

Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol

Emilio Pérez-Trallero y Luis Iglesias

Servicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

Las tetraciclinas constituyen un grupo de productos naturales y semisintéticos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas. Son agentes bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de organismos, pero de limitado uso en la actualidad a causa de la resistencia adquirida. Doxiciclina es la más utilizada actualmente en medicina humana y constituye uno de los medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Las sulfamidas son antibióticos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro. Fueron los primeros agentes antimicrobianos sistémicos eficaces. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del ADN bacteriano. Debido a su toxicidad y elevada resistencia adquirida su uso actualmente es muy escaso. El metronidazol es el principal componente de la familia de los 5-nitroimidazoles. Es un antibiótico con gran actividad bactericida frente a anaerobios y algunos microaerófilos y continúa siendo muy útil en el tratamiento de infecciones bacterianas y parasitarias.

Palabras clave: Tetraciclinas. Sulfamidas. Metronidazol.

Tetracyclines, sulfonamides and metronidazole

Tetracyclines form a group of natural and semisynthetic products that acts inhibiting the bacterial protein synthesis. They are bacteriostatic agents, exhibiting activity against a wide range of organisms, but they are at the present of limited use because of their acquired resistance. Doxycycline is currently the most frequently used tetracycline in human medicine and it is included in the List of Essential Medicines of the World Health Organization. Sulfonamides are synthetic, broad-spectrum bacteriostatic antibiotics. They were the first effective systemic antimicrobial agents. Their mode of action is based on the inhibition of DNA synthesis. Due to their toxicity and high acquired resistance their use is currently very low. Metronidazole is the main compound of 5-nitroimidazole family. It is a very active bactericidal antibiotic against anaerobic and some microaerophilic

bacteria and it is still very useful in the treatment of bacterial and parasitic infections.

Key words: Tetracyclines. Sulfonamides. Metronidazole.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina y demeclociclina) y semisintéticos (metaciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina y tigeciclina) derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp. que actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas. Son agentes básicamente bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos, por lo que se han convertido en antibióticos de uso habitual en seres humanos, en animales y en algunas áreas de la agricultura¹⁻⁵. Actualmente el uso en humanos es cada vez menor⁶, aunque siguen siendo muy habituales en veterinaria dentro y fuera de nuestro país, a pesar de la reciente prohibición que se ha hecho en la Unión Europea de su utilización como promotores del crecimiento. Dentro de las tetraciclinas, doxiciclina es la más utilizada actualmente en medicina humana y constituye uno de los medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷. En España, además de doxiciclina, se encuentran comercializados para uso humano oxitetraciclina, tetraciclina y minociclina. Los otros componentes referidos o han sido retirados o no se han llegado a comercializar y con la excepción de tigeciclina, el resto no aporta ventajas sobre las actualmente disponibles.

Clasificación y estructura química

Todas poseen un núcleo de estructura tetracíclica lineal compuesta de cuatro anillos fusionados (fig. 1). La suma de diferentes grupos funcionales ha dado lugar a numerosos compuestos que pueden agruparse en tres generaciones según el orden de su descubrimiento (tabla 1). Las glicilciclinas constituyeron la última generación de tetraciclinas descubiertas tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico. La tigeciclina es el principal representante y se encuentra en fase experimental.

Farmacocinética

Principalmente se administran por vía oral, aunque existen algunos compuestos que también pueden ser administrados por vía intravenosa (oxitetraciclina,

Correspondencia: Dr. E. Pérez-Trallero.
Servicio de Microbiología. Hospital Donostia.
P.º Dr. Beguiristain, s/n.
20014 San Sebastián. España.
Correo electrónico: mikrobiol@terra.es

Manuscrito recibido el 27-08-2003; aceptado el 02-09-2003.

limeciclina, doxiciclina y minociclina) o que se administran exclusivamente por esta vía (rolitetraciclina y tigeiciclina). No es habitual la vía intramuscular debido al intenso dolor que produce su inyección. Los que se administran por vía oral se absorben de manera variable en el estómago y en el intestino delgado dependiendo de la tetraciclina considerada. La doxiciclina y la minociclina son las que mejor se absorben (90-100%) pues en ellas no interfiere de forma significativa la alimentación. El resto se absorben peor ($\leq 80\%$) por lo que deben administrarse fuera de las comidas. El hierro y otros medicamentos o compuestos que formen complejos quelantes y/o aumenten el pH del estómago (calcio, aluminio, bismuto, magnesio, cimetidina y omeprazol) interfieren en su absorción.

Las concentraciones séricas tras una dosis oral normal son de 1,5-4,0 $\mu\text{g/ml}$. La unión con las proteínas es variable: doxiciclina y minociclina (60-95 y 55-76%, respectivamente) tienen mayor unión a las proteínas que tetraciclina (20-65%). Difunden ampliamente en todos los tejidos y líquidos por su gran liposolubilidad, en particular las de acción larga. Se metabolizan en el hígado. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) la tetraciclina alcanza niveles del 10-26% de los séricos. En el esputo, las concentraciones son del 20% y son suficientes para inhibir neumococos y *Haemophilus influenzae* sensibles. Penetran en el sebo y son eliminadas a través del sudor, por lo que están indicadas en el tratamiento del acné.

Según su perfil farmacocinético pueden agruparse en tres categorías: semivida corta (5-9 h), clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina; semivida intermedia (10-14 h), demeclociclina, limeciclina y metaciclina; semivida larga (16-18 h); doxiciclina y minociclina, las más liposolubles.

Las principales vías de eliminación son el riñón y la vía biliar. Se acumulan en huesos y dientes, pasan la barrera fetoplacentaria y se excretan, habitualmente en elevadas concentraciones, en la leche materna. La eliminación por orina varía según el compuesto, siendo muy escasa para minociclina (6%) y clortetraciclina (18%), moderada-baja para doxiciclina (42%) y aceptable para tetraciclina (60%), por lo que con la posible excepción de las dos primeras, se alcanzan concentraciones terapéuticas en la orina para el tratamiento de infecciones urinarias por microorganismos sensibles. La doxiciclina es la tetraciclina habitualmente recomendada en pacientes con infección extrarrenal y fallo renal.

Espectro de actividad

La eficacia de las tetraciclinas ha ido disminuyendo debido a la amplia existencia de genes de resistencia, probablemente como consecuencia del prolongado y extenso uso de estos antimicrobianos en los seres humanos y como promotores del crecimiento en animales. Las tetraciclinas tienen en general un comportamiento antimicrobiano similar, siendo una excepción la tigeiciclina. La tigeiciclina es una nueva tetraciclina semisintética fruto de la modificación de la minociclina, confiriéndole una nueva estructura denominada gliciliciclina y cuyo resultado es un aumento en su actividad antimicrobiana, resultando sensibles un gran número de bacterias resistentes a otras tetraciclinas^{8,9}.

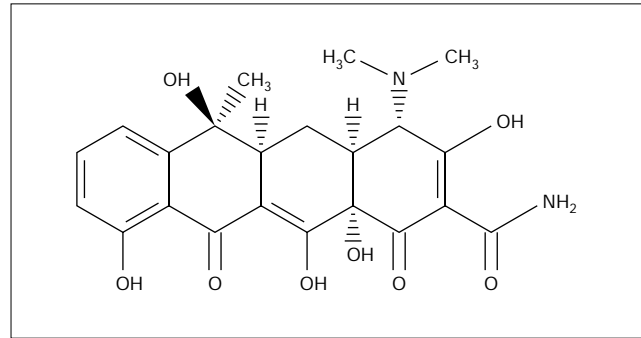


Figura 1. Tetraciclina.

TABLA 1. Principales componentes del grupo de las tetraciclinas según su descubrimiento

Generación	Nombre genérico	
Primera (1948-1963)	Clortetraciclina Oxitetraciclina	Producidas por dos diferentes especies de <i>Streptomyces</i> ; descubiertas a finales de los años 1940
	Tetraciclina Demeclociclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i> en la década de 1950
	Rolitetraciclina Limeciclina Clomociclina	Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrosolubilidad
Segunda (1965-1972)	Metaciclina Doxiciclina Minociclina	Derivados semisintéticos de las primeras
Tercera (1993-)	Gliciliclinas	El grupo más recientemente descrito; en fase experimental

En conjunto, las tetraciclinas son inicialmente activas frente a un gran espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque el porcentaje de cepas resistentes en cada especie o género bacteriano es muy variable. Actualmente hay pocas cepas de *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* resistentes a tetraciclinas en nuestro medio ($< 5\%$), siendo la resistencia moderada en *S. saprophyticus* (5-15%). La resistencia es tan elevada en *S. agalactiae* ($> 85\%$) y *Enterococcus* spp. (con excepción de tigeiciclina) que las hace inadecuadas para el tratamiento. La resistencia en *S. pneumoniae* ha disminuido en los últimos años (60-70% de cepas eran resistentes al principio de la década de 1980 y el 25-35% son resistentes en la actualidad). Este último hecho, junto al bajísimo porcentaje de *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* resistentes, permite a las tetraciclinas poder ser utilizadas en alguna de las exacerbaciones agudas de los bronquíticos crónicos. En contra del uso generalizado de las tetraciclinas para infección respiratoria está el hecho de ser un "favorecedor" de resistencia a otros fármacos (véanse "integrones" en el apartado "resistencia bacteriana"). Dentro de los bacilos grampositivos son sensibles *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* spp. (la mayoría) y *Bacillus anthracis*.

Nocardia spp. es poco activa, siendo la minociclina la más activa frente a este microorganismo. También son activas frente a los gramnegativos, aunque muestran diferentes grados de resistencia adquirida: *Escherichia coli*, *Vibrio* spp., *Brucella* spp., *Yersinia* spp., *Legionella pneumophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*. En nuestro medio muy bajo porcentaje de cepas de *Helicobacter pylori* presentan resistencia (< 1%). Se incluyen dentro del espectro antimicrobiano algunos anaerobios como *Bacteroides* grupo *fragilis*, aunque la mayoría (> 50%) de las cepas son resistentes actualmente. Son muy activas frente a *Rickettsia* spp. y *Coxiella burnetii*, y tanto como lo puedan ser los macrólidos frente a *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia* spp. Algunas espiroquetas (incluidas *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi*), micobacterias no tuberculosas (*Mycobacterium marinum*) y algunos protozoos (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*) presentan sensibilidad a tetraciclinas.

Mecanismo de acción y resistencias

Atravesan la membrana externa de las bacterias a través de porinas mediante difusión pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía. Dentro del citoplasma se unen al ribosoma inhibiendo la síntesis de las proteínas. Este efecto se produce evitando la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico (ARN) de transferencia (aminoacil ARN-*transfer*) a la subunidad 30S ribosomal. La asociación es reversible, lo cual explicaría su efecto bacteriostático. La ausencia de actividad anticélulas eucariotas da lugar a las propiedades antimicrobianas selectivas de las tetraciclinas.

La resistencia puede ser natural o adquirida y debida a diferentes mecanismos^{4,10}. La disminución en la acumulación intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana (achique o eflujo) es un mecanismo que puede conferir resistencia a las tetraciclinas de forma natural o adquirida en un numeroso grupo de bacterias. Otro mecanismo frecuentemente involucrado en la resistencia adquirida se debe a proteínas de protección ribosomal que permiten actuar al aminoacil ARN-*transfer* en presencia de concentraciones de antibiótico que normalmente inhibirían la síntesis de éstas. Es posible que determinadas bacterias (como *Propionibacterium* spp.) adquieran resistencia mediante mutaciones en el ARN-ribosomal¹¹. También se ha observado, de forma excepcional, resistencia a tetraciclinas mediante inactivación enzimática en algunas bacterias anaerobias, aunque se desconoce si este último mecanismo tiene traducción clínica. Tanto el bombeo activo como la

protección de la inhibición del ribosoma son mecanismos de resistencia clínicamente relevantes y ambos suelen estar relacionados con la adquisición de elementos móviles de resistencia. Existen muchos genes de resistencia a las tetraciclinas y un gran número de ellos se asocia a los elementos móviles sea en forma de plásmidos, trasposones o integrones. En los integrones, junto al gen que confiere la resistencia a tetraciclinas, con frecuencia se encuentran otros genes (*gene cassettes*) que confieren resistencia a otros antibióticos, por lo que estas cepas multirresistentes pueden ser seleccionadas por las tetraciclinas o por otros antimicrobianos. Los determinantes genéticos implicados en la resistencia a tetraciclinas son los genes *tet* y *otr*. En el mecanismo de bombeo activo los genes encontrados pueden ser: *tetA*, *tetB...*, *otrB*, etc. En aquellos con mecanismo de protección de la inhibición del ribosoma podemos encontrar: *tetM*, *tetO...*, *otrA*, etc.

Indicaciones clínicas y dosificación

La resistencia y la llegada de otros antibióticos como quinolonas fluoradas, azitromicina, etc., han desbancado gran parte de las indicaciones iniciales de las tetraciclinas. Sin embargo, siguen siendo eficaces en gran número de infecciones^{4,12}. Clásicamente son de primera elección en el tratamiento de la brucelosis (habitualmente asociadas a estreptomycin) y el cólera. Son muy activas frente a *Rickettsia* spp., *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia* spp., y se utilizan, aunque existan otras alternativas, en el tratamiento de la neumonía atípica, en la psitacosis, en la fiebre Q, en la fiebre botonosa mediterránea y en el tracoma. Se recomiendan solas o asociadas a otros antibióticos para el tratamiento de la enfermedad pélvica inflamatoria y una gran variedad de infecciones de transmisión sexual: uretritis no gonocócica, cervicitis, linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*), y granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis*). Son útiles en el tratamiento de infecciones por espiroquetas, en la fase inicial (eritema *migrans*) de la enfermedad de Lyme y en la fiebre recurrente (*Borrelia* spp.), y también como tratamiento alternativo de la sífilis y la leptospirosis. Se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Whipple y son muy útiles en el acné¹³. Podrían usarse en la profilaxis y el tratamiento del ántrax¹⁴. Como más recientes aplicaciones destacan el tratamiento de la gastritis y la úlcera péptica asociadas a *Helicobacter pylori* (tratamiento combinado con otros antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones) y en la profilaxis y el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina¹⁵.

La mayoría de las tetraciclinas se deben administrar cuatro veces al día para mantener concentraciones terapéuticas, pero demeclociclina y minociclina se pueden dar en dos dosis y doxiciclina en una. En niños no están indicadas (tabla 2).

TABLA 2. Semivida, dosificación y vías de administración de las tetraciclinas

Nombre	Semivida (h)	Dosis (mg)	Intervalo (h)	Vía	Dosis/día
Tetraciclina	8	250-500	6-8	Oral	1-2 g
Oxitetraciclina	9	250-500	6-8	Oral/IV	1-2 g
Minociclina	16-18	50-100	12	Oral/IV	100-200 mg
Doxiciclina	18-20	50-100	12-24	Oral/IV	100-200 mg

Efectos adversos y contraindicaciones

Esta clase de antibióticos son generalmente bien tolerados y actualmente tienen relativamente pocos efectos secundarios. Antigamente las tetraciclinas tras

dosis elevadas fueron causa frecuente de insuficiencia renal y toxicidad hepática, especialmente en mujeres embarazadas. En la actualidad están contraindicadas en estos casos, por lo que son efectos raramente observados. La doxiciclina es la tetraciclina mejor tolerada, los efectos secundarios más habituales son gastrointestinales, pero se presentan menos frecuentemente que en otras tetraciclinas. La minociclina se ha asociado con toxicidad del sistema nervioso central (SNC), especialmente trastornos vestibulares (ataxia, vértigo, *tinnitus*, etc.); son más comunes en mujeres, por lo que en ellas debe ser administrada con precaución. Oxitetraciclina y tetraciclina presentan efectos secundarios comunes a otros compuestos de la familia.

La intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas) es el efecto secundario más importante y es dependiente de la dosis; excepcionalmente se han notificado úlceras esofágicas (para evitar estas úlceras se aconseja que al tomar la medicación se ingiera agua en abundancia y no tumbarse durante las 2 h siguientes). Todas las tetraciclinas pueden producir fotosensibilidad, por lo que no debe olvidarse recomendar al paciente que limite su exposición solar. Las reacciones de hipersensibilidad son diversas (urticaria, dermatitis exfoliativa, exantema fijo medicamentoso) y suelen ser manifestaciones de fotosensibilidad; se presentan menos frecuentemente asociadas a doxiciclina y minociclina que a otras tetraciclinas; edema periorbitario y anafilaxia son raros. No es infrecuente observar micosis (oral o vaginal en mujeres) y diarrea como consecuencia de la alteración de la flora saprofita. Una consecuencia grave, aunque rara, de esta alteración de la flora es la colitis pseudomembranosa. Tras la administración intravenosa pueden observarse localmente fenómenos de toxicidad tisular.

No deben administrarse tetraciclinas (excepto doxiciclina y minociclina) a pacientes con insuficiencia renal previa, ya que pueden producir insuficiencia renal. Debido a su alta afinidad por el tejido óseo y dental no se recomienda su administración a embarazadas y niños menores de 8 años, ya que se depositan en dientes y huesos en desarrollo. Pueden producir decoloración de los dientes (un problema estético que no alteraría la integridad del diente), u otras alteraciones como displasia de encías, hipoplasia dental o deformidades óseas.

Las tetraciclinas pueden interactuar con otros fármacos: la eficacia de los contraceptivos hormonales puede verse disminuida; los anestésicos fluorados pueden producir toxicidad renal; la fenitoína, carbamazepina, rifampicina y etanol reducen la semivida de la doxiciclina. La digoxina, el metotrexato, la fenformina, las teofilinas y el litio aumentan la toxicidad de los cumarínicos. La asociación con penicilinas puede resultar antagonista.

Sulfamidas

Las sulfamidas fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre. Su descubrimiento durante la década de 1930-1940 es el punto de partida de la terapia antiinfecciosa. Son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, inicialmente con

actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos pero con posterior desarrollo de amplia resistencia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos. Dentro de las sulfamidas existen numerosos compuestos con diferentes propiedades farmacocinéticas y efectos secundarios. Sin embargo, todos comparten el mismo modo de acción y es frecuente la resistencia cruzada entre ellos¹⁶⁻¹⁸. Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas como la pirimetamina y el trimetoprima contra bacterias y algunos protozoos. El cotrimoxazol, una asociación de trimetoprima y sulfametoxazol en proporción 1/5, es la combinación empleada más frecuentemente¹⁹. En la actualidad, el uso de sulfamidas solas es excepcional debido a su relativa baja actividad comparada con otros antimicrobianos, el problema de la resistencia adquirida y su perfil de toxicidad. Las únicas sulfamidas de uso sistémico comercializadas en España, excluyendo alguna asociación múltiple de dudosa utilidad, son la sulfadiazina y la combinación de sulfametoxazol con trimetoprima. La combinación sulfadoxina con pirimetamina (Fansidar) no está comercializada en España, aunque puede ser obtenida a través de medicamentos extranjeros. Estos tres preparados se encuentran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS⁷.

Clasificación y estructura química

Derivan de la sulfanilamida. Su estructura es similar al ácido paraaminobenzoico (PABA), un factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico (figs. 2 y 3). El grupo amino libre en posición 4 se asocia con aumento de su actividad. Las sustituciones en el radical sulfonil (SO₂) unido al carbono 1 del anillo bencénico modifican las características farmacológicas. A partir de la sulfanilamida se han sintetizado gran número de derivados que pueden agruparse según la duración de su acción y otras características (tabla 3).

Farmacocinética

Habitualmente las sulfamidas se administran por vía oral y ocasionalmente por vía intravenosa (sulfadiazina, cotrimoxazol) y tópica como la sulfadiazina argéntica. Las sulfamidas que se absorben por vía digestiva lo hacen con rapidez en el estómago e intestino delgado alcanzando tras una dosis de 2 g una concentración en la sangre de 50-100 µg/ml tanto las de acción corta o intermedia como las de acción prolongada. Las sulfamidas tópicas se absorben parcialmente y pueden ser detectadas en la sangre.

La distribución varía en función del comportamiento de cada compuesto, dependiendo de su unión a las proteínas y su metabolismo. En general, se distribuyen bien por todo el organismo y alcanzan concentraciones cercanas al 80% de los niveles séricos en el líquido sinovial, pleural o peritoneal. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las sulfamidas de acción corta es del 30-80% de las correspondientes concentraciones plasmáticas. Se unen de modo variable y

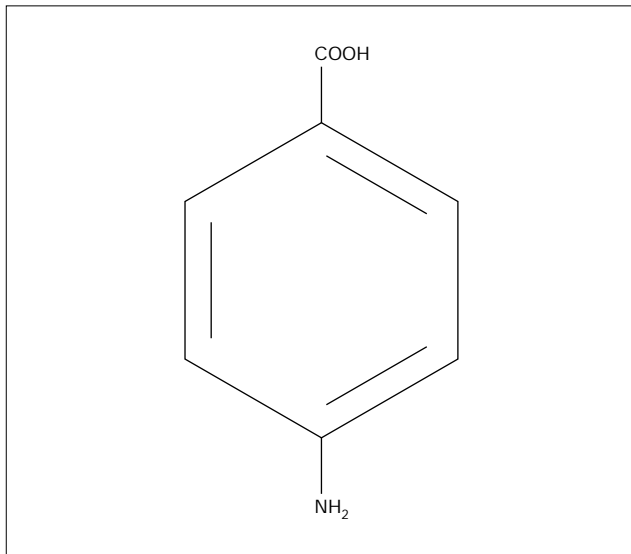


Figura 2. Ácido paraaminobenzoico (PABA).

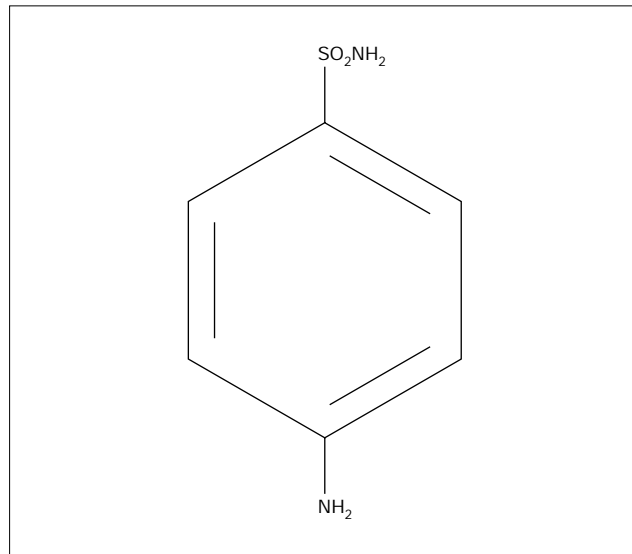


Figura 3. Sulfanilamida.

TABLA 3. Principales componentes del grupo de las sulfamidas según la duración de su acción y otras características

Modo de acción	Nombre genérico
Sulfamidas de acción corta o intermedia	<i>Sulfamidas de uso general</i> Sulfatiazol Sulfadiazina Sulfadimidina Sulfametoxazol, sola o asociada a trimetoprima (cotrimoxazol)
	<i>Compuestos altamente solubles</i> Empleadas inicialmente en el tratamiento de las infecciones urinarias Sulfisoxazol Sulfametizol Sulfasomidina
Sulfamidas de acción prolongada	Sulfametoxipiridazina Sulfadimetoxina Sulfadoxina
Sulfamidas limitadas al tracto gastrointestinal	Sulfaguanidina Sulfatidina Sulfasuxidina Sulfasalazina
Sulfamidas tópicas	Acetato de mafenida Sulfadiazina argéntica Sulfacetamida de sodio

reversible a las proteínas, y los niveles alcanzados en los líquidos orgánicos están inversamente relacionados con el grado de unión a ellas. Atravesan la barrera placentaria y se observan en la sangre fetal y el líquido amniótico, pudiendo producir efectos tóxicos. Se metabolizan en el hígado principalmente por acetilación aunque también por glucuronoconjugación y oxidación. Los metabolitos no tienen actividad antibacteriana.

Existen sulfamidas poco absorbibles como sulfasalazina, y sulfamidas de uso tópico como sulfadiazina argéntica.

Las sulfamidas de eliminación rápida (sulfisoxazol, sulfametizol) tienen la semivida más corta (4-7 h). La semivida de las de eliminación media (sulfametoxazol, sulfadiazina) es 11-24 h. Las sulfamidas de eliminación lenta, como sulfametoxipiridazina, tienen una semivida de 24-60 h y las de eliminación muy lenta como sulfadoxina mayor de 60 h.

Se eliminan principalmente por la orina, parte sin metabolizar y parte en forma de conjugados. La tasa de eliminación es variable de unas a otras y por diferentes mecanismos. Son parcialmente filtradas por el glomérulo renal y parcialmente excretadas por el túbulo, donde parte pueden ser reabsorbidas. Los compuestos altamente solubles tienen un aclaramiento muy alto y son rápidamente eliminados por la orina alcanzando en ella concentraciones elevadas. Los compuestos con aclaramientos muy bajos como sulfadoxina mantienen sus niveles plasmáticos durante largos períodos y su concentración en la orina es muy baja. En caso de deterioro renal la dosis debe ajustarse al grado de ésta. Por la leche, saliva, bilis y secreción prostática pueden eliminarse cantidades poco significativas.

Espectro de actividad

Está limitado debido a la cada vez más extendida resistencia adquirida. De no considerar esta resistencia adquirida, las sulfamidas son inicialmente activas frente a un amplio grupo de bacterias grampositivas, incluyendo cepas de estreptococos, estafilococos y neumococos, aunque son naturalmente resistentes frente a *Enterococcus* spp. Otros microorganismos frente a los que presenta sensibilidad son *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., *Bacillus anthracis* y *Corynebacterium diphtheriae*. Dentro de las bacterias gramnegativas son sensibles a numerosas especies de enterobacterias, *Neisseria* spp. y patógenos respiratorios como *H. influenzae*, *Bordetella pertussis* o *Legionella pneumophila*. También son inicialmente activas frente a *Yersinia pestis*, *Brucella*

spp. y algunos microorganismos involucrados en infecciones de transmisión sexual como *C. trachomatis*, *H. ducreyi* y *C. granulomatis*. *P. aeruginosa* suele ser naturalmente resistente pero no *Stenotrophomonas maltophilia*. Las micobacterias son resistentes exceptuando algunos compuestos de larga duración con moderada actividad frente a *Mycobacterium leprae*. Con compuestos de la familia de las diaminopirimidinas como pirimetamina y trimetoprima se produce un efecto sinérgico y la combinación las hace activas frente a *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp. y *Pneumocystis carinii*.

Mecanismo de acción y resistencias

Están estructuralmente relacionadas con PABA y compiten con él por la enzima dihidropteroato sintetasa que interviene en el metabolismo del ácido fólico. El ácido fólico es imprescindible para la síntesis de precursores de los ácidos nucleicos bacterianos. Las células de los mamíferos requieren ácido fólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo y, por tanto, no se ven afectadas por la acción de las sulfamidas. La actividad antibacteriana es inhibida en presencia de pus o restos de tejido necrótico (reducen la necesidad de la bacteria de sintetizar ácido fólico). Las diaminopirimidinas (como el trimetoprima), al igual que las sulfamidas, interfieren en el metabolismo del ácido fólico por lo que combinadas tienen efecto sinérgico.

La resistencia a sulfamidas es un fenómeno creciente y generalizado, y cuando se presenta afecta a todos los componentes del grupo. Diferentes mecanismos determinan la resistencia bacteriana a las sulfamidas: disminución de la permeabilidad, expulsión activa (achique o eflujo) o alteraciones enzimáticas que por una vía alternativa o por hiperproducción permiten la síntesis del ácido fólico. La resistencia unas veces es debida a mutaciones y otras, más frecuentemente, a la adquisición de plásmidos u otros elementos genéticos móviles que además de la resistencia a sulfamidas portan genes de resistencia a otros antibióticos. El gen de resistencia a sulfamidas (*sul1*) es un elemento constante en los integrones tipo I, el integrón encontrado con más frecuencia en cepas de casos clínicos con resistencia a múltiples antibióticos. La presencia de varios genes en un mismo elemento móvil favorece la selección de microorganismos multiresistentes como se ha observado tras tratamientos prolongados con cotrimoxazol en la profilaxis de la neumonía por *P. carinii*²⁰.

Indicaciones clínicas y dosificación

El uso de sulfamidas ha disminuido según han ido apareciendo nuevos antimicrobianos más eficaces y mejor tolerados o se ha ido incrementando el número de cepas resistentes. Actualmente el sulfametoxazol, en combinación con trimetoprima (cotrimoxazol), ya no es una buena alternativa en la profilaxis de la infección urinaria debido a la resistencia adquirida (20-35% en *Escherichia coli* y resistencia natural en *Enterococcus* spp.), aunque constituye una excelente opción terapéutica para el tratamiento en presencia de un antibiograma que muestre sensibilidad a su agente causal. El tratamiento

de la infección respiratoria con cotrimoxazol está indicado en la infección por *Nocardia* spp. y en la prevención y el tratamiento de la neumonía por *P. carinii*. Para infecciones respiratorias bacterianas actualmente es poco útil en nuestro medio, ya que el porcentaje de cepas resistentes, *Moraxella catarrhalis* (> 90%), *H. influenzae* (20-30%) o neumococo (30-50%) es muy elevado. Debido a que mantiene un bajo grado de resistencia frente a *S. aureus* (< 1 o 5-15% en cepas sensibles y resistentes a metilicina, respectivamente) y a su comodidad de administración, cotrimoxazol es una alternativa económica y eficaz en el prolongado tratamiento de las infecciones óseas. El cotrimoxazol también está indicado en el tratamiento de algunos parásitos intracelulares de hábitat intestinal como *Isoospora belli* o *Cyclospora cayentanensis*. Sulfadiazina asociada a pirimetamina es el tratamiento de elección en la toxoplasmosis del niño y del adulto, incluido los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La sulfadiazina argéntica es útil en quemaduras y úlceras por decúbito en segundo y tercer grado.

La administración de las sulfamidas depende del tipo y el objetivo terapéutico (tabla 4).

Efectos adversos y contraindicaciones

Una de las principales desventajas de las sulfamidas en comparación con otros antimicrobianos más recientemente comercializados es la elevada frecuencia de efectos secundarios. Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes: exantema, fiebre, anafilaxia, eritema multiforme, dermatitis necrosante, síndrome de Stevens-Johnson (raro pero a menudo grave). Pueden producir trastornos digestivos como náuseas, vómitos y diarrea. Los trastornos hepáticos son raros. También pueden producir alteraciones hematológicas (anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia megaloblástica, por su acción antifólica, etc.). Están contraindicadas en el último trimestre de embarazo porque pueden desencadenar "kernicterus". No se recomiendan durante la lactancia ni en los primeros meses de vida. La baja solubilidad de algunas sulfamidas, especialmente sus metabolitos, puede causar precipitación en los túbulos renales y obstrucción de la vía urinaria.

Pueden producir interacciones medicamentosas: potencian a anticoagulantes e hipoglucemiantes orales, metotrexato, diuréticos tiazídicos, fenitoína y uricosúricos. Son potenciadas por indometacina, fenilbutazona, salicilatos y probenecid.

Metronidazol

El metronidazol es un compuesto 5-nitro-imidazol introducido en el año 1959 para el tratamiento de infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*. Además de ser útil en algunas infecciones parasitarias es un antibiótico con gran actividad bactericida frente a un gran número de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas²¹⁻²⁴.

TABLA 4. Dosis en adultos y niños de las principales sulfamidas

Tipo	Antibiótico	Dosis adultos	Dosis niños
De acción corta o intermedia de uso general	Sulfametoxazol	1 g cada 8-12 h VO, IM o IV	50-60 mg/kg/día VO en 2 dosis
	Sulfadiazina	2-4 g dosis inicial, seguidos de 0,5-1 g cada 3-6 h (habitualmente 4) VO o IV	Niños > 2 meses, iniciar a 75 mg/kg y continuar con 100-150 mg/kg/día VO dividida en 4-6 dosis (dosis máxima/día < 6 g)
De acción corta o intermedia altamente solubles	Sulfisoxazol	2-4 g, dosis inicial, seguidos de 1-2 g cada 6 h VO	Niños > 2 meses, 75 mg, dosis inicial, seguidos de 150 mg/kg/día VO en 4 dosis
De acción prolongada	Sulfadoxina (para tratamiento combinado con pirimetamina)	Comprimidos de 500 mg + pirimetamina 25 mg. Como tratamiento presuntivo del paludismo (síndrome febril sin posibilidad de atención médica inmediata) en zonas de resistencia a cloroquina, en adultos 1 dosis única de 3 comprimidos VO	1/4, 1/2, 1 o 2 comprimidos si el niño tiene < 1 año, 1-3 años, 4-8 años o 9-14 años, respectivamente
Sulfamidas tópicas	Sulfadiazina argéntica	Aplicación tópica 1-2 veces al día	
Combinado con trimetoprima	Cotrimoxazol	La dosis más habitual es de 160/800 mg/12 h VO, IM o IV	6-10 mg/kg/día de trimetoprima con 30-50 mg/kg/día de sulfametoxazol, VO o IV repartidos en dos o más dosis

En negrita las comercializadas en España.

IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa; VO: vía oral.

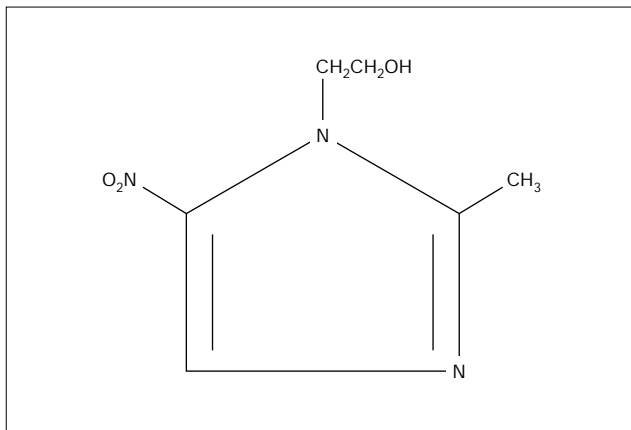


Figura 4. Metronidazol.

Clasificación y estructura química

Además del metronidazol se han desarrollado otros 5-nitroimidazoles de características farmacocinéticas y antimicrobianas similares. El tinidazol y el ornidazol son los más conocidos aunque existen otros menos empleados como el nimorazol, carnidazol o el secnidazol, y algunos de uso veterinario como dimetridazol, ipronidazol y ronidazol. Todos son derivados heterocíclicos con un núcleo de cinco átomos y un radical NO_2 (fig. 4). Los 2-nitroimidazoles son otros componentes químicamente relacionados, de los cuales el benznidazol es el más interesante. De todos estos compuestos tan sólo

metronidazol, tinidazol y ornidazol están comercializados en España. Ornidazol sólo se encuentra en solución alcohólica para tratamiento parenteral y es poco utilizado, y tinidazol, comercializado en comprimidos, suele utilizarse en tratamientos con dosis única. El metronidazol y el benznidazol (para el tratamiento de la enfermedad de Chagas) son los únicos incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS⁷.

Farmacocinética

Metronidazol, ornidazol y tinidazol tienen propiedades farmacocinéticas similares. Se absorben muy bien por vía oral, su biodisponibilidad es superior al 90%. Las concentraciones máximas se observan entre 1 y 2 h después de su administración y son proporcionales a la dosis (250 o 500 mg o 2 g vía oral de metronidazol producen concentraciones séricas máximas de 6, 12 y 40 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente); en pacientes con tratamiento intravenoso, tras una dosis inicial de 15 mg/kg seguidos de 7,5 mg/kg cada 6 h, las concentraciones pico-valle son de 25-18 $\mu\text{g/ml}$. Los alimentos no disminuyen su absorción pero pueden retrasarla. La biodisponibilidad del metronidazol en supositorios es del 60-80%, y tras su administración vaginal del 20%. La semivida del metronidazol es 6-12 h y algo mayor en el caso del tinidazol y ornidazol.

El metronidazol se distribuye ampliamente y alcanza todos los tejidos y líquidos vía oral o intravenosa (saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales). Se une escasamente a proteínas

(menos de 20%). Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. En el LCR alcanza niveles terapéuticos incluso sin inflamación meníngea. Se excreta en la leche materna por lo que no se recomienda en madres lactantes. Es metabolizado en el hígado en un 30-60% de la dosis. El metabolito principal es el 2-hidroximetil metronidazol, que tiene cierta actividad antibacteriana y antiprotozoaria.

La eliminación es fundamentalmente a través de la vía renal. Cerca del 60-80% se excreta en la orina (20% como droga sin cambios) y 6-15% en las heces. Es eliminado rápidamente por hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal. La disminución en la función renal no altera la eliminación, pero si el paciente está anúrico es preferible evitar dosis elevadas debido a la posibilidad de la acumulación de sus metabolitos. En pacientes con deterioro de la función hepática puede disminuir su eliminación, por lo que si la insuficiencia es grave será preciso modificar la dosis o la frecuencia de administración.

Espectro de actividad

El espectro de actividad incluye protozoos, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. Entre otros anaerobios incluye: *Bacteroides* grupo *fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Clostridium* spp. (incluyendo *Clostridium difficile* y *C. perfringens*). Entre las microaerófilas, es muy activo frente a *Gardnerella vaginalis* y *H. pylori*. La cobertura frente a protozoos incluye: *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *T. vaginalis* y *Balantidium coli*.

Mecanismo de acción y resistencias

Ejerce su acción antibacteriana y antiprotozoaria por desestructuración del ADN. Tras ingresar en la célula mediante difusión pasiva es químicamente reducido por proteínas del metabolismo anaerobio (proteínas de transporte de electrones de bajo potencial *redox*). Estas proteínas son exclusivas de algunos parásitos y de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. El metronidazol reducido produce pérdida de la estructura helicoidal del ADN, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, generando compuestos que son tóxicos para la célula²⁵.

El principal mecanismo de resistencia es por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesaria para la producción de sus metabolitos activos^{26,27}. La resistencia adquirida en bacterias anaerobias estrictas es excepcional y no se ha detectado aumento en los últimos años (< 1% de cepas de *Bacteroides* grupo *fragilis* son resistentes en nuestro medio y en la mayoría de lugares)^{28,29}. En cambio, la resistencia en *Helicobacter pylori* es muy alta (en nuestro medio se sitúa en el 25-50% según el tipo de enfermo) (datos propios³⁰). En protozoos la resistencia es infrecuente pero no es excepcional y es una causa probable de los fallos del tratamiento en infecciones por *T. vaginalis* o *G. lamblia*. La mayoría de las veces es una resistencia de bajo nivel que puede ser vencida en sucesivas tandas de tratamiento aumentando o no la dosis, aunque no parece tener ventaja el cambio de fármaco 5-nitroimidazólico, ya que hay

resistencia cruzada entre ellos. El conocimiento de los determinantes genéticos relacionados con la resistencia al metronidazol sigue siendo escaso en la actualidad^{26,27,31,32}. Ocasionalmente se ha observado transferencia de la resistencia de unos microorganismos a otros, aunque la frecuencia de la misma hasta el momento es escasa. Parece que la portación de elementos de resistencia hace menos hábil al parásito o a la bacteria para causar infección, lo cual justificaría el hecho de la moderada ascensión en los porcentajes de resistencia en estos microorganismos, con la excepción de *H. pylori*.

Indicaciones clínicas y dosificación

Es eficaz en el tratamiento de la mayoría de las infecciones por anaerobios. Es útil en combinación con aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones polimicrobianas de tejidos blandos e infecciones mixtas aerobias-anaerobias intraabdominales y pélvicas. Está indicado en asociación a otros antibióticos en el tratamiento de los abscesos cerebrales de origen sinusal, dental, ótico, pulmonar o criptogénico, en los que hay que sospechar la presencia de bacterias anaerobias. También está indicado en endocarditis infecciosas por gérmenes anaerobios. Es de elección en el tratamiento de la colitis postantibiótica por *C. difficile*, con la ventaja de poder ser utilizado tanto por vía oral como intravenosa y de no favorecer la aparición de enterococos resistentes a vancomicina. En infecciones mixtas en donde se presuponga la presencia de estreptococos anaerobios o facultativos se aconseja incluir una penicilina o clindamicina ya que es poco o nada activo frente a ellos. Es uno de los antibióticos más activos de los utilizados en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, su única desventaja es el elevado porcentaje de cepas resistentes. Es el tratamiento de elección en la vaginosis por *G. vaginalis* y en la trichomoniasis. Está también indicado en giardiasis y en amebiasis invasiva e intestinal, incluyendo el absceso hepático por *E. histolytica*. Es alternativa al tratamiento de la balantidiosis.

La dosis de metronidazol más habitual en el adulto es 500 mg/12 h sea oral o intravenoso, pero hay variaciones en sus indicaciones que oscilan de 250-750 mg cada 8-12 h oral o intravenoso. En el niño las dosis oscilan entre 15-50 mg/kg/día (sin superar los 750 mg/día) oral o intravenosa y se recomienda administrarlo en tres dosis. En general, la duración del tratamiento es 7-10 días, aunque las infecciones óseas o de endocardio pueden requerir un tratamiento más prolongado; para la trichomoniasis fuera y dentro del embarazo y como profilaxis ante un caso de violación se recomienda una dosis única de 2 g³³.

Efectos adversos

Por lo general metronidazol y los otros dos 5-nitroimidazoles comercializados son bien tolerados. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y diarrea. Algo menos frecuentes son mareos, dolor de cabeza, pérdida del apetito, vómitos, dolor o calambres abdominales. Aunque mucho más raro también pueden presentarse cambios en la sensación del gusto, estreñimiento, sequedad bucal, glositis, estomatitis,

cefalea, pigmentación oscura de la orina, flebitis en el sitio de la inyección venosa, leucopenia leve y reversible, trombocitopenia, prurito, erupción, insomnio, artralgias, fiebre. Otras reacciones graves del metronidazol y ornidazol se pueden ver en enfermos que reciben altas dosis o tratamientos prolongados, entre ellas destaca la polineuritis sensitiva y algunos efectos sobre el SNC: incoordinación, ataxia, confusión, irritabilidad, depresión, abatimiento o insomnio. La presentación de estos signos obliga a interrumpir su administración.

El metronidazol y el tinidazol puede producir reacciones tipo disulfiram cuando se administre a pacientes que ingieran alcohol. Metronidazol inhibe el metabolismo y aumenta el nivel sérico de la fenitoína y anticoagulantes orales, carbamazepina y ciclosporina. Aumenta la toxicidad del litio, fluorouracilo, cloroquina. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Los barbitúricos y corticoides aumentan el metabolismo hepático y la cimetidina lo reduce.

Bibliografía

- Klein NC, Cunha BA. Tetracyclines. *Med Clin North Am* 1995;79:789-801.
- Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Arch Intern Med* 1997;157:1421-8.
- Smilack JD. The tetracyclines. *Mayo Clin Proc* 1999;74:727-9.
- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:232-60.
- Chopra I. Tetracyclines. En: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003; p. 393-406.
- Lazaro Bengoa E, Madurga Sanz M, Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118:561-8.
- OMS. Medicamentos Esenciales 13.^a edición. Lista Modelo de la OMS (revisada en abril de 2003). http://www.who.int/medicines/organization/par/ed1/expcom13/eml13_sp.pdf (accesible agosto 2003)
- Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: Glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Updat* 2002;5:119-25.
- Betriu C, Rodríguez-Avial I, Ali Sánchez B, Gómez M, Álvarez J, Picazo JJ. In Vitro Activities of Tigecycline (GAR-936) against Recently Isolated Clinical Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:892-5.
- Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. *Mol Biotechnol* 2002;20: 261-83.
- Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001;144:339-46.
- Roberts MC. Tetracycline therapy: Update. *Clin Infect Dis* 2003;36:462-7.
- Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Paediatr Drugs* 2003;5:301-13.
- Bell DM, Kozarsky PE, Stephens DS. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerg Infect Dis* 2002;8:222-5.
- Pradines B, Spiegel A, Rogier C, Tall A, Mosnier J, Fusai T, et al. Antibiotics for prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infections: *In vitro* activity of doxycycline against Senegalese isolates. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62: 82-5.
- Skold O. Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends. *Drug Resist Updat* 2000;3:155-60.
- Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 2001;32:1608-14.
- Greenwood D. Sulphonamides. En: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003; p. 385-92.
- Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med* 2003;163:402-10.
- Martin JN, Rose DA, Hadley K, Perdreau-Remington F, Lam PK, Gerberding JL. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS era. *J Infect Dis* 1999;180:1809-18.
- Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997;54:679-708.
- Martinez V, Caumes E. Metronidazole. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128: 903-9.
- Edwards D. Nitroimidazoles. En: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003; p. 385-92.
- Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res* 2003;90 (Supp 1):19-39.
- Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1533-41.
- Land KM, Johnson PJ. Molecular basis of metronidazole resistance in pathogenic bacteria and protozoa. *Drug Resist Updat* 1999;2:289-94.
- Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:150-64.
- Hedberg M, Nord CE. The ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:475-88.
- Brazier JS, Hall V, Morris TE, Gal M, Duerden BI. Antibiotic susceptibilities of Gram-positive anaerobic cocci: Results of a sentinel study in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:224-8.
- López-Brea M, Martínez MJ, Domingo D, Alarcón T. A 9 year study of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* from Spanish children. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:295-7.
- Haggoud A, M'Hand RA, Reysset G, El M'Daghri N, Benbachir M, Moumni M. Prevalence and characteristics of *nim* genes encoding 5-nitroimidazole resistance among *Bacteroides* strains isolated in Morocco. *Microb Drug Resist* 2001;7:177-81.
- Bereswill S, Krainick C, Stahler F, Herrmann L, Kist M. Analysis of the *rdxA* gene in high-level metronidazole-resistant clinical isolates confirms a limited use of *rdxA* mutations as a marker for prediction of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;36:193-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51:1-80.

ANEXO I. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol

- 1. En relación a las propiedades farmacocinéticas de las tetraciclinas, señale la respuesta incorrecta:**
 - a) Se administran principalmente por vía oral aunque existen algunos compuestos de uso intravenoso.
 - b) No es habitual la vía intramuscular debido al intenso dolor que produce su inyección.
 - c) No pasan la barrera fetoplacentaria ni se excretan por la leche materna.
 - d) Según su perfil farmacocinético se pueden agrupar en tres categorías: semivida corta (5-9 h): clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina; semivida intermedia (10-14 h): demeclociclina, limeciclina y metaciclina; semivida larga (16-18 h): doxiciclina y minociclina.
 - e) Las principales vías de eliminación son a través del riñón y la vía biliar.
- 2. Respecto al espectro de actividad de las tetraciclinas, señale la respuesta incorrecta:**
 - a) Todas las tetraciclinas tienen un comportamiento antimicrobiano similar, con la excepción de tigeiclina.
 - b) Son poco activas frente a *Rickettsia* y *Coxiella*.
 - c) Se incluyen dentro del espectro antimicrobiano algunos anaerobios.
 - d) Algunos protozoos (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*) presentan sensibilidad a tetraciclinas.
 - e) Son activas frente a un gran espectro de bacterias grampositivas.
- 3. En relación a la absorción y resistencia de las tetraciclinas es falso:**
 - a) Doxiciclina puede ser administrada durante las comidas (con alimentos) pero no oxitetraciclina.
 - b) Una importante forma de resistencia es la disminución en la acumulación intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana (achique o eflujo).
 - c) En nuestro medio muy bajo porcentaje de cepas de *Helicobacter pylori* presentan resistencia (< 1%).
 - d) Actualmente hay pocas cepas de *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus* spp. resistentes a tetraciclinas en nuestro medio (< 5%).
 - e) El mecanismo de resistencia por inactivación enzimática no es importante en la resistencia a tetraciclinas.
- 4. De las siguientes indicaciones clínicas de las tetraciclinas, cuál es incorrecta.**
 - a) Son de primera elección en el tratamiento de la brucelosis (habitualmente asociadas a estreptomina) y el cólera.
 - b) Se recomiendan para una gran variedad de infecciones de transmisión sexual, siendo de elección para: uretritis gonocócica, cervicitis, linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*) y granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis*).
 - c) La resistencia ha limitado su uso en infecciones por gramnegativos como *Shigella* o *Salmonella*.
 - d) Se usan, aunque existan otras alternativas, en el tratamiento de la neumonía atípica por *Chlamydia* y *Mycoplasma*, en la psitacosis, en la fiebre Q (*Coxiella burnetii*) en la fiebre botonosa mediterránea y en el tracoma.
 - e) Son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Lyme y en la fiebre recurrente (*Borrelia*).
- 5. En relación a las sulfamidas señale la respuesta incorrecta:**
 - a) Las sulfamidas fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre.
 - b) Su estructura es similar al ácido paraaminobenzoico.
 - c) Atraviesan la barrera placentaria y se observan en la sangre fetal y el líquido amniótico, pudiendo producir efectos tóxicos.
 - d) Se eliminan principalmente por el hígado, parte sin metabolizar y parte en forma de conjugados.
 - e) Las sulfamidas que se absorben por vía digestiva lo hacen con rapidez a nivel del estómago e intestino delgado alcanzando tras una dosis de 2 g una concentración en la sangre de 50-100 µg/l.
- 6. Es incorrecto respecto a las sulfamidas:**
 - a) El espectro de actividad está cada vez más limitado.
 - b) Todas comparten el mismo modo de acción y es frecuente la resistencia cruzada entre ellas.
 - c) Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas como la pirimetamina y el trimetoprima contra bacterias y algunos protozoos.
 - d) De no considerar esta resistencia adquirida, las sulfamidas son inicialmente activas frente a un amplio grupo de bacterias grampositivas incluyendo cepas de estreptococos, estafilococos y neumococos.
 - e) Se han descrito cambios en los genes *otr* y *erm* relacionados con la resistencia a sulfamidas.
- 7. Indicar lo que no sea cierto:**
 - a) Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes y pueden ocasionar: exantema, fiebre, anafilaxia, eritema multiforme, dermatitis necrotizante, etc.
 - b) El cotrimoxazol está indicado en el tratamiento de algunos parásitos intracelulares de hábitat intestinal como *Isospora belli* o *Cyclospora cayetanensis*.
 - c) El cotrimoxazol actualmente es poco útil en nuestro medio para infecciones respiratorias bacterianas ya que el porcentaje de cepas resistentes, *Moraxella catarrhalis* (> 90%), *Haemophilus influenzae* (20-30%) o neumococo (30-50%) es muy elevado.
 - d) La sulfamidas no se recomiendan durante la lactancia ni en los primeros meses de vida.
 - e) El sulfametoxazol en combinación con trimetoprima (cotrimoxazol) es un buen tratamiento empírico de la infección urinaria en nuestro medio.
- 8. No es cierto respecto al metronidazol:**
 - a) Es un compuesto 5-nitroimidazol introducido en el año 1959 para el tratamiento de infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*.
 - b) Además del metronidazol existen otros componentes de la familia de los nitroimidazoles de características químicas y antimicrobianas similares; existiendo en el mercado español otros productos también utilizados para infecciones anaerobias y parasitarias.
 - c) No se absorbe bien por vía oral (60%), siendo siempre preferible en infecciones sistémicas la vía intravenosa.
 - d) Se excreta en la leche materna (no se recomienda su uso en madres lactantes).
 - e) El metabolito principal es el 2-hidroximetil metronidazol, que tiene cierta actividad antibacteriana y antiprotozoaria.
- 9. En relación al espectro de actividad, mecanismo de acción y resistencia del metronidazol no es cierto:**
 - a) El espectro de actividad incluye protozoos, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. Entre otros anaerobios incluye: *Bacteroides* grupo *fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Clostridium* spp. (incluyendo *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens*).
 - b) La resistencia adquirida en bacterias anaerobias estrictas es frecuente, habiéndose detectado desde hace más de 10 años.
 - c) La cobertura frente a protozoos incluye: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y *Balantidium coli*.
 - d) Ejerce su acción antibacteriana y antiprotozoaria por desestructuración del ácido desoxirribonucleico (ADN).
 - e) El principal mecanismo de resistencia es por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesaria para la producción de sus metabolitos activos.
- 10. En cuanto a las indicaciones clínicas del metronidazol no es cierto:**
 - a) Es eficaz en el tratamiento de la mayoría de las infecciones por anaerobios.
 - b) Está indicado en asociación a otros antibióticos en el tratamiento de abscesos cerebrales de origen sinusal, dental, ótico, pulmonar o criptogénico, en los que hay que sospechar la presencia de bacterias anaerobias.
 - c) Constituye una buena indicación para el tratamiento en dosis única de la infección por *Trichomonas vaginalis* en el embarazo.
 - d) Está indicado en giardiasis, tricomonirosis y en amebiasis invasiva e intestinal, incluyendo el absceso hepático por *Entamoeba histolytica*.
 - e) Es de elección en el tratamiento de la balantidiosis.

Nota: Las respuestas de las preguntas están en la página 533.