

Bases farmacológicas del tratamiento antibiótico en infecciones urinarias

ÁNGELA ALSASUA DEL VALLE

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) se define de una manera general como la colonización del tracto urinario por bacterias. Existen discrepancias en cuanto a los recuentos bacterianos y cuando se debe considerar que son normales o patológicos, como se describe en otro capítulo de este libro.

Debido a su frecuencia y sus diversas formas de presentación las IU se pueden clasificar de muchas maneras basándose en la localización anatómica (infecciones del tracto urinario bajo: uretritis, cistitis y prostatitis; infecciones del tracto urinario alto: pielonefritis), de presentación aguda o crónica, sintomáticas o asintomáticas, complicadas o simples, recurrentes, asociadas a anomalías urológicas y/o cálculos.

Los gérmenes más habitualmente encontrados en cultivos de orina de pacientes con IU son las enterobacterias, siendo las más frecuentes las infecciones por *Escherichia coli*. Otros gérmenes frecuentes son *Proteus spp*, *Klebsiella spp* y *Staphylococcus saprophyticus*. Menos frecuentes son las infecciones producidas por otras Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candidas* (Alos y cols, 1996).

En cuanto al tratamiento farmacológico se debe considerar individualmente cada una de esas situaciones y además tener en cuenta la susceptibilidad del germen causante, estado de la función renal, edad del paciente, gestación, patologías asociadas e interacciones medicamentosas. La localización resulta muy importante debido a que en infecciones parenquimatosas es necesario emplear un antibiótico que alcance concentraciones terapéuticas apropiadas en sangre, tejidos y orina, mientras que si la infección se produce solo en las vías urinarias, únicamente se requiere que alcance elevadas con-

centraciones en orina. También el pH urinario afecta a la actividad de los antimicrobianos usados en el tratamiento de IU; en general son más eficaces a pH bajo, excepto Eritromicina y Aminoglucósidos.

Hay mucha controversia sobre como se deben tratar las IU. El tratamiento va encaminado a curar la infección y a prevenir las recidivas, que, dependiendo de la etiología y la localización pueden presentarse con frecuencia. En algunos casos una sola dosis del antibiótico es suficiente para conseguir la curación, en otros, los tratamientos deben prolongarse durante varios días e incluso semanas. Un tratamiento de 3 días es frecuentemente la duración óptima para mujeres con infecciones agudas no complicadas (Norrby, 1990). Hoy en día hay tendencia a abbreviar la duración de los tratamientos (Andreu, 1995; Hooton, 1995; Jiménez Cruz y Fúster, 1997).

ANTISÉPTICOS URINARIOS

La base del tratamiento de las infecciones urinarias la constituyen los antibióticos y quimioterápicos. Los fármacos empleados son basicamente los mismos, pero la duración de los tratamientos, las vías de administración y las dosis van a depender de la localización de la infección y del grado de afectación en cada uno de los casos. No suele ser necesario emplear asociaciones de fármacos, excepto Trimetoprim-Sulfametoazol.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones urinarias podemos clasificarlos en fármacos de primera o de segunda elección. En general, los mas empleados hoy en día son las Quinolonas debido a su amplio espectro antibacteriano y a su escasa toxicidad. Suceden administrarse en monodosis si la infección no es complicada y la edad y la patología asociada del paciente así lo permiten.

Los fármacos mas utilizados se presentan en la tabla I.

QUINOLONAS

Hay que distinguir entre las antiguas quinolonas como el ácido nalidíxico que son menos eficaces, y las de nueva introducción o fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas han supuesto una de las mas importantes aportaciones terapéuticas de los últimos años. Presentan una buena tolerancia al ser ingeridas, una gran biodisponibilidad y pocos efectos adversos. Las resistencias bacterianas no aparecen muy rápidamente. Se emplean en todo tipo de IU, aunque deberían reservarse para casos en los cuales no se puedan emplear otros antibióticos, fundamentalmente por el riesgo de presentación de resistencias bacterianas (Naber, 1996).

TABLA I. Fármacos utilizados en el tratamiento de infecciones urinarias

1) QUINOLONAS:	
* No fluoradas:	Acido Nalidíxico Acido Pipemídico Acido Oxolínico Cinoxacina
* Fluoradas:	Pefloxacino Ofloxacino Enoxacino Norfloxacino Ciprofloxacino
2) NITROFURANTOINA	
3) TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	
4) FOSFOMICINA	
5) PENICILINAS	
	* Ampicilina * Amoxicilina-Ac. Clavulánico * Imipenem
6) CEFALOSPORINAS	
	* Cefalexina * Cefadroxilo * Cefuroxima
7) TETRACICLINAS	
	* Doxiciclina

Mecanismo de acción:

Son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la replicación del ADN bacteriano. Inhiben a la ADN girasa que participa en el enrrollamiento del ADN bacteriano. Este enzima evita el enrrollamiento excesivo de las dos bandas de ADN cortando la doble hélice del ADN cromosómico en fragmentos a los que superenrolla en sentido negativo y posteriormente procede al sellado de los extremos de ADN que fueron cortados. Las Quinolonas impiden el cierre de esos puntos de rotura (Sugino y cols. 1977). En las células eucarióticas, al no existir ADN girasa, el efecto de eliminación de los superenrollamientos lo lleva a cabo otro enzima: la ADN topoisomerasa tipo II. Este segundo enzima es inhibido por las Quinolonas solo a concentraciones mucho mayores que las que se requieren en los tratamientos habituales.

Este mecanismo de acción no explica el efecto bactericida de las Quinolonas, que es complementado por la acción de exonucleasas inducibles que producen la muerte bacteriana.

Espectro antibacteriano:

Las fluoroquinolonas poseen un amplio espectro antibacteriano que abarca bacilos Gram(–) como *Enterobacterias*, *Pseudomonas* y *Hemophilus* y cocos Gram(–) como *Neisseria*. Su actividad es menor frente a Gram(+) salvo *Staphylococcus aureus* y nula frente a Anaerobios y *Chlamydia trachomatis*. *Staphylococcus saprophyticus* es resistente a la acción de Quinolonas (Kunin, 1991). Las mas antiguas, como el ácido Pipemídico, son solamente activas frente a gérmenes Gram(–) causantes de infecciones urinarias.

Farmacocinética:

Se absorben adecuadamente por vía oral y la presencia de alimentos en el estómago puede enlentecer la absorción pero no interferir con ella. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos del organismo. Las concentraciones máximas se alcanzan entre una y tres horas después de la administración dependiendo del fármaco. La biodisponibilidad varía entre el 50-95%. La vida media varía de unas a otras (tabla II). Excepto Ofloxacino, las demás se biotransforman en el hígado e incluso se han identificado metabolitos con actividad antibacteriana (ej. metabolitos de Pefloxacino). En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa hay que ajustar las dosis de Pefloxacino.

TABLA II. Farmacocinética de las fluoroquinolonas

	Dosis	Absorción oral	Unión a proteínas	C_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Eliminación
Ciprofloxacino	200-400 mg/12h/7-10 días	≈70%	≈30%	1-2	3.5-4.5	Urinaria Biliar
Ofloxacino	200 mg/12 h	98%	20%	1	4-8	Urinaria*
Norfloxacino	400 mg/12 h 7-10 días	55%	10-15%	1-2	4	Urinaria Biliar
Pefloxacino	400 mg/12 h	≈100%	20-30%	1	8-15	Urinaria Biliar
Enoxacino	200-300 mg/12 h 3-7 días	90%	30-40%	2	6	Urinaria*

1) Las dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad.

2) * Ajustar dosis en insuficiencia renal.

3) t_1 = vida media.

4) C_{max} = concentración plasmática máxima.

Se excretan por riñón y es necesario ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal, excepto con ácido nalidíxico y pefloxacina. Esta última no debe utilizarse en casos de insuficiencia hepática.

Efectos adversos:

Son muy bien toleradas pero en algunos casos pueden producir efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, diarrea o epigastralgias. También a veces se presentan efectos sobre el sistema nervioso central como cefaleas, mareos, somnolencia, alteraciones de la visión, convulsiones y delirios, especialmente en personas que están tratadas con Teofilina o un antiinflamatorio no esteroideo. Asimismo se ha descrito fotosensibilidad, elevación de transaminasas y creatinina séricas.

Potencialmente pueden producir alteraciones del cartílago por lo que no deben ser utilizadas en pacientes pediátricos (Davis y cols, 1996). Se ha demostrado artropatías en animales inmaduros por lo que deben evitarse en niños y en embarazadas.

Interacciones medicamentosas:

El Ácido Nalidíxico puede interferir con los anticoagulantes orales en su unión a proteínas plasmáticas (Hoffbrand, 1974). No se deben asociar con antiácidos, sucralfato, preparados multivitamínicos, ni sulfato ferroso porque actúan como quelantes. El Ofloxacino no interfiere con Teofilina, lo que sucede con los otros compuestos de este grupo, que son capaces de inhibir el metabolismo oxidativo de las xantinas (Wijnands y Vree, 1988).

Precauciones:

Disminuir la dosis a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina < 10ml/min. Controlar el tiempo de protrombina. Usar con precaución en pacientes epilépticos y con enfermedades del SNC. Evitar la excesiva exposición al sol. No utilizar en niños o adolescentes, ni durante el embarazo o la lactancia.

NITROFURANTOÍNA

Es un fármaco cuya única indicación clínica es el tratamiento de las infecciones urinarias producidas por gérmenes sensibles.

Mecanismo de acción:

Es un antibiótico bacteriostático que actúa sobre el ADN bacteriano. Las bacterias poseen enzimas que reducen al fármaco, formándose un producto intermedio fuertemente reactivo que lesiona el ADN. El efecto es mayor a pH ácido, desapareciendo la actividad cuando la orina tiene un pH mayor de 8.

Espectro antibacteriano:

E. coli y *Enterococos*. Son resistentes los *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Farmacocinética:

Se absorbe bien por vía oral aun con la ingesta de comida. La dosis es de 50-100 mg/6h. Tiene una vida media plasmática de 0.3-1 hora. Unión a pro-

teinas 20-60%. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Se excreta sin modificaciones por la orina. Aclaramientos de creatinina < 40ml/min impiden alcanzar concentraciones terapéuticas en orina, único sitio donde se alcanzan. Esto limita su utilización en ancianos.

Efectos adversos:

Naúseas, vómitos y diarreas. Fibrosis pulmonar intersticial cuando se emplean en tratamientos prolongados, debido al parecer a las reacciones redox en pulmón. Los ancianos son especialmente susceptibles. Polineuropatía periférica y hepatitis crónica activa son efectos adversos infrecuentes pero graves (Black y cols, 1980). Reacciones de hipersensibilidad de todo tipo incluidas anemias hemolíticas sobre todo cuando hay un déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (Holmberg y cols, 1980).

Interacciones medicamentosas:

Puede interaccionar con agentes uricosúricos como Probenecid o Sulfpirazona que inhiben la excreción renal de Nitrofurantoína, aumentando su toxicidad y disminuyendo su eficacia terapéutica. También los antiácidos pueden alcalinizar la orina y los que contienen magnesio disminuyen la absorción oral de Nitrofurantoína.

Precauciones:

No utilizarlo como fármaco de primera elección. No emplear durante el embarazo, lactancia y en recién nacidos. Utilizarlo con precaución en ancianos. Vigilar hepatotoxicidad y estado de la función renal en tratamientos prolongados. La coloración marrón de la orina carece de importancia.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (TMP-SMX)

El TMP-SMX es una asociación de dos sustancias que actúan de forma sinérgica sobre las bacterias, conocida también como Cotrimoxazol. Su uso clínico ha disminuido considerablemente debido a la aparición de resistencias bacterianas y han sido sustituidas por fármacos más eficaces y menos tóxicos. No obstante, sigue empleándose en tratamientos de prostatitis crónica como terapia alternativa, siempre con un diagnóstico bacteriológico previo y en infecciones provocadas por gérmenes procedentes de la vagina.

Mecanismo de acción:

Esta combinación es bactericida. Interfiere con la síntesis del ácido tetrahidrofólico de las bacterias actuando cada uno de los fármacos en una fase distinta, con lo cual se potencia el efecto de cada uno de ellos por separado. La sulfamida inhibe la incorporación del ácido para-amino-benzoico (PABA) en el ácido fólico y el trimetoprim impide la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato. El ácido tetrahidrofólico es esencial para que la célula realice las reacciones de transferencia de un solo carbono, por ejemplo el paso de desoxiuridilato a timidilato, con lo cual interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos.

Espectro antibacteriano:

Es activo frente a gérmenes Gram(+) aerobios: *Streptococcus spp*, *S.epidermidis*, *S.aureus* (incluso resistente a Meticilina), *Corynebacterium spp* y *Listeria monocitogenes*; gérmenes Gram(−) aerobios: *M. catarrhalis*, *E. coli* *Klebsiella spp*, *Brucella spp*, y *Legionella spp*. Tambien es activa frente a *Pneumocystis carinii*.

Farmacocinética:

Su absorción oral es rápida y completa, no siendo afectada por los alimentos. La dosis indicada en IU agudas es TMP 160mg: SMX 800 mg/12h/10-14 días. Biodisponibilidad del 80%. La vida media varía: TMP 8-11h y SMX 10-12 h. Se distribuye ampliamente por los tejidos, pasa a placenta y a leche materna y atraviesa la BHE. Unión a proteínas plasmáticas variable: TMP 44%, SMX 70%. Se metaboliza en el hígado y se elimina en forma activa por riñón a altas concentraciones. Hay riesgo de cristaluria a pH ácido.

Efectos adversos:

Las células de los mamíferos utilizan folatos obtenidos de los alimentos y no necesitan sintetizarlos, como ocurre con las bacterias. Debido a esto la toxicidad es selectiva para los microorganismos. A las dosis terapeúticas no se produce una deficiencia de folatos en personas normales. En pacientes con deficiencia de folatos se puede producir megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia, pero en general causa poca toxicidad y esta es debida fundamentalmente a SMX. Puede producir reacciones alérgicas (frecuentes en pacientes con SIDA) (Gordin y cols, 1984), gastrointestinales y nefropatías. Son raras las reacciones neurológicas y psíquicas como convulsiones, vértigo, dolor de cabeza, depresión, apatía, nerviosismo.

Interacciones medicamentosas:

Disminuye el metabolismo o la eliminación de Fenitoína, Digoxina, Procainamida, Warfarina, Zidovudina y Dapsone. Puede agravar la hiponatremia inducida por diuréticos sobre todo en ancianos. Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones:

Mantener una adecuada ingesta de líquidos por el riesgo de cristaluria. Dar suplementos de folatos en pacientes con déficit. Las sulfamidas no se deben emplear en las últimas semanas de embarazo por el peligro de la producción de Kernicterus. Ajustar las dosis en la disfunción renal. Contraindicado en pacientes con aclaramientos de creatinina <15ml/min y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

FOSFOMICINA

Su principal indicación es el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas, en dosis única.

Mecanismo de acción:

Es un antibiótico bactericida que actua interfiriendo con la síntesis de la pared bacteriana, impidiendo la formación de N-acetil-glucosamina. A diferencia de las penicilinas y cefalosporinas actúa en la primera etapa de la biosíntesis de la pared (Kaham y cols, 1974).

Espectro antibacteriano:

Es activa frente a Gram(+) incluyendo *Staphylococcus* y frente a algunos Gram(-) como *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella* y algun anaerobio.

Farmacocinética:

Se absorbe suficientemente por vía oral, aunque tambien se puede emplear la vía parenteral. En IU no complicadas se emplean 3g en monodosis. En otros casos hay que emplear durante varios días dosis de 0.5-1 g/8h. Se distribuye por todo el organismo, atravesia la BIE, pasa a linfa, humor acuoso y placenta. Tiene una vida media de 1.7-2 horas. Se elimina sin metabolizar por filtración glomerular, sin secreción ni reabsorción tubular. La vida media se prolonga en la insuficiencia renal dependiendo del aclaramiento de creatinina, aunque como es poco tóxica no es necesario ajustar las dosis.

Efectos adversos:

Como todos los antibióticos de amplio espectro, a dosis altas y continuadas puede producir heces blandas e incluso en algunos casos diarreas. Tambien alteraciones hematológicas, aumento de transaminasas y superinfecciones por bacterias resistentes. Carece de efectos teratógenos por lo que se puede emplear durante la gestación.

Interacciones medicamentosas:

Presenta sinergismo con beta-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, cloramfenicol, eritromicina y trimetoprim. No se debe asociar con rifampicina. La cimetidina aumenta la absorción oral y la eliminación, la metoclopramida disminuye su absorción.

Precauciones:

El contenido en sodio de los preparados parenterales limita su uso en pacientes hipertensos o cardiópatas.

PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS

Las penicilinas y cefalosporinas pertenecen al grupo de los antibióticos beta-lactámicos y tienen un mecanismo de acción similar. Algunas de ellas están indicadas en el tratamiento de infecciones urinarias producidas por gérmenes sensibles a ellas. Las penicilinas son menos tóxicas pero presentan resistencias bacterianas con mas frecuencia y poseen menor espectro antibacteriano. No son fármacos de primera elección pero son útiles en IU no complicadas, sobre todo en situaciones como embarazo y lactancia, en que no se pueden emplear otros fármacos. El Aztreonam es un monobactámico que

se utiliza en el tratamiento de IU causadas por bacterias multirresistentes a antibióticos de primera elección (especialmente bacterias aerobias Gram(-) incluyendo *Ps. aeruginosa*) y como alternativa al uso de aminoglucósidos (principalmente en ancianos e insuficiencia renal).

Mecanismo de acción:

Son antibióticos bactericidas cuyo efecto final es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Interfieren concretamente con la formación del péptido-glicano, compuesto que confiere rigidez a la pared bacteriana. Al formarse una pared defectuosa existe una menor protección de la bacteria frente al medio, un aumento de la presión intracelular y la lisis de la membrana celular y de la bacteria. Contribuyen a la lisis bacteriana unos enzimas endógenos conocidos como autolisinas, que a su vez son inducidos por las penicilinas (Moreillon y cols., 1990). Completan la actividad antibacteriana de los beta-lactámicos unas proteínas localizadas en la membrana interna citoplasmática bacteriana que se denominan proteínas fijadoras de Penicilinas (PFPs) y que van a ser las responsables del mantenimiento de la forma y elongación celular de las bacterias. El bloqueo de estas PFPs por los penicilinas y cefalosporinas contribuye a la acción bactericida de estos antibióticos. Debido a que las bacterias producen unos enzimas denominados beta-lactamasas para destruir a los beta-lactámicos y producir las resistencias bacterianas, dichos antibióticos se combinan con inhibidores de beta-lactamasas (como el Acido Clavulánico) para evitar o retrasar la aparición de resistencias.

Espectro antibacteriano:

Es muy variable de unas penicilinas a otras. Es activa frente a la mayoría de gérmenes Gram(+) (excepto productores de beta-lactamasas y *Staphylococcus*), frente a cocos Gram(-), algunas Espiroquetas y anaerobios (excepto *B. fragilis*). Las que se emplean en el tratamiento de IU como Ampicilina y Amoxicilina tienen el mismo espectro de acción, siendo mas activos frente a *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes* y *H. influenzae* beta-lactamasa negativo, *Salmonella* (sobre todo Amoxicilina) y *Shigella* (solo la Ampicilina). La asociación Amoxicilina-Ac.Clavulánico amplía el espectro de acción a *S. aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *H. ducrey*, *M. catarralis*, *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. El Aztreconam es activo frente a un gran número de gérmenes incluida *Ps.aeruginosa*. Las bacterias Gram(+) generalmente son resistentes a Aztreconam.

En cuanto a las Cefalosporinas se emplean Cefalexina, Cefadroxilo y Cefuroxima. Su espectro es algo mas amplio que el de Penicilinas, sobre todo frente a *Enterobacterias*.

Farmacocinética:

La mayoría de las penicilinas presentan una buena absorción oral excepto Aztreconam y Cefuroxima que se deben administrar por vía parenteral. Las características farmacocinéticas de las Penicilinas y Cefalosporinas que se utilizan en el tratamiento de IU se presentan en la tabla III.

TABLA III. Parámetros farmacocinéticos de algunas penicilinas y cefalosporinas: Posología en infecciones urinarias

	Absorción oral (%)	Unión a proteínas (%)	Vida media (min)	Dosis oral	Eliminación urinaria (%)
Ampicilina	30-50*	20	75	500 mg/6 h	30 (6h)
Amoxicilina (3,7,10-14 días)	70-80*	20	75	125-500 mg/8 h	60 (6h)
Aztreonam	—	60	6-120	1 g/12 h/im	68 (2h)
Cefalexina	60	15	60	250-500 mg/6 h (hasta 4 g/día)	70-100 (24h)
Cefadroxilo	70	20	90	1 g/12 h>	90 (24 h)
Cefuroxima axetilo	37-52 [†]	30	85	250-500 mg/12 h	80 (también biliar)
Cefuroxima	—	40	90	750 mg/8 h/im/iv (7-10 días)	85

Las dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la infección. Se deben ajustar en la insuficiencia renal.

* Ingerir con el estomago vacío.

† Administrar con las comidas.

[†] 2 dosis de 3 g en inf. agudas no complicadas.

Efectos adversos:

Las Penicilinas pueden producir reacciones alérgicas de todo tipo y de gravedad variable, trastornos digestivos (nauseas, vómitos, diarrea inespecífica o por *C. difficile*), alteraciones hematológicas, nefritis, alteraciones neurológicas (a dosis altas y en pacientes ancianos o con nefropatías) y superinfecciones. Por su parte las Cefalosporinas además pueden presentar alteraciones de la coagulación por déficit de vitamina K, test de Coombs positivo y aumento de transaminasas. Todos estos antibióticos tienen la ventaja de no producir efectos teratógenos, aunque la Cefuroxima axetilo no debe emplearse durante el embarazo al no existir comprobación suficiente.

Interacciones medicamentosas:

Son escasas las interacciones producidas por Penicilinas. Las Cefalosporinas pueden interferir con anticoagulantes orales, desplazar o ser desplazados por algunos fármacos de su unión a proteínas y potenciar los efectos de algunos antibióticos (Aminoglucósidos, Fosfocina). El uso concomitante con diuréticos puede potenciar el riesgo de efectos adversos renales.

Precuciones:

Tener en cuenta que las Penicilinas y Cefalosporinas producen hipersensibilidad cruzada. No dar Cefalosporinas si el paciente ha tenido una alergia previa a cualquier Penicilina. Es necesario ajustar las dosis en la insuficiencia renal. No utilizar Cefuroxima durante el embarazo. El Aztreonam se debe utilizar fundamentalmente en medio hospitalario.

DOXICICLINA

Pertenece al grupo de las Tetraciclinas y se emplea en el tratamiento de uretritis inespecíficas, algunas prostatitis e infecciones producidas por *Chlamydias*. Presenta ventajas sobre otras tetraciclinas sobre todo de tipo farmacocinético.

Mecanismo de acción:

Es un antibiótico bacteriostático que actúa uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma interfiriendo con la síntesis proteica. Impide la unión del RNA de transferencia al sitio A (aceptor) del complejo ribosomal, no permitiendo la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en formación.

Espectro antibacteriano:

Presenta un amplio espectro antibacteriano que incluye gérmenes Gram(-), anaerobios, espiroquetas, *Rickettsias*, *Mycoplasmas*, *Chlamydias* y ciertos Protozoos. Suele ser resistente a Gram(+) y enterobacterias.

Farmacocinética:

Se absorbe rápidamente por vía oral (>95%). La dosis en IU no complicadas es de 100mg/12h/7 días al menos. Su absorción en presencia de calcio (leche) apenas se altera, al contrario de lo que ocurre con otras tetraciclinas. Difunde bien a todos los tejidos y líquidos del organismo pasando a LCR y leche materna. Se concentra en hígado y se excreta por bilis sufriendo recirculación enterohepática. Se metaboliza en el hígado y se ha descripto una disminución de hasta el 50% en la vida media de Doxiciclina cuando se asocia con inductores enzimáticos como Fenobarbital, Difenilhidantoína o Carbamazepina. Se excreta por orina y por heces, por este motivo no es necesario ajustar las dosis en la insuficiencia renal.

Efectos adversos:

Reacciones alérgicas, fototoxicidad, náuseas y vómitos, superinfecciones. En los dientes en crecimiento produce una coloración parda e hipoplasia del esmalte. Detiene temporalmente el crecimiento óseo.

Interacciones medicamentosas:

No asociar con antibióticos bactericidas (Penicilinas), ni con fármacos inductores enzimáticos. En tratamientos prolongados disminuye la actividad de protrombina plasmática, por lo tanto deberán controlarse los tratamientos.

tos con anticoagulantes. Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Precauciones:

No debe emplearse durante el embarazo ni en tratamientos de infecciones de poca gravedad en niños menores de 8 años. Evitar la exposición al sol. No utilizar en insuficiencia hepática.

RESUMEN

En la tabla IV se presenta un resumen del tratamiento más adecuado en cada caso y cual sería el fármaco de segunda elección en el caso de que no puedan emplearse los más indicados.

TABLA IV

<i>Tipo de infección</i>	<i>Germen causante</i>	FARMACOS INDICADOS	
		<i>Primera elección</i>	<i>Alternativa</i>
<i>Bacteriuria asintomática</i>			
Niños	E.coli (90%)	Amoxicilina	Cefalosporina (2 g p.o.)
Embarazo	E.coli (90%)	Cefuroxima	Fosfomicina
Ancianos	Enterobacterias	Norfloxacino	Cefalosporina
<i>Cistitis-uretritis</i>			
No complicada	E.coli, otras enterobacterias, Enterococos Staf. saprophyticus Fosfomicina, o Norfloxacino	Amoxicilina+Ac.clavulánico o Ampicilina-Sulbactan o	Cefalosporina oral o Ciprofloxacino u Ofloxacino o TMP-SMX
Recurrente	Enterobacterias	Nitrofurantoína o Norfloxacino	Cefalosporina oral (2g)
<i>Epididimitis</i>			
< 50 años	C. trachomatis N. Gonorrhoeae	Doxiciclina	Ciprofloxacino
> 50 años	Enterobacterias	Ciprofloxacino u Ofloxacino	Cefalosporina oral 2 g

Tipo de infección	Germen causante	FARMACOS INDICADOS	
		Primera elección	Alternativa
<i>Prostatitis</i>			
Aguda	E.coli, otras bacterias, Ps. aeruginosa, C. trachomatis	Ciprofloxacino u Ofloxacino	Doxiciclina o Cefalosporina + Gentamicina
Crónica	Enterobacterias Enterococos	Ciprofloxacino u Ofloxacino	TMP SMX o Nitrofurantoína
<i>Pielonefritis</i>			
No complicada	E.coli, otras enterobacterias	Ciprofloxacino u Ofloxacino	Amoxicilina Ac.clavulánico o Cefalosporina
Complicada	Enterobacterias Ps.aeruginosa Enterococos Stafilococos	Ciprofloxacino u Ofloxacino	Cefalosporina + Aminoglucósidos
<i>Casos especiales</i>			
Paciente sondado		Profilaxis al poner el catéter	
Embarazo		Sulfamidas (no ultimas sem.) Nitrofurantoína o Amoxicilina o Cefalexina	

BIBLIOGRAFIA

1. ALOS, J. I.; BALAS, D.; GARCÉS, J. L. y grupo de estudio de infección en Atención Primaria: «Prevalencia y susceptibilidad de quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995». *Rev Clin Esp.* 197 (3): 167-171, 1996.
2. NORRBY, S. R.: «Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women», *Rev. Infect. Dis.*, 12: 458-467, 1990.
3. ANDREU, A.: «Infecciones urinarias: aspectos puntuales», *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 13 (9): 527-531, 1995.
4. HOOTON, T. M.: «A simplified approach to urinary tract infection», *Hospital Practice*, 2: 23-30. 1995.
5. JIMÉNEZ CRUZ, J. F. y FUETER, A.: «Infección urinaria: actualización de conceptos con implicaciones terapéuticas», *Rev. Clin. Esp.*, 197 (3) :180-185, 1997.
6. NABER, K. G.: «Fluoroquinolones in urinary tract infections: proper and improper use», *Drugs*, 52 (2): 27-33, 1996.

7. SUGINO, A.; PEEBLES, C. L.; KREUZER, K. N. y CORZARELLI, N. R.: «Mechanism of action of nalidixic acid: purification of E.coli A gene product and its relationship to DNAGyrase and a novel nicking-closing enzyme», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 4767-4771, 1977.
8. KUNIN, C. M.: «Urinary tract infections in females», *Clin. Infect. Dis.*, 18: 1-12, 1994.
9. DAVIS, R.; MARKHAM, A. y BALFOUR, J. A.: «Ciprofloxacin. An update review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability», *Drugs*, 51 (6): 1019-1074, 1996.
10. HOFFBRAND, B. I.: «Interaction of Nalidixic acid and Warfarin», *Br. Med. J.*, 2: 666-669, 1974.
11. WÖNANDS, W. J. A. y VREE, T. B.: «Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline», *J. Antimicrob. Chemoter.*, 22 (Suppl. C): 104-109, 1988.
12. BLACK, M.; RABIN, L. y SCHWARTZ, N.: «Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis», *Ann. Intern. Med.*, 92: 62-64, 1980.
13. HOLMBERG, L.; BOMAN, G.; BOTTLIGER, L. E.; ERIKSSON, B. A.; SPROSS, R. y WESSLING, A.: «Adverse reactions of nitrofurantoin», *Am. J. Med.*, 69: 733-738, 1980.
14. GORDIN, F. J.; SIMON, G. L.; WORSY, C. B. y MILLS, J.: «Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome», *Ann. Intern. Med.*, 100: 495-499, 1984.
15. Kaham, F. M.; Kaham, J. S.; Cassidy, P. J. y Kropp, H.: «The mechanism of action of fosfomycin», *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 235: 364-385, 1974.
16. MOREJILLON, P.; MARKIEWICZ, Z.; NACHMAN, S. y TOMASZ, A.: «Two bacterial targets for Penicillin in Pneumococci: Autolysis dependent and autolysis-independent killing mechanisms», *Antimicrobial Agents Chemother*, 31 (1): 33-39, 1990.

LIBROS CONSULTADOS

1. «Guía de uso de los medicamentos en atención primaria». Ed. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1996.
2. MENSA, J.; GATELL, J. M.; PRATS, G. y JIMÉNEZ DE ANTA, M. T.: «Guía de terapéutica antimicrobiana». Ed. Masson-Salvat. Barcelona, Madrid, París, Milán, Asunción, Bogotá, Caracas, Lima, Lisboa, Méjico, Montevideo, Río de Janeiro, San Juan de Puerto Rico, Santiago de Chile, 5.^a Edición, 1995.
3. SANFORD, J. P.; GILBERT, D. N. y SANDE, M. A.: «The Sanford guide to antimicrobial therapy», 26 edición, Dallas, 1996.