis estreptocócica. La penicilina V (fenoximetil penicilina) tiene el mismo espectro de actividad que la penicilina G, pero es más estable en el pH ácido del estómago y, por lo tanto, se absorbe mejor a partir del tubo digestivo; sin embargo, la penicilina V es más cara. Los niveles sanguíneos de penicilina V son más predecibles y son, en promedio, de dos a cinco veces mayores a los alcanzados con una dosis idéntica de penicilina G. Aunque todas las formas de penicilina introducidas a partir del descubrimiento de la penicilina G se prescriben por peso, todavía es usual que la penicilina G se prescriba por unidades. Para la interconversión, 1 mg de penicilina G equivale, aproximadamente, a 1,600 unidades.

La inyección intramuscular de penicilina G procaínica es casi indolora y el medicamento se absorbe con lentitud, por lo que las inyecciones se aplican cada 12 o 24 horas para el tratamiento de infecciones muy sensibles.

La meningitis y la endocarditis plantean problemas especiales de penetración a través de la barrera hematoencefálica y dentro de la vegetaciones, respectivamente. Por lo tanto, cuando estas enfermedades son producidas por microorganismos muy sensibles, se administran dosis elevadas de penicilina G acuosa

por vía intravenosa a intervalos de dos a cuatro horas. En los pacientes con insuficiencia renal, estas dosis elevadas, y sobre todo cuando se administran de manera rápida, pueden producir neurotoxicidad e hipercalemia (10 millones de unidades de penicilina G contienen 16 mEq de K⁺). En la mayoría de los casos, la hipercalemia que acompaña a la insuficiencia renal puede tratarse con facilidad, y el uso de la penicilina G no representa ningún problema. Cuando se considera necesario, la penicilina G acuosa puede sustituirse por una sal sódica de penicilina G o una sal sódica de una penicilina similar, como la ampicilina.

Penicilinas resistentes a la penicilinasasa

Existen cinco penicilinas resistentes a penicilinasasa disponibles en los Estados Unidos. La introducción de la metieilina tuvo un gran impacto al principio de la década de los años 60, cuando las infecciones producidas por *S. aureus* resistentes a la penicilina alcanzaron proporciones epidémicas. La meticilina parenteral ha sido remplazada en gran parte por la oxacilina y nafcilina, que son tan eficaces como la meticilina contra infecciones por *S. aureus* productor de penicilinasasa. Son más activas que la meticilina (aunque menos activas que la penicilina G o ampicilina) contra los neumococos, diversos estreptococos y estafilococos penicilinasas negativos. Por lo tanto, poseen algunas ventajas en el tratamiento de infecciones mixtas que incluyen *S. aureus* y otros cocos gram positivos. Una forma de nefritis intersticial alérgica, denominada nefritis por meticilina (hematuria con proteinuria, exantema, fiebre e insuficiencia renal), parece ser más frecuente después de administrar meticilina, pero también ocurre con otras penicilinas o cefalosporinas.^{54,55} La cistitis hemorrágica también puede ocurrir como complicación del tratamiento con meticilina.⁵⁶ Más del 80 por ciento de la dosis IV de nafcilina se excreta en la bilis, lo cual constituye una ventaja cuando es necesario el tratamiento con dosis elevadas en pacientes con deterioro de la función renal.

La oxacilina y nafcilina pueden administrarse por vía oral y por vía parenteral. La eloxacilina y dicloxacilina están disponibles sólo como preparados orales. La oxacilina y sus dos derivados clorados se prefieren sobre la nafcilina para administración oral debido a la variabilidad en la absorción gastrointestinal de la nafcilina. La cloxacilina y dicloxacilina (de 1 a 2 g diariamente) se recomiendan a menudo en lugar de la oxacilina para el tratamiento por vía oral de las infecciones estafilocócicas leves porque producen niveles sanguíneos dos y cuatro veces mayores, respectivamente. Los tres medicamentos, sin embargo, se utilizan en forma satisfactoria para el tratamiento primario de las infecciones de tejidos blandos o como extensiones del tratamiento IV previo.

Penicilinas de amplio espectro sensibles a la penicilinasasa (penicilinas de segunda generación)

La ampicilina tiene un grado de actividad más amplio que la penicilina G. Su espectro no sólo incluye a los neumococos, meningococos, gonococos y diversos estreptococos, sino también a diversos bacilos gram negativos. Al igual que la penicilina G, es dividida fácilmente por la β -lactamasa y es ineficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* y otros microorganismos que tienen la capacidad de elaborar esta enzima. En épocas recientes han aparecido plásmidos que confieren resistencia a la

ampicilina en *Salmonella typhi*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*, microorganismos que antes eran uniformemente sensibles al medicamento. Al aumentar el uso de la ampicilina, se ha presentado una mayor resistencia entre cepas de *E. coli* y cepas de *Salmonella* no tifoídicas.

La ampicilina oral produce un nivel plasmático máximo inferior a la penicilina V. Las dosis orales mayores de 2 a 3 g diarios con frecuencia se acompañan de diarrea, por lo que resultan ineficaces; las infecciones graves requieren tratamiento IV.

La amoxicilina es químicamente idéntica a la ampicilina, excepto por la sustitución de un grupo -OH en lugar de un grupo -H en la cadena lateral. Su espectro de actividad es idéntico al de la ampicilina, pero se absorbe de manera más eficaz en el tubo digestivo que la ampicilina, y se encuentran concentraciones eficaces en la circulación durante el doble del tiempo.⁵⁷ Por lo tanto, la amoxicilina se administra cada ocho horas. En algunas situaciones los niveles sanguíneos prolongados y la menor incidencia de diarrea permiten un tratamiento más eficaz por vía oral que con la ampicilina. Una dosis única de amoxicilina puede ser útil para el tratamiento de las infecciones agudas no complicadas del aparato urinario inferior en las mujeres.⁵⁸

La bacampicilina se hidroliza in vivo en ampicilina y por lo tanto tiene un espectro de acción idéntico. La concentración en el suero de la bacampicilina administrada por vía oral es aproximadamente el doble que la de la ampicilina, pero este antibiótico no ofrece ventajas sobre la amoxicilina y es más caro.

Carboxipenicilinas de amplio espectro (penicilinas de tercera generación)

La sustitución de un grupo amino por uno carboxilo en la cadena lateral convierte a la ampicilina en carbenicilina. La carbenicilina es activa contra la mayoría de los microorganismos sensibles a la ampicilina, pero es mucho menos activa que ésta cuando se compara en proporción al peso. Sin embargo, la ventaja de la carbenicilina es su mayor espectro de actividad contra bacilos gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, especies de *Proteus*, con excepción de *mirabilis*, y algunas cepas de *Enterobacter*. La carbenicilina no se absorbe en el aparato gastrointestinal. El éster indanil carbenicilina es un ácido estable, adecuado para administración oral en el tratamiento de infecciones del aparato urinario por bacilos gram negativos sensibles, incluyendo *Pseudomonas* [ver tabla 6], pero los niveles sanguíneos son demasiado bajos para administrarse en infecciones de otra localización.

La ticarcilina es otra penicilina semisintética que posee virtualmente el mismo espectro de actividad microbiológica, propiedades farmacológicas y efectos colaterales que la carbenicilina. Es casi dos veces mas activa por gramo contra *P. aeruginosa* que la carbenicilina.

Acilaminopenicilinas de amplio espectro (penicilinas de cuarta generación)

Las acilaminopenicilinas, mezlocilina, piperacilina y azlocilina, tienen el espectro de actividad más amplio de todas las penicilinas.^{59,60} Aunque estos tres medicamentos se agrupan juntos como una nueva

generación de penicilinas, en realidad son muy similares a las carboxipenicilinas anteriores, como la carbenicilina y la ticarcilina. Al igual que las carboxipenicilinas, las acilaminopenicilinas son derivados de la ampicilina. Los cinco antibióticos de los dos grupos son activos contra la mayoría de los microorganismos sensibles a la ampicilina, incluyendo gran parte de los neumococos y estreptococos, *N. meningitidis*, la mayoría del ascepas de *E. coli* y *P. mirabilis*, y contra las cepas de *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* no productoras de penicilinas. Sin embargo, ninguno de estos fármacos es superior a la ampicilina o a la penicilina en el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos, y son ineficaces contra cepas de *S. aureus* productoras de penicilinas.

Las cinco penicilinas de espectro amplio difieren de la ampicilina en su mayor eficacia contra muchos anaerobios, incluyendo cerca del 50 por ciento de las cepas de *Bacteroides fragilis*. Sin embargo, el principal papel de estos antimicrobianos depende de su espectro de actividad contra bacilos gram negativos resistentes, que es algo más amplio para las acilaminopenicilinas que para las carboxipenicilinas. La mezlocilina, azlocilina y piperacilina son activas contra la mayoría de las cepas de *Klebsiella* y muchas de *Serratia*, mientras que la carbenicilina y la ticarcilina son inactivas contra la mayoría de estos microorganismos. Algunas cepas de *E. coli* son resistentes a la carbenicilina y ticarcilina, mientras que la mayoría son sensibles a las acilaminopenicilinas. La piperacilina es la más activa de las penicilinas contra *P. aeruginosa* y la azlocilina es casi tan eficaz, mientras que la mezlocilina es un poco menos activa y su eficacia es comparable a la de la carbenicilina y ticarcilina.

A pesar de estas diferencias in vitro, los estudios clínicos no han demostrado que las acilaminopenicilinas sean superiores a las carboxipenicilinas en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos sensibles a ambos grupos. Sin embargo, las nuevas cefalosporinas son preferibles para tratar infecciones por cepas resistentes de *Klebsiella* y *Serratia*. La aparición de resistencia es una preocupación con las acilaminopenicilinas; al igual que las carboxipenicilinas, por lo general estos nuevos fármacos deben combinarse con un aminoglucósido en el tratamiento de pacientes muy enfermos, en especial cuando están neutropénicos.

Los niveles séricos, distribución tisular, vida media y dosis recomendadas de la piperacilina, mezlocilina y azlocilina son similares a las de la ticarcilina. Sin embargo, a diferencia de la ticarcilina, la piperacilina, la mezlocilina y la azlocilina se excretan en la bilis y en la orina y no se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. El contenido de sodio es menor en las acilaminopenicilinas que en las carboxipenicilinas. Los efectos tóxicos de ambos grupos parecen ser idénticos, con excepción de que es menos probable que la mezlocilina deteriore la función plaquetaria en comparación con los otros miembros de los dos grupos,^{50,61} Esta propiedad puede ser un factor determinante en la elección de tratamiento de pacientes trombocitopénicos.

Hasta el 50 por ciento de los pacientes que reciben dosis altas de una acilaminopenicilina durante periodos prolongados desarrollan una reacción adversa suficientemente seria como para justificar un cambio en el tratamiento; las principales reacciones adversas incluyen erupción cutánea, fiebre por medicamentos, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones en las pruebas de función

hepática.⁶²

Combinaciones de penicilina con inhibidores de la b-lactamasa

El principal mecanismo de resistencia a las penicilinas es la producción de enzimas b-lactamasas que hidrolizan el anillo b-lactámico, con lo cual vuelven inactivas a la molécula. El ácido clavulánico y el sulbactam son compuestos b-lactámicos que tienen escasa actividad antibacteriana intrínseca. Sin embargo, ambos se unen irreversiblemente a las b-lactamasas producidas por muchas bacterias, inactivando así estas enzimas, lo que permite que los microorganismos sean sensibles a las penicilinas sensibles a la b-lactamasa.⁶³

El ácido clavulánico se encuentra disponible con amoxicilina en presentación oral.⁶⁴ El sulbactam y tazobactam están disponibles con ampicilina en una preparación parenteral.⁶⁵ Además de mostrar actividad contra microorganismos sensibles a la ampicilina, la combinación también es activa contra varias bacterias resistentes a la ampicilina, incluyendo *Mcraxella catarrhalis*, cepas productoras de b-lactamasas de *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella penumoniae*, algunas especies de *Proteus* y *S. aureus* (excepto las cepas resistentes a la meticilina). Las combinaciones también son eficaces contra gonococos, enterococos y muchos anaerobios, incluyendo *B. fragilis*. Sin embargo, *P. aeruginosa* es resistente, así como muchas cepas de *Serratia* y *Enterobacter*.

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico se ha utilizado de manera satisfactoria para tratar problemas como infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, infecciones del aparato urinario y mordeduras por animales y humanos. Las dosis recomendadas para esta combinación son similares a las de la amoxicilina sola. La combinación puede causar una incidencia más elevada de efectos gastrointestinales colaterales que la administración aislada de amoxicilina. No está claro si la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico es clínicamente superior a los antimicrobianos más antiguos que son más baratos.

La combinación ampicilina-sulbactam se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones ginecológicas e intrabdominales, infecciones respiratorias superiores e inferiores e infecciones urinarias, cutáneas, de tejidos blandos, huesos y articulaciones. La combinación con dosis fija contiene 1 g de sulbactam por cada 2 g de ampicilina. La dosis habitual en el adulto para el tratamiento IV de infecciones graves es de 1 a 2 g del componente ampicilina cada seis horas.

El ácido clavulánico también está disponible en combinación con ticarcilina para administración intravenosa. La combinación es activa contra microorganismos sensibles a la ticarcilina y contra diversas bacterias resistentes a la misma, como *S. aureus* (excepto las cepas resistentes a la meticilina) y algunos bacilos gram negativos resistentes, incluyendo diversas especies de *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas*. La combinación ticarcilina-ácido clavulánico se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones pulmonares, del aparato urinario, del hueso y tejidos blandos y bacteremia.⁶⁶ Los efectos

tóxicos y las dosis recomendadas son similares a los de la ticarcilina sola.

El tazobactam está disponible en combinación con piperacilina para su administración intravenosa.⁶⁷ La combinación es muy semejante a la ticarcilina-ácido clavulánico en su espectro de actividad, farmacocinética, toxicidad y costo. La dosis recomendada de 3 g de piperacilina y 375 mg de tazobactam cada seis horas para adultos con función renal normal es menor que la dosis recomendada para la piperacilina sola (18 g/día) y no es suficiente para algunas infecciones graves causadas por *P. aeruginosa*.⁶⁸

CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas y las cefamicinas (v.gr., cefoxitina y cefotetan), que son antibióticos estrechamente relacionados, constituyen un gran grupo de antibióticos b-lactámicos que se amplía con rapidez. Al igual que las penicilinas, a las que se parecen estructuralmente, las cefalosporinas son antimicrobianos bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana y tienen baja toxicidad intrínseca. Los efectos adversos son principalmente dolor local (con el uso intramuscular), deterioro de la función renal y reacciones alérgicas. También se ha comunicado que producen colitis pseudomembranosa [ver tabla 8]. Debido a que las cefalosporinas comparten reactividad inmunológica cruzada, es probable que los pacientes alérgicos a una cefalosporina lo sean para otras; también existe la posibilidad de reactividad cruzada en individuos alérgicos a la penicilina. Al igual que las nuevas penicilinas, las nuevas cefalosporinas tienen un espectro de actividad antimicrobiana extraordinariamente amplio, pero son muy caras.

Tabla 8 Reacciones adversas de las penicilinas	
Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Tromboflebitis después de la aplicación I.V., dolor en el punto de inyección intramuscular, síntomas gastrointestinales menores (especialmente diarrea)
Ocasional	Reacciones alérgicas, incluyendo exantema morbiliforme y urticaria, enfermedad del suero y anafilaxia, eosinofilia y fiebre por medicamentos, neutropenia y trombocitopenia reversible, colitis pseudomembranosa, diátesis hemorrágica (tiempo de protrombina prolongado)
Raro	Anemia hemolítica con reacción de Coombs directa positiva, aumento transitorio de TGO y fosfatasa alcalina, neumonitis intersticial, nefritis intersticial; la ingestión de alcohol produce una reacción parecida al disulfiram, litiasis vesicular (reportada después del uso de ceftriaxona), crisis convulsivas

Las cefalosporinas se agrupan en generaciones basándose en su espectro antibacteriano [*ver tabla 9*], en general, la actividad contra los cocos gram positivos disminuye de la primera a la tercera generación, mientras que aumenta el espectro de actividad contra los microorganismos gram negativos. Dentro de cada grupo, los agentes muestran diferencias farmacológicas relacionadas con distintos niveles séricos y vida media y, por lo tanto, las dosis recomendadas varían de manera sustancial. Las cefalosporinas de tercera generación también presentan una buena actividad en el líquido cefalorraquídeo; ninguno de los fármacos de primera generación y sólo un agente de segunda generación (cefuroxima) son eficaces en el tratamiento de la meningitis.

Tabla 9 Propiedades de las cefalosporinas

	Agente específico	Comentario*
P r i m e r a g e n e r a c i ó n	Oral	
	Cefadroxil	Vida media más prolongada
	Cefalexina	Más experiencia con este agente
	Cefradina	Propiedades similares a la cefalexina
	Parenteral	
	Cefazolina	Vida media más prolongada; bien tolerada cuando se administra por vía I.M.
	Cefapirina	Propiedades similares a otras cefalosporinas de primera generación
	Cefradine	Propiedades similares a otras cefalosporinas de primera generación
S e g u n d a g e n e r a c i ó n	Oral	
	Cefaclor	Actividad moderada contra <i>Hemophilus influenzae</i>
	Cefprozil	Activa contra <i>Hemophilus influenzae</i>
	Axetilo de cefuroxima	Activa contra <i>Hemophilus influenzae</i>
	Loracarbef	Carbacefema con propiedades y espectro semejante a la cefuroxima
	Parenteral	
	Cefamandol	Activa contra <i>H. influenzae</i> ; puede causar hemorragias
	Cefmetazol	Espectro y vida media similar a cefoxitina; puede causar e hemorragias
	Cefonicida	Espectro similar al cefamandol
	Ceforanida	Espectro similar al cefamandol
	Cefotetan	Espectro y vida media semejante a cefoxitina, vida media más a larga que la cefoxitina, puede causar hemorragias
	Cefoxitina	Activa contra <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Serratia</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
T e r c e r a	Oral	
	Cefixina	Más activa contra bacilos gram negativos, gonococos, <i>Moraxella catarrhalis</i> , y <i>H. influenzae</i> que otras cefalosporinas orales, pero mucho menos contra <i>Staphylococcus aureus</i> ; no activa contra <i>Pseudomonas</i>

r a g e n e r a c i ó n	Cefpodoxima	Semejante a la cefixima, excepto por la pobre actividad contra <i>S. aureus</i>
	Ceftibuten	Semejante a la cefixima excepto por escasa actividad a contra neumococos y estafilococos
	Parenteral	
	Cefepima	Activa contra la mayoría de los cocos gram positivos (excepto enterococos y estafilococos meticilina-resistentes), <i>Neisseria</i> , <i>Hemophilus</i> , bacilos enterales gram negativos y <i>Pseudomonas</i>
	Cefoperazona	Más activa contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pero menos a contra enterobacterias, puede causar hemorragia
	Cefotaxima	Más activa contra cocos gram positivos
	Ceftazidima	Más activa contra <i>Pseudomonas</i>
	Ceftizoxima	Propiedades semejantes a las de la cefotaxima
	Ceftriaxona	Vida media más prolongada, menos activa contra <i>Pseudomonas</i> , <i>B. fragilis</i>

Nota: la información detallada acerca de las diversas cefalosporinas se revisa en el texto.
 * Los agentes se comparan con otros miembros de la misma generación de cefalosporinas.

Cefalosporinas de primera generación

El espectro antibacteriano de las cefalosporinas de primera generación incluye a la mayoría de las bacterias gram positivas (*S. aureus*, neumococos, todos los estreptococos con excepción de los enterococos, *Actinomyces* y la mayoría de los anaerobios gram positivos). Las cefalosporinas son resistentes a la penicilinas del *S. aureus*, por lo que son activas contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina; sin embargo, son ineficaces contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. La eficacia clínica contra *S. epidermidis* y contra neumococos y especies de *Listeria* resistentes a la penicilina es escasa. Aunque las cefalosporinas de primera generación son activas contra muchas cepas de *E. coli*, *K pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, son ineficaces frente a muchas otras especies de gram negativos porque estos microorganismos producen b-lactamasas determinadas cromosómicamente y unidas a la membrana. Estas b-lactamasas son activas contra muchas de las cefalosporinas iniciales (primera y segunda generación).

La cefalotina fue introducida en 1962 y sigue siendo el prototipo de las cefalosporinas de primera generación. La cefapirina y la cefradina son nuevos agentes virtualmente idénticos en sus propiedades bacterianas y farmacocinéticas. Al igual que otras cefalosporinas, se eliminan en gran parte sin ser alterada y sobre todo por vía renal. La dosis debe reducirse en presencia de insuficiencia renal. El probenecid bloquea la secreción tubular de cefalotina y de la mayoría de las otras cefalosporinas, aumentando y prolongando los niveles sanguíneos alcanzados. Debido a que las cefalosporinas de

primera generación muestran una escasa penetración dentro del líquido cefalorraquídeo, no deben emplearse en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Sin embargo, las cefalosporinas cruzan con facilidad la placenta [ver tabla 4]. Estos medicamentos también penetran satisfactoriamente al pericardio y a las articulaciones.

La cefazolina tiene esencialmente el mismo espectro antibacteriano y se utiliza en el tratamiento de infecciones similares.⁶⁹ La cefazolina tiene dos ventajas principales sobre otras cefalosporinas de primera generación: ausencia relativa de dolor con la administración intramuscular y niveles sanguíneos mayores porque su eliminación renal es un poco más lenta. En el adulto, la dosis de 0.5 a 1.0 g cada seis horas para infecciones moderadas puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa; para las infecciones severas se administran dosis diarias de hasta 6 g, pero no más de 4 g, por vía intravenosa.

Las cefalosporinas orales de primera generación se utilizan en el tratamiento de infecciones del aparato urinario producidas por bacilos gram negativos sensibles cuando no pueden administrarse otros agentes menos caros. Las cefalosporinas orales se emplean también para tratar infecciones del aparato respiratorio o de la piel y tejidos blandos en pacientes con alergia leve a la penicilina.

Tres cefalosporinas orales, cefalexina, cefradina y cefadroxil, se clasifican como fármacos de primera generación debido a su espectro de actividad. La dosis usual de la cefalexina y cefradina es de 250 a 500 mg cada seis horas. Pueden darse dosis mayores por vía oral, pero por lo general es preferible cambiar a una cefalosporina parenteral cuando son necesarias dosis mayores. El cefadroxil tiene una vida media mucho más prolongada que los otros dos agentes y, por lo tanto, puede administrarse en dosis de 500 mg a 1 g cada 12 a 24 horas. Esta ventaja del cefadroxil es superada por su mayor costo.

Cefalosporinas de segunda generación

La cefoxitina y el cefamandol las primeras cefalosporinas parenterales con actividad contra bacterias gram negativas (denominados agentes de segunda generación), fueron introducidas en la práctica clínica en 1978 y a los dos años eran responsables de casi el 60 por ciento de las ventas de antibióticos en los Estados Unidos.⁷⁰ Desde entonces, se han introducido y clasificado como cefalosporinas de segunda generación cinco agentes parenterales adicionales (cefotetan, cefmetazol, cefonicida, ceforanida y cefuroxima) y dos orales (cefaclor y axetilo de cefuroxima) con propiedades similares. Un cuarto fármaco oral, el loracarbef, es un carbacefema muy relacionado al cefaclor.

La cefoxitina, una cefamicina, posee actividad contra la mayoría de los microorganismos sensibles a las cefalosporinas de primera generación, pero es un poco menos eficaz contra los cocos gram positivos. Debido a que es resistente a la β -lactamasa producida por varios bacilos gram negativos, la cefoxitina es activa frente a muchas cepas de *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Proteus* resistentes a la cefalotina. La cefoxitina tiene actividad contra los gonococos, incluyendo las cepas productoras de penicilinasas, pero no contra *H. influenzae* ni contra la mayor parte de las cepas de *Enterobacter*. Sin embargo, su principal ventaja es la mayor actividad contra anaerobios gram positivos y negativos, incluyendo la mayoría de las

cepas de *B. fragilis*; en consecuencia, la cefoxitina es muy valiosa para el tratamiento de las infecciones abdominales y pélvicas en las que participan estos microorganismos. Este agente es ineficaz en el tratamiento de la meningitis. Su toxicidad y dosificación son similares a los de la cefalotina.

El cefotetan, cefamicina introducida en 1986, posee un espectro de acción muy similar a la cefoxitina.⁷¹ Es tan activa como la cefoxitina contra *B. fragilis*, pero menos activa frente a otras cepas del grupo de *B. fragilis*. A diferencia de cefoxitina, el cefotetan es activo contra *H. influenzae*; ambos antibióticos son eficaces contra gonococos y muchos bacilos gram negativos entéricos, pero no contra *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* o enterococos. Debido a que el cefotetan tiene una vida media más prolongada (cuatro horas y media) que la cefoxitina, puede administrarse en dosis de 1 a 3 g cada 12 horas. Otra ventaja del cefotetan es que es más barato que la cefoxitina. El cefotetan ha demostrado ser eficaz y seguro en diversas situaciones clínicas, incluyendo infecciones ginecológicas,⁷⁷ y profilaxis quirúrgica.⁷³ Debido a que posee una cadena lateral metiltiotetrazol, existe la posibilidad de hemorragias⁷⁴ y reacciones tipo disulfiram relacionadas con la ingestión concomitante de alcohol, pero en la limitada experiencia clínica con este medicamento, tales reacciones no han constituido un problema. El cefmetazol, una nueva cefamicina, tiene adecuada actividad contra *B. fragilis* y otros anaerobios y, al igual que el cefotetan, contiene una cadena lateral de metiltiotetrazol.

Desde el punto de vista farmacológico, el cefamandol es muy similar a la cefoxitina, pero tiene un espectro de actividad algo diferente; es ineficaz contra *B. fragilis*, muchos gonococos y algunas cepas de *Serratia*, pero es más activo que la cefoxitina contra cepas de *Enterobacter* y *H. influenzae*. La principal ventaja del cefamandol ha sido su actividad contra *H. influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina. Sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación tienen mayor actividad contra *H. influenzae*. El cefamandol es ineficaz en la meningitis. Sus límites de dosificación y sus efectos tóxicos son similares a los de la cefalotina, pero su cadena lateral metiltiotetrazol determina el riesgo de sangrado y reacciones tipo disulfiram al beber alcohol.

La cefonicida tiene un espectro de actividad muy similar al cefamandol, pero es menos activa contra los cocos gram positivos y más activa contra *H. influenzae*.⁷⁵ La vida media de la cefonicida (cuatro horas y media) es mucho más prolongada que la del cefamandol, probablemente como resultado del aumento en su unión con las proteínas. De aquí que la cefonicida puede administrarse por vía intravenosa en dosis de 1 a 2 g cada 24 horas.

La ceforanida es menos activa que el cefamandol contra *S. aureus* y *H. influenzae*, pero por lo demás el espectro de actividad de ambas cefalosporinas es similar.⁷⁶ La vida media de la ceforanida (tres horas) es intermedia entre la del cefamandol y la cefonicida. En la actualidad este fármaco no parece tener ventajas sobre las cefalosporinas anteriores.

La cefuroxima es más activa que el cefamandol contra *H. influenzae* y es la única cefalosporina de segunda generación aprobada para uso clínico en el tratamiento de la meningitis.⁷⁷ Es tan eficaz como la ampicilina más cloranfenicol en la meningitis en niños producida por *H. influenzae*, neumococos y

meningococos.⁷⁸ Sin embargo, estas ventajas potenciales son compartidas por las cefalosporinas de tercera generación, que además poseen actividad contra un mayor número de bacilos gram negativos que la cefuroxima. La toxicidad de la cefuroxima es similar a la de otras cefalosporinas.

A diferencia de la cefuroxima, el axetilo de cefuroxima, éster con mayor liposolubilidad, se absorbe bien en el tubo digestivo.⁷⁹ El espectro antibacteriano de la preparación oral es semejante al del compuesto parenteral. Las nuevas cefalosporinas orales, el cefprozil y el loracarbef, tiene un espectro de actividad parecido. Las tres han resultado eficaces en el tratamiento de infecciones respiratorias superiores e inferiores, urinarias, cutáneas y de tejidos blandos. Otro medicamento oral, el cefaclor, puede clasificarse como cefalosporina de segunda generación debido a su mayor actividad contra *H. influenzae*. Sin embargo, en todos los demás aspectos el cefaclor se parece a las tres cefalosporinas orales de primera generación. Las cefalosporinas orales de segunda generación pueden ser más eficaces que las de primera generación en el tratamiento de la otitis media o la bronquitis causada por *H. influenzae*,⁸⁰ pero la ampicilina, la amoxicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol son alternativas más baratas; la combinación ácido clavulánico-amoxicilina es similar en costo y también es activa frente a cepas de estafilococos y *H. influenzae* productoras de b-lactamasa.

Cefalosprinas de tercera generación

Las cefalosporinas de tercera generación difieren del resto de las cefalosporinas en varios aspectos importantes. Su mayor capacidad para resistir la hidrólisis por la b-lactamasa producida por muchos bacilos gram negativos les confiere un espectro de actividad extenso. Desde el punto de vista farmacológico, estos medicamentos tienen una ventaja importante: a diferencia de las cefalosporinas anteriores, alcanzan niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo y pueden utilizarse en el tratamiento de la meningitis. Desafortunadamente tienen la desventaja del elevado costo.

Las cefalosporinas de tercera generación son menos activas que los miembros más antiguos de este grupo contra los cocos gram positivos; al igual que las cefalosporinas iniciales, son inactivas contra enterococos, *S. aureus* resistente a la meticilina y *Listeria*. Sin embargo, tienen mayor potencia contra muchos bacilos gram negativos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* (especies indol-positivo y negativo), *Serratia* y *Citrobacter*. También son muy activas contra cepas de *H. influenzae* y gonococos productoras o no de penicilinas. Las cefalosporinas de tercera generación son activas contra la mayoría de las cepas de *Salmonella* y son eficaces clínicamente en el tratamiento de la fiebre tifoidea y otras infecciones por *Salmonella*.⁸¹ Aunque la mayor parte de las especies de *Enterobacter* son sensibles al principio a las cefalosporinas de tercera generación, con rapidez desarrollan resistencia que se explica por la inducción de cefalosporinasas; por lo tanto, puede ser prudente evitar el uso de una cefalosporina como tratamiento único para estos organismos.⁸² Se ha reportado una resistencia semejante en especies de *Klebsiella*. En una institución, el 17 por ciento de todas las cepas de *Klebsiella* que se aislaron fueron resistentes a la ceftazidima.⁸³ Los resultados en pruebas de difusión de disco parecen indicar que los organismos *Klebsiella* son sensibles a otras cefalosporinas de tercera generación, pero estos antibióticos son inhibitorios, más que bactericidas, y pueden no ser eficaces desde el punto de vista clínico. La

resistencia al aztreonam es un indicador útil para estas cepas. La imipenem suele ser eficaz contra cepas de *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas.

Aunque estos medicamentos presentan actividad contra *B. fragilis* y otros anaerobios, son más activas la cefoxitina, el cefotetan y el cefmetazol, cefalosporinas de segunda generación. La ceftazidima y la cefepima son las cefalosporinas de tercera generación con mayor actividad contra *P. aeruginosa*; la cefoperazona también muestra actividad, pero la de otras cefalosporinas de tercera generación ha sido decepcionante. Otros patógenos gram negativos nosocomiales resistentes a estos fármacos son *Acinetobacter* y cepas de *Pseudomonas* que no sean *P. aeruginosa*.

Las cefalosporinas de tercera generación parecen tener los mismos efectos tóxicos relativamente escasos de las cefalosporinas anteriores.

La cefotaxima, puesta a la venta en 1981, fue el primer miembro de este grupo disponible en los Estados Unidos. La cefotaxima es eficaz en el tratamiento de un gran número de infecciones,⁸⁴ incluyendo la meningitis causada por bacilos gram negativos que no sean *Pseudomonas*.⁸⁵ Aunque las cefalosporinas de tercera generación se han utilizado sobre todo para infecciones por gram negativos, la cefotaxima ha resultado eficaz en la meningitis neumocócica⁸⁶ y en neumonías y bacteremias producidas por neumococos y *S. aureus* sensibles a meticilina.⁸⁷ La cefotaxima ofrece ventajas sobre la combinación de nafcilina más tobramicina en el tratamiento de infecciones bacterianas graves en pacientes no neutropénicos.⁸⁸ Las propiedades farmacológicas de la cefotaxima se parecen a las de la cefalotina; se administra en dosis de 1 a 2 g cada cuatro a seis horas.

La ceftizoxima se parece estructuralmente a la cefotaxima,⁸⁹ y sus espectros antibacterianos son muy parecidos, excepto porque la ceftizoxima es menos activa contra neumococos.⁹⁰ La cefotaxima, sin embargo, es metabolizada por el hígado y se excreta por los riñones, mientras que la ceftizoxima depende únicamente de la eliminación renal. Como resultado, tiene una vida media más prolongada y puede administrarse en dosis de 1 a 4 g cada ocho horas.

La ceftriaxona tiene la vida media más prolongada de las cefalosporinas de tercera generación.⁹¹ Su espectro antibacteriano es similar al de la cefotaxima; es muy activa contra bacilos gram negativos entéricos, *Neisseria*, *Salmonella*⁹² y especies de *Hemophilus*, pero es menos activa contra *B. fragilis* y *P. aeruginosa*. La ceftriaxona es eficaz en la meningitis causada por bacterias sensibles como *H. influenzae*, neumococos y meningococos;⁹³ para el tratamiento de la meningitis en niños ha sido suficiente su administración por vía intravenosa durante sólo siete días.⁹⁴ Al parecer la ceftriaxona es superior a la cefuroxima en el tratamiento de la meningitis bacteriana en niños.⁹⁵ La dosis recomendada es de 2 a 4 g/día, administrados cada 12 a 24 horas. La dosis única intramuscular de 125 a 250 mg es muy eficaz en la uretritis gonocócica, así como en la cervicitis, faringitis y proctitis.⁹⁶ La ceftriaxona es actualmente el tratamiento de elección para la gonorrea, donde la prevalencia de gonococos productores de penicilinas es del uno por ciento o mayor; su eficacia en el tratamiento de la sífilis en incubación no se ha establecido

todavía.⁹⁷ La ceftriaxona se considera el medicamento de elección para la enfermedad de Lyme que afecta al sistema nervioso central. Se ha notificado un caso de colelitiasis inducida por ceftriaxona.⁹⁸

La cefoperazona es menos activa contra muchos bacilos gram negativos entéricos comparada con el resto de las cefalosporinas de tercera generación. Su principal ventaja es su actividad contra *P. aeruginosa*, pero la ceftazidima y cefepima tiene una actividad notablemente mayor. La dosis recomendada es de 2 a 4 g/día. administrados cada 12 horas.

La ceftazidima ha resultado eficaz en un gran número de infecciones, incluyendo la meningitis.⁹⁹ La característica que distingue a la ceftazidima es su mayor actividad contra *P. aeruginosa*, superior a todas las cefalosporinas excepto cefepima; esta es la única cefalosporina eficaz contra *P. cepacia*.¹⁰⁰ Por otra parte, su espectro de actividad es típico de las cefalosporinas de tercera generación; muchas cepas de *B. fragilis* son resistentes. La ceftazidima puede actuar de manera sinérgica con los aminoglucósidos contra *P. aeruginosa*, y se necesita una mayor experiencia para determinar la eficacia de esta combinación en comparación con la combinación piperacilina-tobramicina u otra similar. Estudios prospectivos en pacientes sin neutropenia demostraron que la ceftazidima sola produce resultados favorables comparada con la combinación de tobramicina y ticarcilina¹⁰¹ y ceftriaxona más tobramicina.¹⁰² El tratamiento de ceftazidima-aminoglucósido ha sido eficaz en pacientes neutropénicos con cáncer y bacteremia por gram negativos;¹⁰³ la monoterapia con ceftazidima también puede ser eficaz y es más segura.¹⁰⁴ La dosis recomendada de ceftazidima es de 1 a 2 g cada ocho a 12 horas.

La cefepima es una nueva cefalosporina "de cuarta generación" que es tan activa contra *P. aeruginosa* como ceftazidima. Es tan activa contra neumococos (incluyendo cepas resistentes a penicilina) y *S. aureus* sensible a meticilina como cefotaxima y ceftriaxona y es más activa contra *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* y *Serratia*. Los efectos adversos de cefepima son semejantes a los de las otras cefalosporinas. La cefepima ha sido eficaz como monoterapia en pacientes con neutropenia y fiebre.¹⁰⁶ La dosis recomendada es de 1 a 2 g intravenosos cada 12 horas.

Debido a su gran actividad contra organismos gram negativos, la cefixima es la primera cefalosporina oral que se clasifica como un agente de tercera generación.¹⁰⁷ Es tan: activa como otras cefalosporinas contra los neumococos y los estreptococos del grupo A, pero mucho menos contra *S. aureus*. Es más activa que otras cefalosporinas orales contra *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* y *Serratia*, pero no es activa contra anaerobios, *Pseudomonas* y *Enterobacter*. La cefixima es muy eficaz contra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y *M. catarrhalis*. Puede administrarse en una sola dosis diaria, que para el adulto es de 400 mg. Al igual que otras cefalosporinas orales, la cefixima es muy cara. Su espectro de acción y administración en una dosis diaria la hace muy atractiva para las infecciones de las vías respiratorias superiores, pero existen alternativas de tratamiento menos costosas. La cefixima parece ser muy promisorio como tratamiento oral de una sola dosis para la gonorrea no complicada.¹⁰⁸ La cefpodoxima es una nueva cefalosporina de tercera generación de administración oral que es semejante a la cefixima excepto por su mayor actividad contra *S. aureus* sensible a meticilina.¹⁰⁹ La dosis recomendada es de 100 a 400 mg cada 12 horas. El ceftibuten también es semejante a la cefixima, excepto porque tiene poca

actividad contra los neumococos y estafilococos.¹¹⁰

Elección de una cefalosporina

Resulta comprensible que el clínico que se enfrenta a la posibilidad de prescribir 16 cefalosporinas parentales y 10 orales pueda confundirse ante tal cantidad de medicamentos. Aunque la elección de un agente antimicrobiano para cualquier paciente debe individualizarse, pueden ser útiles algunas guías generales.¹¹¹

Con el fin de ayudar a evitar la confusión, la mayoría de las farmacias de los hospitales deben almacenar un grupo seleccionado de cefalosporinas, para que el personal médico se familiarice con las ventajas relativas de estos agentes. Los laboratorios de microbiología deben llevar a cabo pruebas de sensibilidad bacteriana de rutina sólo con las cefalosporinas representativas de cada generación. La decisión de qué agentes deben ser almacenados y examinados se basa tomando en consideración el espectro antibacteriano, las propiedades farmacológicas y el costo de estos medicamentos.

En general, deberá prescribirse la cefalosporina más barata que sea eficaz. igualmente, para minimizar el costo y la toxicidad (incluyendo las infecciones agregadas) es necesario utilizar la dosis eficaz mínima. Finalmente, al seleccionar un antibiótico, las cefalosporinas deben compararse con otros antibióticos, como los b-lactámicos y aminoglucósidos, en lo que respecta a costo, eficacia y toxicidad.

La elección de la cefalosporina dependerá de la situación clínica en particular.

Profilaxis quirúrgica Las cefalosporinas se utilizan ampliamente en el transoperatorio para prevenir infecciones. Para la profilaxis quirúrgica, las nuevas cefalosporinas no proporcionan ventajas sobre las cefalosporinas de primera generación, mucho más baratas.¹¹² Una posible excepción son las operaciones abdominales y colorrectales, en las cuales el predominio de anaerobios hace que la cefoxitina, el cefotetan o el cefamandol sean una elección razonable, pero, incluso en estos casos, la preparación intestinal con antibióticos orales proporciona una alternativa más barata. En general, puede alcanzar una profilaxis quirúrgica adecuada con la administración de cefalosporinas en esquemas que varían desde una dosis única hasta de 48 horas.

Meningitis Las cefalosporinas de tercera generación han surgido como los agentes de elección para el tratamiento del meningitis por bacilos gram negativos sensibles. La meningitis por *P. aeruginosa* había sido la excepción, pero la ceftazidima, sola o combinada con una aminoglucósido, ha demostrado ser útil en esta difícil situación.⁹⁹ La cefepima también es útil. La penicilina continúa siendo el antibiótico de elección para la meningitis por neumococo y meningococo, como lo es la ampicilina para la meningitis producida por *H. influenzae* no productor de penicilinasa. En pacientes alérgicos a la penicilina que puedan tolerar las cefalosporinas, es preferible administrar una cefalosporina de tercera generación en lugar de cloranfenicol, para el tratamiento de la meningitis causada por algunos de estos patógenos. Ninguna de las cefalosporinas debe emplearse para la meningitis enterocócica o por *Listeria*. Las

cefalosporinas de primera y segunda generación (con excepción de la cefuroxima) nunca deben utilizarse en el tratamiento de la meningitis.

Neumonía por gram negativos Se han obtenido resultados excelentes en el tratamiento de la neumonía por gram negativos con las nuevas cefalosporinas. Debido a que los aminoglucósidos tienden a ser menos activos en el pH ácido de los pulmones infectados, las nuevas cefalosporinas son preferibles en el tratamiento de neumonías nosocomiales que no sean producidas por *Acinetobacter*, que es resistente a las cefalosporinas, o *Enterobacter*, que desarrolla rápidamente resistencia.

Otras infecciones La ceftriaxona es el medicamento de elección para la enfermedad de Lyme que afecta al SNC y para la gonorrea en las regiones en que las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa constituyen el uno por ciento o más. Aunque las cefalosporinas son eficaces en muchas otras infecciones además de la neumonía y meningitis por gram negativos, no se les identifica claramente como los medicamentos de elección en cualquiera de estas infecciones. Por ejemplo, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección para las infecciones neumocócicas y la nafcilina o la oxacilina lo son para las infecciones producidas por cepas sensibles de *S. aureus*, aunque las cefalosporinas de primera generación son una excelente alternativa en pacientes que no pueden tolerar estos antibióticos. Las cefalosporinas son ineficaces contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, contra la mayoría de las infecciones por *S. epidermidis* e infecciones por enterococos. Igualmente, la cefoxitina y el cefotetan son útiles en el tratamiento de infecciones por anaerobios, pero es preferible la penicilina o la clindamicina en el tratamiento de la neumonía por aspiración; las combinaciones de antibióticos que contienen clindamicina, metronidazol, ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina sulbactam, piperacilina-tazobactam o imipenema, constituyen alternativas razonables a la cefoxitina para tratar infecciones abdominales y pélvicas. Por último, en casos con sospecha de sepsis y para infecciones en enfermos con el deterioro inmunológico, una cefalosporina, combinada o no con un aminoglucósido, debe compararse con diversas combinaciones de penicilina y aminoglucósidos.

OTROS ANTIBIOTICOS b-LACTAMICOS

Carbapenemas

Introducida en 1985, la imipenema fue el primer miembro de grupo carbapenema que estuvo disponible para su uso clínico en los Estados Unidos.^{113,114} Al igual que otros antibióticos b-lactámicos, la imipenema es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Tres propiedades explican el espectro antibactericida tan amplio de la imipenema: (1) no hay una barrera permeable que excluya al fármaco de la bacteria, (2) tiene una alta afinidad por la proteína fijadora de penicilina PFP-2, componente crucial de la estructura de la pared celular, y (3) es muy resistente a la hidrólisis por las b-lactamasas.

La imipenema es degradada en gran parte a nivel del túbulo renal, dando lugar a niveles bajos del fármaco en la orina. Esta desventaja puede prevenirse mediante la administración de cilastatina, un

inhibidor de la dehidropeptidasa-1, enzima localizada en el borde en cepillo de las células tubulares renales. La cilastatina también parece prevenir el daño tubular que en ocasiones se observa en animales de experimentación al utilizar dosis altas de imipenema sola. En la práctica clínica la imipenema se administra simultáneamente con la cilastatina en dosis iguales; ambos fármacos tienen propiedades farmacocinéticas similares y se encuentran disponibles comercialmente en combinación como Primaxin (en EUA).

La imipenema tiene el espectro antibacteriano más amplio de los antibióticos b-lactámicos. Es activa contra la mayoría de las bacterias gram positivas, aerobias y anaerobias. Las excepciones son algunos enterococos; muchas cepas de *E. faecalis* son sensibles, pero la mayoría de las cepas de *E. faecium* son resistentes. Algunos difteroides también son resistentes. Aunque una gran parte de las cepas de *S. aureus* son muy sensibles a la imipenema, la sensibilidad de las cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus* resistente a la meticilina es muy variable. Las cepas de *S. aureus*, *E. faecalis* y *Listeria* resistentes a la meticilina también presentan tolerancia a la imipenema: el medicamento es bacteriostático a bajas concentraciones, pero bactericida a concentraciones sólo 32 veces mayores. Finalmente, algunas cepas de *C. difficile* son resistentes.

La imipenema también muestra una extraordinaria actividad contra bacterias gram negativas. Virtualmente todas las *Enterobacteriaceae* son sensibles. Las especies de *Hemophilus* y *Neisseria* también son susceptibles, pero en concentraciones un poco mayores que las necesarias para las cefalosporinas de tercera generación. *Acinetobacter*, que es resistente a casi todos los otros antibióticos b-lactámicos, es sensible a la imipenema, así como la especie de *Serratia*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Yersinia* y *Brucella*. Los anaerobios gram negativos, incluyendo *B. fragilis*, son sensibles a imipenema. *P. aeruginosa* también es sensible, pero han aparecido algunas cepas resistentes durante el tratamiento. Otras especies de *Pseudomonas* como *P. maltophilia* y *P. cepacia* son resistentes, al igual que las especies de *Flavobacterium*.

Cuando se administra con cilastatina, la imipenema se distribuye ampliamente en los líquidos corporales; la penetración en el LCR es variable,¹¹⁵ por lo que no debe usarse imipenema para el tratamiento de la meningitis. Estos fármacos se excretan por filtración glomerular; es necesario disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero se necesitan dosis suplementarias en individuos sometidos a hemodiálisis. Aunque la experiencia es todavía limitada, la seguridad de la imipenema parece comparable a la de otros antibióticos b-lactámicos. Debido a que la estructura de las carbapenemas se parece a la de las cefalosporinas y las penicilinas, existe la posibilidad potencial de reactividad cruzada en pacientes alérgicos a otros antibióticos b-lactámicos. La experiencia clínica en esta situación es escasa, pero se considera prudente evitar la imipenema en individuos con sensibilidad anafiláctica a medicamentos b-lactámicos y usarlas con precaución en pacientes con alergias más leves a las penicilinas y las cefalosporinas. Las reacciones más comunes son náusea y vómito, dolor local en el lugar de inyección e hipersensibilidad. El desarrollo de crisis convulsivas, aunque poco frecuente, es un riesgo potencial, ya que se han observado en el 0.9 por ciento de los pacientes que reciben el fármaco. Son factores de riesgo para las crisis convulsivas las dosis excesivas del medicamento, las lesiones previas en

el SNC, la epilepsia y la insuficiencia renal.¹¹⁶ Pueden ocurrir elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática y leucopenia en pacientes que reciben la combinación imipenema-cilastatina. En algunos casos ha sido necesario suspender el tratamiento por la presencia de colitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos. En un estudio surgieron microorganismos resistentes en el nueve por ciento de los pacientes que fueron tratados por infecciones por *P. aeruginosa*. Es probable que tal resistencia sea consecuencia de una alteración en la penetración del medicamento en la *P. aeruginosa*, que se relacione con alteraciones en las proteínas externas de la membrana de este microorganismo.¹¹⁷ Debido a este problema, la imipenema no debe utilizarse sola para tratar infecciones serias por *P. aeruginosa*. Puede demostrarse sinergismo in vitro entre imipenema y ciprofloxacina o amikacina contra algunas cepas de *Pseudomonas*;¹¹⁸ así mismo, puede considerarse el tratamiento b-lactámico doble con imipenema y ceftazidima o aztreonam, pero la experiencia con estos esquemas todavía es limitada. Por otra parte, las infecciones agregadas parecen ser poco comunes.

La combinación imipenema-cilastatina se ha utilizado de manera satisfactoria en pacientes con neumonía, infecciones del aparato urinario, endocarditis, bacteremia, celulitis e infecciones intrabdominales. La imipenema cilastatina también ha sido eficaz para tratar infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer,¹¹⁹ y en estos casos parece ser tan eficaz como el tratamiento combinado con piperacilina y cefoperazona o ceftazidima.¹²⁰ El amplio espectro y la aparente baja toxicidad de la combinación imipenema-cilastatina son notables, pero debe utilizarse con restricción y selectividad.

Un segundo carbapenem, el meropenem, fue autorizado para usarse en los Estados Unidos en 1996.¹²¹ Es farmacológicamente semejante a la imipenema, excepto porque no es sensible a la degradación por dehidropeptidasa. Como resultado, el meropenem puede administrarse sin cilastatina. Alrededor del 70 por ciento de cada dosis se excreta en la orina, y la dosis puede disminuirse en los pacientes con azoemia. El meropenem no penetra en el LCR de pacientes con meningitis. Aunque la experiencia clínica es limitada, el medicamento se ha empleado con éxito en niños y adultos con meningitis causada por organismos sensibles al meropenem.

Al igual que la imipenema, el meropenem es activo contra la mayoría de las bacterias gram positivas y gram negativas con importancia clínica, incluyendo anaerobios. Sin embargo, ninguno de los dos es eficaz contra estafilococos resistentes a meticilina o *E. faecium*. Han aparecido cepas de *P. aeruginosa* resistentes durante el tratamiento con estos antibióticos.

La eficacia y toxicidad clínicas del meropenem son semejantes a las de la imipenema, excepto porque el primero parece ser más eficaz en la meningitis y se asocia con menos riesgo de crisis convulsivas. Ambos fármacos son costosos, pero el meropenem más. La dosis recomendada para adultos con función renal normal es de 1 g IV cada ocho horas.

Monobactámicos

Las monobactámicos son antibióticos b-lactámicos monocíclicos que carecen de los anillos tiazolidina o

dihidrotiazina presentes en las penicilinas y cefalosporinas, respectivamente. El aztreonam, que fue autorizado en los Estados Unidos en 1987, fue el primer antibiótico monobactámico disponible en la práctica clínica.¹²² La actividad antibacteriana del aztreonam depende de su capacidad para atravesar la membrana externa de los bacilos gram negativos, de su alta afinidad por la proteína 3 fijadora de penicilina (PFP-3) y de su resistencia a la hidrólisis por las b-lactamasas de los bacilos gram negativos.¹²³

La actividad antibacteriana del aztreonam está limitada a las bacterias gram negativas aeróbicas facultativas. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae*, gonococos y meningococos son susceptibles al aztreonam, como lo son la mayoría de los bacilos gram negativos entéricos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. La mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* son también sensibles, pero se requieren concentraciones de aztreonam algo más elevadas para destruir estas bacterias. Por lo general, *Acinetobacter* (también conocida como *Herella*), *P. maltophilia* y *P. cepacia* son resistentes al aztreonam, al igual que las bacterias gram positivas y anaerobias.

El aztreonam no se absorbe a partir del aparato gastrointestinal, aunque una preparación para vía oral en etapa de investigación ha sido eficaz para el tratamiento de la diarrea bacteriana.¹²⁴ Se alcanzan excelentes niveles sanguíneos después de su administración intramuscular o intravenosa. El medicamento se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el LCR.¹²⁵ La vida media sérica del aztreonam es de aproximadamente 90 minutos, la filtración glomerular es el principal mecanismo de eliminación del fármaco.

El aztreonam es bien tolerado. Su toxicidad se parece a la de otros antibióticos b-lactámicos, incluyendo casos ocasionales de reacciones alérgicas locales en el punto de inyección, exantemas, diarrea, náusea y vómito.¹²⁶ No se han informado nefrotoxicidad ni trastornos hemorrágicos. El aztreonam no presenta reacción cruzada con los anticuerpos séricos de pacientes alérgicos a la penicilina y a las cefalosporinas,¹²⁷ y ha sido bien tolerado en pacientes alérgicos a la penicilina.^{128,129} A pesar de ello, por la poca experiencia que existe, el medicamento debe usarse con precaución en estos casos. Aunque se comunicó la producción de infecciones agregadas en sólo dos al seis por ciento de 2,734 pacientes que recibieron aztreonam,¹²⁶ estudios mucho más pequeños han publicado su presencia hasta en el 30 por ciento de los casos, con predominio de enterococos.¹³⁰⁻¹³²

El aztreonam se ha utilizado con éxito en el tratamiento de una amplia variedad de infecciones producidas por bacterias gram negativas, incluyendo neumonías, 133 infecciones cutáneas y de tejidos blandos, óseas y articulares, infecciones urinarias y bacteremias. El aztreonam ha resultado eficaz y seguro cuando se combina con vancomicina en el tratamiento de episodios febriles en pacientes neutropénicos con cáncer,¹³⁴ o con clindamicina o metronidazol en el tratamiento de infecciones pulmonares o abdominales. Aunque el aztreonam alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR, la experiencia en el tratamiento de la meningitis es muy limitada.

La dosis recomendada para el aztreonam varía de 500 mg cada 12 horas para las infecciones urinarias

hasta 1 a 2 g cada ocho a 12 horas para las infecciones sistémicas; parecería razonable seleccionar esquemas en los rangos superiores cuando el patógeno es *P. aeruginosa*. Pueden prescribirse dosis máximas de 2 g cada seis horas en infecciones que ponen en peligro la vida. La dosis de aztreonam debe reducirse en pacientes azoémicos; el medicamento es eliminado eficazmente mediante hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal.

Debido a que aztreonam combina la actividad de los aminoglucósidos con la baja toxicidad de los b-lactámicos, es probable que remplace a los aminoglucósidos en muchas infecciones por gram negativos. Una desventaja potencial del aztreonam es el riesgo de infecciones agregadas por enterococos. El aztreonam es significativamente más caro que la gentamicina. Puede demostrarse sinergismo entre el aztreonam y los aminoglucósidos para algunos bacilos gram negativos.¹³⁵ Se necesita una mayor experiencia clínica para determinar las circunstancias en las que el aztreonam debe ser sustituto o complemento de los aminoglucósidos.

REACCIONES ALÉRGICAS A LOS ANTIBIOTICOS b-LACTÁMICOS

La hipersensibilidad es la reacción adversa más común a los antibióticos beta-láctámicos. Más a menudo consiste en una reacción tardía caracterizada por erupciones maculopapulares, fiebre o ambos; puede haber eosinofilia. Mucho menos frecuente, pero más grave, es la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE; las manifestaciones incluyen urticaria de inicio temprano edema laríngeo o anafilaxia. Los complejos inmunes pueden producir enfermedad del suero en algunos pacientes. Los anticuerpos contra los antibióticos b-lactámicos también pueden causar anemia hemolítica.

Muchos pacientes con antecedentes vagos de alergia a la penicilina no son en realidad hipersensibles. La historia clínica cuidadosa es la mejor forma de establecer la verdadera alergia medicamentosa. La obtención de datos sobre exantema, urticaria, artralgias, estornudos o anafilaxia confirma el diagnóstico de hipersensibilidad, mientras los fallos terapéuticos, la diarrea y la vaginitis, o la presencia de infecciones agregadas, no lo son. Las pruebas cutáneas tienen un valor limitado en la predicción de la alergia real a la penicilina, pero pueden ayudar a excluir la hipersensibilidad (anafiláctica) mediada por IgE. Para demostrar la alergia severa debe inyectarse la benzilpeniciloilpolisina (un antígeno determinante mayor) y los llamados antígenos determinantes menores;¹³⁶ por desgracia, sólo el primero se encuentra en el comercio. Una reacción positiva significa alergia mediada por IgE; las reacciones negativas a los determinantes menores y mayores hacen poco probable la anafilaxia, pero pueden administrarse pequeñas dosis de prueba de penicilina como seguridad adicional. Los pacientes con alergia a la penicilina documentada por antecedentes o por prueba cutánea deben recibir otros antibióticos; en los raros casos en que no exista alternativa aceptable puede intentarse la desensibilización [*ver antes*, Reacciones de hipersensibilidad].¹³⁶

Los pacientes alérgicos a una penicilina deben considerarse alérgicos a todas las penicilinas; esta generalización puede no ser cierta para algunos niños en quienes puede desarrollarse un exantema después de recibir ampicilina o amoxicilina, en particular en el caso de la mononucleosis infecciosa. Los

pacientes alérgicos a la penicilina presentan una probabilidad de tres a siete por ciento de tener una reacción alérgica a las cefalosporinas;¹³⁶ es mejor evitar las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad (anafiláctica) mediada por IgE a la penicilina. Aunque existe mucha menos experiencia con carbapenemas (v.gr., imipenem), se aplican las mismas normas para el uso de estos medicamentos en pacientes alérgicos a otros b-lactámicos. Sin embargo, no se ha demostrado que los monobactámicos (v.gr., aztreonam) tengan reacción cruzada de hipersensibilidad. No se cuenta con pruebas cutáneas confiables para determinar alergia a las cefalosporinas, carbapenemas o monobactámicos.

ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS

Estreptomicina La estreptomicina fue el primer antibiótico administrado por vía parenteral con actividad contra muchas especies de bacilos gram negativos y *Mycobacterium tuberculosis*. A pesar de que fue muy utilizada hace 25 o 30 años, su uso actual está limitado por la rápida aparición de microorganismos altamente resistentes, por la aparición generalizada entre las *Enterobacteriaceae* de resistencia trasmisible a la estreptomicina mediada por un factor R, por la presencia relativamente frecuente de daño vestibular durante el tratamiento prolongado, por la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro menos tóxicos y por el desarrollo de aminoglucósidos con límites de actividad más amplios y mayor potencia. El uso de la estreptomicina se ha limitado sobre todo a tres situaciones: tratamiento inicial de infecciones tuberculosas serias en las que está indicado el tratamiento con tres medicamentos, o cuando los fármacos de primera línea como isoniacida y rifampicina no pueden utilizarse por ocasionar efectos adversos o por haber resistencia de la cepa infectante, tratamiento de infecciones por enterococos y otras especies donde se desea el sinergismo entre la penicilina y un aminoglucósido, y tratamiento de algunas infecciones poco comunes, como la peste y la tularemia, para las cuales es el medicamento de elección..

Kanamicina La kanamicina tiene un espectro de actividad más amplio que la estreptomicina contra bacilos gram negativos que no sean *Pseudomonas*; también tiene cierta actividad contra *S. aureus*, pero no contra estreptococos ni neumococos. Sin embargo, con la disponibilidad de cefalosporinas y penicilinas resistentes a la penicilinas, no existe indicación para la kanamicina o fármacos sucesores, como la gentamicina, como medicamentos primarios en el tratamiento de infecciones estafilocócicas. Entre las *Enterobacteriaceae* ocurre resistencia a la kanamicina mediada por factor R; al igual que con otros antibióticos, el uso generalizado del medicamento en un hospital propicia la selección de una población de microorganismos resistentes y puede dar lugar a infecciones nosocomiales por estas cepas .

La kanamicina se administra por vía intramuscular y, en algunas ocasiones, por vía intravenosa en dosis diaria de 15 mg/kg, con una dosis máxima de 1.5 g/día. Generalmente el ciclo de tratamiento no debe superar un total de 15 g en pacientes con función renal normal. La administración de kanamicina y de otros aminoglucósidos ototóxicos y nefrotóxicos debe hacerse sólo en el hospital, donde pueden vigilarse estrechamente los efectos adversos mediante evidencias clínicas y de laboratorio. La kanamicina es eliminada sobre todo por el riñón. En pacientes con insuficiencia renal es necesario disminuir la dosis de todos los antibióticos aminoglucósidos debido al estrecho margen entre los niveles terapéuticos y tóxicos.

La kanamicina ha sido remplazada en gran parte de la práctica médica por la gentamicina y otros aminoglucósidos que son menos ototóxicos y tienen un espectro más amplio de actividad antimicrobiana.

Gentamicina La gentamicina posee actividad contra *P. aeruginosa*, así como contra bacilos gram negativos sensibles a kanamicina. La gentamicina penetra en el líquido pleural, ascítico y sinovial cuando existe inflamación. Por otra parte, este fármaco se distribuye poco en ciertos líquidos corporales como el LCR, las secreciones de las vías respiratorias y el humor acuoso. Para el tratamiento de la endoftalmitis es necesaria la inyección subconjuntival para alcanzar niveles terapéuticos en el humor acuoso.

La gentamicina se excreta casi por completo mediante filtración glomerular. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan de 30 a 60 minutos después de una inyección intramuscular. La dosis diaria de gentamicina para un paciente con función renal normal es de 3 a 5 mg/ kg, divididos en partes iguales cada ocho horas. Con una dosis de 1.5 mg/kg cada ocho horas se espera alcanzar un nivel sérico máximo de gentamicina de 5 a 7 µg/ml. Los niveles máximos quizá sean menores de los previstos en pacientes febriles, individuos con un volumen extracelular expandido, pacientes con quemaduras extensas y en individuos que reciben altas dosis de ticarcilina.

Los pacientes que reciben gentamicina o cualquier aminoglucósido deben ser revisados con frecuencia para detectar disfunción vestibular o auditiva porque se ha demostrado disminución de la agudeza auditiva hasta en el 47 por ciento de los pacientes que reciben aminoglucósidos. Un protocolo de vigilancia breve de cinco frecuencias pudo detectar ototoxicidad temprana, predominante en frecuencias altas, en el 82 por ciento de los oídos afectados.¹³⁷ Si ocurre deterioro debe suspenderse el medicamento. Con el fin de prevenir la toxicidad es necesario vigilar estrechamente los niveles séricos de creatinina. Muchos hospitales pueden determinar los niveles séricos de gentamicina. La concentración sérica máxima es un determinante importante de la respuesta clínica de los aminoglucósidos.¹³⁸ La vigilancia de estas determinaciones es la mejor forma de evitar los niveles máximos potencialmente tóxicos del medicamento (> 8 a 9 µg/ml) en pacientes que muestran disminución de la función renal.

Cuando los niveles séricos no pueden ser determinados, es necesario ajustar la dosis de gentamicina basándose en el nivel de creatinina en suero (la vida media de la gentamicina en el suero, en horas, es igual a cuatro veces el nivel de la creatinina sérica; una dosis de 1.0 a 1.5 mg/ kg administrada cada segunda vida media mantiene un nivel eficaz del fármaco en el suero). El ajuste a la dosis puede hacerse administrando una dosis constante a intervalos prolongados o variando la dosis a intervalos constantes cada ocho horas. En el primer caso, el nivel de creatinina sérica se multiplica por un factor constante (ocho) para dar el intervalo entre las inyecciones de una dosis habitual de mantenimiento. Así, para un paciente con una creatinina sérica de 3.0 mg/100 ml, la dosis de gentamicina sería de 1.5 mg/kg administrada a intervalos de 24 horas (en lugar del intervalo habitual de ocho horas). El segundo método para ajustar la dosis implica dividir la dosis de mantenimiento entre el nivel de creatinina sérica y administrar esta dosis alterada cada ocho horas. A un nivel de creatinina sérica de 3 mg/100 ml se necesita una dosis de gentamicina de 0.5 mg/kg a intervalos de ocho horas, v.gr., 1.5 mg/kg divididos

entre 3.0.

Tobramicina Desde el punto de vista farmacológico la tobramicina es muy parecida a la gentamicina. La dosis es la misma que para la gentamicina, al igual que los ajustes que deben realizarse en pacientes con deterioro renal. La tobramicina se parece a la gentamicina en su espectro de actividad frente a la mayoría de los bacilos gram negativos aerobios, pero es un poco más activa contra *P. aeruginosa*. En particular, puede ser activa contra cepas de esta última que son resistentes a la gentamicina. Al igual que la gentamicina, puede actuar sinérgicamente con la carbenicilina frente a *P. aeruginosa*. La combinación de penicilina y tobramicina ha resultado menos eficaz que la combinación de penicilina y gentamicina contra ciertas cepas de enterococos, en especial *S. faecium*.¹³⁹

La tobramicina y la gentamicina parecen tener un potencial ototóxico similar, aunque algunos estudios sugieren que la tobramicina quizá sea un poco menos nefrotóxica que la gentamicina,¹⁴⁰⁻¹⁴¹ otros muestran una nefrotoxicidad similar para ambos fármacos.¹⁴² La tobramicina es mucho más cara que la gentamicina y parece ofrecer pocas ventajas, excepto su actividad contra *P. aeruginosa* o bacilos gram negativos resistentes a la gentamicina.

Amikacina La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina. Constituye un mal sustrato para las enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos aminoglucósidos; mientras la gentamicina es afectada por seis de estas enzimas y la tobramicina por cinco, la amikacina sólo es inactivada por una de ellas. De hecho, la resistencia a la amikacina no ha aumentado de manera notable, ni siquiera en hospitales que la usan de forma rutinaria.¹⁴³

El espectro de la amikacina, al igual que el de la gentamicina, es amplio. Presenta actividad in vitro contra *S. aureus*, pero no se ha demostrado su eficacia clínica contra este microorganismo. La amikacina es eficaz in vitro e in vivo contra muchas enterobacterias resistentes a tobramicina y gentamicina (en particular *Serratia*, especies de *Proteus* que no sean *mirabilis* y cepas de *Providencia*). No debe utilizarse para tratar infecciones producidas por estreptococos o neumococos. Asimismo, no debe usarse en combinación con penicilina para tratar enterococos, debido a que puede antagonizar los efectos bactericidas de la penicilina contra algunas cepas de *E. faecalis*.¹⁴⁴

Las propiedades farmacológicas de la amikacina son esencialmente idénticas a las de la kanamicina. La dosis recomendada en adultos con función renal normal es de 15 mg/kg por día IM, dividida en dosis iguales cada ocho a 12 horas. Deben evitarse los niveles séricos máximos prolongados superiores a 30 µg/ml. La amikacina puede administrarse por vía intravenosa cuando está indicada; por ejemplo, en el paciente con trombocitopenia y estado de choque. Las dosis divididas se administran por infusión durante 60 minutos cada ocho a 12 horas. En pacientes con deterioro de la función renal la dosis debe disminuirse y basarse en la determinación de los niveles séricos. Cuando no se cuenta con las determinaciones de los niveles séricos, es apropiado seguir las mismas guías para ajustar las dosis que fueron recomendadas para la gentamicina (ver antes). Sin embargo, con la amikacina se utiliza un factor constante de nueve para la administración de una dosis normal con intervalos prolongados. Por lo tanto,

si el nivel de creatinina en suero fuera de 3.0 mg/100 ml, la dosis de mantenimiento utilizada normalmente en el esquema decada 12 horas (7.5 mg/kg) se administraría cada veintisiete horas.

La principal utilidad de la gentamicina es en el tratamiento de infecciones producidas por bacilos gram negativos resistentes a la gentamicina y tobramicina. También es útil en el tratamiento inicial de bacteremias por bacilos gram negativos en enfermos inmunosuprimidos cuando, basados en el conocimiento de los patrones de sensibilidad antimicrobiana en una institución específica, se sospecha que el microorganismo sea resistente a la gentamicina.

Los principales efectos adversos de la amikacina son iguales a los de otros aminoglucósidos: ototoxicidad y nefrotoxicidad [ver tabla 10]. Estos efectos colaterales pueden, por lo general, evitarse mediante una vigilancia adecuada y limitando la duración del tratamiento a dos semanas o menos. La gentamicina y amikacina parecen tener la misma incidencia de ototoxicidad y nefotoxicidad.¹⁴⁵

Tabla 10 Reacciones adversas de los aminoglucósidos	
Frecuencia	Reacciones adversas
Ocasional	Daño renal: exantema (maculopapular); náuseas y vómitos; ototoxicidad (tanto auditiva como vestibular de grado variable: es más probable que los efectos de la kanamicina sean auditivos y los de la estreptomycin y de la gentamicina sean vestibulares).
Raro	Bloqueo neuromuscular y apnea (deben considerarse sobre todo en pacientes a los que se administra succinilcolina u otras agentes bloqueadores y en pacientes con miastenia gravis).

Netilmicina La netilmicina es un aminoglucósido semisintético similar a la gentamicina desde el punto de vista farmacológico. El espectro antibacteriano de ambos antibióticos también es similar, pero la netilmicina es menos activa que la gentamicina contra *P. aeruginosa*. Comparada con la amikacina, la netilmicina parece ser más nefrotóxica y menos eficaz, y su potencial ototóxico es semejante.¹⁴⁶ Por lo general este agente sólo se utiliza frente a microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos. La dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg cada ocho horas y debe reducirse en pacientes con deterioro de la función renal.

Administración de aminoglucósidos una vez al día La administración convencional de aminoglucósidos a los pacientes con función renal suele ser en dosis divididas administradas cada ocho a 12 horas. En un esfuerzo por mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad y costo, se ha comparado el

esquema de administración una vez al día con los esquemas convencionales. En la mayoría de los protocolos la dosis total fue equivalente en los esquemas de una sola dosis y de dosis divididas. Dos meta análisis de estos estudios concluyeron que en los pacientes con función renal normal la dosificación una vez al día tiene la misma eficacia que las dosis divididas y menor riesgo de toxicidad.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Aunque la mayoría de los estudios evaluaron a adultos inmunocompetentes, se han notado tendencias semejantes para niños y pacientes con neutropenia y fiebre. Sin embargo, en los ancianos la concentración máxima en suero que ocurre con la administración una vez al día puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad,¹⁴⁹ quizá por una menor depuración renal. No se ha estudiado la administración una vez al día en las mujeres embarazadas o en los pacientes con disfunción renal, quemaduras, ascitis o endocarditis.

Cambio en el papel de los aminoglucósidos Los aminoglucósidos son antibióticos muy activos, que han demostrado ser eficaces en la clínica contra muchas infecciones graves causadas por bacilos gram negativos, y que han reducido su costo al expirar las patentes originales. Sin embargo, estas ventajas deben compararse con el riesgo de toxicidad renal y otovestibular que se asocia con su uso.

Los nuevos esfuerzos para mejorar la relación tóxica terapéutica de los amino-glucósidos incluye la administración en una dosis al día y la reevaluación de los rangos terapéuticos recomendados.¹⁵⁰ Para determinar el papel futuro de los aminoglucósidos debe compararse la relación costo eficacia de éstos con la de los nuevos b-lactámicos y de las fluoroquinolonas.

TETRACICLINAS

En un principio las tetraciclinas fueron muy utilizadas debido a su amplio espectro de actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas. En la actualidad su uso está limitado por la disponibilidad de antibióticos más eficaces y bactericidas, como las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. La aparición de resistencia entre bacilos gram negativos, estreptococos del grupo A y neumococos, y la frecuencia de infecciones agregadas también han contribuido a la disminución de las indicaciones de las tetraciclinas.

Las tetraciclinas son los medicamentos de elección en el tratamiento de la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas y de otras rickettsiosis. Son útiles para el tratamiento de la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, infecciones urogenitales causadas por *C. trachomatis* y otras enfermedades por clamidias, como psitacosis, tracoma y linfogranuloma venéreo. También pueden emplearse en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias causadas por organismos sensibles. Otras indicaciones para su uso incluyen la brucelosis, peste, cólera, granuloma inguinal y enfermedad de Lyme, y pueden usarse para el tratamiento de la sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina. Las tetraciclinas también se emplean como tratamiento complementario del acné quístico severo.

Existen numerosos compuestos de tetraciclina en el mercado, pero es aconsejable llegar a familiarizarse con un preparado habitual (v.gr., tetraciclina) y otro de acción prolongada (v.gr., doxiciclina) para su uso

en la práctica.

La tetraciclina se administra ya sea por vía oral, 0.25 a 0.5 g cuatro veces al día, o por vía intravenosa en los pacientes graves en dosis de 1.0 g diarios divididos cada seis a 12 horas. La ingestión simultánea de leche y antiácidos impide la absorción de las tetraciclinas. Las dosis terapéuticas no pueden administrarse satisfactoriamente por vía intramuscular. La tetraciclina se elimina en la orina y en las heces; se acumula en pacientes con insuficiencia renal y puede causar toxicidad hepática, la cual también puede ocurrir cuando se administran dosis diarias mayores de 1 g por vía intravenosa. Las tetraciclinas no deben administrarse a niños menores de nueve años o a mujeres embarazadas, debido a que producen decoloración permanente de los dientes.

La vida media sérica de las tetraciclinas de acción prolongada administradas por vía oral, como la minociclina y la doxiciclina, es de 11 a 22 horas; sólo se necesita administrar una dosis cada 12 a 24 horas para mantener niveles terapéuticos. La dosis habitual por vía oral de minociclina en adultos es de 200 mg iniciales, seguidos por 100 mg cada doce horas; para la doxiciclina, la dosis oral habitual es de 200 mg iniciales, seguidos de 50 a 100 mg cada 12 horas. Una ventaja de la doxiciclina que la distingue de las otras tetraciclinas es que la vida media en el suero se mantiene cerca de los valores normales en pacientes con función renal muy deteriorada. Por lo tanto, si es necesario administrar una tetraciclina en pacientes con insuficiencia renal, la doxiciclina parece ser el antibiótico de elección; en raras ocasiones, sin embargo, la función renal puede deteriorarse aún más en los pacientes azoémicos que están recibiendo doxiciclina.¹⁵¹

Tanto la minociclina como la doxiciclina están disponibles en preparaciones intravenosas, que se administran en dosis diarias de 100 a 200 mg cuando no puede utilizarse la vía oral. El espectro de actividad antibacteriana de las tetraciclinas de acción prolongada es en general el mismo que para las tetraciclinas convencionales. La doxiciclina ha producido buenos resultados en la profilaxis de la diarrea del viajero. La minociclina se ha utilizado como alternativa de las sulfonamidas para el tratamiento de infecciones por nocardia y para la quimioprorilaxis de los portadores nasofaríngeos asintomáticos de *N. meningitidis*. No debe emplearse para tratar infecciones meningocócicas. Los efectos colaterales son casi idénticos para todas las tetraciclinas, con excepción de la toxicidad vestibular que se observa con la minociclina [ver tabla 11]. Las tetraciclinas de acción prolongada son considerablemente más caras que las tetraciclinas convencionales.

Tabla 11 Reacciones adversas de las tetraciclinas

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Frecuente</i>	Irritación gastrointestinal (náusea, vómito, diarrea); inhibición del crecimiento óseo, y tinción y deformidad de los dientes en niños menores de ocho años de edad y en recién nacidos cuando se administra después del primer trimestre del embarazo; candidiasis mucocutáneas
<i>Ocasional</i>	Malabsorción intestinal; enterocolitis estafilocócica; enterocolitis pseudomembranosa; fotosensibilidad (fiebre, reacciones al sol), más frecuente con demeclociclina; balance nitrogenado negativo y aumento de azoemia con insuficiencia renal previa (rara vez con doxiciclina); daño hepático cuando se administran grandes dosis (mayores de 1 g diario) por vía intravenosa, en especial cuando se administra a mujeres embarazadas o en pacientes con enfermedad renal; tiempo de protrombina prolongado con el uso a largo plazo; reacciones vestibulares con minociclina; decoloración dentaria en adultos jóvenes con minociclina. ²⁶²
<i>Raro</i>	Reacciones alérgicas; erupciones fijas por fármacos; hipertensión intracraneana (seudotumor cerebral) en lactantes y extremadamente raro en adultos; síndrome de Fanconi después de la ingestión de tetraciclina caduca; cuadro parecido a la diabetes insípida con la demeclociclina

MACROLIDOS

Los macrólidos están compuestos de 14,15 o 16 átomos de carbono unidos en una molécula compleja, central y circular que está unida a varias cadenas laterales. La eritromicina, uno de sus miembros de 14 carbonos, está disponible en el mercado desde 1952, y por lo menos existen otros 10 macrólidos en el mercado de diferentes países, pero en los Estados Unidos la eritromicina fue el único macrólido disponible hasta que se autorizó la claritromicina en 1991 y la azitromicina en 1992. En la actualidad existen otros nuevos macrólidos que se evalúan en estudios clínicos.

Eritromicina

La eritromicina,¹⁵² el macrólido más antiguo y más utilizado, tiene un espectro de actividad que incluye a la mayor parte de las bacterias gram positivas: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* y difteroides. En los Estados Unidos la mayor parte de los estreptococos siguen siendo sensibles a la eritromicina, pero en Finlandia han surgido estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina desde 1988.¹⁵³ En los Estados Unidos, el uso extenso de la eritromicina en los hospitales ha originado la selección y predominio de cepas de *S. aureus* que son muy resistente a este medicamento. La

eritromicina también posee actividad contra *M. pneumoniae*, *C. trachomatis* y algunos bacilos gram negativos, incluyendo *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, *Flavobacterium* y *Bordetella pertussis*. *Neisseria* y *Treponema pallidum* también son sensibles a la eritromicina, así como algunas cepas de micobacterias atípicas.

La eritromicina se elimina en gran parte por la bilis y en un grado menor por la orina. No es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal. La eritromicina penetra en los líquidos pleural y peritoneal. En pacientes con inflamación meníngea relacionada con meningitis por neumococos, pueden alcanzarse concentraciones suficientes en el LCR con dosis intravenosas altas (4 g/día), pero éste no es el tratamiento de elección. Debido a que la eritromicina cruza la placenta, se utiliza en el tratamiento de la sífilis en las mujeres embarazadas alérgicas a la penicilina.

La eritromicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por *Legionella* y es excelente en la terapia de las infecciones por *Mycoplasma*; por lo tanto, es el agente preferido para tratar las llamadas neumonías atípicas en pacientes que no producen expectoración. La eritromicina también es el medicamento de elección para la gastroenteritis por *Campylobacter*. Es eficaz en el tratamiento de la difteria e infecciones por clamidia y en la quimiopprofilaxis de los portadores de tosferina. En pacientes que no toleran las penicilinas ni las cefalosporinas, la eritromicina es una alternativa eficaz para el tratamiento de la faringitis, bronquitis y neumonía por estreptococos; para infecciones de la piel y tejidos blandos y la sífilis. Otros usos de la eritromicina incluyen el granuloma inguinal y el chancroide (administrada con una sulfonamida), la profilaxis para la cirugía intestinal electiva (administrada con neomicina) y el acné (ya sea por vía oral o tópica).

La eritromicina se administra por vía oral en dosis de 0.25 a 0.5 g cuatro veces al día. Los niveles sanguíneos terapéuticos se obtienen con cualquiera de los preparados orales de eritromicina.¹⁵⁴ La intolerancia digestiva es el efecto colateral más frecuente, existen preparaciones con capa entérica, pero un estudio comparativo no pudo demostrar que en la clínica estas preparaciones disminuyan los efectos digestivos adversos.¹⁵⁵ Sin embargo, debido a que algunas veces ocurre hepatitis colestásica después de la administración de estolato, en los adultos se prefiere administrar la eritromicina base o estearato [ver tabla 12]. Las preparaciones intravenosas de eritromicina (sales de lactobionato o gluceptato, de 1 a 4 g diarios) se utilizan en el tratamiento de infecciones severas, pero el tratamiento prolongado es difícil por la frecuente aparición de tromboflebitis en el punto de infusión. Hasta el 16 por ciento de los pacientes que reciben eritromicina intravenosa en dosis de 4 g/día desarrollan tinnitus o pérdida de la audición que se resuelve al suspender el medicamento.¹⁵⁶ Hasta el 37 por ciento de los enfermos tratados con eritromicina intravenosa sufren náusea, en ocasiones con vómito, que es suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento. La administración previa de 0.1 mg de glicopirrolato por vía intravenosa seguida de la eritromicina en infusión durante una hora disminuye en forma significativa la toxicidad gastrointestinal de la eritromicina intravenosa.¹⁵⁷

Tabla 12 Reacciones adversas a los macrólidos

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Ocasional</i>	Irritación gastrointestinal (en particular, molestias epigástricas); estomatitis, hepatitis colestásica en adultos tratados con estolato de eritromicina, ototoxicidad reversible después de la administración IV de 4 g de eritromicina por día
<i>Raro</i>	Reacciones alérgicas con fiebre y exantema (algunas veces semejante al síndrome de Stevens-Johnson); colitis pseudomembranosa; aumento del efecto de warfarina, pancreatitis, hepatitis aguda, arritmias ventriculares (en especial cuando se administran con terfenadina, astemizol o cisaprida).

Se ha notificado un caso de falla hepática inducida por lactobionato de eritromicina intravenosa.¹⁵⁸ Con las dosis intramusculares que los pacientes pueden tolerar no se logran concentraciones terapéuticas del fármaco.

Clarithromicina

La claritromicina, que es un macrólido-14 semisintético, fue autorizado para su uso clínico en los Estados Unidos en 1991.^{159,160} El medicamento es ácido estable, se absorbe bien en el tubo digestivo y los alimentos no modifican su biodisponibilidad en forma significativa. Al igual que la eritromicina, la claritromicina logra una amplia penetración tisular; sin embargo, por su mayor vida media, debe ser administrada dos veces al día, en lugar de cuatro veces al día.¹⁶¹ Además, la claritromicina produce menos efectos colaterales gastrointestinales que la eritromicina.

La claritromicina es muy activa contra los organismos sensibles a la eritromicina, entre los que se incluyen estreptococos, neumococos, estafilococos, *Legionella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma* y *C. pneumoniae*. La claritromicina tiene también una actividad excelente contra *M. catarrhalis* y *H. influenzae*,¹⁶¹⁻¹⁶⁴ lo que la convierte en un agente muy atractivo para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores. La claritromicina ha sido útil para el tratamiento de sinusitis, faringitis, bronquitis y neumonías causadas por organismos sensibles.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Este medicamento tiene un papel importante en los esquemas múltiples que se usan para tratar las infecciones diseminadas por complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA. Este medicamento también ha demostrado ser eficaz en un pequeño número de pacientes con enfermedad de los Legionarios.¹⁶⁸ Debido a que tiene actividad in vitro contra otros patógenos, se está estudiando su uso para el monoterapiamiento de las infecciones gástricas por *Helicobacter pylori* y para las infecciones cutáneas diseminadas causadas por *M. chelonae*.¹⁶⁹ La dosis habitual en el adulto es de 250 a 500 mg administrada por vía oral dos veces al día.

Las dosis de 2,000 mg al día son mal toleradas.¹⁷⁰ La claritromicina es bastante más cara que la eritromicina.

Azitromicina

La azitromicina, un macrólido-15 que fue autorizado para su uso clínico en los Estados Unidos en 1992, es un agente que tiene actividad contra el mismo amplio rango de organismos que la claritromicina, y también es eficaz contra *C. trachomatis*, *Hemophilus ducreyi* y algunos anaerobios.¹⁷¹⁻¹⁷⁴

Al igual que otros macrólidos, la azitromicina es ácido estable y se absorbe bien en el tubo digestivo. Sin embargo, a diferencia de la claritromicina, su biodisponibilidad disminuye con la presencia de alimentos, por lo que debe ingerirse una hora antes o dos horas después de las comidas. La azitromicina se elimina rápidamente del suero, movilizándose hacia los compartimientos intersticial e intracelular.¹⁷⁵ Las concentraciones tisulares son muy prolongadas, con una vida media terminal promedio de 68 horas. Por lo tanto, puede esperarse que los niveles tisulares persistan dentro del rango terapéutico entre cuatro a siete días después de un periodo de tratamiento de cinco días. Estas características farmacocinéticas peculiares justifican el esquema actual de administración de azitromicina, una vez al día durante cinco días. Al igual que la claritromicina, la azitromicina parece ser bien tolerada y se asocia con menos efectos adversos gastrointestinales que la eritromicina.

La azitromicina ha sido eficaz en el tratamiento de las faringitis,¹⁷⁶ sinusitis,¹⁷⁷ bronquitis y neumonías,¹⁷⁸ e infecciones de la piel y tejidos blandos,¹⁷⁹ causadas por estreptococos. Además de estas indicaciones autorizadas por la *Food and Drug Administration* de los EUA, la azitromicina se ha empleado con éxito como tratamiento de una sola dosis para uretritis y cervicitis causadas por *C. trachomatis*.¹⁸⁰ Si la FDA autoriza su uso, la azitromicina podrá significar un gran adelanto, porque no existen es que mas terapéuticos de una sola dosis autorizados para este tipo de infecciones. Sin embargo, la mayor utilidad de la azitromicina parece que radicará en el tratamiento de las infecciones crónicas de difícil tratamiento, como la infección por complejo *M. avium* y *Toxoplasma gondii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{181,182}

La dosis habitual de azitromicina es de 500 mg el primer día y 250 mg los días 2 a 5. Este medicamento es bastante más caro que la eritromicina.

Diritromicina

La diritromicina es un nuevo antibiótico macrólico oral con un espectro antibacteriano semejante al de la eritromicina. Es eficaz contra *M. catarrhalis*, pero a diferencia de la claritromicina y la azitromicina, no es activo contra *H. influenzae*.¹⁸³ Debido a su larga vida media, la dosis habitual en el adulto es de 500 mg. La diritromicina no tiene otras ventajas sobre la eritromicina. Los medicamentos producen efectos adversos gastrointestinales similares y la diritromicina es bastante más cara.

CLINDAMICINA

La clindamicina posee actividad contra los siguientes patógenos: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo A y otros estreptococos (con excepción de los enterococos), especies de *Fusobacterium* y *Bacteroides* (incluyendo *B. fragilis*), peptococos y estreptococos anaerobios, *C. perfringens* y *C. tetani* (pero no otras cepas de clostridios).¹⁸⁴

Sólo cerca de un 10 por ciento de la clindamicina administrada se elimina activamente por la orina; el resto se transforma en metabolitos inactivos. En pacientes con insuficiencia renal severa, la vida media de la clindamicina sólo se prolonga un poco, y será necesario hacer modificaciones mínimas en la dosis. Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática grave, la dosis debe determinarse con cuidado, y los niveles séricos son útiles. La clindamicina no alcanza con facilidad el sistema nervioso central, incluso cuando existe una notable inflamación meníngea; por consiguiente, no debe emplearse para el tratamiento de la meningitis.

Debido a que la colitis pseudomembranosa grave puede complicar el tratamiento con clindamicina, este antibiótico sólo debe utilizarse para infecciones que no pueden resolverse satisfactoriamente con otros agentes. Está indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por anaerobios sensibles, en particular cuando se originan en el aparato gastrointestinal y genital femenino. La clindamicina también es muy eficaz en el tratamiento de la neumonía por aspiración y en el absceso pulmonar. Este antibiótico no debe usarse en el tratamiento de la faringitis; en pacientes alérgicos a la penicilina con faringitis estreptocócica, la eritromicina es la alternativa preferida. En el tratamiento del acné, la clindamicina debe emplearse sólo en forma tópica. También se ha utilizado para el tratamiento de infecciones por protozoarios, como toxoplasmosis y babesiosis.

Este antibiótico se administra por vía oral en una dosis promedio en el adulto de 600 a 1,200 mg; en infecciones más severas se pueden administrar 1,800 mg diarios. La dosis diaria de clindamicina IM es de 1.2 a 2.4 g, y por vía intravenosa desde 1.8 a 3.0 g. La clindamicina debe evitarse, o utilizarse con mucho cuidado, en pacientes con antecedentes de enfermedades intestinales, en especial con colitis [ver tabla 13]. Si ocurre diarrea importante en un paciente que está recibiendo clindamicina, debe suspenderse el antibiótico. Es más probable que la diarrea y la colitis aparezcan con la administración oral de clindamicina, pero también se pueden desarrollar con la aplicación parenteral.

Tabla 13 Reacciones adversas de la clindamicina

Frecuencia Reacciones adversas	Reacciones adversas
<i>Frecuencia</i>	Diarrea; reacciones de hipersensibilidad (exantemas maculopapulares)
<i>Ocasional</i>	Colitis pseudomembranosa; náusea y vómito
<i>Raro</i>	Neutropenia reversible

CLORANFENICOL

Aunque el cloranfenicol sigue siendo un antibiótico de amplio espectro de gran valor,¹⁸⁵ su uso ha disminuido al aumentar el número de medicamentos alternos menos tóxicos. Debido a la aparición ocasional de anemia aplásica [*ver antes*, Reacciones adversas a los agentes antimicrobianos], su uso clínico debe limitarse a ciertas infecciones graves en las que los antibióticos alternativos son menos eficaces: fiebre tifoidea, salmonelosis no tifoídica producida por cepas resistentes a la ampicilina, meningitis por *H. influenzae* resistente a la ampicilina, meningitis debidas a *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en pacientes alérgicos a la penicilina y a las cefalosporinas, e infecciones producidas por *B. fragilis*. Aún en estos usos tradicionales, el cloranfenicol debe evaluarse en comparación con otros antibióticos. Por ejemplo, las nuevas cefalosporinas y las fluoroquinolonas deben ser consideradas para el tratamiento de la salmonelosis; las cefalosporinas de segunda y tercera generación son eficaces contra las cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina; y las combinaciones de una penicilina y un inhibidor de la b-lactamasa, imipenem, meropenem, cefmetazol, cefoxitina, cefotetan, clindamicina o metronidazol, deben emplearse para tratar infecciones causadas por *B. fragilis*.

El cloranfenicol suele administrarse por vía oral o intravenosa; aunque la vía intramuscular se ha considerado poco segura, esta vía produce niveles séricos terapéuticos en niños.¹⁸⁶ La dosis oral promedio es de 30 a 50 mg/kg diarios. En niños con infecciones graves, la dosis inicial IV puede ser hasta de 100 mg/kg; en adultos con infecciones graves la dosis IV es de 2 a 4 g. El cloranfenicol se distribuye rápidamente en la mayoría de los tejidos, líquido cefalorraquídeo, líquido de ascitis y humor acuoso. El medicamento es liposoluble y alcanza niveles en el cerebro hasta nueve veces mayores a los del plasma. El cloranfenicol es inactivado en el hígado por conjugación con ácido glucorónico; los pacientes con cirrosis e ictericia severa pueden desarrollar aumento en los niveles en sangre.

En vista del riesgo de desarrollar anemia aplásica [*ver tabla 14*], deben seguirse las siguientes recomendaciones al utilizar el cloranfenicol:

1. Utilizarlo sólo en infecciones para las que está claramente indicado.
2. Evitar la administración repetida.
3. Realizar biometría hemática dos o tres veces a la semana.
4. Observar estrechamente al paciente para detectar evidencia de dolor faríngeo (granulocitopenia) o de otras infecciones agregadas.

Se ha sugerido que el cloranfenicol administrado por vía parenteral no se relaciona con aplasia de la médula ósea,¹⁸⁵ pero se requieren datos adicionales al respecto.

Tabla 14 Reacciones adversas al cloranfenicol	
Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Ocasional</i>	Leucopenia o anemia reversible (efecto tóxico sobre la médula ósea relacionado con la dosis); síndrome gris en recién nacidos; náusea, vómito, diarrea; glositis; candidiasis orofaríngea.
<i>Raro</i>	Anemia aplásica; exantemas; fiebre por medicamentos, enterocolitis; reacciones neurotóxicas (con el uso prolongado, confusión, cefalea, neuritis periférica o neuritis óptica)

VANCOMICINA

La vancomicina es un glucopéptido bactericida que altera la síntesis de la pared celular de las bacterias gram positivas; su espectro de acción no es muy amplio, e incluye estafilococos, estreptococos, neumococos, enterococos, clostridios, *Corynebacterium* y algunas otras bacterias gram positivas.^{187,188} La vancomicina posee acción bacteriostática mas no bactericida, contra algunas cepas de enterococos, *S. epidermidis* y corinebacterias.

La vancomicina se absorbe poco cuando se administra por vía oral. Esta vía se utiliza sólo para el tratamiento de la enterocolitis estafilocócica y enterocolitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos, en dosis de 125 a 250 mg cada seis horas. La vancomicina se administra por vía intravenosa, 0.5 g cada seis horas o 1 g cada 12 horas, en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas severas o para la endocarditis enterocócica o por estreptococos viridans en pacientes muy alérgicos a la penicilina.

Para evitar la hipotensión y las reacciones parecidas a la histamina debe administrarse lentamente en una hora. El tratamiento previo con antihistamínicos puede ayudar a evitar el síndrome llamado del hombre rojo,¹⁸⁹ en muy pocos casos puede ser necesaria la desensibilización.¹⁹⁰ La administración concomitante de un aminoglucósido es a menudo necesaria cuando se emplea la vancomicina para la endocarditis por enterococos. También es el medicamento de elección en el tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus* resistentes a la meticilina. La vancomicina es muy útil en el tratamiento de la endocarditis valvular protésica por *S. epidermidis*; en esta situación, el antibiótico se administra con frecuencia en combinación con gentamicina o rifampicina. La vancomicina también se utiliza para la profilaxis de la endocarditis en pacientes alérgicos a la penicilina con cardiopatía valvular que son sometidos a procedimientos dentales.

La vancomicina no atraviesa las meninges normales, pero entra en el LCR cuando las meninges están inflamadas; sin embargo, la experiencia con la vancomicina en el tratamiento de la meningitis es muy limitada. La mayor parte del medicamento se elimina a través de los riñones. En presencia de insuficiencia renal, el antibiótico se acumula en la circulación, por lo que debe disminuirse la dosis.¹⁹¹ La vida media sérica (seis horas) en adultos normales se prolonga hasta nueve días en pacientes anúricos. La determinación de los niveles séricos es una guía importante para la dosificación cuando el medicamento se administra en presencia de deterioro de la función renal; los niveles séricos máximos de 20 a 30 µg/ml se consideran ideales, no así los valores de 10 µg/ml o menores. Debido a sus efectos colaterales, la vancomicina debe evitarse, si es posible, en individuos con antecedente de disminución de la agudeza auditiva o insuficiencia renal [ver tabla 15]. Es necesario prestar especial atención a la ototoxicidad y nefrotoxicidad cuando la vancomicina se administra con un aminoglucósido.

Tabla 15 Reacciones adversas a la vancomicina	
Frecuencia	Reacciones adversas
Ocasional	Tromboflebitis; calosfríos y fiebre; ototoxicidad (principalmente pérdida de la audición en el tratamiento prolongado con grandes dosis, sobre todo en pacientes con deterioro de la función renal y en ancianos); náuseas, nefrotoxicidad (por lo general leve y reversible); urticaria y otros exantemas; hipotensión que puede acompañarse de parestesias, prurito y erupciones en la parte superior del cuerpo (después de la administración rápida por vía intravenosa)
Raro	Neutropenia, trombocitopenia

El espectro antimicrobiano de la polimixina B y del colistimetato (polimixina E) cubre la mayoría de los bacilos gram negativos aeróbicos comunes. Sin embargo, debido a que las polimixinas no alcanzan fácilmente los tejidos corporales y compartimientos líquidos (v.gr., aparato respiratorio, LCR) y porque poseen efectos colaterales tóxicos, se utilizan medicamentos alternativos. Algunas veces la polimixina B se administra por vía tópica en gotas óticas y oftálmicas.

ESPECTINOMICINA

Aunque la espectinomicina posee actividad in vitro contra diversas bacterias gram negativas, es menos eficaz que muchos otros medicamentos utilizados en la práctica clínica actual. Su única aplicación clínica es el tratamiento de la gonorrea. Constituye una alternativa a la penicilina en el tratamiento de la gonorrea uretral y anogenital en pacientes alérgicos a la penicilina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. La espectinomicina no es eficaz en el tratamiento de la faringitis gonocócica, pero puede ser útil como fármaco alternativo para la enfermedad inflamatoria pélvica o el síndrome bacteremia-dermatitis-artritis. La dosis de espectinomicina usada en el tratamiento de la uretritis, cervicitis y proctitis agudas por gonococos es de una inyección intramuscular única de 2 g; para el síndrome artritis-dermatitis la dosis es de 2 g por vía intramuscular dos veces al día durante tres días. Los efectos colaterales son escasos: dolor en el punto de inyección, calosfríos y fiebre, urticaria y mareos.

SULFONAMIDAS

Aunque ya no tienen el papel clínico de antaño, las sulfonamidas todavía son antimicrobianos importantes. Debido a su eficacia y bajo precio, las sulfonamidas individuales se usan sobre todo en el tratamiento de infecciones no complicadas del aparato urinario producidas por *E. coli*. Las sulfonamidas también son el tratamiento de elección para las infecciones por *Nocardia*. La aparición de cepas de *H. influenzae* resistentes a la ampicilina ha dado lugar a que vuelvan a emplearse las sulfonamidas (en combinación con eritromicina o trimetoprim) para el tratamiento de la otitis media en niños.

Las sulfonamidas de acción corta incluyen el sulfisoxazol, sulfadiazina y trisulfapirimidina. Por lo general, el sulfisoxazol ha sustituido a las preparaciones menos solubles en la práctica clínica, y puede considerarse la principal sulfonamida para uso sistémico. La dosis oral de sulfisoxazol en adultos consiste en una dosis inicial de 2 a 4 g seguido por 0.5 a 1.0 g cada cuatro a seis horas. La dosis diaria por vía intravenosa es de 100 mg/kg (en dosis igual es divididas cada seis horas). En pacientes con infecciones graves (v.gr., nocardiosis), deben determinarse los niveles sanguíneos de las sulfonamidas [ver tabla 6] para garantizar una terapia adecuada. La rápida excreción del sulfisoxazol puede requerir la administración de dosis mayores en intervalos más cortos que las recomendadas anteriormente. Debido a la alta solubilidad del medicamento, sólo en raras ocasiones ocurren cristaluria y hematuria [ver tabla 16]; de cualquier forma, es necesario mantener una buena ingesta de líquidos.

Tabla 16 Reacciones adversas de las sulfonamidas

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Frecuente</i>	Reacciones de hipersensibilidad (exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad, fiebre por medicamentos, respuesta tipo enfermedad del suero); náusea y vómito
<i>Ocasional</i>	Cristaluria (con sulfadiazina y sulfonamidas de solubilidad similar, pero el riesgo es mínimo con sulfisoxazol); anemia hemolítica; agranulocitosis (normalmente reversible); kernícterus en el recién nacido si se administra a la madre al término del embarazo o durante el periodo de lactancia
<i>Raro</i>	Hepatitis (tóxica o por hipersensibilidad); anemia aplástica; necrosis tubular; angéitis necrosante; posible reactivación del lupus eritematoso diseminado; pancreatitis; meningitis aséptica

La sulfonamida de acción intermedia actualmente en uso es el sulfametoxazol, que se elimina con mayor lentitud que el sulfisoxazol y necesita una administración menos frecuente. Por desgracia, la cristaluria es más frecuente con este medicamento que con el sulfisoxazol. Para infecciones leves en adultos, el sulfametoxazol se administra en una dosis inicial de 2.0 g por vía oral, seguida de 1.0 g cada doce horas.

Las sulfonamidas tópicas siguen siendo utilizadas en algunas situaciones. Las gotas oftálmicas de sulfacetamida se usan algunas veces en el tratamiento de infecciones oculares superficiales. La crema de sulfadiazina de plata se aplica sobre las superficies quemadas con el objeto de suprimir el crecimiento bacteriano y evitar la infección invasiva subsecuente. Es probable que tanto el ión plata como los componentes de la sulfadiazina del compuesto contribuyan a la actividad antibacteriana.

TRIMETOPRIM

El trimetoprim es un análogo de la pirimidina que, al igual que las sulfonamidas, bloquea la síntesis del ácido fólico bacteriano. El trimetoprim se absorbe bien en el aparato gastrointestinal y se distribuye ampliamente en los tejidos (incluyen dolaprostata); la mayor parte del medicamento se elimina sin cambios en la orina. Su espectro antimicrobiano abarca muchos bacilos gram negativos aerobios; *P. aeruginosa* es resistente. El trimetoprim es bien tolerado, los efectos colaterales incluyen erupción cutánea (con menor frecuencia que las sulfonamidas) y cambios megaloblásticos en la médula (rara vez). El agente es teratogénico en las ratas, por lo que no debe administrarse a las mujeres embarazadas. Este medicamento inhibe la excreción renal de potasio¹⁹³ y se ha observado hipercalcemia reversible en pacientes con SIDA que reciben dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol.¹⁹⁴

En la actualidad, el trimetoprim está aprobado sólo para el tratamiento inicial de infecciones no complicadas del aparato urinario; la dosis oral es de 100 mg dos veces al día. Debido a su uso diseminado como agente único en muchas partes del mundo, comienza a aparecer resistencia bacteriana.¹⁹⁵ Si la resistencia comienza a ser mayor, la utilidad del trimetoprim-sulfametoxazol, un antibiótico muy valioso, podría disminuir. Por lo tanto resulta prudente reservar el trimetoprim para situaciones en que otros agentes, como las sulfonamidas, ampicilina, amoxicilina o tetraciclina, no son eficaces.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

La introducción de la combinación trimetoprim sulfametoxazol amplió la lista de situaciones clínicas en las cuales las sulfonamidas parecen ser de valor: prevención de la bacteriuria recurrente e infecciones del aparato urinario, prostatitis, otitis media aguda, sinusitis o bronquitis por cepas susceptibles de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, infecciones generalizadas producidas por *Salmonella* resistente a la ampicilina y cloranfenicol, y shigelosis. El trimetoprim-sulfametoxazol puede usarse para prevenir o tratar la diarrea del viajero.¹⁹⁶ Puede usarse en forma profiláctica para prevenir la infección temprana en pacientes con mieloma múltiple¹⁹⁷ y para prevenir la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis.¹⁹⁸ También puede ser útil en el tratamiento de infecciones producidas por gram negativos resistentes a otros antimicrobianos; se puede administrar por vía intravenosa para tratar infecciones graves,¹⁹⁹ incluyendo la meningitis,²⁰⁰ cuando otros fármacos no son eficaces. Es el tratamiento de elección para la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la nocardiosis.

La combinación sinergista trimetoprim-sulfametoxazol se encuentra disponible actualmente en presentaciones para administración oral e intravenosa, en una relación 1:5 (80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol, o 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol). El sulfametoxazol fue la sulfonamida seleccionada en la mezcla, debido a que su vida media (diez horas) es muy parecida a la del trimetoprim. Ambos compuestos se eliminan sobre todo por los riñones. La dosis de trimetoprim sulfametoxazol para el tratamiento de las infecciones del aparato urinario en adultos es de dos tabletas (o una tableta con doble potencia) cada doce horas; una dosis similar es eficaz para el tratamiento de la otitis. Para infecciones sistémicas graves, la dosis intravenosa es de 8 a 10 mg/kg (en base al componente trimetoprim) administrada en dos a cuatro dosis iguales cada seis a 12 horas. Para la neumonía por *Pneumocystis*, la dosis es de 20 mg/kg (en base al componente trimetoprim), dividida en dosis iguales cada seis horas. Es necesaria la disminución de la dosis si existe deterioro de la función renal.

Las reacciones adversas de la combinación son similares a las causadas por las sulfonamidas solas; la anemia megaloblástica es rara. Sin embargo, los pacientes con SIDA tienen una incidencia muy alta de reacciones adversas a la combinación trimetoprim-sulfametoxazol.²⁰¹ Es posible la desensibilización.

METRONIDAZOL

El metronidazol fue aprobado en 1959 para utilizarse como agente antiparasitario contra *Trichomonas vaginalis*; más tarde el medicamento demostró su eficacia contra los parásitos *Entamoeba histolytica* y

Giardia lamblia. En 1981 la FDA aprobó una preparación intravenosa de metronidazol para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias anaeróbicas.²⁰² La administración oral de metronidazol constituye un tratamiento excelente en la colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile*. El metronidazol también es útil como parte de los esquemas de profilaxis preoperatoria en la cirugía colorrectal electiva. En la actualidad, se está estudiando su uso en la vaginitis inespecífica, relacionada con la *Gardnerella vaginalis*.

El metronidazol parece actuar alterando el ADN bacteriano e inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos.²⁰³ El medicamento es bactericida contra casi todos los bacilos gram negativos anaerobios, incluyendo *B. fragilis*, y contra la mayoría de las especies de *Clostridium*. Aunque la mayoría de los estreptococos anaerobios suelen ser sensibles al mismo, los estreptococos microaerófilos, así como las especies de *Propionibacterium* y *Actinomyces*, a menudo son resistentes.²⁰⁴ El metronidazol ha resuelto diversas infecciones debidas a anaerobios: infecciones del sistema nervioso central, infecciones óseas y articulares, sepsis pélvica y abdominal y endocarditis. Se han comunicado fracasos terapéuticos en el tratamiento de infecciones pleuropulmonares.

Los efectos colaterales del metronidazol incluyen sequedad de la boca (asociada con un sabor metálico) y náusea. Si los pacientes que están tomando metronidazol ingieren alcohol, pueden tener una reacción similar a la producida cuando se bebe alcohol después de la ingestión de disulfiram. Son poco comunes los síntomas neurológicos, incluyendo neuropatía periférica y reacciones encefalopáticas, y neutropenia. Se ha informado la ocurrencia de pancreatitis.²⁰⁵ El metronidazol tiene actividad mutagénica para las bacterias y carcinogénica para las ratas y ratones.²⁰⁶ La carcinogenicidad en humanos no se ha demostrado pero continúa siendo una preocupación.

Cuando el metronidazol se administra por vía oral, se absorbe bien y se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, incluyendo el sistema nervioso central. Para las infecciones graves por anaerobios, el medicamento se administra por vía intravenosa; se administra una dosis inicial de 15 mg/kg, seguida por 7.5 mg/kg cada seis horas hasta que el paciente se encuentra lo suficientemente bien como para tomar una dosis oral de 7.5 mg/kg cada seis horas. No es necesario disminuir la dosis en pacientes con azoemia, pero debe reducirse en individuos que tienen insuficiencia hepática.

Debido a su acción bactericida y excelente penetración tisular, el metronidazol intravenoso puede ser el tratamiento de elección para la endocarditis e infecciones del sistema nervioso central producidas por *B. fragilis*, infecciones poco comunes. Para las infecciones por anaerobios de abdomen y pelvis, el metronidazol es excelente, pero hay otros fármacos alternativos.

QUINOLONAS

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos importante y que se expande rápidamente. La primera quinolona utilizada en la clínica fue el ácido nalidíxico, introducido en los Estados Unidos en 1963. Los bajos niveles séricos limitaron su uso a las infecciones urinarias, y el rápido desarrollo de resistencia

relegó al ácido nalidíxico a un papel menor; la cinoxacina, ácido orgánico sintético estrechamente relacionado, no representó una mejora sustancial. Sin embargo, la adición de un grupo flúor y un sustituyente piperazina ha mejorado en gran parte el espectro antibacteriano de las quinolonas; la adición del grupo metilo al anillo piperazina parece reforzar la biodisponibilidad de estos compuestos.²⁰⁷ La norfloxacin fue la primera (y la ciprofloxacina, la segunda) de las nuevas quinolonas que fueron autorizadas para uso clínico en los Estados Unidos, en la actualidad existen además la ofloxacina y la lomefloxacina. En la actualidad se están estudiando muchas otras fluoroquinolonas. Las quinolonas son compuestos bactericidas que actúan al inhibir la ADN-girasa, enzima bacteriana responsable del mantenimiento de la estructura helicoidal del ADN. Las quinolonas destruyen con rapidez a las bacterias, al parecer mediante la inhibición de la síntesis del ADN y tal vez por mecanismos que implican la división del ADN cromosomal bacteriano. La resistencia bacteriana a las quinolonas depende del cambio en su ADN-girasa; en el caso del ácido nalidíxico esta sencilla mutación ocurre con una frecuencia de 10^{-7} , pero la resistencia a las nuevas fluoroquinolonas ocurre con mucha menor frecuencia (cerca de 10^{-11}). Las cepas bacterianas que son resistentes a una fluoroquinolona tienden a tener resistencia cruzada con los compuestos relacionados; sin embargo, debido a que la resistencia es mediada por cromosomas en lugar de plásmidos, no se ha identificado transferencia de resistencia a las quinolonas.

Las quinolonas son antimicrobianos de amplio espectro. Son muy sensibles la mayor parte de los bacilos gram negativos entéricos, incluyendo *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*; los patógenos gastrointestinales comunes, como *Salmonella*, *Shigella*, y *Campylobacter*, también son sensibles. Otros microorganismos gram negativos que son destruidos por bajas concentraciones de fluoroquinolonas son *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *P. multocida*, *B. catarrhalis* y *Y. enterocolitica*. Microorganismos algo menos sensibles son *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, y estafilococos (*S. aureus* y *S. epidermidis*) y estreptococos (neumococos y enterococos). Muchos neumococos y otros estreptococos son resistentes a la lomefloxacina. Incluso patógenos intracelulares exigentes pueden ser inhibidos por ciertas quinolonas; en esta categoría se encuentran *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Listeria*, *Legionella* y *M. tuberculosis*. La actividad contra bacterias anaeróbicas es variable y suele ser imprecisa: *C. difficile* es resistente. Las bacterias aeróbicas resistentes incluyen *P. cepacia* y *P. maltophilia*.

Las fluoroquinolonas se absorben con rapidez en el aparato digestivo.²⁰⁸ Por lo general, la penetración en tejidos y líquidos corporales es excelente; se alcanzan concentraciones terapéuticas con rapidez en bilis, orina, saliva y esputo, hueso y músculo. Se logran concentraciones excelentes de estos medicamentos en la próstata y los niveles en las heces son muy elevados. Al parecer las fluoroquinolonas penetran en el LCR en presencia de inflamación meníngea.

Aunque la unión a proteínas séricas es escasa, las fluoroquinolonas tienen vidas medias en suero prolongadas, que varían entre tres a cuatro horas para la norfloxacin y ciprofloxacina, cinco horas para la ofloxacina y ocho para la lomefloxacina. La principal vía de eliminación es el riñón, por filtración glomerular y secreción tubular. La dosis de quinolonas debe reducirse en presencia de insuficiencia renal moderada. Las fluoroquinolonas parecen ser muy bien toleradas [ver tabla 17], con pocos efectos colaterales gastrointestinales (náusea, vómito y anorexia) y del SNC (mareo, inestabilidad, somnolencia o

insomnio), que ocurren en menos del 10 por ciento de los pacientes tratados. Se ha informado cristaluria despues del uso de dosis muy grandes y se ha observado toxicidad para el cartilago en algunos estudios en animales.²⁰⁸ Debido a que las quinolonas han producido artropatía en animales jóvenes, estos medicamentos deben evitarse en niños y en mujeres que se encuentran embarazadas o lactando.

Tabla 17 Reacciones adversas de las quinolonas	
Frecuencia	Reacciones adversas
Ocasional	Gastrointestinales: náusea y vómito; anorexia, diarrea Sistema nervioso central: inquietud, temblor, cefalea, letargo, inestabilidad o mareos Exantema Candidiasis de mucosas Artropatía (observada en estudios en animales jóvenes)
Raro	Cristaluria, hematuria, alteración de la función renal, cistitis intersticial alérgica Colitis pseudomembranosa Pruebas anormales de la función hepática Eosinofilia, neutropenia Posibles crisis convulsivas y reacciones anafilactoides Posible meningitis eosinofílica Posible delirio

Las fluoroquinolonas han resultado de utilidad clínica en diversas infecciones, incluyendo infecciones genitourinarias, gastrointestinales, infecciones respiratorias, de tejidos blandos y óseas. Las fluoroquinolonas son eficaces para prevenir bacteremias por gram negativos cuando se administran en forma profiláctica a pacientes neutropénicos, pero no reducen las bacteremias por gram negativos, los episodios febriles o la mortalidad relacionada con infecciones.²⁰⁹ La adición de un segundo agente como vancomicina o rifampicina²¹⁰ reduce las bacteremias por gram positivos sin afectar los episodios febriles o la mortalidad relacionada a la infección.

Las fluoroquinolonas, administradas en varios esquemas que varían de una dosis hasta cinco días de tratamiento, son eficaces para prevenir y tratar la diarrea del viajero y la shigelosis.²¹¹ Han sido muy eficaces en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Sin embargo, la prolongación del estado de portador limita su uso en la enteritis por Salmonella no tifoídica, y el desarrollo de resistencia también es una limitante en la enteritis por Campylobacter. Las fluoroquinolonas pueden ser útiles en el tratamiento empírico de varias gastroenteritis severas adquiridas en la comunidad,²¹² en especial si el tratamiento se inicia pronto.²¹³

Norfloxacin

El espectro de acción y las propiedades farmacológicas de la norfloxacin son los característicos de las fluoroquinolonas.²¹⁴ Se han obtenido resultados excelentes con norfloxacin en el tratamiento de infecciones urinarias, con tasas de curación de cerca del 95 por ciento. En un estudio, por ejemplo, la norfloxacin fue tan eficaz como trimetoprim-sulfametoxazol y se presentaron menos reacciones adversas.²¹⁵ Una sola dosis de 800 mg de norfloxacin es eficaz para las cistitis no complicadas causadas por *E. coli* en mujeres, pero se requieren tres días de tratamiento con 400 mg dos veces al día para lograr porcentajes semejantes de curación en los casos de cistitis causada por *S. saprophyticus*.²¹⁶ Aunque pueden utilizarse antibióticos mucho más baratos en las infecciones urinarias no complicadas, la norfloxacin es de especial utilidad en las infecciones urinarias producidas por microorganismos resistentes.

Aunque en la actualidad la norfloxacin está aprobada por la FDA sólo para el tratamiento de infecciones urinarias, se ha observado que es útil en el tratamiento de la gonorrea. Debido a su excelente penetración, también debe ser eficaz para la prostatitis. Se ha usado con éxito en el tratamiento de infecciones entéricas producidas por *Shigella* y *E. coli* enterotoxigénica; también ha resultado útil en el tratamiento de la gastroenteritis aguda por *Salmonella* y en la erradicación del estado de portador tifoídico, aunque puede prolongar el estado de portador en pacientes con enteritis por *Salmonella* no tifoídica.²¹⁷ La dosis habitual de norfloxacin es de 400 mg dos veces al día. Debido a que los alimentos puede retrasar su absorción oral, la norfloxacin debe administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas; debe evitarse el uso concomitante de antiácidos. La ingestión alta de líquidos puede ayudar a prevenir la cristaluria. La dosis debe reducirse a 400 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min. La norfloxacin no se recomienda en niños ni en mujeres embarazadas ni que están lactando.

Ciprofloxacin

El espectro antibacteriano de la ciprofloxacin es casi idéntico al de la norfloxacin. Al igual que esta última, la ciprofloxacin²¹⁸⁻²²⁰ ha sido muy útil para el tratamiento de infecciones urinarias y genitales, incluyendo prostatitis, y para infecciones del aparato digestivo. Las principales ventajas de la ciprofloxacin son su mayor concentración sérica y su disponibilidad en una preparación intravenosa. Debido a los niveles sanguíneos elevados y la buena penetración tisular, la ciprofloxacin se ha utilizado con éxito en el tratamiento de diversas infecciones sistémicas, como infecciones respiratorias superiores e inferiores, cutáneas, de tejidos blandos y de huesos y articulaciones. Se ha informado de resultados favorables en ciertas infecciones que son difíciles de tratar, como las infecciones pulmonares por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística,²²¹ estado de portador meningocócico²²² e infecciones de extremidades inferiores en pacientes con insuficiencia vascular.²²³ La mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* y cerca de una tercera parte de las cepas de *M. avium-intracellulare* son sensibles a la ciprofloxacin, que es bien tolerada en el tratamiento antituberculoso por tiempo prolongado.²¹³

También está en etapa experimental el uso de la ciprofloxacina oral para tratar osteomielitis agudas y crónicas,²²⁴⁻²²⁵ y el uso a largo plazo para suprimir infecciones crónicas incurables seleccionadas.²²⁶ La ciprofloxacina ha resultado menos eficaz en el tratamiento de algunas infecciones estafilocócicas.^{219,227} El estado de portador de *S. aureus* resistente a la meticilina no ha respondido a la ciprofloxacina sola, pero los estudios preliminares que utilizan ciprofloxacina y rifampicina parecen prometedores.²²⁸

La dosis oral habitual de ciprofloxacina es de 250 mg dos veces al día en infecciones urinarias no complicadas. Dosis tan bajas como 100 mg dos veces al día pueden tratar con éxito la cistitis no complicada en mujeres,²²⁹ y se ha usado una dosis de solo 100 mg por la noche para prevenir infecciones urinarias en pacientes con vejiga neurogénica.²³⁰ Para infecciones más serias la dosis debe aumentarse a 500 o 750 mg cada doce horas. Los antiácidos disminuyen la absorción de la ciprofloxacina, que de preferencia debe ser administrada una hora antes o dos horas después de los alimentos. La dosis intravenosa habitual es de 400 mg cada 12 horas, infundida en 60 minutos; las concentraciones sanguíneas después de una dosis intravenosa de 400 mg son semejantes a las alcanzadas por medio de una dosis oral de 500 mg, que es considerablemente menos cara.²³¹ La dosis debe reducirse en presencia de insuficiencia renal moderada a severa. La ciprofloxacina no se recomienda en niños o mujeres embarazadas o que lactan. También existe una preparación oftálmica.

Las reacciones adversas de ciprofloxacina son raras y semejantes a las de otras fluoroquinolonas. Debido a su baja toxicidad, espectro muy amplio y buena penetración tisular, la ciprofloxacina parece muy prometedora en muchas infecciones sistémicas. Sin embargo, al aumentar el uso de este medicamento, han comenzado a surgir cepas de *S. aureus*, gonococos y bacilos gram negativos²³² resistentes a ciprofloxacina. Es por ello que deben compararse con cuidado las ventajas de la ciprofloxacina con los beneficios de antibióticos más conocidos, muchos de los cuales son menos costosos.

Ofloxacin

La ofloxacin es una fluoroquinolona tricíclica que comparte muchas semejanzas con la ciprofloxacina. Los dos agentes tienen un espectro de actividad antimicrobiana parecido; sin embargo, la ciprofloxacina es más activa contra *P. aeruginosa*,²³³ mientras que la ofloxacin es más eficaz contra clamidias.²³⁴ La ofloxacin se absorbe con facilidad en el aparato digestivo, alcanzándose concentraciones séricas máximas en dos horas, y su vida media es de alrededor de cinco horas. Se distribuye en forma amplia en los tejidos y líquidos corporales, pero los datos respecto a su penetración en el LCR son escasos. En vista de que la ofloxacin se excreta en la orina, sus dosis deben reducirse en los pacientes con disfunción renal severa a moderada. Los efectos colaterales de este antibiótico son semejantes a los de las otras fluoroquinolonas.

La ofloxacin ha sido empleada con éxito para tratar infecciones de las vías urinarias, de las vías respiratorias inferiores, y de la piel y tejidos blandos.²³⁵ También es eficaz para la prostatitis y las infecciones genitales causadas por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.²³⁶ Tres días de tratamiento con ofloxacin son suficientes para la diarrea del viajero²³⁷ y para la fiebre tifoidea no complicada.²³⁸ La dosis

habitual por vía oral en adultos con función renal normal es de 200 mg cada 12 horas para las infecciones de las vías urinarias, 300 mg cada 12 horas para la prostatitis e infecciones genitales, y 400 mg cada 12 horas para las infecciones de la piel, tejidos blandos y vías respiratorias inferiores. Se ha autorizado un esquema de una dosis única de 400 mg para el tratamiento de la gonorrea no complicada.

La ofloxacina puede administrarse por vía intravenosa en las mismas dosis. Debido a que las concentraciones séricas no son mayores después de la administración intravenosa que después de la administración oral, la ofloxacina intravenosa debe reservarse para los pacientes que no pueden absorber o tolerar la toma oral.

Lomefloxacin

La lomefloxacin es una difluoroquinolona que es semejante a otras fluoroquinolonas en muchos aspectos importantes.²³⁹ Entre las ventajas potenciales de la lomefloxacin se incluyen su vida media más larga, que permite su administración una vez al día,²⁴⁰ y la ausencia de influencia sobre la farmacocinética de las xantinas.²⁴¹ Una desventaja de la lomefloxacin es su menor actividad contra neumococos y otros estreptococos, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.²⁴² La FDA autorizó en 1992 el uso de lomefloxacin para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias y de la bronquitis causada por *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. La dosis habitual es de 400 mg una vez al día y, al igual que otras fluoroquinolonas, debe disminuirse en los pacientes con disfunción renal, y no debe administrarse a pacientes embarazadas o individuos menores de 18 años. La fototoxicidad ha sido un problema, todos los pacientes que reciben lomefloxacin deben evitar la exposición directa o indirecta a la luz solar hasta que hayan pasado varios días de suspendido el medicamento.

Otras quinolonas

Aunque la experiencia es limitada, al parecer la amifloxacin, la enoxacin y la pefloxacin son nuevas fluoroquinolonas eficaces; se encuentran en desarrollo estudios clínicos con estos medicamentos.

NITROFURANTOINA

La nitrofurantoína es absorbida con facilidad por el aparato gastrointestinal y excretada con rapidez. No se obtienen niveles antibacterianos en la sangre; la utilidad terapéutica resulta de las altas concentraciones urinarias alcanzadas. El medicamento debe emplearse sólo en el tratamiento de infecciones leves del aparato urinario no complicadas. El espectro de actividad antibacteriana incluye a *E. coli*, enterococos y algunas cepas de *Klebsiella* y *Enterobacter*. En cambio *Proteus* y *Pseudomonas* suelen ser resistentes. No se ha observado resistencia a la nitrofurantoína mediada por factor R. La nitrofurantoína se administra en dosis de 50 a 100 mg cuatro veces al día por vía oral. No debe utilizarse cuando existe deterioro importante de la función renal. El fármaco puede producir diversos efectos adversos [ver tabla 18],^{243,244} la náusea y el vómito son frecuentes, pero puede disminuirse su incidencia

empleando la preparación macrocristalina y tomando el medicamento con los alimentos.

Tabla 18 Reacciones adversas a la nitrofurantoína	
Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuente	Iritación gastrointestinal (sobre todo gastritis, con menos frecuencia diarrea
Ocasional	Reacciones de hipersensibilidad pulmonar (agudas, con calosfrío, fiebre, disnea, infiltrados pulmonares, derrame pleural y eosinofilia; proceso subagudo y crónico con disnea y fibrosis difusa en pacientes que han recibido tratamiento prolongado); exantemas, fiebres por medicamentos; anemia hemolítica (relacionada con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria); neuropatía periférica.
Raro	Ictericia colestásica; hepatitis crónica activa; parotiditis

Quimioprofilaxis antimicrobiana

El término quimioprofilaxis antimicrobiana se refiere al uso de antibióticos para prevenir infecciones, antes o muy poco después de la introducción de microorganismos patógenos; por ejemplo, después de que ha ocurrido una fractura expuesta, pero antes de la aparición de infección clínica. La quimioprofilaxis es más eficaz cuando un medicamento específico se selecciona por su actividad contra un microorganismo particular. Cuando la profilaxis se dirige a la prevención de todos los microorganismos capaces de iniciar una infección, lo más probable es que fracase, dando lugar tan sólo a la selección de un microorganismo más resistente al medicamento como causa de cualquier infección subsecuente. Así, la profilaxis es ineficaz en la prevención de infecciones micóticas o bacterianas complicadas en pacientes con infecciones respiratorias virales, en individuos comatosos o con insuficiencia cardíaca congestiva, y en pacientes que necesitan usar sondas urinarias por tiempo prolongado. La mayor parte de las aplicaciones actuales de la quimioprofilaxis corresponden a una de estas tres categorías generales: prevención de infecciones después de la exposición a un patógeno específico, prevención de tipos específicos de infecciones en individuos muy sensibles, y prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias. En muchos casos el uso profiláctico de los antimicrobianos se practica sin contar con datos convincentes que apoyen la eficacia de este método.²⁴⁵

PREVENCION DE INFECCIONES DESPUES DE LA EXPOSICION A UN PATOGENO ESPECIFICO

Infección estreptocócica del grupo A Los pacientes con antecedente de fiebre reumática o signos de cardiopatía reumática recibirán penicilina para prevenir la reactivación del proceso reumático que

podría seguir a cualquier reinfección con estreptococos del grupo A.²⁴⁶ La profilaxis con penicilina también está indicada para proteger a personas normales de las secuelas durante una epidemia estreptocócica en un grupo cerrado. La penicilina G benzatínica, en dosis de 1.2 millones de unidades por vía intramuscular cada tres o cuatro semanas, es la profilaxis más segura.

También se utiliza penicilina V por vía oral, en dosis de 250 mg dos veces al día. Esta profilaxis debe continuarse cuando menos durante cinco años después de un episodio de fiebre reumática. Una sulfonamida oral, en dosis de 1 g/día, es una alternativa en el paciente alérgico a la penicilina.

Infecciones neumocócicas En vista de que los niños pequeños con anemia de células falciformes son muy vulnerables a las infecciones por neumococos, la profilaxis con penicilina se ha convertido en parte del tratamiento médico habitual en este grupo de pacientes.²⁴⁷

Infecciones meningocócicas La rifampicina, administrada en cuatro dosis de 600 mg por vía oral cada doce horas, es la profilaxis preferida. La profilaxis está indicada sólo para los contactos cercanos de un paciente con infección meningocócica,²⁴⁸

Infecciones por *H. influenzae* La rifampicina puede eliminar el estado de portador nasofaríngeo de *H. influenzae* y puede disminuir el riesgo de infección en contactos cercanos de pacientes con infecciones graves por este organismo. Se recomienda una dosis de 20 mg/kg una vez al día (sin exceder de 600 mg) durante cuatro días.²⁴⁹

Infecciones por gonococos Los individuos con exposición reciente comprobada a la gonorrea deben recibir el mismo tratamiento utilizado para la enfermedad establecida [ver tabla 5]. La solución oftálmica de nitrato de plata (al 1 por ciento) todavía se recomienda para la prevención de la oftalmía gonocócica en el recién nacido.

Sífilis El tratamiento epidemiológico de los contactos recientes de personas con sífilis probable o demostrada utiliza el mismo programa terapéutico de la sífilis primaria, a base de penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades por vía intramuscular, en dosis única.

Tuberculosis Debe considerarse la profilaxis con isoniacida para los individuos que se vuelven positivos a la tuberculina y para ciertos reactivos a la tuberculina.

Enfermedades diarreicas producidas por *E. coli* y *Shigella* enterotoxigénicas La mejor manera de prevenir la diarrea del viajero, debida a cepas enterotoxigénicas de *E. coli*, se efectúa observando los principios higiénicos de manipulación de los alimentos. La profilaxis antimicrobiana con doxiciclina, 100 mg/día por vía oral, ha resultado satisfactoria en la prevención de la diarrea del viajero. Su eficacia terapéutica parece radicar en su transporte a través de la mucosa del intestino delgado hacia la luz intestinal y de la sensibilidad actual de la mayoría de las cepas enterotoxigénicas de *E. coli*. La doxiciclina no debe usarse ampliamente ni de manera rutinaria para impedir la aparición de resistencia a

los antibióticos; su uso debe ser individualizado. El trimetoprim-sulfametaxazol, o el trimetoprim solo, también puede usarse para prevenir (o tratar) la diarrea del viajero.¹⁹⁶ Debido al aumento de la prevalencia en la resistencia a la combinación de tetraciclinas y sulfonamidas y a la ampicilina entre los microorganismos *Shigella*, estos medicamentos no tienen actualmente valor en la profilaxis de la shigelosis en las áreas endémicas. El trimetoprim-sulfametoxazol puede emplearse para este propósito, pero su uso también debe ser individualizado. El uso generalizado de esta combinación causará a la selección de cepas resistentes; este medicamento debe mantenerse disponible por su indicación específica en el tratamiento de infecciones debidas a cepas de *Salmonella* y *Shigella* que son resistentes al cloranfenicol y ampicilina.

Peste neumónica Los contactos respiratorios, incluyendo el personal médico, de pacientes con peste neumónica están en riesgo de desarrollar esta forma frecuente-mente mortal de la enfermedad. Los contactos deben recibir tetraciclina en dosis de 0.5 g diariamente por vía oral, comenzando desde el primer día de la exposición y continuando durante cinco días.

PROFILAXIS PARA INDIVIDUOS CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR INFECCIONES ESPECIFICAS

Endocarditis bacteriana en pacientes con cardiopatía valvular o prótesis valvulares Los pacientes con válvulas cardíacas anormales están en riesgo de desarrollar endocarditis. Las recomendaciones para la profilaxis con antibióticos en estos pacientes se consideran en la Sección 16, Subsección XVII.

Infección recurrente del aparato urinario La profilaxis antimicrobiana prolongada puede usarse de manera satisfactoria en ciertas mujeres que sufren infecciones recurrentes del aparato urinario.^{250,251} El mandelato de metenamina, en dosis de 1 g por vía oral cuatro veces al día; el trimetoprim sulfametoxazol, media a una tableta completa diaria; el trimetoprim, en dosis de 100 mg al día; o la nitrofurantoína, 100 mg al acostarse, pueden ser suficientes para disminuir notablemente la incidencia de recurrencias sintomáticas. La cistitis recurrente, posterior a la actividad sexual, constituye un problema en algunas mujeres. Un antibiótico en dosis única, por ejemplo una tableta de dosis doble de trimetoprim-sulfametoxazol, 250 mg de cefalexina, 100 mg de nitrofurantoína o 1,000 mg de ácido nalidíxico, después de la actividad sexual puede ser muy eficaz para prevenir la infección vesical.²⁵¹

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Una infección respiratoria viral puede predisponer a infecciones bacterianas, con exacerbación de los síntomas de la bronquitis crónica. En estos casos suele aislarse de la expectoración *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. La profilaxis con tetraciclinas (500 mg dos veces al día), ampicilina (250 mg tres veces al día), o la combinación de trimetoprim sulfametoxazol (dos tabletas dos veces al día), administrada ante el primer signo de infección viral de las vías respiratorias superiores y mantenida durante un periodo de 10 a 14 días, puede disminuir la frecuencia de las infecciones bacterianas y la mortalidad asociada, pero quizá no evite la progresión de la enfermedad subyacente. En ocasiones las exacerbaciones agudas llegan a ser tan frecuentes que pueden justificar la profilaxis antibiótica continua durante el invierno.

Infecciones en pacientes con granulocitopenia severa Diversas medidas se han empleado en un intento por disminuir la incidencia y severidad de las infecciones en pacientes sometidos a tratamiento por neoplasias o leucemia, en quienes se desarrolla granulocitopenia (recuento de neutrófilos menor de 1,000/mm³). Estas medidas incluyen higiene intensiva, aislamiento protector y profilaxis antimicrobiana. La profilaxis ha tomado tres formas. La primera es el uso de antibióticos orales no absorbibles (v.gr., gentamicina con vancomicina y nistatina o neomicina con polimixina y nistatina) durante el periodo de la neutropenia.^{252,253} El segundo método es la terapia profiláctica con trimetoprim-sulfametoxazol, con nistatina o sin ella,^{254,255} durante los episodios de granulocitopenia. A pesar del éxito comunicado en los estudios iniciales, estos programas sólo han demostrado beneficios moderados y no se recomiendan para uso rutinario.²⁵⁶ La norfloxacin y la ciprofloxacina están siendo evaluadas para la profilaxis de infecciones en pacientes con granulocitopenia. Aunque estos medicamentos parecen reducir la incidencia de bacteremia por gram negativos, no disminuyen la morbilidad relacionada con la fiebre o la mortalidad relacionada a la infección, a pesar de que se administren con un segundo medicamento activo contra bacterias gram positivas.²⁰⁹ El tercer método consiste en la terapia antimicrobiana sistémica empírica para los nuevos episodios febriles. Las combinaciones de un aminoglucósido con una cefalosporina, una penicilina antipseudomona, o ambas, se emplea comúnmente por la frecuencia de bacteremias producidas por bacilos gram negativos.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN CIRUGIA

El uso de la profilaxis antimicrobiana en cirugía entraña una evaluación de la relación costo-beneficio que varía dependiendo de la índole del procedimiento quirúrgico. Para ayudar a prevenir las infecciones de las heridas en pacientes sometidos a cirugía electiva, los antibióticos deben administrarse en un lapso de dos horas antes o después de la incisión.²⁵⁷ Para que los antibióticos profilácticos sean eficaces es necesario que la administración se sincronice para alcanzar niveles terapéuticos durante la cirugía, pero se evite la selección de bacterias resistentes al medicamento. Por lo general los antibióticos deben suspenderse 24 horas después de la intervención. Se han revisado las indicaciones de profilaxis para diferentes operaciones, pero en muchos casos los datos disponibles son insuficientes.^{244,258} Para procedimientos quirúrgicos limpios electivos (como la mastectomía y la tiroidectomía) en los cuales no se penetran tejidos (además de la piel) que tengan flora endógena, los riesgos de la profilaxis rutinaria con antibióticos son mayores que los posibles beneficios. Cuando se colocan prótesis cardiovasculares, se administra vancomicina por vía intravenosa comenzando dos horas antes de la cirugía y continuando durante tres a cinco días. Las cefalosporinas de primera generación (v.gr., cefazolina o cefapirina) pueden usarse para la profilaxis, y se han empleado esquemas semejantes para cirugía de grandes vasos. Debido a las graves consecuencias de la infección en una prótesis articular, también se usa vancomicina o una cefalosporina de primera generación en forma profiláctica en los remplazos totales de cadera.

En la reparación de las fracturas abiertas, que a menudo están contaminadas, se justifica el tratamiento profiláctico con cefalosporinas durante siete días. Diversos estudios clínicos controlados indican que la administración de antibióticos orales (eritromicina con capa entérica más neomicina o tetraciclina más

neomicina) antes de la cirugía de colon, disminuye de manera notable la incidencia de complicaciones infecciosas. La combinación eritromicina neomicina, en dosis individual de 1.0 g administrados por vía oral a las 1:00 PM, 2:00 PM y 11:00 PM el día previo a la cirugía, disminuye considerablemente el número de microorganismos aerobios y anaerobios que permanecen en el colon en el momento de la cirugía. La aparición de resistencia a tetraciclina entre las cepas de *Bacteroides* intestinales puede limitar la utilidad futura de la combinación a base de tetraciclina más neomicina. Cuando los pacientes no pueden ser preparados para cirugía mediante antibióticos orales, puede ser útil la profilaxis con cefoxitina, cefotetan o cefmetazol parenteral en ciertas circunstancias (v.gr., en pacientes sometidos a cirugía colorrectal o reparación de una ruptura visceral). La profilaxis con cefazolina también se recomienda para pacientes sometidos a cirugía pélvica o en operaciones gástricas o biliares de alto riesgo.²⁶⁰

Reconocimientos

Figura 1 Andy Christie. Tabla 4 Modificada de "Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents during Pregnancy", por A . W. Chow and P.J . Jewesson, en *Review of Infectious Diseases* 7:287, 1985. ©) 1985 The University of Chicago

Press. Publicado con autorización. Tabla 5 Modificada de "The Choice of Antimicrobial Drugs", en *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 38:25. 1996. Cortesía de Medical Letter, Inc., New Rochelle, New York. Usada con autorización.

Bibliografía

1. Moellering RC Jr: Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? (editorial). *Clin Infect Dis* 18:544, 1994
2. Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, et al: Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Arch Intern Med* 156:675, 1996
3. Brocherding SM, Baciewicz AM, Self TH: Update on rifampin drug interactions II. *Arch Intern Med* 152:711, 1992
4. Grasela TH Jr, Dreis MW: An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the Food and Drug Administration spontaneous reporting system. *Arch Intern Med* 152:617, 1992

5. Sachs MK, Blanchard LM, Green PJ: Interaction of itraconazole and digoxin. Clin Infect Dis 16:400, 1993
6. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al: Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. JAMA 269:1513, 1993
7. Crussell-Porter LL, Rindone JP, Ford MA, et al: Low-dose fluconazole therapy potentiates the hypoprothrombinemic response of warfarin sodium. Arch Intern Med 153:102, 1993
8. Baciewicz AM, Baciewicz FA: Ketoconazole and fluconazole drug interactions. Arch Intern Med 153:1970, 1993
9. Sahai J, Gallicano K, Pakuts A, et al: Effect of fluconazole on zidovudine pharmacokinetics in patients infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 169:1103, 1994
10. Ford A, Smith LC, Baltch AL, et al: Clarithromycin-induced digoxin toxicity in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 21:1051, 1995
11. Carson JL, Strom BL, Duff A, et al: Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. Ann Intern Med 119:576, 1993
12. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions. Rizack MA, Hillman CDM, Eds. The Medical Letter, New Rochelle, New York, 1985
13. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, et al: Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations. Clin Infect Dis 14:165, 1992
14. Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN: Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. Clin Infect Dis 14:272, 1992
15. Dreis DF, Winterbauer RH, Van Norman GA, et al: Cephalosporin-induced interstitial pneumonitis. Chest 86:138, 1984

16. Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, et al: Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report of eight patients. Arch Intern Med 154:1633, 1994
17. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, et al: Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull WHO 38:159, 1968
18. Rudolph AH, Price EV: Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics: a national survey. JAMA 223:499, 1973
19. Scholand JF, Tennenbaum JI, Cerilli GJ: Anaphylaxis to cephalothin in a patient allergic to penicillin. JAMA 206:130, 1968
20. Voss HE, Redmond AP, Levine BB: Clinical detection of the potential allergic reactor to penicillin by immunologic tests, JAMA 196:679, 1966
21. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy, N Engl J Med 312:1229, 1985
22. Green GR, Peters GA, Geraci JE: Treatment of bacterial endocarditis in patients with penicillin hypersensitivity. Ann Intern Med 67:235, 1967
23. Manian FA, Stone WJ, Alford RH: Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. Rev Infect Dis 12:236, 1990
24. Yunis AA, Smith US, Restrepo A: Reversible bone marrow suppression from chloramphenicol: a consequence of mitochondrial injury, Arch Intern Med 126:272, 1970
25. Nagao T, Mauer AM: Concordance for drug-induced aplastic anemia in identical twins. N Engl J Med 281:7, 1969

26. Simpson MB, Pryzbylik J, Innis B, et al: Hemolytic anemia after tetracycline therapy. *N Engl J Med* 312:840, 1985
27. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia; a report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia study. *Arch Intern Med* 149:1036, 1989
28. Neftel KA, Hauser SP, Müller MR: Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by [beta]-lactam antibiotics, *J Infect Dis* 152:90, 1985
29. Lai KK, Kleinjan J, Belliveau P: Vancomycin-induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous infusion therapy. *Clin Infect Dis* 23:844, 1996
30. Snively SR, Hodges GR: The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 101:92, 1984
31. Altman R, Black K, Goldfield M: Vestibular reactions to minocycline after meningococcal prophylaxis. *MMWR* 24:9, 1975
32. Sivonen A, Renkonen O, Weckström P, et al: The effect of chemoprophylactic use of rifampin and minocycline on rates of carriage of *Neisseria meningitidis* in army recruits in Finland. *J Infect Dis* 137:238, 1978
33. Schweitzer VG, Olson NR: Ototoxic effect of erythromycin therapy. *Arch Otolaryngol* 110:258, 1984
34. Klion AD, Kallsen J, Cowl CT, et al: Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch Intern Med* 154:586, 1994
35. Traeger SM, Bonfiglio MF, Wilson JA, et al: Seizures associated with ofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 21:1504, 1995
36. Cone LA, Sneider RA, Nazerni R, et al: Mania due to clarithromycin therapy in a patient who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 22:595, 1996

37. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al: Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 84:181, 1976
38. Rodriguez LAG, Stricker BH, Zimmerman HJ: Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 156:1327, 1996
39. Carson JL, Strom BL, Duff A, et al: Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. *Ann Intern Med* 119:576, 1993
40. Jacobson MA, Hanks DK, Ferrell LD: Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. *Am J Med* 96:188, 1994
41. Brandriss MW, Richardson WS, Barold SS: Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes): case report and review. *Clin Infect Dis* 18:995, 1994
42. Alappan R, Perazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 124:316, 1996
43. Nightingale SL: New fluoroquinolone warning label. *JAMA* 276:774, 1996
44. Chow AW, Jewesson PJ: Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 7:287, 1985
45. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. *Med Lett Drugs Ther* 29:61, 1987
46. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. *Rev Infect Dis* 9:250, 1987
47. The choice of antimicrobial drugs. *Med Lett Drugs Ther* 38:25, 1996
48. Systemic antifungal drugs, *Med Lett Drugs Ther* 38:10, 1996

49. Georgopapadakou NH: Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to B-lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2045, 1993
50. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO: Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924, 1986
51. Sogn DD, Evans R III, Shepard GM, et al: Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 152:1025, 1992
52. Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al: Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 270:2456, 1993
53. Sanford JP: The technique of penicillin desensitization: how to reduce anaphylaxis risk when only penicillin will do. *Journal of Critical Illness* 7:791, 1992
54. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, et al: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 279:1245, 1968
55. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al: Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 65:756, 1978
56. Bracis R, Sanders CV, Gilbert DN: Methicillin hemorrhagic cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 12:438, 1977
57. Neu HC: Amoxicillin. *Ann Intern Med* 90:356, 1979
58. Rubin RH, Fang LST, Jones SR, et al: Single-dose amoxicillin therapy for urinary tract infection. *JAMA* 244:561, 1980

59. Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Azlocillin, mezlocillin, and piperacillin: new broad-spectrum penicillins. *Ann Intern Med* 97:755, 1982
60. Drusano GL, Schimpff SC, Hewitt WL: The acylaminopenicillins: mezlocillin, piperacillin, and azlocillin. *Rev Infect Dis* 6:13, 1984
61. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, et al: Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis* 155:1242, 1987
62. Lang R, Lishner M, Ravid M: Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. *Rev Infect Dis* 13:68, 1991
63. Moellering RC Jr: [beta]-Lactamase inhibition: therapeutic implications in infectious diseases-an overview. *Rev Infect Dis* 13(suppl 9):S723, 1991
64. Amoxicillin-clavulanic acid (*Augmentin*). *Med Lett Drugs Ther* 26:99, 1984
65. Ampicillin/sulbactam (*UNASYN*). *Med Lett Drugs Ther* 29:79, 1987
66. Ticarcillin-clavulanic acid (*Timentin*). *Med Lett Drugs Ther* 27:69, 1985
67. Sanders WE Jr, Sanders CC: Piperacillin/tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature, *Clin Infect Dis* 22:107, 1996
68. A reminder. piperacillin/tazobactam is not for *Pseudomonas*. *Med Lett Drugs Ther* 36:7, 1994
69. Quintiliani R, Nightingale CH: Cefazolin. *Ann Intern Med* 89:650, 1978
70. Sanders CV, Greenberg RN, Marier RL: Cefarnandole and cefoxitin. *Ann Intern Med* 103:70, 1985

71. Cefotetan disodium (*Cefotan*). *Med Lett Drugs Ther* 28:70, 1986
72. Poindexter AN III, Sweet R, Ritter M: Cefotetan in the treatment of obstetric and gynecologic infections. *Am J Obstet Gynecol* 154:946, 1986
73. Orr JW Jr, Varner RE, Kilgore LC, et al: Cefotetan versus cefoxitin as prophylaxis in hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 154:960, 1986
74. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 105:924, 1986
75. Cefonicid sodium (*Monocid*). *Med Lett Drugs Ther* 26:71, 1984
76. Ceforanide (*Precef*), *Med Lett Drugs Ther* 26:91, 1984
77. Cefuroxime sodium (*Zinacef*). *Med Lett Drugs Ther* 26:15, 1984
78. Marks WA, Stutman HR, Marks MI, et al: Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 109:123, 1986
79. Cefuroxime axetil. *Med Lett Drugs Ther* 30:57, 1988
80. Schleupner CJ, Anthony WC, Tan J, et al: Blinded comparison of cefuroxime to cefaclor for lower respiratory tract infections. *Arch Intern Med* 148:343, 1988
81. Soe GB, Overturf GD: Treatment of typhoid fever and other systemic salmonellosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, and other newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 9:719, 1987

82. Chow JW , Fine MJ, shlaes DM, et al: *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy, Ann Intern Med 115:585, 1991

83. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 119:353, 1993

84. Cefotaxime sodium (*Claforan*), Med Lett Drugs Ther 23:61,1981

85. Cherubin CE, Eng RHK. Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis. Am J Med 80:398, 1986

86. Lecour H, Seara A, Miranda AM, et al: Cefotaxime in pneumococcal meningitis, Infection 13(suppl 1):S73, 1985

87. Schleupner CJ: Clinical experience with cefotaxime for the therapy of bacteremias due to gram-positive organisms. Infection 13(suppl 1)S28, 1985

88. Smith CR, Ambinder R, Lipsky JJ, et al: Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections' a randomized, double-blind trial, Ann Intern Med 101:469,1984

89. Ceftizoxime sodium (*Cefizox*). Med Lett Drugs Ther 25.109,1983

90. Haas DW, Stratton CW, Griffin JP, et al: Diminished activity of ceftizoxime in comparison to cefotaxime and ceftriaxone against *streptococcus pneumoniae* . Clin Infect Dis 20:671,1995

91. Ceftriaxone. a long-acting cephalosporin. Am J Med 77(4C) :1, 1984

92. Ti T-Y, Monteiro EH, Lam S, et al: Ceftriaxone therapy in bacteremic typhoid fever. Antimicrob Agents Chemother 28 : 540, 1985

93. Cabellos C, Viladrich PF, Verdaguer R, et al: A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults : experience with 84 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 20:1164,1995
94. Lin T-Y, Chrane DF, Nelson JD, et al : Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. JAMA 253:3559, 1985
95. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al : A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 322:141,1990
96. Judson FN: Treatment of uncomplicated gonorrhea with ceftriaxone. a review. Sex Transm Dis 13(suppl):199, 1986
97. Le Saux N, Ronald AR: Role of ceftriaxone in sexually transmitted diseases. Rev Infect Dis 11:299,1989
98. Ceftriaxone-associated biliary complications of treatment of suspected disseminated Lyme disease--New Jersey, 1990.1992. MMWR42:39, 1993
99. Fong IW , Tomkins KB: Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. Rev Infect Dis 7:604, 1985
100. Ceftazidime (*Fortaz*). Med Lett Drugs Ther 27:85,1985
101. Cone LA, Woodard DR, Stoltzman DS, et al: Ceftazidime versus tobramycin/corticillin in the treatment of pneumonia and bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 28:33, 1985
102. Rubinstein E, Lode H, Grassi C, et al: Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Clin Infect Dis 20:1217,1995
103. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 317:1692,1987

104. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 120:834,1994
105. Cefepime (*Maxipime*)-a new parenteral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 38:84,1996
106. Ramphal R, Guclalp R, Rotstein C, et al: Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 100 (suppl 6A):83S, 1996
107. Cefixime--a new oral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 31:73,1989
108. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW III, et al. A comparison of singledose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. *N Engl J Med* 325:1337,1991
109. Cefpodoxime proxetil-a new oral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 34:107,1992
110. Ceftibuten-a new oral cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 31:73, 1989
111. Choice of cephalosporins. *Med Lett Drugs Ther* 32: 107 , 1990
112. DiPiro JT, Bowden TA Jr, Hooks VH III: Prophylactic parenteral cephalosporins in surgery. are the newer agents better? *JAMA* 252:3277,1984
113. Barza M: Imipenem: first of a new class of beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 103:552,1985
114. Imipenem-cilastatin sodium (*Primaxin*). *Med Lett Drugs Ther* 28:29,1986

115. Modai J, Víttecoq D, Decazes JM, et al: Penetration of imipenem and cilastatin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Antimicrob Chemother 16:751, 1985
116. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR: Neurotoxicity of [beta]-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis (review). J Antimicrob Chemother 27:405 , 1991
117. QuinnJP, DudekEJ, DiVincenzoCA,etal: Emergenceofresistance toimipenem during therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Infect Dis 154:289,1986
118. Bustamante CI, orusano GL, Wharton RC, et al. synergism of the rombinations of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens. Antimicrob Agents Chemother 31:632,1987
119. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, et al: A romparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. Arch Intern Med 152:283,1992
120. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, et al: Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. Ann Intern Med 115:849,1991
121. Meropenem-a new parenteral broad-spectrum antibiotic. Med Lett Drugs Ther 38:25,1996
122. Aztreonam (*Azactam*). Med Lett Drugs Ther 29:45,1987
123. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN, et al: Aztreonam: antibacterial activity, [beta]-lactamase stability , and interpretive standards and quality rontrol guidelines for disk-diffusion susceptibility tests. Rev Infect Dis 7(suppl 4):S594, 1985
124. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al: Oral aztreonam, a poorly absorbed yet effective therapy for bacterial diarrhea in US travelers to Mexico. JAMA 267.1932,1992

125. Modai J, Vittecoq D, Decazes JM, et al: Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 29:281, 1986
126. Newman TJ, Dreslinski GR, Tadros SS. Safety profile of aztreonam in clinical trials. *Rev Infect Dis* 7(suppl 4):S648, 1985
127. Adkinson NF Jr, Saxon A, Spence MR, et al: Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev Infect Dis* 7(suppl 4):S613, 1985
128. Loria RC, Finnerty N, Wedner HJ: Successful use of aztreonam in a patient who failed oral penicillin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 83:735, 1989
129. Adkinson NF: Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med* 88 (suppl 3C):12S,1990
130. Pierard D, Boelaert J, Van Landuyt HW, et al: Aztreonam treatment of gramnegative septicemia. *Antimicrob Agents Chemother* 29:359, 1986
131. Gudiol F, Pallarés R, Ariza X, et al: Comparative clinical evaluation of aztreonam versus aminoglycosides in gram-negative septicaemia. *J Antimicrob Chemother* 17:661,1986
132. Sattler FR, Moyer JE, Schramm M, et al: Aztreonam compared with gentamicin for treatment of serious urinary tract infections. *Lancet* 1:1315,1984
133. Neu HC: Aztreonam activity, pharmacology, and clinical uses. *Am J Med* 88 (suppl 3C):2S,1990
134. Jones PG, Rolston KVI, Fainstein V, et al: Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 81:243,1986
135. Lemer SA, Dudek EJ, Boisvert WE, et al: Effect of highly potent antipseudomonal [beta]-lactam agents alone and in combination with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 6(suppl 3):S678, 1984

136. UCLA Conference: Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics (Saxon A, moderator). *Ann Intern Med* 107:204,1987
137. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, et al: High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis* 165:1026,1992
138. Moore RD, Lietman PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93,1987
139. Moellering RC Jr, Wennersten C, Weinstein AJ: Penicillin-tobramycin synergism against enterococci: a comparison with penicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 3:526, 1973
140. Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, et al: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 302:1106,1980
141. Kumin GD: Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. *JAMA* 244:1808,1980
142. Keys TF, Kurtz SB, Jones JD, et al: Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. *Mayo Clin Proc* 56:556,1981
143. Gerding DN, Larson T A: Aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli during increased amikacin use: comparison of experience with 14 United States hospitals with experience in the Minneapolis Veterans Administration Medical Center. *Am J Med* 79(suppl 1A):1, 1985
144. Thauvin C, Eliopoulos GM, Wennersten C, et al: Antagonistic effect of penicillin-amikacin combinations against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 28:78,1985
145. Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, et al: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med* 296:349,1977

146. Noone M, Pomeroy L, Sage R, et al: Prospective study of amikacin versus netilmicin in the treatment of severe infection in hospitalized patients. *Am J Med* 86:809,1989
147. Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:717, 1996
148. Barza M, Ioannidis JP A, Cappelleri JC, et al: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 321 :338, 1996
149. Koo J, Tight R, Rajkumar V, et al: Comparison of once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides in elderly patients. *Am J Med* 101 :177, 1996
150. McCormack JP, Jewesson PJ : A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 14:320, 1992
151. Orr LH Jr, Rudisill E Jr, Brodtkin R, et al: Exacerbation of renal failure associated with doxycycline. *Arch Intern Med* 138:793, 1978
152. Washington JA II, Wilson WR: Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (Pt 1). *Mayo Clin Proc* 60:189,1985
153. Seppälä; H, Nissinen A, Järvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 326:292, 1992
154. Oral erythromydn. *Med Lett Drugs Ther* 27:1,1985
155. Ellsworth AJ, Christensen DB, Volpone-McMahon MT: Prospective comparison of patient tolerance to enteric-coated vs nonenteric-coated erythromycin. *J Fam Pract* 31:265,1990

156. Swanson DJ, Sung RJ, Fine MJ: Erythromycin *ototoxicity*: prospective assessment with serum concentrations and audiograms in a study of patients with pneumonia. Am J Med 92:61,1992
157. Bowler WA, Hostettler C, Samuelson D, et al. Gastrointestinal side effects of intravenous erythromycin: incidence and reduction with prolonged infusion time and glycopyrrolate pretreatment. Am J Med 92:249, 1992
158. Gholson CF, Warren GH. Fulminant hepatic failure associated with intravenous erythromycin lactobionate. Arch Intern Med 150:215,1990
159. Clarithromycin and azithromycin. Med Lett Drugs Ther 34:45,1992
160. Neu HC: New macrolide antibiotics: azithromycin and clarithromycin. Ann Intern Med 116:517,1992
161. Neu HC: The development of macrolides: clarithromycin in perspective. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):I, 1991
162. Olsson-Liljequist B, Hoffman B-M: In-vitro activity of clarithromycin combined with its 14-hydroxy metabolite A-62671 against *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):II, 1991
163. Ridgway GL, Mumtaz G, Fenelon L: The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), J Antimicrob Chemother 27(suppl A):43, 1991
164. Cassell GH, Dmeci J, Waites KB, et al: Efficacy of clarithromycin against *Mycoplasma pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):47, 1991
165. Levenstein JH: Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):67, 1991
166. Karma P, Pukander J, Penttila M, et al. The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxycillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):83, 1991

167. Poirier R : Comparative study of clarithromycin and roxithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 27(suppl A):109,1991
168. Hamedani P, Ali J, Hafeez S, et al: The safety and efficacy of clarithromycin in patients with Legionella pneumonia. Chest 100:1503, 1991
169. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, et al: Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to Mycobacterium chelonae. Ann Intern Med 119:482,1993
170. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE: Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. Diagn Microbiol Infect Dis 16:215, 1993
171. Neu HC : Clinical microbiology of azithromycin. Am J Med 91(suppl 3A):3A 12S,1991
172. Agacfidan A, Moncada J, Schachter J: In vitro activity of azithromycin (CP62,993) against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 37:1746,1993
173. Donowitz GR, Earnhardt KI: Azithromycin inhibition of intracellular *Legionella micdadei*. Antimicrob Agents Chemother 37:2261,1993
174. Reina J, Fernandez-Baca V, Lopez A: Efficacy of azithromycin for typhoid fever. Clin Infect Dis 21 :1045,1995
175. Schentag JJ, Ballou CH: Tissue-directed pharmacokinetics. Am J Med 91(suppl 3A):3A-5S,1991
176. Hooton TM: A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. Am J Med 91 (suppl 3A):3A-23S, 1991
177. Casiano RR: Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis, Am J Med 91(suppl 3A):3A-27S, 1991

178. Dark D: Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. Am J Med 91(suppl 3A):3A-31S, 1991
179. Mallory SB: Azithromycin compared with cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. Am J Med 91 (suppl 3A):3A-36S, 1991
180. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study. JAMA 274:545,1995
181. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al : Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus, Clin Infect Dis 23:983,1996
182. Guerra LG, Neira CJ, Boman D, et al: Rapid response of AIDS-related bacillary angiomatosis to azithromycin. Clin Infect Dis 17:264,1993
183. Dirithromycin. Med Lett Drugs Ther 37:109,1995
184. Dhawan VK, Thadepalli H: Clindamycin: a review of fifteen years of experience. Rev Infect Dis 4:1133,1982
185. Feder HM Jr, Osler C, Maderazo EG: Chloramphenicol: a review of its use in clinical practice. Rev Infect Dis 3:479, 1981
186. Shann F, Linnemann V, Mackenzie A, et al: Absorption of chloramphenicol sodium succinate after intramuscular administration in children. N Engl J Med 313:410,1985
187. Nagarajan R: Antibacterial activities and modes of action of vancomycin and related glycopeptides (minireview). Antimicrob Agents Chemother 35:605, 1991
188. New preparations of vancomycin. Med Lett Drugs Ther 28:121, 1986

189. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC III: Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis, *J Infect Dis* 164:1180, 1991
190. Lin RY: Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity, *Arch Intern Med* 150:2197, 1990
191. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 94:343, 1981
192. Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietnhan PS: Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value, *Clin Infect Dis* 18:533, 1994
193. Velazquez H, Perazena MA, Wright FS, et al. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:291, 1993
194. Greenberg S, Reiser IW, Chou S, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:291, 1993
195. Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, et al: Trimethoprim and sulfonamide resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 39:279, 1995
196. DuPont HL, Reves RR, Galindo E, et al: Treatment of travelers: diarrhea with trimethoprim/ sulfamethoxazole trimethoprim alone. *N Engl J Med* 307:841, 1982
197. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, et al: Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 100:624, 1996
198. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in Cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 122:595, 1995

199. Schmidt U, Sen P, Kapila R, et al: Clinical evaluation of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole for serious infections. *Rev Infect Dis* 4:332, 1982
200. Levitz RE, Quintiliani R: Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 100:881, 1984
201. Gluckstein D, Ruskin J: Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. *Clin Infect Dis* 20:849,1995
202. Metronidazole hydrochloride (*Flagyl I. V.*). *Med Lett Drugs Ther* 23:13, 1981
203. Goldman P: Metronidazole. *N Engl J Med* 303:1212, 1980
204. Finegold SM: Melronidazole. *Ann Intern Med* 93:585,1980
205. Corey WA, Doebbeling BN, DeJong KJ, et al: Melronidazole-induced acute pancreatitis (note). *Rev Infect Dis* 13:1213,1990
206. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, et al: Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 63:147, 1988
207. Wolfson JS, Hooper DC: The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 28:581,1985
208. Hooper DC, Wolfson JS: The fluoroquinolones: pharmacology , clinical uses, and toxicities in hurnans. *Antimicrob Agents Chemother* 28:716, 1985
209. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 23:795,1996

210. Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al: Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 125:183, 1996
211. Wistrom J, Norrby SR: Fluoroquinolones and bacterial enteritis, when and for whom? *J Antimicrob Chemother* 36:23, 1995
212. Dryden MS, Gabb RJE, Wright SK: Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 22:1019, 1996
213. Kennedy N, Fox R, Uiso L, et al: Safety profile of ciprofloxacin during longterm therapy for pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 32:897, 1993
214. Norfloxacin (*Noroxin*). *Med Lett Drugs Ther* 29:25, 1987
215. The Urinary Tract Infection study Group: Coordinated multicenter study of norfloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary tract infections. *J Infect Dis* 155:170, 1987
216. Saginur R, Nicolle LE, Canadian Infectious Diseases Society Clinical Trials study Group. single-dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Arch Intern Med* 152:1233, 1992
217. Gotuzzo E, Guerra JG, Benavente L, et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 157:1221, 1988
218. Ciprofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 30:11, 1988
219. Thadepalli H, Madhu BB, Rao B, et al: Ciprofloxacin. in vitro, experimental, and clinical evaluation. *Rev Infect Dis* 10:505, 1988
220. Sanders WE Jr: Efficacy, safety, and potential economic benefits of oral ciprofloxacin in the treatment of infections. *Rev Infect Dis* 10:528, 1988

221. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJA, et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1:235,1987
222. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA, et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 156:211,1987
223. Peterson LR, Lissack LM, Canter K, et al. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am J Med* 86:801, 1989
224. Gentry LO: Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Ann Intern Med* 114:986,1991
225. Mader JT, Cantrell Js, Calhoun J : Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *J Bone Joint surg* 72-A:104,1990
226. Daikos GL, Kathalia SB, Lolans VT, et al: Long-term oral ciprofloxacin in the treatment of incurable infective endocarditis. *Am J Med* 84:786, 1988
227. Richter J: Ciprofloxacin treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 20:595, 1987
228. Smith SM, Eng RHK, Tecson-Tumang F: Ciprofloxacin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections or colonizations. *Antimicrob Agents Chemother* 33:181,1989
229. Iravani A, Tice AD, McCarty J, et al. short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women: the minimum effective dose. *Arch Intern Med* 155:485,1995
230. Biering-Sorensen F, Hoiby N, Nordenbo A, et al: Ciprofloxacin as prophylaxis for urinary tract infection: prospective, randomized, cross-over, placebo controlled study in patients with spinal cord lesion. *J Urol* 151:105, 1994
231. Intravenous ciprofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 33:75, 1991

232. Muder RR, Brennen C, Goetz AM, et al: Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a Veterans Affairs medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 35:256,1991
233. Ofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 33:71,1991
234. Sanders CC: Review of preclinical studies with ofloxacin. *Clin Infect Dis* 14:526,1992
235. Sanders WE Jr: Oral ofloxacin: a critical review of the new drug application. *Clin Infect Dis* 14:539,1992
236. Faro S, Martens MG, Maccato M, et al: Effectiveness of ofloxacin in the treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* 164:1380,1991
237. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al: Five versus three days of ofloxacin therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 36:87,1992
238. Hien TT, Bethell DB, Hoa NTT, et al: short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 20:917, 1995
239. Two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther* 34:58, 1992
240. Mant TGK. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin: rationale for once-a-day dosing. *Am J Med* 92(suppl 4A):4A-26S, 1992
241. Robson RA: The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med* 92(suppl 4A):4A :22S, 1992
242. Mayer KH: Lomefloxacin: microbiologic assessment and unique properties. *Am J Med* 92(suppl 4A):4A -58S, 1992

243. Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, et al: Adverse reactions to nitrofurantoin: analysis of 921 reports. Am J Med 69:733,1980
244. Black M, Rabin L, Schatz N: Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. Ann Intern Med 92:62, 1980
245. Hirschmann JV , Inui TS: Antimicrobial prophylaxis: a critique of recent trials. Rev Infect Dis 2:1,1980
246. Kaplan EL, Bisno A, Derrick W, et al: AHA Committee Report: prevention of rheumatic fever. Circulation 55:1,1977
247. Pegelow CH, Armstrong FD, Light S, et al: Experience with the use of prophylactic penicillin in children with sickle cell anemia. J Pediatr 118:736, 1991
248. Jacobson JA, Fraser DW: A simplified approach to meningococcal disease prophylaxis. JAMA 236:1053,1976
249. Band JD, Fraser DW, Ajello G, et al: Prevention of *Hemophilus influenzae* type b disease. JAMA 251:238L 1984
250. Ronald AR: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. N Engl J Med 291:597, 1974
251. Vosti KL: Recurrent urinary tract infections: prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. JAMA 231:934,1975
252. Levine AS, siegel SE, Schreiber AD, et al: Protected environments and prophylactic antibiotics. a prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. N Engl J Med 288:477, 1973
253. Storrington RA, Jameson B, McElwain TJ, et al: Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukaemia. Lancet 2:837, 1977

254. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, et al: A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am J Med* 66:248, 1979
255. Wade JC, Schimpff SC, Hargadon MT, et al: A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia. *N Engl J Med* 304:1057, 1981
256. Ward TF, Thomas RG, Fye CL, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in granulocytopenic patients with acute leukemia: evaluation of serum antibiotic levels in a randomized, double-blind, placebo-controlled Department of Veterans Affairs cooperative study. *Clin Infect Dis* 17:323, 1993
257. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 326:281, 1992
258. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 37:79, 1995
259. Boxer H, Broekhuizen T, Patka P, et al: Randomized controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 347:1133, 1996
260. Hemsell DL, Johnson ER, Hemsell PG, et al: Cefazolin is inferior to cefotetan as single-dose prophylaxis for women undergoing elective total abdominal hysterectomy. *Clin Infect Dis* 20:677, 1995
261. Ragosta M, Weiher AC, Rosenfeld LE: Potentially fatal interaction between erythromycin and disopyramide. *Am J Med* 86:465, 1989
262. Poliak SC, DiGiovanna JJ, Gross EG, et al: Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. *JAMA* 254:2930, 1985

Figuras

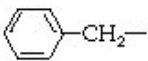
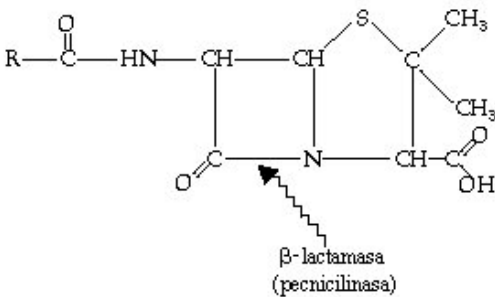
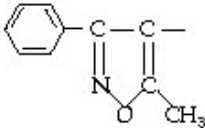
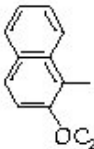
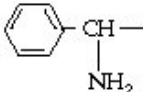
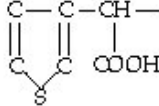
Nombre genérico	Sustitución en la cadena lateral (R)	Estructura de la penicilina
Penicilina G		
Oxacilina		
Nafcilina		
Ampicilina		
Ticarcilina		

Figura 1 Estructuras de las penicilinas Varias penicilinas semisintéticas han sido producidas modificando la estructura de la cadena lateral (R) unida al núcleo de penicilina. De esta manera, se han desarrollado penicilinas que carecen de algunas desventajas de la penicilina G, como la escasa absorción gastrointestinal, actividad antibacteriana de espectro limitado e inactivación por microorganismos productores de penicilinasasa; por ejemplo, la oxacilina y nafcilina son resistentes a la inactivación por la penicilinasasa. Esta enzima bacteriana (también denominada β-lactamasa) divide el anillo β-lactámico de la penicilina para formar un producto inactivo; el lugar de acción de la penicilinasasa se muestra a la derecha.