



Recibido: 12 de Marzo 2023 / Aceptado: 12 de Mayo 2023 / Publicado: 20 de Mayo 2024
Área: Medicina

CAPÍTULO 13

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Alcívar M., Idrovo C., Ochoa C. Espinoza G.
DOI: 10.55204/pmea.80.c176

Marcela Lissette Alcívar Zambrano 0000-0002-1679-5341 
marcela.alcivar@est.ucaue.edu.ec

Cinthya del Rocio Idrovo Idrovo 0009-0002-7878-8021 
cinthya.idrovo@est.ucaue.edu.ec

Cristina Anahi Ochoa Ubidia 0000-0002-8969-7697 
cristina.ochoa@est.ucacue.edu.ec

Gustavo Adolfo Espinoza Palomeque 0000-0002-0333-6082 
gespinozag@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar,
Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR: BETALACTÁMICOS PENICILINAS:

El mecanismo de acción es a través de dos procesos: la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la inducción de la autodestrucción celular bacteriana. Es decir, consiste en la adherencia a determinadas proteínas esenciales en la formación de la pared celular, específicamente las transpeptidasas y carboxipeptidasas. Dichas sustancias ejercen un efecto bactericida, no solo por interferir en la construcción de la pared celular, sino también al vincularse con inhibidores que facilitan la autólisis bacteriana. Las penicilinas se pueden clasificar en cinco grupos, basándose en su espectro de actividad antibacteriana (1):

- Penicilinas naturales (Penicilina G, penicilina V, bencilpenicilina)

Ejercen su efecto terapéutico sobre una amplia gama de microorganismos, incluyendo cocos grampositivos tales como estreptococos, enterococos y cepas de *Staphylococcus aureus* no productores de penicilinasas. Asimismo, su espectro de actividad abarca ciertos microorganismos gramnegativos, incluidos el meningococo, gonococo y *Neisseria gonorrhoeae*, además de *Bacillus* y diversas especies anaerobias como *peptoestreptococos*, *Fusobacterium* y *Clostridium*. Su uso no se recomienda contra bacilos gramnegativos, excepto contra *Pasteurella spp* (1,2).

- Isoxazolilpenicilinas (Meticilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina)

Estos agentes antibacterianos representan el tratamiento preferente contra cocos grampositivos, incluyendo *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativos resistentes a la penicilina. Además, poseen actividad contra estreptococos, pero carecen de eficacia frente a enterococos (1).

- Aminopenicilinas (Ampicilina, amoxicilina)

Poseen el espectro antibacteriano característico de las penicilinas de origen natural, aunque poseen una mayor eficacia en el tratamiento de infecciones por enterococos. Además, se destacan por su espectro contra *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* y ciertas enterobacterias como *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *E. coli*, aunque es importante destacar la elevada resistencia hacia estos agentes (1,2).

La incorporación del sulbactam a la ampicilina y del ácido clavulánico a la amoxicilina, les confiere una potenciada actividad antibacteriana contra una amplia gama de enterobacterias, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis* y varios microorganismos anaerobios, incluyendo *Bacteroides fragilis* (2).

- Carboxipenicilinas (Carbenicilina, ticarcilina)

Poseen el mismo espectro antibacteriano que las aminopenicilinas, pero con mayor actividad sobre *Klebsiella spp.* y, particularmente, sobre anaerobios (incluso *B. fragilis*) y sobre *P.aeruginosa* (1).

- Acilureidopenicilinas (Azlocilina, mezlocilina, piperacilina)

Estos dos últimos grupos muestran actividad contra bacilos aerobios gramnegativos que presentan resistencia a las aminopenicilinas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* La incorporación de tazobactam a la piperacilina y de ácido clavulánico a la ticarcilina proporciona una mayor resistencia a las betalactamasas, lo que resulta mayor actividad antibacteriana frente a enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y microorganismos anaerobios (2).

CEFALOSPORINAS

El mecanismo de acción consiste en la inhibición del crecimiento bacteriano se logra mediante la interferencia en la síntesis de la pared celular y la inducción de la autodestrucción celular bacteriana (1).

- Cefalosporinas de primera generación

Parenterales (Cefazolina, Cefalotina, Cefapirina, Cefradina)

Orales (Cefadroxilo, Cefalexina, Cefradina)

Eficaces contra cocos grampositivos, tales como *estreptococos* y *S. aureus metilino-sensible*, así como contra bacilos gramnegativos aeróbicos, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y cepas de *Proteus indol negativas* (1).

- Cefalosporinas de segunda generación

Parenterales (Cefamandol, Cefonicid, Cefuroxima)

Orales (Cefaclor, Cefprozilo, Cefuroxima, Loracarbef)

Presentan un espectro antibacteriano similar al de las cefalosporinas de primera generación, no obstante, amplían su actividad sobre *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus de prueba de indol positiva*, meningococo y gonococo (1).

- Cefamicinas

(Cefmetazol, Cefotetán, Cefoxitina)

Se clasifican dentro de las cefalosporinas de segunda generación, pero se distinguen por su actividad suplementaria contra bacterias anaerobias gramnegativas, como *Bacteroides fragilis* (1).

- Cefalosporinas de tercera generación

Parenterales (Cefoperazona, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftizoxima, Ceftriaxona, Moxalactam, Ceftolozano)

Orales (Cefdinir, Cefditoreno, Cefixima, Cefpodoxima, Ceftibuteno)

Poseen una amplia actividad contra bacterias gramnegativas, tales como *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, meningococo y gonococo. La ceftazidima y la cefoperazona tienen una mayor eficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Todas estas cefalosporinas presentan una acción similar sobre los agentes grampositivos, que cubren las cefalosporinas de primera y segunda generación, pero en comparación con la cefoxitina, muestran una menor eficacia contra los microorganismos anaerobios. La combinación de avibactam con ceftazidima, confiere actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa resistente*, *Acinetobacter spp.* y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (1,2).

- Cefalosporinas de cuarta generación

Parenterales (Cefepima, Cefpiroma)

Tienen el espectro de actividad más amplio, ofreciendo una cobertura extensa contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluso microorganismos como

Pseudomonas aeruginosa, *Enterobacter spp.* y *Citrobacter spp* (1).

- Cefalosporinas de quinta generación

Parenterales (Ceftarolina, Ceftobiprol)

Estas cefalosporinas son efectivas contra *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (MRSA), *Staphylococcus aureus resistente a la vancomicina* (VRSA), *Streptococcus pneumoniae*, así como neumococos resistentes a la penicilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y enterobacterias que no producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Además, la ceftarolina es activa contra *Enterococcus faecalis*. En lo que respecta a los bacilos gramnegativos, su actividad es comparable a la de las cefalosporinas de tercera generación. El ceftobiprol presenta actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (1,2).

MONOBACTAMES (Aztreonam)

Este es el único antibiótico en su clase, aprobado para uso en humanos. El mecanismo de acción de este antibiótico es parecido al de los betalactámicos. Tiene una notable afinidad por la proteína de unión a la penicilina 3 (PBP3) en bacterias gramnegativas, lo que provoca la formación de filamentos, lisis y finalmente la muerte celular. Además, posee la capacidad de atravesar eficientemente la membrana externa de bacterias gramnegativas. Tiene un amplio espectro antimicrobiano contra bacterias gramnegativas, como *Haemophilus influenzae* y enterobacterias, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, carece de actividad contra microorganismos grampositivos y anaerobios (1,2).

CARBAPENEMES (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem)

El mecanismo de acción consiste en la inhibición en la síntesis de la pared celular al unirse a los residuos de serina presentes en las proteínas de unión a la penicilina (PBP), lo que resulta en un efecto bactericida sobre los microorganismos (1).

El imipenem, tiene la necesidad de ser administrado con la cilastatina, se justifica por su capacidad para inhibir el metabolismo renal del imipenem y su posterior excreción. La cilastatina, actuando como un inhibidor de la dipeptidasa renal (dihidropetidasa I), interfiere con la eliminación tubular del imipenem, lo que conlleva a una mejora en la conservación renal de este agente antimicrobiano (1).

En el caso de los bacilos gram negativos, los carbapenemes presentan mayor afinidad por las PBP que los otros β -lactámicos, lo que se traduce en un efecto

bactericida mayor y más rápido. Entre los carbapenemes, meropenem presenta más actividad que imipenem. Son eficaces contra bacterias grampositivas, a excepción de *Staphylococcus aureus* *meticilina resistente*; bacterias gramnegativas, incluyendo cepas de *enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido* (BLEE); y agentes anaerobios, como *Bacteroides fragilis*. Con la excepción de ertapenem, los carbapenems exhiben una alta actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (1).

La combinación de meropenem con el inhibidor de betalactamasa vaborbactam amplía su eficacia contra bacterias productoras de carbapenemasas, como *Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas* (KPC). Asimismo, la adición de relebactam al imipenem, confiere una alta actividad contra bacterias tipo KPC y *Pseudomonas aeruginosa* resistente. Sin embargo, los carbapenems no son eficaces contra *Acinetobacter baumannii* resistente, *Legionella pneumophila* ni frente a *Brucella spp* (2).

OTROS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

GLUCOPÉPTIDOS (Vancomicina y Teicoplanina)

Ejercen su acción al unirse a la terminación D-alanil-D-alanina en el extremo carboxiterminal de los péptidos precursores de la pared bacteriana. Esta interacción interfiere con el proceso de transpeptidación, impidiendo la síntesis del peptidoglucano. Además de esto, los glucopéptidos aumentan la permeabilidad de la membrana bacteriana y reducen la síntesis de ARN. La administración intravenosa de vancomicina puede conllevar varios efectos adversos, incluido flebitis y el "síndrome del hombre rojo", que se manifiesta con prurito y eritema, principalmente en el cuello y la parte superior del tronco (1,2).

Estos antibióticos muestran actividad frente a bacterias grampositivas, especialmente contra *Staphylococcus aureus* *meticilinoresistente* (MRSA). Son bactericidas contra *Staphylococcus* pero son bacteriostáticos frente a *Enterococcus spp* (1).

FOSFOMICINA

Actúan inhibiendo la piruviltransferasa, enzima que interviene en la formación de uno de los precursores del peptidoglucano de la pared bacteriana. El espectro de actividad de este antibiótico es amplio, ya que afecta a diversas bacterias tanto grampositivas como gramnegativas. Es eficaz contra cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* y

Staphylococcus epidermidis, incluyendo algunas cepas meticilinoresistentes, aunque muestra una actividad limitada contra *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos (1).

En cuanto a los bacilos gramnegativos aerobios, es activo contra *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia pestis*, *Vibrio spp.* y *Aeromonas spp.* Sin embargo, su actividad puede ser variable debido al desarrollo de resistencias, especialmente frente a especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*. También exhibe actividad frente a algunos anaerobios, aunque no es efectivo contra *Bacteroides spp* (1).

ANTIBIÓTICOS QUE ALTERAN LAS MEMBRANAS CELULARES

POLIMIXINAS (Polimixina B, Colistina)

Su acción consiste en penetrar en las membranas celulares externas de las bacterias y establecer interacciones electrostáticas con los fosfolípidos de las membranas, lo que resulta en una rápida ruptura de las mismas. Este mecanismo conduce a la destrucción de la integridad estructural de la membrana bacteriana, lo que provoca la salida de componentes celulares esenciales y, por último, la muerte bacteriana (2).

Las polimixinas son efectivas contra una amplia variedad de bacilos aerobios gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, así como contra *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenems, aunque no son efectivas contra la familia *Proteaceae*. También presentan una actividad limitada contra otras enterobacterias como *Serratia* y *Edwardsiella*, así como algunos bacilos gramnegativos no fermentadores como *Burkholderia* y *Moraxella*. Asimismo, no son activas contra *Vibrio*, *Aeromonas* y *Brucella*.

En cuanto a los microorganismos grampositivos, los cocos gramnegativos y la mayoría de los anaerobios, muestran resistencia a las polimixinas (2).

LIPOPÉPTIDOS (Daptomicina)

El mecanismo de acción de este agente antimicrobiano implica actuar en la membrana citoplasmática sin ingresar a la célula. Esto resulta en una rápida despolarización de la membrana y una alteración del potencial eléctrico, lo que conduce a la salida de iones potasio al exterior de la célula bacteriana (1).

La daptomicina tiene una actividad antimicrobiana parecida al de los

glucopéptidos, lo que le permite conservar su eficacia frente a la mayoría de los microorganismos que han desarrollado resistencia a los glucopéptidos. Es efectiva contra cocos grampositivos, como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (MRSA) y enterococos resistentes a la vancomicina (VR). Además, también muestra actividad in vitro contra *Listeria spp.* y *Corynebacterium spp* (1).

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS

TETRACICLINA (tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, eravaciclina, demeclociclina)

Las tetraciclinas atraviesan la membrana externa de la bacteria mediante las porinas, utilizando un proceso de difusión pasiva. Una vez en el citoplasma, ingresan mediante un sistema de transporte activo. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la biosíntesis de proteínas durante la traducción (1).

La administración de tetraciclinas no se recomienda en niños menores de 8 años debido a su tendencia a depositarse en huesos y dientes, lo que puede ocasionar decoloración y otras anomalías dentales, así como hipoplasia y deformidades óseas. Asimismo, su empleo está contraindicado durante el embarazo debido a su capacidad de atravesar la placenta. En caso de uso después del segundo trimestre, puede unirse al calcio, provocando decoloración tanto en dientes como en huesos (1).

La toxicidad asociada a la tetraciclina es la principal causa del desarrollo del Síndrome de Fanconi. Se ha identificado que el anhidro-4-epitetraciclina, un subproducto derivado de la degradación de la tetraciclina, desempeña un papel crucial en la aparición de la tubulopatía. Afortunadamente, la recuperación de este síndrome es generalmente rápida tras la discontinuación del fármaco, aunque en algunos casos puede prolongarse hasta por 2 años para alcanzar la completa resolución de los síntomas. Con respecto a la diabetes insípida nefrogénica adquirida está vinculada con el uso de la demeclociclina y el litio (1).

Las tetraciclinas son de amplio espectro y actúan tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas, con una destacada actividad sobre el gonococo. Son efectivos contra microorganismos aerobios, anaerobios y espiroquetas como *Borrelia spp.*, *Treponema spp.* y *Leptospira spp.* Además, muestran eficacia contra agentes intracelulares y microorganismos que han desarrollado resistencia a los

betalactámicos, incluyendo *rickettsias*, *Coxiella burnetii*,

Mycoplasma pneumoniae, *Brucella spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* y *Propionibacterium acnes* (1,2).

En particular, la eravaciclina, una tetraciclina halogenada sintética, exhibe actividad contra *Staphylococcus aureus* *meticilinorresistente* (MRSA), *enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido* (BLEE) y *Acinetobacter baumannii* *multidrogorresistente*, pero no muestra eficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa* (1,2).

ANFENICOLES (Cloranfenicol, Tianfenicol)

El mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas a nivel de la traducción, en la etapa llamada elongación. El uso de estos fármacos se ha restringido debido a su efecto tóxico principal, que consiste en provocar aplasia medular grave, incluso en dosis bajas, en individuos susceptibles (1).

Los antibióticos mencionados son de amplio espectro y muestran actividad contra una variedad de agentes patógenos, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Vibrio cholerae*, *rickettsias*, *Chlamydomphila psittaci*, *Bacillus anthracis* y *Brucella spp.* Sin embargo, no presenta actividad contra micobacterias ni protozoos (1).

AMINOGLUCÓSIDOS

Además de su acción en el ribosoma 30S, los aminoglucósidos provocan el desplazamiento de los iones de magnesio y calcio que se unen a las moléculas de lipopolisacáridos. Este fenómeno resulta en la desestructura de la membrana externa, lo que facilita la penetración de los aminoglucósidos hacia el interior de la bacteria (1).

Los aminoglucósidos presentan efectos adversos graves como: ototoxicidad y nefrotoxicidad. La ototoxicidad se atribuye a una vida media prolongada en los líquidos óticos en comparación con el plasma, lo que conduce a la destrucción directa de las células sensoriales vestibulares y cocleares. Este daño auditivo por ototoxicidad es irreversible. En cambio, la nefrotoxicidad, afecta del 5-10% de la población hospitalaria expuesta a aminoglucósidos. El daño renal esta dado por la acumulación del fármaco en la corteza renal (1,2).

Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Neomicina, Plazomicina, Paromomicina, Espectinomycin: Estos antibióticos son principalmente efectivos contra bacterias gramnegativas, como las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*) y *Pseudomonas aeruginosa*. También muestran cierta actividad contra los cocos grampositivos comunes, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enterococos y neumococos (1,2).

La neomicina, aunque ofrece actividad tópica contra bacterias gramnegativas (excepto *Pseudomonas aeruginosa*, y algunos cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus*) carece de eficacia contra *Streptococcus*. Sin embargo, tiene un alto potencial para el desarrollo de resistencia. La amikacina es menos susceptible a la inactivación enzimática en comparación con otros aminoglucósidos. La plazomicina, es resistente a las enzimas que modifican los aminoglucósidos y muestra actividad contra *Pseudomonas aeruginosa resistente*, *enterobacterias resistentes a carbapenémicos*, y *E. coli* y *Klebsiella spp.* que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (1,2).

Estreptomycin y kanamicina: Ambas muestran actividad contra las enterobacterias, pero su principal uso es en el tratamiento de la tuberculosis, donde se combinan con otros agentes antituberculosos. La estreptomycin también demuestra una buena acción contra *Brucella spp.*, y a menudo se asocia con otro agente como la doxiciclina para el tratamiento de esta infección (1).

AMINOCICLITOLAS (Espectinomycin)

Este agente antimicrobiano tiene una acción bacteriostática contra bacterias gramnegativas, aunque su efectividad es menor en comparación con otros agentes. Su actividad principal se centra en combatir el gonococo, incluso las cepas que han desarrollado resistencia a la penicilina (1).

OXAZOLIDINONAS (Linezolid, Torezolid, Radezolid)

Estos antibióticos se unen al ribosoma 50S, lo que ocasiona una distorsión en el punto de unión del formilmetionilARNt y evita la formación de la iniciación en la síntesis de proteínas. Su espectro de acción abarca *Staphylococcus aureus* (tanto sensibles como resistentes a meticilina), *Enterococcus spp* (tanto sensibles como resistentes a vancomicina), *Corynebacterium*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* y algunas bacterias anaerobias, entre otras. Sin embargo,

no tienen actividad contra bacterias gramnegativas (2).

MACRÓLIDOS (Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina, Azitromicina)

Estos antibióticos tienen efectividad contra una amplia gama de microorganismos, incluyendo cocos grampositivos comunes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y neumococo, así como gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* y el gonococo (1). Los macrólidos aparte de su actividad antimicrobiana también presentan un efecto antiinflamatorio. Este efecto fue observado por primera vez en Japón, donde el tratamiento con eritromicina mostró beneficios en la panbronquiolitis difusa. Se cree que esta acción antiinflamatoria se debe a varios mecanismos haciendo interferencia la producción de oxidantes por neutrófilos: la aceleración de la apoptosis de los neutrófilos, la supresión de la liberación de citoquinas proinflamatorias y la potenciación de la liberación de óxido nítrico por parte de las células endoteliales (1).

Además, muestran una alta actividad contra agentes como *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Legionella spp.*, micobacterias atípicas (*Mycobacterium avium complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*), *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bartonella henselae*, *Helicobacter pylori* (especialmente claritromicina). También tienen actividad contra rickettsias, *Cryptosporidium* y *Toxoplasma gondii* (2).

LINCOSAMIDAS (Lincomicina, Clindamicina)

Estos antibióticos son efectivos contra cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos y neumococos. También muestran una alta actividad contra anaerobios como *Bacteroides spp.*, *Peptococcus*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp.* y *Propionibacterium acnes*. Sin embargo, no tienen actividad contra los gramnegativos aerobios (1).

El efecto tóxico principal asociado con la clindamicina es la colitis pseudomembranosa, la cual es provocada por toxinas liberadas por *Clostridium difficile*. Este microorganismo experimenta un crecimiento excesivo cuando se administra este antibiótico.

ESTREPTOGRAMINAS (Quinupristina-dalfopristin, Flopristina-linopristina)

Estos antibióticos, también conocidos como sinerginas, ejercen una acción

bactericida al bloquear la acción de la peptidiltransferasa en varios puntos. Principalmente, muestran actividad contra bacterias grampositivas (a excepción de *Enterococcus faecalis*), *Moraxella spp.*, *Neisseria spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella pneumophila* y algunos anaerobios como *Prevotella* y *Porphyromonas spp.* Además, tienen efectividad contra *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (MRSA), *enterococos* resistentes a vancomicina (VR) y *Haemophilus influenzae* (2).

ÁCIDO FUSÍDICO

Este antibiótico, aunque principalmente bacteriostático, puede volverse bactericida en concentraciones elevadas. Actúa en dos etapas esenciales de la síntesis proteica: la elongación y el reciclaje. Esta acción reduce la presencia de proteínas en la superficie celular, lo que aumenta la susceptibilidad de microorganismos a la fagocitosis (1).

Su efectividad está limitada en bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.* y *Corynebacterium spp.*, aunque sigue siendo activo contra cepas resistentes a meticilina. En cuanto a las bacterias gramnegativas, solo algunas como *Neisseria*, *Legionella* y *Bordetella pertussis* son sensibles. Además, se ha observado cierta actividad contra *Plasmodium spp.*, *Giardia spp.*, *Mycoplasma spp.* y *Coxiella burnetii* (1,2).

MUPIROCINA

La mupirocina, un antibiótico de uso tópico, funciona al inhibir la enzima isoleucilARNt sintetasa, lo que impide la incorporación del aminoácido isoleucina al péptido en formación, interrumpiendo así, la síntesis de proteínas. Se destaca por su actividad contra cocos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *estafilococos coagulasa negativos* (incluso aquellos resistentes a meticilina) y la mayoría de los estreptococos (a excepción de *Streptococcus spp. del grupo S. bovis*). Sin embargo, su efectividad es escasa frente a bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Moraxella catarrhalis*. No tiene efecto sobre *Propionibacterium acnes* (1,2).

ANTIBIÓTICOS QUE ALTERAN LA ESTRUCTURA O EL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Rifamicinas (Rifampicina, Rifabutina, Rifocina)

La capacidad antibacteriana se debe a su capacidad para interactuar con la ARN polimerasa dependiente del ADN bacteriano, lo que resulta en la supresión de la síntesis de ARN. Además, se ha observado que las rifamicinas pueden interferir con la transcripción en etapas más primarias. La rifampicina exhibe actividad contra una variedad de bacterias grampositivas como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridioides difficile* y *Listeria monocytogenes*, pero excluyendo *E. faecalis*, y en ciertos casos, contra *S. aureus* MR (1).

Asimismo, muestra eficacia contra bacterias gramnegativas como el gonococo, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Helicobacter pylori*, *Brucella spp.* y *Legionella spp.* Es particularmente efectiva contra *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. leprae*. Por otro lado, la rifabutina presenta una actividad superior a la rifampicina contra micobacterias atípicas, incluyendo *M. avium intracellulare* y *M. fortuitum*. Se destaca que la rifocina está diseñada para su aplicación tópica y también posee actividad contra micobacterias, con una moderada actividad frente a bacterias gramnegativas (1,2).

Quinolonas

Estas sustancias inhiben la acción de las topoisomerasas II y IV, también conocidas como ADN girasas, que son responsables del control del enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. Por lo tanto, las quinolonas ejercen su efecto al interferir con la síntesis del ADN, lo que conduce a una rápida muerte bacteriana y una acción bactericida. Las quinolonas tienen el potencial de afectar el cartílago, especialmente durante periodos de rápido crecimiento, lo que lleva a evitar su prescripción en niños debido a sus posibles efectos adversos en el desarrollo. Las arritmias, aunque infrecuentes, se consideran reacciones graves debido a su peligro potencial para la vida del paciente. Además, las quinolonas pueden alargar el intervalo QT con o sin efecto proarrítmico. Se clasifican en quinolonas y fluorquinolonas (1,2):

- Quinolonas de primera generación
(Ácido nalidíxico, Ácido pipemídico)

Estas sustancias también muestran actividad contra ciertas enterobacterias como *E. coli*, distintas especies de *Klebsiella*, *Proteus spp.* y *Enterobacter spp.* (1).

- Fluorquinolonas de segunda generación
(Norfloxacin, Ciprofloxacino, Ofloxacino, Pefloxacino, Enoxacin)

- Fluorquinolonas de tercera generación
(Levofloxacin, Tosufloxacin)
- Fluorquinolonas de cuarta generación
(Moxifloxacin, Gemifloxacin, Gatifloxacin)

Tienen actividad contra una amplia gama de bacterias gramnegativas y cocos sensibles, incluyendo diversas enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, y *Enterobacter*, así como contra *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es importante destacar que el ciprofloxacino y el levofloxacino son especialmente efectivos contra *Pseudomonas aeruginosa* (1).

Además de su acción contra bacterias, las fluoroquinolonas también muestran actividad contra micobacterias, clamidias, micoplasmas, rickettsias e incluso *Plasmodium falciparum*. Además, presentan actividad contra cocos grampositivos comunes como *S. aureus*, estreptococos y neumococos, incluyendo aquellos resistentes a penicilina y macrólidos. Las nuevas fluoroquinolonas, como delafloxacino y nadifloxacino, también muestran acción contra *S. aureus MR*, mientras que el finafloxacino presenta alta actividad contra *H. pylori*, *Legionella spp.* y *Listeria spp* (1,2).

Sin embargo, es importante tener en cuenta que las quinolonas en general no ejercen una acción significativa sobre los anaerobios y, hasta la fecha, han mostrado ser ineficaces contra una creciente tasa de bacterias resistentes, especialmente del grupo de los gramnegativos, como las enterobacterias que poseen *BLEE* y *P. aeruginosa resistente* (2).

Nitroimidazoles (Metronidazol, Secnidazol, Tinidazol, Ornidazol, Nimorazol)

Estos compuestos se caracterizan por ser profármacos que se activan intracelularmente, generando un agente reactivo capaz de interrumpir el transporte de electrones y provocar la ruptura del ADN bacteriano. Además de su actividad antimicrobiana, destacan por su eficacia antiprotozoaria, siendo efectivos contra *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Balantidium coli* y *Blastocystis hominis* (1).

En particular, el metronidazol, exhiben una marcada acción antibacteriana contra

anaerobios, incluyendo especies como *Clostridium spp.*, *B. fragilis*, *B. no fragilis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* y *Eubacterium spp.* Se destaca su alta actividad frente a bacilos gramnegativos anaerobios, como *Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori*, aunque se ha observado un aumento en la resistencia a este fármaco en ciertos microorganismos. El metronidazol también presenta actividad contra protozoos como *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Balantidium coli* (1).

Nitrofuranos (Nitrofurantoína, Furazolidona, Nitrofurazona)

Estos compuestos, se reducen dentro del citoplasma bacteriano, lo que produce derivados tóxicos capaces de dañar el ADN, aunque aún no se comprende completamente el mecanismo preciso de esta acción. Además, parece que interfieren con la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad 30S del ribosoma (1).

Exhiben actividad contra una variedad de bacterias, incluyendo bacilos gramnegativos como *E. coli* y ciertas especies de *Klebsiella*, pero no contra *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. También muestran eficacia frente a algunos cocos grampositivos como *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*. Además, la furazolidona tiene efecto sobre *H. pylori* y *G. lamblia*, y muestra sensibilidad in vitro contra *Shigella*, *Salmonella*, *Neisseria* y *Bacteroides*. Por su parte, la nitrofurazona, diseñada para uso tópico, es altamente activa contra *S. aureus*, incluso en cepas resistentes a la meticilina (1).

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DEL FOLATO

Sulfamidas (Sulfametoxazol, Sulfisoxazol, Sulfadiazina, Sulfacetamida)

Se caracterizan por ser bacteriostáticas, dado que inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con la síntesis de ácido fólico microbiano. Esta interferencia conduce a una reducción en la síntesis de nucleótidos bacterianos, ya que el ácido fólico es esencial para la producción de sus precursores. Es importante destacar que las células de mamíferos dependen de ácido fólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo, lo que significa que no se ven afectadas por la acción de las sulfamidas (1).

En cuanto a su actividad antibacteriana, estas sustancias son eficaces contra una variedad de microorganismos, incluyendo *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces spp.*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *C.*

trachomatis. Además, muestran actividad frente a diversas especies de bacterias gramnegativas, como enterobacterias, *Neisseria spp.* y patógenos respiratorios como *Bordetella pertussis* y *Legionella pneumophila*, así como también contra *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Pseudomonas aeruginosa* (1).

TRIMETOPRIMA Y TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL

Este medicamento actúa en dos etapas distintas de la síntesis de ácido folínico, lo que puede resultar en un efecto bactericida. Posee actividad frente a bacterias grampositivas como *S. aureus*, neumococo, *L. monocytogenes* y *B. anthracis*, así como frente a bacterias gramnegativas como meningococo, gonococo, *H. influenzae*, *Brucella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* y *Enterobacter spp.* Además, también es activo contra *C. trachomatis* y *Pneumocystis jirovecii* (2).

DROGAS ANTITUBERCULOSAS

Rifampicina

Ya hemos mencionado este fármaco anteriormente en la categoría de rifamicinas debido a su uso como antibiótico para tratar infecciones causadas por diversos microorganismos (1).

Pirazinamida

La acción de la pirazinamida sobre *Mycobacterium tuberculosis* puede ser bacteriostática y bactericida dependiendo de su concentración. Su efectividad es mayor cuando el bacilo se encuentra en una fase de crecimiento lento. Aunque su mecanismo de acción no está completamente claro, se sabe que las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan la enzima pirazinamidasa, que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Se dice que este metabolito puede ser responsable de la actividad antimicrobiana de la pirazinamida (1).

Isoniacida

Ejerce su acción al inhibir la síntesis del ácido micólico, componente crucial de la pared celular de las bacterias. En relación a su efecto sobre *Mycobacterium tuberculosis*, se comporta como bacteriostático cuando las bacterias se encuentran en estado de reposo, mientras que actúa como bactericida contra los microorganismos que se están multiplicando, tanto en el ambiente extracelular como dentro de las células (1).

Etambutol

Actúa previniendo la aparición de mutantes resistentes a otras drogas en el

tratamiento antituberculoso. Su principal mecanismo de acción parece ser la inhibición de las enzimas arabinosiltransferasas implicadas en la biosíntesis del arabinogalactano y del lipoarabinomanano de la pared celular de las micobacterias (1).

Estreptomina

La estreptomina es el pionero entre los antibióticos de la familia de los aminoglucósidos, fue descubierto a partir de muestras de suelo del microorganismo *Streptomyces griseus*. El mejor ejemplo de resistencia es la observada en *Mycobacterium tuberculosis*, resultado de la alteración del sitio de acción en la subunidad 16S del ribosoma. Aunque es un agente antituberculoso de segunda línea, la estreptomina sigue siendo relevante en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.

FÁRMACOS PARA LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Bedaquilina

Este medicamento es un antituberculoso que actúa como bactericida principalmente dentro de las células al inhibir la ATP-sintasa de las micobacterias, especialmente *M. tuberculosis*, tanto en su estado de replicación activa como latente (2).

Pretomanid

Este antibiótico se utiliza en combinación con bedaquilina y linezolid para tratar la tuberculosis multiresistente. Además, es efectivo para tratar tanto la tuberculosis activa, así como las infecciones pulmonares causadas por este patógeno (1).

Linezolid

Se trata de un antibiótico perteneciente a la clase de las oxazolidinonas, con formulación tanto para administración oral como intravenosa. Su espectro antimicrobiano se enfoca principalmente en bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios. Aunque muestra cierta actividad frente a micobacterias, no es efectivo contra bacterias gramnegativas (1).

ENFERMEDADES DE ORIGEN BACTERIANO

Pie diabético: es conocida como una de las complicaciones crónicas asociada a la enfermedad diabética, se caracteriza por alteraciones estructurales y funcionales del pie que pueden provocar la formación de úlceras, entre otros problemas. En estas úlceras, las enterobacterias son los microorganismos predominantes. El tratamiento antibiótico por sí solo no es suficiente para eliminar la infección, por lo que debe combinarse con un

desbridamiento quirúrgico extenso y profundo del tejido desvitalizado. Dicho esto, el tratamiento antibiótico recomendado incluye el uso de amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam (3).

Infección por *Helicobacter pylori*: es una bacteria gramnegativa. Se localiza en el tracto digestivo. Ataca la capa superficial del estómago, modificando la mucosa y eventualmente puede implicar el desarrollo de cáncer gástrico. Con respecto al tratamiento, los tratamientos cuádruples que consisten en omeprazol, bismuto, amoxicilina y claritromicina (OBAC) o tetraciclina (OBMT). Ambos son efectivos para erradicar *H. pylori* en áreas con alta resistencia al metronidazol. OBMT es una buena alternativa contra la creciente resistencia a la claritromicina (1).

En áreas con alta resistencia a claritromicina o en pacientes alérgicos a la penicilina, se sugiere como primera opción de tratamiento la cuádruple terapia que incluye bismuto, omeprazol, tetraciclina y metronidazol. En casos donde este tratamiento falle, se pueden emplear esquemas de terapia triple o cuádruple que incluyan levofloxacino (4)

Se trata de una bacteria gramnegativa, habitualmente presente en el tracto digestivo humano. Esta bacteria coloniza la capa superficial del estómago, provocando modificaciones en la mucosa gástrica que, con el tiempo, pueden favorecer el desarrollo de cáncer gástrico. En cuanto a su tratamiento, se emplean esquemas terapéuticos cuádruples que combinan omeprazol, bismuto, amoxicilina y claritromicina (OBAC) o tetraciclina (OBMT). Ambos regímenes son eficaces especialmente en regiones donde existe una alta resistencia al metronidazol. La opción con tetraciclina (OBMT) se presenta como una alternativa viable ante el incremento de la resistencia a la claritromicina (1).

Infección por *Escherichia coli*: esta bacteria, comúnmente presente en el intestino, se considera mayoritariamente inofensiva, pero algunas cepas pueden desencadenar serias intoxicaciones alimentarias. Además, se ha observado una alta tasa de resistencia a los antimicrobianos en algunas cepas. Entre los antibióticos evaluados, se detectó una menor resistencia a la cefalexina, gentamicina, kanamicina, ciprofloxacina y nitrofurantoina. Por otro lado, se observó una mayor resistencia a los antibióticos betalactámicos (ampicilina y amoxicilina) y macrólidos (azitromicina). Cabe destacar que la sensibilidad de *E. coli* a la nitrofurantoina fue notablemente alta,

alcanzando un 92.9% (4).

Neumonía adquirida en la comunidad: el *Streptococcus pneumoniae*, también conocido como neumococo, es la bacteria más frecuentemente asociada a la neumonía. Esta enfermedad implica una inflamación del parénquima pulmonar, afectando las vías respiratorias distales, incluyendo los bronquiolos y los alvéolos. El tratamiento empírico recomendado varía según la gravedad del caso. En el ámbito ambulatorio, se sugiere la administración de amoxicilina-ácido clavulánico (5).

En los casos que requieren hospitalización, se prefiere el uso de una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona o cefotaxima, en combinación con un macrólido como azitromicina o claritromicina. En situaciones donde exista una alergia grave a los betalactámicos, se pueden considerar las nuevas fluoroquinolonas, como moxifloxacino o levofloxacino, como alternativas terapéuticas (5).

Salmonella no tifoidea: es una enfermedad infecciosa provocada por la bacteria *Salmonella*. Esta bacteria es una de las principales causas de diarrea de origen alimentario a nivel global. *Salmonella* puede ocasionar distintas manifestaciones clínicas en los seres humanos, que van desde gastroenteritis hasta fiebre entérica, bacteriemia, osteomielitis, abscesos y, en algunos casos, el portador crónico asintomático. Para el tratamiento empírico de la salmonelosis, se recomienda el uso de azitromicina o bien una fluoroquinolona, como ciprofloxacina o levofloxacina. Estos antibióticos son efectivos para combatir la infección y reducir la duración de los síntomas (6).

Tuberculosis: es una enfermedad infecciosa provocada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, la cual suele afectar principalmente a los pulmones. La transmisión ocurre de persona a persona a través del aire. El tratamiento estándar para la tuberculosis consiste en una combinación de medicamentos antituberculosos, como isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (HRZE), administrados durante un período inicial de 2 meses. Después de esta fase inicial, se reduce el esquema terapéutico a una combinación de isoniacida y rifampicina (HR), continuando durante los siguientes 4 meses. Este tratamiento es crucial para la erradicación efectiva de la infección tuberculosa y para prevenir la recurrencia de la enfermedad (7).

Gonorrea: la *Neisseria gonorrhoeae* es el agente etiológico, una enfermedad de transmisión sexual que se propaga principalmente a través de relaciones sexuales desprotegidas o contacto con fluidos corporales infectados. Esta bacteria puede infectar

varias áreas del cuerpo, incluyendo la uretra en hombres y el cuello uterino y la vagina en mujeres, así como también la mucosa rectal, faríngea y conjuntival en ambos sexos (8).

Para tratar la gonorrea, se recomienda realizar un cultivo de la bacteria con un antibiograma para determinar la sensibilidad a los antibióticos antes de iniciar el tratamiento. La terapia generalmente implica el uso de una combinación de antibióticos. En la actualidad, se prefiere el uso de ceftriaxona en combinación con azitromicina debido a la creciente resistencia de la *Neisseria gonorrhoeae* a los antibióticos tradicionales. Este enfoque de tratamiento combinado ayuda a garantizar una mayor efectividad en el control de la infección y reduce el riesgo de resistencia antibiótica (8).

Sífilis: es una enfermedad crónica de transmisión sexual causada por la infección del *Treponema pallidum*, que puede afectar varios sistemas del cuerpo. En el pasado, fue la enfermedad de transmisión sexual más prevalente. La penicilina ha sido históricamente la opción de tratamiento de elección para la sífilis, siendo administrada como penicilina benzatínica o penicilina G procaína. En casos de falta de disponibilidad de penicilina o alergia a este antibiótico, se han utilizado alternativas como ceftriaxona o eritromicina (9).

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA VIRUS

Amantadina y Rimantadina

La amantadina parece ejercer su efecto antivírico contra el virus de la influenza A al interferir con la función del dominio transmembrana de la proteína viral M2, evitando así la liberación de ácidos nucleicos virales infecciosos en las células huésped. Además, la amantadina, evita el ensamblaje de virus durante la replicación, no obstante, la primera línea de protección contra la gripe sigue siendo la vacunación. Actúa impidiendo la penetración del virus y se ha informado una inhibición de la síntesis del RNA. La rimantadina es un compuesto estrechamente relacionado con el anterior, con alguna mayor actividad y con menos efectos neurológicos (10).

Oseltamivir

El mecanismo de acción antiviral del oseltamivir, se produce mediante la inhibición selectiva de la neuraminidasa del virus de la influenza que se expresa en la superficie viral. La neuraminidasa es una enzima que promueve la liberación del virus de las células infectadas. Al unirse e inhibir la proteína neuraminidasa, el fármaco hace que el virus de la influenza no pueda escapar de su célula huésped evitando infectar a otras

células. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias (10,11).

En el caso de la influenza A (H1N1) cambian constantemente, estos cambios se producen en los virus en circulación por lo general involucran a las estructuras de las dos proteínas principales de la superficie de los virus: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). La hemaglutinina reconoce al receptor celular (residuos de ácido siálico), permitiendo la entrada del virus y, por lo tanto, es la responsable de su patogenicidad; es una glicoproteína muy inmunogénica. La neuraminidasa es una enzima que degrada residuos de ácido siálico y por ende es indispensable para la liberación del virus de las células infectadas y de los anticuerpos contra el mismo y que jugarían un papel importante en el control de la infección (11).

Zanamivir

El zanamivir es un inhibidor de la neuraminidasa utilizado por vía inhalatoria en el tratamiento de la gripe común y en la profilaxis del virus A y B. Asimismo, ayuda a reducir la duración de los síntomas y evita la propagación de la enfermedad (10,11).

Laninamivir

Laninamivir fue aprobado para el tratamiento de la influenza en Japón en 2010 y para la profilaxis en 2013. Laninamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que se utiliza para el tratamiento y la profilaxis del virus Influenza A y del virus Influenza B. Se trata de un antiviral con acción prolongada que se administra por inhalación nasal (11).

Lamivudina

La lamivudina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (NRTI) que se usa como monoterapia para el virus de la hepatitis B (VHB) y en combinación con otros medicamentos como tratamiento antiviral para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 es un fármaco que pertenece a un nuevo grupo de antivirales utilizados para tratar la hepatitis B crónica, actuando frente al virus causante, inhibiendo su replicación y mejorando la enfermedad hepática. Los datos clínicos demuestran la buena tolerancia y eficacia de lamivudina en todas las formas de hepatitis B crónica (10).

Entecavir

Es un antiviral que se emplea en el tratamiento prolongado de la infección crónica con el virus de la hepatitis B en adultos y niños de 2 años de edad y mayores que tienen daño hepático. Fue aprobado para uso médico en 2005.. Dada su importancia terapéutica, está incluido en la Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (11).

Tenofovir

Contra el virus de la hepatitis B (VHB): Tenofovir es un análogo de nucleótidos, lo que sugiere que puede inhibir la replicación viral al competir con los nucleótidos naturales por unirse al sitio activo de la polimerasa del VHB. Actuando también por el mismo mecanismo que para el HIV (11).

Ribavirina

Es un antiviral empleado en el tratamiento de la infección crónica con el VHC es un antiviral de amplio espectro, contra virus de ARN y ADN. Se la conoce también como tribavirina y se emplea en el tratamiento de enfermedades virales como el virus respiratorio sincicial (RSV), es un profármaco, que cuando se metaboliza se asemeja a los nucleótidos de ARN de purina.

De esta forma, interfiere con el metabolismo del ARN necesario para la replicación viral (11).

Sofosbuvir

Sofosbuvir es un antiviral de acción directa, cuyo uso solo se recomienda en combinación con ribavirina, peginterferón-alfa, simeprevir, ledipasvir, daclatasvir o velpatasvir; es un inhibidor de análogos de nucleótidos, que inhibe específicamente la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (11).

Velpatasvir

El velpatasvir, es un medicamento antivírico de acción directa (DAA) que se usa como parte de una terapia combinada para tratar la hepatitis C crónica (VHC), con genotipos 1-6 y para el tratamiento de pacientes co-infectados con VIH (11).

Aciclovir

El aciclovir, se utiliza principalmente para el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple, la varicela, el herpes labial, herpes genital, la queratitis herpética aguda y el herpes zóster, inhibe selectivamente la replicación viral mediante la inhibición de la ADN polimerasa que permite la replicación del material genético de

los ADN virus. Si bien la inhibición de la enzima, no destruye los virus, impide la replicación viral y por lo tanto la proliferación, su uso se indica dentro de las 72 horas que se hayan presentado los síntomas; no obstante, existen situaciones en las que incluso después de ese lapso de tiempo puede ser aconsejable también administrar este tratamiento, ya que los pacientes presentarán todavía un beneficio clínico (11).

Ganciclovir

El ganciclovir es un antiviral, con actividad contra casi todos los virus del herpes. Esta particularmente indicado en el tratamiento y/o profilaxis de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos (11).

Valaciclovir

Es un medicamento antiviral que se usa para tratar los brotes de herpes simple o herpes zoster, El valaciclovir se convierte en aciclovir, que se convierte en su forma trifosfato, aciclovir trifosfato (ACV-TP). ACV-TP inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral, incorpora y termina la cadena de ADN viral en crecimiento e inactiva la ADN polimerasa viral (11).

Foscarnet

Foscarnet (ácido fosfometanoico), es un medicamento antiviral que se usa principalmente para tratar infecciones virales que involucran a la familia Herpesviridae. El foscarnet ejerce su actividad antiviral mediante una inhibición selectiva en el sitio de unión del pirofosfato sobre las ADN polimerasas específicas del virus en concentraciones que no afectan las ADN polimerasas celulares, dado que la afinidad por la ADN polimerasa viral es cien veces mayor que por la ADN polimerasa de la célula huésped (11).

Remdesivir

El remdesivir es un profármaco de un análogo de adenina, inhibidor de la polimerasa con actividad antiviral contra virus de ARN, que fue usado tanto para el tratamiento de SARS, MERS; actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral (10,11).

Favipiravir

Favipiravir tiene un mecanismo de acción novedoso en comparación con los

antivirales contra la influenza existentes, dado que tiene la capacidad de prevenir tanto la entrada y salida del virus de las células. El favipiravir-RTP activo inhibe selectivamente la ARN polimerasa y previene la replicación del genoma viral. Existen varias hipótesis en cuanto a que cómo el favipiravir-RTP interactúa con la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Algunos estudios han demostrado que cuando se incorpora favipiravir-RTP en una cadena de ARN naciente, previene la elongación de la cadena de ARN y la proliferación viral (11).

ENFERMEDADES DE ORIGEN VÍRICO

Se destacan algunas de las más comunes: (10–12)

- **Rhinovirus.** Se conocen más de 150 virus implicados en el resfriado común (picobirnavirus, coronavirus, adenovirus, mixovirus, paramixovirus). Dan cuadros como rinitis, faringitis, bronquitis. Son muy frecuentes en la patología extrahospitalaria y requieren sólo tratamiento sintomático
- **Virus parainfluenza.** Es la segunda causa de neumonitis infantil después del virus respiratorio sincitial. Requiere tratamiento sintomático. Si presenta afectación grave es obligado su ingreso
- **Virus respiratorio sincitial (VRS):** Es la causa más frecuente de infecciones respiratorias bajas en niños menores de un año. Da lugar a bronquiolitis. Puede tratarse con aerosol de ribavirina. Las bronquitis agudas, inflamación aguda y difusa de la mucosa bronquial, presenta entre un 50- 90% de episodios de origen viral.
- **Gripe:** es una infección aguda de las vías respiratorias causada por los virus de la gripe A, B y C pertenecientes a la familia orthomyxoviridae. Tienen envoltura lipídica que recubre a una membrana proteica y que por fuera se proyecta con glucoproteínas con actividad hemaglutínica o neuraminidásica. El nucleocápside se halla en el interior y el genoma fragmentado en ocho segmentos. Existen además tres proteínas polimerasa muy importantes para la replicación vírica. La importancia epidemiológica reside en el virus A por sus variaciones antigénicas que puede dar lugar a epidemias o pandemias, algunas con muy elevada mortalidad. La enfermedad puede tratarse con amantadina, que es útil también para la profilaxis, en idénticas dosis o zanamivir inhalado

que disminuye la intensidad de los síntomas y su duración, aunque en pocos días, en un 30%. Puede realizarse profilaxis con vacuna y si se produce un brote en instituciones cerradas (residencias, asilos de ancianos) tratarse con amantadina.

- **Infecciones por virus herpes simple (VH tipos I y II).** Son virus con ADN y con capacidad de mantenerse en la célula de manera latente e inducir en las mismas inclusiones intranucleares. Se conocen dos tipos VH1 y VH2. El huésped es el hombre. Su periodo de incubación es de 2-14 días. El VH1 afecta a niños hasta 4 años. El VH2 afecta a los pacientes en época puberal y suele penetrar tras contacto sexual. La clínica es variada: Lesiones herpéticas en la piel: en general las que afectan por encima de la cintura se deben a VH1 y por debajo a VH2. El personal sanitario puede adquirirlo por contacto con lesiones (panadizo herpético). Herpes neonatal: con afectación dérmica entre 5-15 días. Si afecta a vísceras es grave. En pacientes

inmunodeprimidos puede aparecer herpes fagedénico, esofagitis herpética, eccema varioliforme y herpes diseminado. El aciclovir, valaciclovir y famciclovir juegan un papel básico. Los inmunodeprimidos deben tratarse siempre por vía endovenosa.

- **El virus varicela-zoster:** es un virus herpes, con núcleo ADN, que da lugar a la varicela en paciente no inmune. Permanece en el interior del paciente afectado en estado latente y puede reactivarse dando lugar al herpes zoster. La varicela es una enfermedad infantil. Se adquiere por contacto con gotas de saliva y tiene un periodo de incubación de 15 días. Presenta un cuadro clínico febril con aparición de máculas, pápulas y vesículas de tamaño variado y en diferente estado evolutivo, rodeadas de un halo eritematoso. Aciclovir es el fármaco de elección.
- **El citomegalovirus (CMV):** es un virus con ADN, que permanece en estado de latencia en las células mononucleares. Un 50% poseen anticuerpos circulantes, los homosexuales un 1%. Las madres infectadas por el CMV tienen un 50% de posibilidades de transmitirlo a sus hijos a través del canal del parto, este se elimina por secreciones vaginales, semen y leche, el tratamiento preferente con ganciclovir y foscarnet.

- **SARSCOV2:** al igual que otros muchos virus epidémicos y pandémicos, puede provocar enfermedades graves por dos vías. Por una parte, estos virus son citotóxicos y dan lugar a una rápida muerte de las células infectadas. Este proceso tiene lugar predominantemente en la fase temprana de la infección y se puede reducir notablemente mediante la terapia antiviral, siempre que se administre cuanto antes. Por otra parte, las infecciones con estos virus pueden desencadenar una respuesta inmunitaria excesiva y dominada por inflamaciones.

Esta reacción se caracteriza por altas concentraciones de mensajeros celulares inflamatorios (citoquinas), una activación descontrolada de células inmunitarias como las células T, así como una respuesta insuficiente de anticuerpos que no es capaz de controlar con eficacia la infección con el virus. Estos procesos se producen especialmente en la fase tardía de la infección y en parte están desvinculados de la replicación del virus que, si bien impulsa estas reacciones, estas evolucionan en gran medida de manera independiente del virus. Por eso es necesario el tratamiento con fármacos antivirales en la fase temprana, y la terapia atenuante de los síntomas de la enfermedad se requiere en la fase tardía

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA HONGOS

Polienos: Amfotericina B deoxicolato, Amfotericina B liposomal, Nistatina, Natamicina

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos involucra la unión selectiva al ergosterol, un componente esencial de la membrana celular de los hongos. La formación de complejos entre el fármaco y el ergosterol conlleva a la creación de poros en la membrana celular fúngica. Esta alteración provoca la salida de iones y otras moléculas a través de los poros, lo que altera el equilibrio osmótico, conduce hacia la lisis celular y consecuentemente a la muerte de la célula fúngica (13,14).

Sin embargo, los polienos producen daño oxidativo debido a la formación de radicales libres que aumentan posteriormente la permeabilidad de la membrana. Se asocian efectos adversos graves con el uso parenteral de la Nistatina, por lo que su administración se limita principalmente para tratar infecciones micóticas cutáneas, mucocutáneas y gastrointestinales asociadas con la especie *Candida*. La natamicina se

usa solo tópicamente, especialmente en el tratamiento de la queratitis (13,14).

La amfotericina B (AmB) deoxicolato es un polieno desarrollado a partir de más de 200 antibióticos macrólidos polienos que se une de forma irreversible al ergosterol. Se administra por vía intravenosa ya que su absorción es mínima en el tracto gastrointestinal, se distribuye ampliamente a todos los tejidos excepto al sistema nervioso central. Sin embargo, describe el riesgo de nefrotoxicidad e hipokalemia ante dosis escalonadas. A pesar de ello, la AmB mantiene la actividad fungicida y la inhibición del crecimiento fúngico incluso después de que la concentración haya disminuido por debajo de la concentración mínima inhibitoria del organismo infectante (13,14).

La AmB liposomal es el principal agente utilizado en infecciones fúngicas invasivas asociadas con *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, especies de *Candida*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* y *Aspergillus fumigatus* en pacientes críticamente enfermos. A pesar del amplio espectro de actividad, *Aspergillus terreus*, *Pseudallescheria boydii* y *Fusarium* sp. a menudo son resistentes al fármaco (13,14).

Azoles: Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol, Clotrimazol, Ketoconazol

Su mecanismo de acción se enfoca en inhibidores que no compiten con el sustrato de la enzima lanosterol 14-alfa-demetilasa, esencial en la síntesis del ergosterol fúngico. Esta acción interfiere con la estabilidad de la membrana celular fúngica, lo que resulta en la pérdida y ruptura del contenido celular y finalmente en la muerte celular (13,14).

Entre este grupo de medicamentos se describe al fluconazol, el cual es aprobado para el tratamiento de infecciones por *Candida* orofaríngeas, esofágicas, vaginales, peritoneales y genitourinarias, candidiasis diseminada, meningitis criptocócica, coccidioidomicosis y es una óptima alternativa al ketoconazol en la candidiasis crónica mucocutánea; en cambio los efectos adversos graves del ketoconazol limitan su uso tópico, por lo que se emplea para tratar infecciones como el pie de atleta, la tiña inguinal, la tinea corporis y pitiriasis (tinea) versicolor (13,15).

El voriconazol se encuentra disponible para administración oral e intravenosa.

Se emplea como primera línea para la aspergilosis invasiva y como terapia alternativa para la candidemia. Sus efectos adversos son toxicidades agudas (neurotoxicidad, intervalo QT prolongado y alteraciones en las pruebas de función hepática) y toxicidades a largo plazo (fotosensibilidad, fluorosis y periostitis) (13,15).

El posaconazol cuenta con un espectro de acción más amplio, se emplea para tratar infecciones asociadas con especies de *Aspergillus*, *Fusarium* y *Mucorales*. Se encuentra disponible para administración oral e intravenosa; sin embargo, cuando se usa por vía oral no alcanza las concentraciones suficientes en el torrente sanguíneo para tratar la infección hematógena. Se prefiere su uso para la prevención de enfermedades fúngicas invasivas en pacientes receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con enfermedad de injerto contra huésped, o en pacientes con síndromes mielodisplásicos que se someten a quimioterapia intensiva. También se administra como terapia de rescate de pacientes con aspergilosis invasiva y para tratar la candidiasis orofaríngea como terapia de primera línea en pacientes con enfermedad grave o inmunocomprometidos (13,15).

El isavuconazol es un fármaco novedoso con un espectro de actividad similar al voriconazol y posaconazol, pero con menos interacciones, escasa nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

Agentes tópicos como el clotrimazol se emplean asimismo para tratar infecciones asociadas con dermatofitos y la especie *Candida*, como tiña versicolor, candidiasis oral y vaginitis por *Candida* (13,15).

La absorción oral de itraconazol tiene la singularidad de depender del pH gástrico, tiene efectos adversos que limitan su efectividad y uso. Sin embargo, puede usarse como profilaxis contra la meningitis criptocócica, especialmente en pacientes con recuentos de CD4 <100 células/ μ L (13,15).

Pirimidinas: Flucitosina

Se trata de un análogo sintético de la pirimidina que muestra actividad antifúngica. Este fármaco actúa bloqueando el proceso de síntesis de ácidos nucleicos, interfiere con la capacidad de replicación y expresión génica de la célula afectada. Su mecanismo de acción implica la conversión por la citosina desaminasa a la forma activa 5-fluorouracilo (5-FU) y fluorodeoxiuridílico una vez dentro del hongo. El 5-FU se incorpora a la cadena de ARN compitiendo con la uracila, lo que interrumpe la síntesis

de ARN, y el fluoro-deoxiuridílico inhibe la síntesis de ADN (13,15,16).

La flucitosina se recomienda su uso para tratar infecciones causadas por las especies de *Candida* y *Cryptococcus neoformans*. Sin embargo, debido a sus efectos adversos (depresión de la médula ósea, hepatitis, diarrea, náuseas y vómitos), su administración en monoterapia es limitada, pero se establecen esquemas terapéuticos combinados con AmB o azoles para tratar hongos emergentes multidrogoresistentes como *Cryptococcus neoformans* y *Candida auris*, confiriéndole de tal manera un efecto fungicida (13,15,16).

Alilaminas: Terbinafina

Este compuesto actúa bloqueando la actividad del escualeno epoxidasa, una enzima clave en la transformación de escualeno en lanosterol, una molécula precursora necesaria para la síntesis tanto de ergosterol como de colesterol que confieren estabilidad e integridad de la membrana celular micótica (13,15).

La terbinafina es una alilamina sintética que actúa como un fármaco fungicida. Se halla disponible para uso oral y tópico. Al ser ingerida por vía oral, se concentra en la piel y en las uñas, lo que la convierte en un fármaco óptimo para tratar onicomycosis e infecciones fúngicas cutáneas. Se utiliza para tratar infecciones asociadas con dermatofitos (*Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*), *Candida albicans* y *Scopulariopsis brevicaulis*, especialmente en pacientes que no toleran los antifúngicos azólicos (13,17).

Equinocándidas: Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina

Inhiben competitivamente la β -1,3-D-glucano sintasa, una enzima esencial para la síntesis de los componentes fundamentales de la pared celular fúngica. Estos agentes cuentan con un amplio espectro, buena tolerancia y pocas interacciones medicamentosas, por lo que los emplean como fármacos de primera línea, especialmente en la candidemia nosocomial. Las equinocándinas pueden tener actividad fungicida frente a las especies de *Candida*, o actividad fungistática contra las especies de *Aspergillus*. Otros agentes como la anidulafungina, se usa para el tratamiento de la candidiasis esofágica, candidemia y candidiasis tisular profunda, la micafungina describe en cambio una actividad hemolítica reducida (13,14,16).

Inhibidor mitótico: Griseofulvina

Es un producto metabólico de *Penicillium griseofulvum*, se une a la tubulina e

inhibe el ensamblaje de los microtúbulos y la formación del huso mitótico, actuando como un fungistático. Su formulación oral se absorbe desde el tracto gastrointestinal y alcanza las estructuras queratinizadas de la piel, por lo que se emplea para el tratamiento de la tiña del cuero cabelludo y otras formas de dermatofitosis y onicomicosis. En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentemente presentes son náuseas, vómitos y diarrea, pero también se han reportado fotosensibilidad, petequias, prurito y urticaria (13,15).

La griseofulvina no debe ser utilizada en pacientes que necesitan tratamiento anticoagulante como la warfarina, puesto que disminuye dicho efecto. Al tener presente los efectos adversos e interacciones farmacológicas, el uso de griseofulvina en la mayoría de los casos es reemplazada por la terbinafina y los azoles (13,15).

Inmunoterapia antifúngica

El creciente interés en el desarrollo de medicamentos inmunomoduladores como complemento a los tratamientos antifúngicos convencionales tiene como finalidad potenciar

las respuestas inmunitarias de los pacientes, especialmente aquellos con sistemas inmunológicos comprometidos, logrando de tal manera la erradicación exitosa de las infecciones fúngicas. No obstante, resulta desafiante y limitado desde el punto de vista clínico determinar el valor agregado de esta inmunoterapia adicional, puesto que los medicamentos antifúngicos convencionales proporcionan cierto nivel de eficacia en los pacientes afectados (18).

Terapia basada en citocinas: Comprende la administración de factores estimulantes de colonias para promover la proliferación, supervivencia y función de los leucocitos. Pueden ser utilizados especialmente en pacientes neutropénicos que han sido sometidos a quimioterapia contra el cáncer o trasplante de órganos. Dado que el riesgo de infección fúngica está directamente relacionado con la duración y extensión de la neutropenia, la aplicación de factores estimulantes de colonias de granulocitos puede ser adoptado en combinación con medicamentos antifúngicos convencionales para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes (18).

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos tienen un espectro de acción aún mayor sobre diversas células mieloides. Al ser administrados junto con medicamentos antifúngicos como voriconazol y caspofungina, pueden

eliminar eficazmente la infección potencialmente mortal del sistema nervioso central por *A. ventriculitis* en pacientes susceptibles, como es el caso de quienes han recibido quimioterapia. También, se ha observado que la terapia adyuvante con estos factores mejora los resultados clínicos frente a la infección sistémica por *Blastoschizomyces capitatus*. No obstante, se han registrado casos de síndrome de fuga capilar y una inusual complicación de hemoptisis en pacientes tratados con estos factores junto con anfotericina B para infecciones fúngicas diseminadas (18).

Interferón gamma: Su administración durante un corto período de tiempo en conjunto con anfotericina B, puede mejorar la eliminación de *C. neoformans* del líquido cefalorraquídeo en pacientes con VIH; se describe también su eficacia en el control de la infección diseminada por *Candida* y *Aspergillus* (18).

Transfusión de granulocitos: Dado que la neutropenia y la disfunción de los neutrófilos son conocidas por aumentar el riesgo de infección fúngica invasiva, la transfusión de granulocitos puede ser utilizada como tratamiento complementario para reducir la mortalidad y morbilidad en este grupo de pacientes de alto riesgo. Esta terapia adyuvante confiere relevancia para el manejo niños neutropénicos, puesto que al recibir la transfusión de granulocitos se percibe la resolución completa o parcial de la infección fúngica invasiva. Además, la transfusión de granulocitos en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de células madre reduce la incidencia general de infección fúngica invasiva (18).

Enfermedades de origen fúngico

Las infecciones fúngicas pueden abarcar desde infecciones superficiales, cutáneas, subcutáneas, mucosas hasta infecciones sistémicas con diversos grados de gravedad. Organismos como *Candida* spp. forman parte de la microbiota humana y pueden causar infecciones oportunistas en individuos, así como afecciones potencialmente mortales como lo genera la candidiasis invasiva en pacientes con VIH, pacientes oncológicos en quimioterapia y pacientes que reciben fármacos inmunosupresores. Además de las infecciones oportunistas y sistémicas, patógenos fúngicos como *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucorales* y mohos pueden causar infecciones asociadas a la atención sanitaria en pacientes con enfermedades subyacentes (15,17).

Estos patógenos fúngicos pueden emplear diversos mecanismos de supervivencia para evadir el sistema inmunitario del huésped. Las células fúngicas

modulan las capas superficiales de sus células para evitar los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) altamente conservados e impedir su reconocimiento (15,17).

Algunos patógenos fúngicos adoptan diferentes estructuras morfológicas para evadir el reconocimiento inmunitario, tal es el caso de la *Candida* spp., que alterna entre su forma de levadura y la formación de hifas filamentosas, lo cual facilita la progresión de la enfermedad. La candidiasis representa una causa importante de infecciones sanguíneas nosocomiales, siendo la cuarta causa de mortalidad y morbilidad en la unidad de cuidados intensivos. Las infecciones por éste germen están en aumento debido al incremento de procedimientos terapéuticos como es el caso de los trasplantes de órganos sólidos, donde la inmunosupresión se prolonga en estos pacientes y posteriormente son derivados a la UCI (15,17).

La aspergilosis es un espectro de enfermedad que describe formas crónicas, alérgicas e invasivas. El impacto de la contaminación del aire y el cambio climático en la enfermedad abarca varios factores que se proponen como contribuyentes al aumento de las alergias, entre los principales destaca el un aumento de la disponibilidad de alérgenos fúngicos en el aire debido al aumento de la temperatura e incremento en la expresión de alérgenos (17).

Es importante tener presente que ciertos contaminantes del aire puedan interferir y potenciar la potencia inmunogénica de los alérgenos de *Aspergillus fumigatus*, generando daño directo al epitelio pulmonar y al microbioma local que proporciona una barrera innata contra la infección, por lo que al perderse la integridad de esta barrera las esporas que normalmente se eliminarían antes de que pierdan su capa externa inmunoprotectora, tienen la oportunidad de invadir el tejido y liberar un conjunto de proteínas alergénicas (17).

La resistencia a los azoles, también es un problema creciente. Se describe que la resistencia se debe al aumento en el contenido de ergosterol en la célula fúngica, ya sea por mutaciones en el gen que codifica el blanco de los azoles (lanosterol demetilasa) o reguladores de la vía biosintética del ergosterol (17).

La criptococosis es una enfermedad fúngica causada por las especies de levaduras encapsuladas *Cryptococcus*. Las infecciones en humanos se atribuyen principalmente a dos especies, *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*.

Algunos hongos pueden parasitar y escapar de la fagocitosis. *C. neoformans*, logrando infectar los pulmones y alterando posteriormente los macrófagos alveolares, lo que lleva a la vomocitosis, de manera que se liberan íntegramente de las células fúngicas para posteriormente cruzar la barrera hematoencefálica, logrando manifestarse como meningitis criptocócica (17).

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA PARÁSITOS

Albendazol

Es un derivado benzimidazólico que bloquea la entrada de glucosa de muchos nematodos intestinales y tisulares y algunos cestodos. Su absorción mejora con la administración conjunta de comidas grasas. Dentro de las indicaciones están para, nematodiasis intestinales (*Ascaris*, *Oxiuros*, *Ancylostoma duodenale*), nematodiasis tisulares (*Toxocara* spp., *Ancylostoma canis* y *braziliense*, *Gnathostoma* spp.), filariasis (*Mansonella perstans*), cestodiasis (hidatidosis, cisticercosis) y trematodos (*Clonorchis* spp.). Es más activo que el mebendazol y menos tóxico que otros benzimidazoles (19).

Anfotericina B

Es un polieno que altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática con actividad fungicida y frente a diversos protozoos como *Leishmania* spp. Es una buena alternativa para el tratamiento de las leishmaniasis visceral y mucocutánea que no responden al tratamiento con antimoniales o, en su forma liposómica, como alternativa al tratamiento por su reducida toxicidad (19).

Cloroquina

Es una 4-aminoquinoleína con actividad esquizonticida rápida frente a las formas hemáticas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum* no resistentes. No actúa sobre las formas hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale*. También es activo frente a *Entamoeba histolytica*. Tiene una vida media muy larga y se debe administrar con las comidas. Fármaco de primera elección para el tratamiento y profilaxis del paludismo por *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* y *P. falciparum* sensibles a cloroquina. En combinación con proguanil se usa en la profilaxis de la malaria en zonas de resistencia moderada a cloroquina (19).

Doxiciclina

Antibiótico de amplio espectro que tiene un potente aunque lento efecto frente a los estadios asexuales de todos los plasmodios que afectan al hombre. También es activo

frente a los estadios primarios intrahepáticos de *P. falciparum*. La absorción es incompleta y se dificulta con la ingesta de álcalis y agentes quelantes. Tratamiento complementario a la quinina para la malaria por *P. falciparum*, sobre todo en áreas con resistencia a quinina. Profilaxis en áreas de *P. falciparum* multirresistentes (19).

Ivermectina

Lactona macrocíclica semisintética con actividad microfilaricida, produce parálisis espástica de las microfilarias. Tratamiento de elección para algunos nematodos intestinales (*S. estercoraris*), tisulares (larva migratoria cutánea, *Gnathostoma* spp.), filarias (*Mansonella streptocerca* y *Onchocerca volvulus*). Ha sustituido a la dietilcarbamacina en el tratamiento de la oncocercosis por su eficacia y por sus menores efectos secundarios; reduce drásticamente las microfilarias a concentraciones muy bajas y las mantiene así durante casi 12 meses. No se debe ingerir ningún alimento hasta al menos 2 h después de su administración (19).

Mebendazol

Es un derivado benzimidazólico. Inhibe el metabolismo de la glucosa y altera la formación de microtúbulos de diferentes helmintos. De baja absorción intestinal, es preferible su administración entre dos comidas. Es el tratamiento de elección en algunas nematodiasis intestinales (*Ascaris lumbricoides*, oxiuros, *Trichuris trichiura*, uncinarias) y tisulares (*Toxocara* spp., *Trichinella* spp. y *Capillaria philippinensis*). Puede interferir con antidiabéticos orales, carbamazepina y fenitoína. No se debe administrar durante el primer trimestre de embarazo (19).

Metronidazol

Es un 5-nitroimidazol con actividad potente frente a bacterias anaeróbicas y varios protozoos anaerobios en los que se incluye *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y *Balantidium coli*. Como se absorbe muy bien por vía oral no actúa como agente intraluminal y el tratamiento debe completarse con amebicidas intraluminales para evitar recaídas. Tratamiento de elección para Amebiasis sintomática intestinal y extraintestinal; giardiasis (19).

Niclosamida

Derivado de la salicilamida, actúa bloqueando el metabolismo energético de los cestodos intestinales, frente a los que es muy activo. No se absorbe por vía oral, por lo que no es activo frente a las larvas de los cestodos. Indicado en Cestodiasis intestinales

(19).

Nitazoxanida

Derivado nitrotiazolil-salicilamida. Antimicrobiano de amplio espectro con actividad frente a protozoos (Giardia, amebas, criptosporidios); helmintos (ascaris, uncinarias, Taenia spp.) y bacterias (19).

Pamoato de pirantel

Es un derivado de la pirimidina que produce parálisis neuromuscular en los helmintos susceptibles. Tratamiento de las infecciones por uncinarias intestinales, ascaridiasis, oxiuros y tricostrongilosis, Presenta interacciones con otros fármacos. Teofilina y piperazina (19).

Paromomicina

Aminoglucósido de pobre absorción por vía oral, es activo frente a protozoos como la amebiasis (amebicida intraluminal) y la giardiasis. Sus indicaciones son para portadores asintomáticos de quistes de amebas, amebiasis intestinal leve o como complemento del tratamiento con amebicidas tisulares. Giardiasis, sobre todo en el embarazo (19).

Pirimetamina + sulfadoxina

Actúan conjuntamente inhibiendo el metabolismo del ácido fólico. Tiene actividad esquizonticida frente a *P. falciparum* y, en menor medida, frente a *P. vivax*. Hay cepas de *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a esta combinación que se están extendiendo rápidamente en muchas áreas. También esta combinación es activa frente a la toxoplasmosis; dado que se requieren dosis altas, es necesario asociar ácido folínico (19).

Prazicuantel

Es una pirazinoquinolina, no relacionada estructuralmente con otros antihelmínticos, y muy eficaz frente a un amplio rango de trematodos y algunos cestodos mediante parálisis flácida del gusano adulto (19).

Indicado en el tratamiento de todas las trematodiasis, a excepción de Fasciola hepática. Los pacientes con infecciones por *Paragonimus* spp. deben ser tratados en el hospital por el riesgo de que exista afectación previa del SNC y el tratamiento pueda desencadenar una respuesta inflamatoria con edema cerebral (19).

Tinidazol

Es un nitroimidazol sintético de espectro y actividad intrínseca parecidos a los del metronidazol, aunque se tolera mejor y es de más fácil administración, con lo que se mejora la adhesión al tratamiento. Debe ser seguido de un amebicida intraluminal para evitar recaídas (19).

ENFERMEDADES DE ORIGEN PARASITARIO

Infecciones por protozoos

Estas representan una significativa carga de morbilidad y mortalidad. Ejemplos incluyen la malaria, que es la quinta causa principal de muerte en el mundo, así como la leishmaniasis y la amebiasis, entre otras. A diferencia de la mayoría de los helmintos, los protozoos pueden reproducirse sexual o asexualmente, o mediante ambas formas, dentro del huésped, lo que explica tanto su capacidad de supervivencia como la posibilidad de infecciones masivas tras una sola exposición. Las principales vías de transmisión son la vía fecal-oral para los protozoos intestinales y *Toxoplasma gondii*, y a través de vectores, generalmente insectos, para la mayoría de los protozoos sanguíneos y tisulares como los plasmodios, tripanosomas y leishmanias (20).

En la actualidad, existen numerosos fármacos para el tratamiento de las infecciones por protozoos, incluyendo fármacos sintéticos para la malaria, 5-nitroimidazoles, eflornitina, antimoniales, entre otros (20).

Infecciones por helmintos

Estas se dividen en dos grupos principales: nematodos (gusanos redondos) y platelmintos (gusanos planos), los cuales a su vez se subdividen en trematodos (con forma de hoja de árbol) y cestodos (gusanos acintados). Por lo general, estos parásitos infectan a los seres humanos a través de la ingestión o la penetración a través de la piel, en el caso de los últimos, usualmente mediante la picadura de insectos vectores. Una vez en el organismo, migran para evadir la respuesta inmunitaria y alcanzar su órgano diana, donde maduran sexualmente. A diferencia de otros microorganismos, no se multiplican dentro del huésped vertebrado (20).

Nematodiasis

Estos constituyen el grupo más numeroso y diverso de helmintiasis. Algunas, como las intestinales, son las parasitosis más comunes en climas tropicales y subtropicales, afectando principalmente a la población infantil y transmitiéndose fácilmente. El bencimidazolcarbamatos es efectivo en el tratamiento de muchas de estas

parasitosis, y la introducción de la ivermectina ha mejorado el control de algunas nematodiasis (20).

Trematodiasis

Los trematodos que infectan a los seres humanos tienen un gran impacto en la salud en las regiones donde son endémicos, habitando en diversos órganos como el intestino, conductos biliares, pulmones y vasos sanguíneos. La distribución de estos parásitos es amplia, con algunos siendo cosmopolitas y otros restringidos a regiones tropicales y subtropicales. El prazicuantel sigue siendo el fármaco de elección en muchos casos para el tratamiento de las enfermedades por trematodos (20).

Cestodiasis

Los cestodos continúan siendo un grave problema de salud pública en muchas partes del mundo, especialmente en Iberoamérica, Asia y África. Además de los problemas intestinales causados por los gusanos adultos (cestodiasis intestinales), las lesiones más graves se deben al desarrollo de sus larvas, que pueden encontrarse en varios órganos (cestodiasis tisulares). El tratamiento de las formas intestinales suele ser efectivo con niclosamida y prazicuantel, mientras que las formas tisulares a menudo requieren intervención quirúrgica junto con tratamiento farmacológico para la curación de los pacientes (20). **Rosácea**

Las tetraciclinas, macrólidos, metronidazol e isotretinoína son comúnmente usados como tratamientos de primera línea para la rosácea, especialmente para los tipos papulopustulares y fimatosos. El metronidazol tópico ejerce un efecto antiinflamatorio al reducir la liberación de especies reactivas de oxígeno por parte de los neutrófilos, reduce significativamente el eritema y las lesiones inflamatorias cuando se aplica en crema al 1% una vez al día (21).

El metronidazol oral también es efectivo en la disminución de las lesiones inflamatorias en la rosácea papulopustular, con dosis de 200 mg/día durante 6 semanas. Además, se ha descrito que el metronidazol oral es tan efectivo como la oxitetraciclina para mejorar la rosácea después de 6 y 12 semanas de terapia (21). **Tricomoniasis**

El metronidazol (MTZ) en dosis única de 2 gramos ha sido el tratamiento estándar recomendado para *Trichomonas vaginalis* en hombres y mujeres. Una alternativa es una única dosis de 2 gramos de tinidazol (TDZ), que se absorbe mejor y tiene menos efectos gastrointestinales. La terapia multidosis de MTZ (500 mg dos veces

al día durante 7 días) es una opción, pero es menos efectiva que la dosis única. Esto puede deberse a la competencia por el fármaco por parte de otros microorganismos en el microbiota vaginal, lo que puede resultar en concentraciones más bajas del fármaco en el sitio de la infección, afectando la eficacia del tratamiento (22).

Aunque las recomendaciones para el tratamiento de *T. vaginalis* en mujeres pueden cambiar, no existen comparaciones directas entre la dosis única y la dosis múltiple de MTZ en hombres para informar cambios en las recomendaciones. Es probable que se adopte el tratamiento de 7 días de 500 mg dos veces al día como el estándar para mujeres, mientras que la dosis única de 2 gramos seguirá siendo la recomendada para hombres (22).

En ausencia de saneamiento adecuado y vacunas efectivas para el manejo de infecciones por helmintos transmitidos por el suelo, se establecen tres categorías principales de antihelmínticos: benzimidazoles, lactonas macrocíclicas y colinérgicos nicotínicos. A este último grupo pertenecen pirantel y levamisol que activan selectivamente los canales de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) en las células musculares del parásito, comprende proteínas de membrana formadas por cinco subunidades que rodean un poro central permeable a cationes, produciendo despolarización, induciendo contracción y parálisis espástica y posterior expulsión del parásito del huésped (23).

La ivermectina induce una parálisis potente y persistente de la musculatura faríngea y de la pared corporal de los nematodos. Se ha demostrado que interactúa con una variedad de canales iónicos ligandos, incluidos los nAChR, los canales de cloruro sensibles a la acetilcolina, los canales de cloruro sensibles al GABA, los canales de cloruro sensibles a la histamina, los receptores de glicina y los receptores P2X4 (24).

El albendazol actúa inhibiendo la captación de glucosa en las larvas, llevando a la depleción de las reservas de glucógeno en los gusanos adultos, reduciendo la formación de ATP, inmovilizando al parásito y causando su muerte. También conduce a la autólisis y muerte del parásito (24).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Lopardo HÁ. Antibióticos [Internet]. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2020 [citado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/103061>
2. Manuz García M del C. Uso adecuado de los antibióticos. Responsible use of

- antibiotics [Internet]. 3 de junio de 2021 [citado 7 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/22483>
3. Arias-Rodríguez FD, Jiménez-Valdiviezo MA, del Cisne-Ríos-Criollo K, Murillo-Araujo GP, Toapanta-Allauca DS, Rubio-Laverde KA, et al. Pie diabético. Actualización en diagnóstico y tratamiento. Revisión bibliográfica. *Angiología*. agosto de 2023;75(4):242-58.
 4. Expósito Boue LM, Bermellón Sánchez S, Lescaille Garbey L, Delgado Rondón N, Aliaga Castellanos I, Expósito Boue LM, et al. Resistencia antimicrobiana de la *Escherichia coli* en pacientes con infección del tracto urinario. *Rev Inf Científica*. diciembre de 2019;98(6):755-64.
 5. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch Bronconeumol*. 1 de marzo de 2020;56:1-10.
 6. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-abundant settings - UpToDate [Internet]. [citado 8 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-resource-abundant-settings?search=salmonellosis%20treatment&topicRef=2697&source=see_link
 7. Flores-Lovon K, Soriano-Moreno DR, Medina-Ramirez SA, Fernandez-Guzman D, Caira-Chuquineyra B, Fernandez-Morales J, et al. Effects of antituberculosis treatment on pregnancy outcomes in infertile women with genital tuberculosis: A systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(9).
 8. Cristaudo A, Orsini D. *Neisseria gonorrhoeae* Infections. En: *Sexually Transmitted Infections: Advances in Understanding and Management*. 2020. p. 197-210.
 9. Li H, Tan J, Luo Z, Zheng J, Huang G, Xiao J, et al. Standardized treatment and determinants on 9,059 syphilis-infected pregnant women during 2015–2018 in Hunan, China. *Sci Rep*. 21 de julio de 2020;10:12026.
 10. Gálvez F de L. *Manual de Antivirales (No HIV) (Revisión Sistemática)* Mayo 2012.
 11. González G. FUTURO DE LOS MEDICAMENTOS ANTIVIRALES.
 12. Ticona Chávez E, Saavedra Leveau C, Ticona Huaroto C, Hidalgo García A. COVID-19: En este momento podría ser útil el tratamiento antiviral en casos leves. *An Fac Med* [Internet]. 31 de marzo de 2020 [citado 8 de marzo de 2024];81(1). Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/17685>
 13. Carmo A, Rocha M, Pereirinha P, Tomé R, Costa E. Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. *Antibiotics*. mayo de 2023;12(5):884.
 14. Houšť J, Spížek J, Havlíček V. Antifungal Drugs. *Metabolites*. 12 de marzo de 2020;10(3):106.
 15. Reddy GKK, Padmavathi AR, Nancharaiah YV. Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. *Curr Res Microb Sci*. 1 de enero de

- 2022;3:100137.
16. Vanzolini T, Magnani M. Old and new strategies in therapy and diagnosis against fungal infections. *Appl Microbiol Biotechnol.* diciembre de 2024;108(1):147.
 17. van Rhijn N, Bromley M. The Consequences of Our Changing Environment on Life Threatening and Debilitating Fungal Diseases in Humans. *J Fungi.* 7 de mayo de 2021;7(5):367.
 18. Loh JT, Lam KP. Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 de mayo de 2023;196:114775.
 19. Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de diciembre de 2019;21(10):579-94.
 20. Ruvalcaba Ledezma JC. Enfermedades parasitarias dependientes de los estilos de vida. *J Negat NO Posit RESULTS.* 1 de junio de 2019;(6):398-411.
 21. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, Goren A, Grabbe S, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):1895-904.
 22. Muzny CA, Van Gerwen OT, Kissinger P. Updates in Trichomonas Treatment including Persistent Infection and 5-Nitroimidazole Hypersensitivity. *Curr Opin Infect Dis.* febrero de 2020;33(1):73-7.
 23. McHugh M, Williams P, Verma S, Powell-Coffman JA, Robertson AP, Martin RJ. Cholinergic receptors on intestine cells of *Ascaris suum* and activation of nAChRs by levamisole. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 1 de agosto de 2020;13:38-50.
 24. Bereda G. Anthelmintic agents: vermicide and vermifuge. *Insights Biol Med.* 6 de mayo de 2022;6:001-8.