



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación Médica Continuada

Mecanismos de acción de los antimicrobianos[☆]

Jorge Calvo y Luis Martínez-Martínez*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2008

Aceptado el 6 de noviembre de 2008

Palabras clave:

Antimicrobianos
Mecanismo de acción
Pared celular
Membrana citoplásmica
Síntesis proteica
ADN
Vías metabólicas

RESUMEN

Hay una amplia diversidad de familias y grupos de antimicrobianos de interés clínico. Los mecanismos por los que los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento o causan la muerte de las bacterias son muy variados, y dependen de las dianas afectadas.

La pared celular (una estructura singular de la inmensa mayoría de las bacterias, ausente en células eucariotas) puede verse afectada en la síntesis (fosfomicina, cicloserina) o el transporte de sus precursores (bacitracina, mureidomicinas), o en su organización estructural (β -lactámicos, glucopéptidos). Los principales derivados que afectan a la membrana citoplásmica son las polimixinas y la daptomicina. La síntesis proteica puede bloquearse por una amplia variedad estructural de compuestos que afectan a algunas de las fases de este proceso: activación (mupirocina), iniciación (oxazolidinonas, aminoglicósidos), fijación del complejo aminoácido-ARNt al ribosoma (tetraciclinas, glicilciclinas) o elongación (anfencólicos, lincosamidas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas o ácido fusídico). El metabolismo de los ácidos nucleicos puede verse afectado en la ARN polimerasa dependiente de ADN (rifamicinas) o en el proceso de enrollamiento/desenrollamiento del ADN (quinolonas); algunos compuestos afectan directamente al ADN (nitroimidazoles, nitrofuranos). El trimetoprim y las sulfamidas (con frecuencia usados en combinación) son los representantes de los antimicrobianos que bloquean las vías metabólicas de la bacteria. Algunos compuestos, aun siendo incapaces de inhibir o matar las bacterias, pueden bloquear sus mecanismos de resistencia, por lo que usados en combinación con otros antimicrobianos potencian la acción de estos últimos; de este grupo de sustancias sólo se emplean en clínica algunos inhibidores de β -lactamasas.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antimicrobial mechanisms of action

ABSTRACT

A large number of families and groups of antimicrobial agents are of clinical interest. The mechanisms by which compounds with antibacterial activity inhibit growth or cause bacterial death are varied and depend on the affected targets.

The bacterial cell wall—a unique structure in most bacteria that is absent in eukaryotic cells—can be affected in several ways: at different stages of synthesis (fosfomicin, cycloserine) or transport (bacitracin, mureidomycins) of its metabolic precursors, or by a direct action on its structural organization (β -lactams, glycopeptides). The main drugs affecting the cytoplasmic membrane are polymyxins and daptomycin. Protein synthesis can be blocked by a large variety of compounds that affect any of the phases of this process, including activation (mupirocin), initiation (oxazolidinones, aminoglycosides), binding of the tRNA amino acid complex to ribosomes (tetracyclines, glycylicyclines) and elongation (amphenicols, lincosamides, macrolides, ketolides, streptogramins, fusidic acid). The metabolism of nucleic acids can be altered at the DNA-dependent RNA polymerase or in the process of DNA coiling (quinolones); some compounds affect DNA directly (nitroimidazoles, nitrofurans). Trimethoprim and sulfamides (often used in combination) are examples of antimicrobial agents that block bacterial metabolic pathways. Some compounds are unable to inhibit or kill bacteria in

Keywords:

Antimicrobial agents
Mechanism of action
Cell wall
Cytoplasmic membrane
Protein synthesis
DNA
Metabolic pathways

[☆] Note: Sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmartinez@humv.es (L. Martínez-Martínez).

themselves, but can block bacterial mechanisms of resistance, enhancing the activity of other antimicrobials administered in combination. Among this group of agents, only certain β -lactamase inhibitors are currently in clinical use.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El descubrimiento de la penicilina en 1929¹ y su posterior introducción en clínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de la patología infecciosa. Desde entonces, se han incorporado a la práctica clínica decenas de familias de antimicrobianos, con actividad frente a bacterias, hongos, parásitos y virus. En este artículo se abordarán los aspectos microbiológicos del mecanismo de acción de los compuestos con actividad antibacteriana.

Con excepción de la pared celular, la práctica totalidad del resto de las dianas de los antimicrobianos se encuentran también en células eucariotas. Las diferencias estructurales entre las bacterias y las células superiores hacen que la afinidad de los antimicrobianos de interés clínico por las dianas procarióticas sea mucho mayor que por las de sus homólogas eucariotas, disminuyendo así el riesgo de efectos adversos. Las principales diferencias entre las células bacterianas y las eucariotas incluyen en las primeras²: a) existencia de un único cromosoma en la bacteria, que no está rodeado de membrana nuclear y se halla en contacto directo con el citoplasma (por tanto, muy accesible a los antibióticos que actúan sobre la síntesis de ADN); b) presencia de ribosomas del tipo 70S, y c) presencia de una pared celular con peptidoglicano (excepto en *Mycoplasma* spp.), estructura que confiere forma y rigidez a la bacteria.

Para que los antimicrobianos alcancen su diana deben atravesar la cubierta bacteriana, salvo cuando la diana es la propia envoltura externa de los gramnegativos. Las bacterias gramnegativas ofrecen mayor resistencia que las grampositivas a la entrada de antimicrobianos, pues poseen una membrana celular externa, que rodea la capa de peptidoglucano. Esa membrana es una bicapa de lipídica que, a diferencia de las membranas eucariotas, contiene lipolisacárido, y desempeña un importante papel de barrera frente a determinados antimicrobianos³. En la misma existen un gran número de proteínas, que representan en torno al 40% de su peso total, entre las cuales se encuentran las porinas, proteínas triméricas o monoméricas que forman conductos o poros hidrófilos que permiten el acceso al peptidoglucano. A través de estos poros difunden de forma pasiva pequeñas moléculas hidrofílicas (menores de 600 Da), pero se impide el paso de otras mayores, por ejemplo los glucopéptidos (peso molecular > 1.000 Da). Por el contrario, los antibióticos más lipofílicos difunden a través de la bicapa lipídica, y algunos utilizan un mecanismo de transporte con gasto de energía. En las bacterias grampositivas, que carecen de membrana externa, se estima que el límite de exclusión es de 100 kDa, mucho mayor que el tamaño de la mayoría de los antimicrobianos.

Ya en el interior del microorganismo los antimicrobianos deben evitar su hidrólisis o su transformación en un producto inactivo y reconocer de forma efectiva una diana antes de que algún sistema de expulsión lo lance de nuevo fuera de la bacteria.

Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos de uso clínico ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, alterando la integridad de la membrana citoplásmica, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis o las funciones de ácidos nucleicos. Hay también otros antimicrobianos cuya función es proteger otros compuestos de las enzimas

hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores de β -lactamasas^{4,5}.

Atendiendo a su efecto antibacteriano, los antimicrobianos se han clasificado tradicionalmente en bactericidas (ejercen una acción letal para la bacteria) o bacteriostáticos (sólo inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano). Los límites de ambos conceptos se consideran en la actualidad un tanto difusos, como ya se recoge en otro número de EIMC⁶. Cada grupo de antibióticos actúa preferentemente de una forma u otra, aunque un mismo antibiótico puede comportarse como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la concentración que alcance en la diana, o de su afinidad por la diana de un determinado microorganismo. En general, son bactericidas los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplásmica o interfiriendo con algunos aspectos del metabolismo del ADN, y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos.

Atendiendo a su mecanismo de acción y estructura química, los principales grupos de antimicrobianos de interés clínico y sus principales representantes se recogen en la [tabla 1](#).

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana

La pared celular protege la integridad anatomofisiológica de la bacteria y soporta su gran presión osmótica interna (mayor en las bacterias grampositivas). La ausencia de esta estructura condicionaría la destrucción del microorganismo, inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que suele existir entre el medio y el citoplasma bacteriano⁷. Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared necesitan para ejercer su acción que la bacteria se halle en crecimiento activo, y para su acción bactericida requieren que el medio en que se encuentre la bacteria sea isotónico o hipotónico, lo que favorece el estallido celular cuando la pared celular se pierde o se desestructura. Suelen ser más activos sobre las bacterias grampositivas por su mayor riqueza en peptidoglucano. En general, son poco tóxicos por actuar selectivamente en una estructura que no está presente en las células humanas.

La síntesis de la pared celular se desarrolla en 3 etapas, sobre cada una de las cuales pueden actuar diferentes compuestos: la etapa citoplásmica, donde se sintetizan los precursores del peptidoglucano; el transporte a través de la membrana citoplásmica, y la organización final de la estructura del peptidoglucano, que se desarrolla en la parte más externa de la pared.

Inhibidores de la fase citoplásmica

En el citoplasma bacteriano se sintetizan los precursores del peptidoglucano a partir de diferentes elementos: uridindifosfato-N-acetil-glucosamina (UDP-NAG), ácido fosfoenolpirúvico, uridintrifosfato (UTP) y NADH, a partir de los cuales se forma el ácido uridindifosfato-N-acetilmurámico (UDP-NAM). Después se unen al azúcar una cadena de aminoácidos (frecuentemente 5) en la que se alternan las formas L y D y en la que los dos últimos conforman el dipéptido D-alanin-D-alanina.

En esta etapa de síntesis de precursores de peptidoglucano actúan la fosfomicina y la cicloserina.

Tabla 1
Principales grupos de antimicrobianos y representantes de éstos

Mecanismo de acción	Grupos	Antimicrobianos representativos	
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	β-lactámicos	Penicilinas	Naturales: penicilina G, penicilina V Resistentes a penicilinasas: cloxacilina, oxacilina, meticilina Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina Ureidopenicilinas: piperacilina, mezlocilina
		Cefalosporinas	1. ^a generación: cefazolina, cefalotina 2. ^a generación: cefuroxima, cefoxitina ^a , cefotetán ^a , cefaclor, cefamandol 3. ^a generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima 4. ^a generación: cefepima, cefpiroma
	Monobactams	Aztreonam	
	Carbapenems	Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem Vancomicina, teicoplanina Bacitracina Cicloserina Fosfomicina	
Alteración de la membrana citoplásmica	Glucopéptidos	Polimixina B, polimixina E (colistina)	
	Bacitracina Isoxazolidinonas Fosfonopéptidos	Daptomicina Tirocidinas Gramicidinas Acido fusídico	
Inhibición de la síntesis proteica	Polimixinas	Gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina	
	Lipopéptidos	Cloranfenicol, Tiamfenicol	
	Ionóforos	Quinupristina-Dalfopristina	
	Formadores poros	Clindamicina, lincomicina	
	Acido fusídico	14 átomos carbono: eritromicina, claritromicina, roxitromicina 15 átomos carbono: azitromicina (azálidos) 16 átomos carbono: espiramicina, josamicina, midecamicina	
	Aminoglucósidos	Cetólidos: telitromicina	
	Anfenicoles	Mupirocina	
	Estreptograminas	Oxazolidinonas	
	Lincosamidas	Tetraciclinas	
	Macrólidos	Gliciliclinas	
Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Quinolonas	Tigeciclina 1. ^a generación: ácido nalidíxico, ácido pipemídico 2. ^a generación: norfloxacino 3. ^a generación: ciprofloxacino, levofloxacino 4. ^a generación: moxifloxacino, gemifloxacino	
	Rifamicinas	Rifampicina	
	Nitroimidazoles	Metronidazol, ornidazol, tinidazol	
	Nitrofuranos	Nitrofurantoina, furazolidona	
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Sulfonamidas,	Trimetoprima	
	Diaminopirimidinas	sulfametoxazol	
Inhibidores de β-lactamasas		Acido clavulánico, sulbactam, tazobactam	

^a Algunos autores consideran que cefoxitina y cefotetán se deben incluir en el grupo especial de cefamicinas, por las diferencias en su espectro de actividad con respecto al de las cefalosporinas de segunda generación clásicas.

1. *Fosfomicina*. Actúa inhibiendo la piruviltransferasa, enzima causante de la adición del fosfoenolpiruvato a la molécula de UDP-NAG para formar el precursor UDP-NAM. Esta reacción se inhibe porque la fosfomicina, que es un análogo estructural del fosfoenolpiruvato, se une covalentemente con la enzima. La fosfomicina atraviesa la membrana externa mediante las porinas; debido a su pequeño tamaño pasa la barrera de peptidoglicano sin dificultad y finalmente atraviesa la membrana citoplásmica a través de sistemas de transporte activo, uno de los cuales es de expresión inducible, que se favorece en presencia de glucosa-6-fosfato. Por eso, a los medios o discos para estudiar la sensibilidad de las bacterias a la fosfomicina debe añadirse glucosa-6-fosfato⁸.

Es un antibiótico de amplio espectro que incluye bacilos gramnegativos y grampositivos y *Staphylococcus* spp. (excepto *S. saprophyticus* y *S. capitis*).

2. *Cicloserina*. Actúa sobre la base de su analogía estructural con la D-alanina, inhibiendo competitivamente la actividad de la L-alanina-racemasa (transforma L-ala en D-ala) y la D-alanina-D-alanina-sintetasa (forma dímeros de D-ala). Por su elevada

toxicidad sólo se usa como fármaco antimicrobacteriano de segunda línea.

Inhibidores de la fase de transporte de precursores

En esta fase, que se desarrolla en la membrana citoplásmica, un transportador lipídico tomará a su cargo el precursor formado en el citoplasma y lo hará atravesar la membrana citoplásmica. Se trata de un fosfolípido de 55 átomos de carbono, el undecaprenilfosfato. También en la membrana citoplásmica, termina de formarse el precursor mediante la adición de una molécula de N-acetilglucosamina, que se enlaza al átomo C1 del ácido murámico, formándose así un polímero lineal de peptidoglucano constituido por unidades de NAG y NAM-pentapéptido. Una vez que este precursor disacárido-pentapéptido es transferido a un lugar aceptor en la pared preexistente, el transportador queda pirofosforilado y se separa, y debe presentar una defosforilación para convertirse en su forma monofosfato activa,

que puede transportar ya nuevos precursores a la capa de peptidoglucano.

Bacitracina

Este antimicrobiano se une al transportador y bloquea su defosforilación, e impide que pueda utilizarse de nuevo en el transporte de los polímeros lineales de disacárido-pentapéptido a través de la membrana citoplásmica, hasta la pared en formación. Este antibiótico es activo contra cocos grampositivos (excepto estreptococos del grupo B), *Neisseria* spp. y de forma variable *C. difficile*.

Mureidomicinas

Son un nuevo grupo de antimicrobianos producidos por *Streptomyces flavidivirens*, que por su analogía estructural con el precursor disacárido pentapéptido, se unen competitivamente con el transportador lipídico, bloqueando el transporte de los precursores a través de la membrana citoplásmica. No existen derivados de uso clínico.

Inhibidores de la organización estructural del peptidoglucano

En esta etapa, los precursores de peptidoglucano se ensamblan con la ayuda de enzimas situados en su superficie conocidos como proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin binding proteins* [PBP]). En esta etapa tienen su acción los glucopéptidos y los β -lactámicos.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) actúan en un paso previo al de los β -lactámicos. Impiden la transferencia del disacárido pentapéptido, unido al transportador lipídico de la membrana citoplásmica, al receptor de la pared celular. Esto se debe a que estos compuestos recubren el extremo D-alanin-D-alanina del disacárido-pentapéptido, evitando así la acción de las glucosiltransferasas y transepsitidasas, y en consecuencia evitando la elongación del peptidoglucano⁹.

El gran tamaño de estas moléculas impide su paso a través de la pared de las bacterias gramnegativas, de forma que sólo resultan activas frente a grampositivos (incluyendo con gran frecuencia cepas multirresistentes). Aunque son bactericidas frente a *Staphylococcus* spp., sólo tienen actividad bacteriostática frente a *Enterococcus* spp.

β -lactámicos

Representan el grupo más numeroso y de mayor uso en clínica. Su nombre deriva de la presencia de un anillo lactámico en su estructura, con un oxígeno en posición β con respecto a un nitrógeno. En función de los radicales que se unen a este anillo se distinguen varios subgrupos, de los que los más importantes son: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas¹⁰.

Los β -lactámicos son compuestos bactericidas que inhiben las fases finales de la síntesis del peptidoglucano, en la que intervienen activamente las ya citadas enzimas PBP. Las PBP tienen actividad transepsitidasa, transglucosilasa y carboxipeptidasa, por lo que pueden entrelazar los componentes del peptidoglucano¹¹. Los β -lactámicos bloquean estas enzimas porque el anillo β -lactámico tiene una estructura espacial similar a la del residuo acil-D-alanin-D-alanina de las cadenas del peptidoglucano, que es el sustrato natural de las PBP.

Las bacterias poseen varias PBP, cuyas funciones difieren unas de otras. Por esta razón, las consecuencias de su bloqueo también son distintas. Las PBP-1a y PBP-1b actúan como transepsitidasas causantes de la elongación, y su bloqueo provoca la formación de esferoplastos que rápidamente se lisan. La PBP-2 determina la

forma bacteriana, y su inhibición da lugar a formas ovoideas que se lisan fácilmente. La PBP-3 interviene en la división bacteriana, y su bloqueo provoca la aparición de formas filamentosas sin septos. Las PBP-4, PBP-5 y PBP-6 tienen actividad carboxipeptidasa, e intervienen en la liberación del quinto aminoácido del pentapéptido, necesaria para la polimerización del peptidoglucano.

Pese a tener el mismo mecanismo de acción, hay diferencias en la actividad de los diferentes β -lactámicos, y ello se debe principalmente a 3 factores: rapidez en la difusión de los antibióticos al espacio periplásmico, resistencia a las β -lactamasas, capacidad para escapar a los sistemas de expulsión activa y afinidad variable por las distintas PBP. Así, un β -lactámico que difunda rápidamente, tenga una gran estabilidad frente a las β -lactamasas, no sea sustrato de las bombas de expulsión y tenga una alta afinidad por las PBP más críticas, será un antibiótico de gran actividad como es el caso de las cefalosporinas de cuarta generación y los carbapenemes.

La acción bactericida de los β -lactámicos no está relacionada directamente con la inhibición de la síntesis de peptidoglucano impidiendo su crecimiento (efecto bacteriostático), sino con la activación de un sistema de enzimas líticas (autolisinas) que, a la inversa de las PBP, están implicadas en la degradación del peptidoglucano¹². El peptidoglucano está en continua renovación, resultante del equilibrio entre los procesos de síntesis (PBP) e hidrólisis (autolisinas a bajo nivel de actividad); la rotura de este equilibrio por la acción de los β -lactámicos (inhibición de las PBP y activación de las autolisinas) provoca la muerte bacteriana.

Las bacterias que carecen de autolisinas son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. En clínica, se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CMI para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana¹³.

El espectro de los β -lactámicos abarca las bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos frente a micoplasmas por carecer de pared celular, ni frente a bacterias intracelulares como *Chlamydia* spp. y *Rickettsia* spp.

Antimicrobianos que bloquean mecanismos de resistencia

Los más importantes son los inhibidores de β -lactamasas de serina, que incluyen ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam¹⁴. Carecen (habitualmente) de acción antibacteriana intrínseca de verdadera importancia clínica, pero se unen irreversiblemente a algunas β -lactamasas, protegiendo de su acción a los antibióticos β -lactámicos. El sulbactam, además, es activo frente a *A. baumannii*.

Aunque se conocen sustancias que bloquean in vitro las bombas de expulsión activa o las enzimas modificadoras de aminoglucósidos, ninguna de ellas ha podido introducirse en terapéutica.

Antibióticos activos en la membrana citoplásmica

La membrana citoplásmica es vital para todas las células, ya que interviene activamente en los procesos de difusión y transporte activo, y de esta forma controla la composición del medio interno celular. Las sustancias que alteran esta estructura modifican la permeabilidad, y provocan la salida de iones potasio, elementos esenciales para la vida bacteriana, o la entrada de otros que a altas concentraciones alteran el metabolismo bacteriano normal.

Los antimicrobianos que actúan en esta estructura se comportan como bactericidas, incluso en bacterias en reposo, y pueden

tener alta toxicidad sobre las células humanas, al compartir algunos componentes de la membrana citoplásmica.

A este grupo pertenecen las polimixinas, los lipopéptidos, los antibióticos poliélicos (activos frente a hongos) y 2 grupos de escaso interés clínico (ionóforos y formadores de poros).

Polimixinas

Son antibióticos polipeptídicos, cíclicos y policatiónicos, con una cadena de ácido graso unido al péptido y se comportan como detergentes catiónicos. Tiene una parte hidrofílica (el péptido) con alta carga positiva que por atracción electrostática se une a la superficie de la membrana, cuya carga neta es negativa. Por otro lado, el extremo lipofílico (la cadena lateral de ácido graso) por interacciones hidrofóbicas se une a los fosfolípidos de la membrana. Como resultado se desorganiza la estructura de la membrana y aumenta su permeabilidad, con la pérdida de metabolitos esenciales¹⁵. La mayor presencia de fosfolípidos en la membrana de las bacterias gramnegativas hace que éstas sean más sensibles que las grampositivas a la acción de estos agentes.

Son activos exclusivamente frente a bacilos gramnegativos aerobios, incluidos *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multirresistentes. No son activos frente a microorganismos anaerobios, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Neisseria* spp. y *B. cepacia*.

Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido cíclico de reciente introducción en clínica que posee una gran actividad frente a bacterias grampositivas. Actúa en la membrana citoplásmica de las bacterias grampositivas, sin entrar en la célula, y se produce una rápida despolarización de la membrana con alteración del potencial eléctrico y salida de iones potasio exterior. Como consecuencia de ello, se produce un bloqueo de la síntesis proteica y de ácidos nucleicos, que provoca la muerte bacteriana¹⁶. La daptomicina es una gran molécula cíclica peptídica (parte hidrofílica), al que se une una cadena lateral de ácido graso (parte lipofílica). Se sabe que su actividad antibacteriana depende de la presencia de iones de calcio que es óptima a las concentraciones normales presentes en suero (50 mg/l). Probablemente, el calcio favorece la unión de la parte lipofílica de la molécula de daptomicina a la membrana citoplásmica, donde la estructura de la daptomicina presentará cambios conformacionales que provocará su inserción en la membrana citoplásmica. La unión de varias moléculas en la membrana forma canales por los que saldrán los iones potasio. El resultado es una potente actividad bactericida, con efecto postantibiótico.

Su espectro antimicrobiano se reduce a las bacterias grampositivas, ya que no puede atravesar la pared de los gramnegativos.

Ionóforos y formadores de poros

Los ionóforos son antibióticos polipeptídicos cíclicos como la valinomicina o las tirocidinas A y B. Estos compuestos tienen una estructura circular peculiar, es hidrofóbica en el exterior e hidrofílica o polar en el interior. Los ionóforos incorporan cationes monovalentes en su interior, y les permite cruzar la bicapa lipídica. La penetración elevada de potasio altera el potencial eléctrico y el gradiente químico existente en la membrana, alterando su función.

Los antibióticos formadores de poros incluyen las gramicidinas, que a diferencia de los ionóforos, son cadenas lineales de aminoácidos (polipéptidos acíclicos) con un mecanismo de acción distinto. Varias moléculas de gramicidina se acomodan una sobre otra, enroscándose y formando un túnel que atraviesa la

membrana, constituyendo un poro que permite el paso selectivo de moléculas según su tamaño y características. La gramicidina se encuentra en formulaciones tópicas para tratamiento de conjuntivitis bacterianas, y resulta efectiva frente a bacterias grampositivas. Es un agente hemolítico potente, y su alta toxicidad lo descarta para uso sistémico. Además se inactiva en suero y líquidos orgánicos.

Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica

La síntesis proteica es uno de los procesos más frecuentemente afectados por la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S), que contienen ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, y ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) y diversas proteínas llamadas S (*small* o pequeña, en la subunidad 30S) o L (*large* o grande, en la subunidad 50S). En esta estructura diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos (p. ej., determinados nucleótidos para las oxazolidinonas, algunas proteínas S para las tetraciclinas o proteínas L para el cloranfenicol).

La mayoría de los antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática, aunque los aminoglucósidos se comportan como bactericidas. La acción bactericida o bacteriostática también va a depender de las concentraciones del antimicrobiano, y del microorganismo afectado.

La síntesis proteica se desarrolla en diferentes fases¹⁷, en las cuales actúan diferentes antimicrobianos, como se explica a continuación.

Inhibidores de la fase de activación

Los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica en formación en el ribosoma, por moléculas de ARN de transferencia (ARNt) que se unirán al ARNm codificante de la proteína en formación. Para ello, cada aminoácido se une con su ARNt específico mediante una enzima también específica de aminoácido (aminoacil ARNt sintetasa). En las bacterias, el primer aminoácido de la cadena peptídica es la metionina, es decir, la síntesis proteica se inicia con la formación del complejo formilmetionil-ARNt que reconocerá el codón de iniciación AUG del ARNm (adenosina-uracilo-guanosina).

Mupirocina

Antibiótico bacteriostático obtenido de especies de *Pseudomonas* spp., que inhibe competitivamente la enzima isoleucil-ARNt sintetasa, con lo cual no puede incorporarse el aminoácido isoleucina al péptido en formación y la síntesis de proteínas se interrumpe¹⁸.

Su acción es especialmente potente frente a grampositivos, aunque debido a las altas concentraciones que se alcanzan en piel y mucosa nasal tras su aplicación tópica, puede tener también alguna actividad frente a microorganismos gramnegativos. Se usa fundamentalmente en el tratamiento tópico de infecciones cutáneas o para erradicación del estado de portador de *S. aureus*.

Inhibidores del inicio de la síntesis proteica

El ARNm dispone de un codón específico para la fijación del ARNt que porta el aminoácido formilmetionina. Ambos se unen en la subunidad 30S, y posteriormente a la subunidad 50S, y constituye el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas. En este complejo hay 2 sitios activos, el *locus* A, en el que se fijan

los aminoacil-ARNt, y el *locus P*, donde se engarza el péptido en formación y donde se ubicará el formilmetionil-ARNt que inicia la cadena peptídica. En esta fase de inicio de la síntesis actúan las oxazolidinonas y los aminoglucósidos.

Oxazolidinonas

Representan una de las últimas familias de antimicrobianos incorporadas a la práctica clínica. Son compuestos obtenidos por síntesis, y su representante en uso es el linezolid¹⁹. Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica e impiden la formación del complejo de iniciación 70S, formado por formilmetionil-ARNt, ARNm, diversas proteínas y las subunidades ribosómicas 30S y 50S. El linezolid se fija a la subunidad ribosómica 50S, en el centro peptidiltransferasa dentro del ARN ribosómico 23S (dominio V), distorsiona así el punto de unión del formilmetionil-ARNt y evita, por tanto, la formación del complejo de iniciación. Esta familia de antibióticos tiene un mecanismo de acción singular, y al actuar en una diana distinta no hay resistencia cruzada con otros antibióticos que también inhiben la síntesis proteica.

El linezolid es bacteriostático frente a bacterias grampositivas (incluidas cepas multirresistentes de *S. aureus* y *Enterococcus* spp.) y carece de actividad frente a la práctica totalidad de las bacterias gramnegativas.

Aminoglucósidos

Son compuestos naturales obtenidos de actinomicetos del suelo o productos semisintéticos derivados de ellos. Poseen un anillo aminociclitol al que se unen diferentes azúcares.

Aunque la diana primaria de actuación de los aminoglucósidos está en los ribosomas y sus procesos de síntesis proteica, su actividad sobre las bacterias no se entiende sin conocer los fenómenos que se producen en la membrana. Los aminoglucósidos son moléculas muy cargadas positivamente, lo que les permite concentrarse en torno a las bacterias por atracción de las cargas negativas de la superficie bacteriana, aportadas por los grupos fosfatos de los fosfolípidos de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y de los ácidos teiólicos unidos al peptidoglucano de las grampositivas. En consecuencia, desplazan los iones de magnesio y calcio que se enlazan a las moléculas de lipopolisacáridos adyacentes; este proceso desestructura la membrana externa y permite al paso de los aminoglucósidos. Una vez pasada fácilmente la barrera de peptidoglucano (grampositivos y gramnegativos), vuelve a concentrarse en torno a la membrana citoplásmica. La difusión a través de esta membrana ocurre en 2 fases: una inicial lenta y otra posterior rápida; ambas dependientes de la energía generada por el transporte de electrones que implica la participación de sistemas enzimáticos del metabolismo aerobio, que crea un gradiente eléctrico a ambos lados de la membrana²⁰. Este hecho explica la ineficacia de estos compuestos frente a microorganismos anaerobios. La presencia de iones de magnesio y calcio en el medio y las situaciones que disminuyen el potencial transmembrana (pH ácido, ambiente anaerobio o hiperosmolaridad), reducen la difusión del aminoglucósido al interior de la bacteria y aumentan las CIM de forma importante. Una vez que los aminoglucósidos han empezado a actuar en los ribosomas, comienzan a producirse muchos errores en la lectura del ARNm, que darán como resultado proteínas anómalas que se unirán a la membrana, deteriorando su integridad y acelerando la difusión de más moléculas de aminoglucósido (fase rápida). En consecuencia, una gran cantidad de aminoglucósidos alcanza los ribosomas, que llegan a bloquearse, y se detienen irreversiblemente la síntesis de proteínas.

En el ribosoma, los aminoglucósidos tienen su acción principalmente en la subunidad 30S, donde se unen a diferentes proteínas S y al ARN 16S. Bloquean la actividad normal del

complejo de iniciación, impiden el inicio de la síntesis y provocan también una lectura errónea del ARNm.

Los aminoglucósidos tienen un efecto bactericida dependiente de su concentración y poseen un importante efecto postantibiótico²¹, es decir que una breve exposición de la bacteria a estos compuestos induce una supresión de su crecimiento, aun cuando el antimicrobiano no alcance ya concentraciones que inhiban o maten al microorganismo. Son activos frente a un amplio número de especies bacterianas, especialmente frente a microorganismos gramnegativos aerobios.

Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma

Una vez iniciada la síntesis proteica, el proceso continúa con la incorporación de nuevos aminoácidos al *locus A*, donde reconocerán los codones internos del ARNm a través de los nucleótidos complementarios del ARNt que porta el aminoácido. Esta fase se ve bloqueada por antibióticos bacteriostáticos como las tetraciclinas y sus derivadas, las glicilciclinas.

Tetraciclinas

Son moléculas naturales o semisintéticas con un núcleo hidronaftaceno, que contiene cuatro anillos fundidos al que se pueden unir distintos radicales que darán lugar a las diferentes tetraciclinas. Penetran en el citoplasma bacteriano por un proceso dependiente de energía y se unen de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma (proteínas S7, S14, S19), bloqueando el acceso de los complejos aminoacil-ARN-t, e impidiendo la continuación de la síntesis proteica²². Estos compuestos pueden también unirse (aunque menos selectivamente) a los ribosomas 80S de las células humanas y efectuar la misma acción; sin embargo, carecen de los medios de transporte específicos de la membrana bacteriana.

El compuesto más usado es la doxiciclina, y en España también están disponibles minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina.

Son el mejor ejemplo de lo que se denomina *antibióticos de amplio espectro*, con actividad tanto para grampositivos como frente a gramnegativos, pero esta actividad depende de los grados de resistencia observados en cada especie, que son muy variables. Son también activas frente a micobacterias atípicas, rickettsias, micoplasmas, clamidias, espiroquetas, *Coxiella burnetii* y algunos protozoos.

Glicilciclinas

Son compuestos sintéticos derivados de las tetraciclinas, de las cuales está comercializada la tigeciclina, un derivado de la minociclina. Poseen el mismo mecanismo de acción aunque se unen al ribosoma con una afinidad 5 veces superior que la minociclina²³. Además, las glicilciclinas se fijan a la membrana citoplásmica y alteran su permeabilidad.

La tigeciclina posee el amplio espectro propio de las tetraciclinas, pero es más potente e incluso activa contra bacterias con modificaciones ribosómicas resistentes a las mismas, incluyendo enterococos resistentes a glucopéptidos, *S. aureus* resistente a metilina, *S. pneumoniae* multirresistentes y diversas bacterias gramnegativas resistentes a otros compuestos.

Inhibidores de la elongación

Una vez que el ARNt que porta un aminoácido se ha fijado al *locus A*, el centro peptidiltransferasa, situado en la subunidad 50S, cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el último aminoácido del péptido en formación (*locus P*), proceso denominado transpeptidación, que puede estar bloqueado por el cloranfenicol y las lincosamidas.

Una vez formado el enlace peptídico, el ARNt fijado al *locus P* se libera y se separa de su aminoácido correspondiente, quedando libre el *locus P*. Seguidamente se produce la translocación del peptidil-ARNt del *locus A* al *locus P*, desplazándose la subunidad 30S un codón a lo largo del ARNm. De esta manera queda libre el *locus A*, y preparado para recibir un nuevo ARNt con su correspondiente aminoácido. Este proceso, que conlleva gasto de energía, requiere la participación clave del factor de elongación G, que puede estar bloqueado por el ácido fusídico. El péptido en formación va pasando a través de un canal peptídico en la subunidad 50S y emerge por la parte posterior del ribosoma, y este proceso puede estar bloqueado por los antibióticos del grupo MLS_B (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B) y por los cetólidos. La mayoría de los aminoglucósidos también ejercen su acción interfiriendo con la fase de elongación peptídica.

Todos los antimicrobianos que inhiben la transpeptidación y la translocación actúan sobre la subunidad ribosómica 50S.

Anfenícoles

El cloranfenicol y su derivado, el tiamfenicol, son antibióticos bacteriostáticos que bloquean la síntesis proteica bacteriana uniéndose reversiblemente a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S. Esta proteína es la que media la fijación del ARNt a la enzima peptidiltransferasa, y por tanto, su bloqueo por el cloranfenicol evita la formación de los enlaces peptídicos.

Tiene un amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. Su espectro incluye a neisserias, *Haemophilus* spp, clamidias, rickettsias, micoplasmas y espiroquetas.

Lincosamidas

La principal lincosamida es clindamicina, un derivado semi-sintético de la lincomicina, que es un aminoácido unido a un aminoazúcar. Generalmente bacteriostáticos, pueden ser bactericidas dependiendo de su concentración y del microorganismo considerado.

Actúa inhibiendo la síntesis proteica tras unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma, en un lugar próximo al del cloranfenicol o los macrólidos, impidiendo la acción de la peptidiltransferasa²⁴.

Es activa frente a bacterias grampositivas, excepto enterococos y microorganismos anaerobios, incluido el grupo de *B. fragilis*. También es activa frente a algunos protozoos como *Plasmodium* spp. o *Toxoplasma gondii*. Al igual que los macrólidos y las estreptograminas, no son activas frente a enterobacterias, *Pseudomonas* spp. u otros gramnegativos aerobios, probablemente porque no pueden atravesar la pared bacteriana.

Macrólidos y cetólidos

Forman un grupo de antimicrobianos que se caracteriza por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico al que unen uno o varios azúcares. La eritromicina fue el primer macrólido utilizado en clínica, a partir del cual se introdujeron modificaciones en su estructura química que dieron lugar a derivados semisintéticos con mejores propiedades farmacocinéticas aunque, salvo excepciones, no presentaban mejorías en su actividad antimicrobiana. Dependiendo del número de elementos contenidos en el anillo, se clasifican en: macrólidos de 14 átomos de carbono como eritromicina, claritromicina, roxitromicina, etc.; macrólidos de 15 átomos de carbono como la azitromicina, en la que se incorpora un átomo de nitrógenos entre los carbonos 9 y 10 que da lugar a una estructura nueva conocida como azálido; macrólidos de 16

átomos de carbono como espiramicina, josamicina, midecamicina, etc. Los cetólidos, como la telitromicina, son un grupo nuevo de antibióticos derivados de la eritromicina, en los que el azúcar unido al carbono 3 se sustituye con un grupo cetónico.

Se unen de forma reversible al dominio V del centro peptidiltransferasa, en el ARNr 23S de la subunidad 50S del ribosoma, interfiriendo así el proceso de elongación de la síntesis proteica. Además los cetólidos interacciona también con el dominio II del ARNr 23S por lo que la afinidad de los cetólidos por el ribosoma es mucho mayor que el resto de los macrólidos. Estos lugares de unión se sitúan en el orificio de entrada al túnel ribosómico por donde sale la proteína en formación, de manera que al unirse los macrólidos o los cetólidos, se bloquea este canal, impidiendo estéricamente el crecimiento del péptido²⁵. También se ha descrito en los cetólidos, una inhibición de la formación de los ribosomas 50S al evitar el ensamblaje de los ARNr 5S y 23S con las riboproteínas, con lo que se impide el inicio de la síntesis²⁶.

Son generalmente considerados como bacteriostáticos, aunque a altas concentraciones y con un bajo inóculo pueden mostrar acción bactericida especialmente en *Streptococcus* spp.

Son activos frente a bacterias grampositivas (incluyendo actinomicetos e incluso micobacterias), *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella* spp, *Neisseria* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori* (claritromicina), treponemas, borrelias, *Legionella* spp., micoplasmas, clamidias y rickettsias. La azitromicina es algo menos activa que la eritromicina frente a microorganismos grampositivos, pero es más activa frente a gramnegativos. Apenas son activos frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*, aunque parecen ser útiles (sobre todo, azitromicina) para el tratamiento de infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa*, tal vez por propiedades antiinflamatorias o inmunomoduladores o por inhibición de la síntesis de alginato, componente de los biofilms.

Estreptograminas

También llamadas sinerginas, forman un grupo de antimicrobianos con un estructura compleja constituida por una macrolactona (estreptogramina grupo A) y un polipéptido cíclico (estreptogramina grupo B)²⁷. Ambos compuestos actúan sinérgicamente de forma bactericida, bloqueando la acción de la peptidiltransferasa en diferentes puntos. Su principal representante es la asociación quinupristina-dalfopristina en proporción 3:7, con actividad fundamentalmente frente a bacterias grampositivas (excepto *E. faecalis*) y también frente a algunas bacterias fastidiosas (*Moraxella* spp., *Neisseria* spp., *Mycoplasma* spp., *L. pneumophila*) y algunos anaerobios (*Prevotella* y *Porphyromonas* spp.). Las estreptograminas A (dalfopristina) se unen al ARNr 23S (subunidad 50S), y modifican la estructura terciaria de ciertas proteínas ribosómicas, de manera que aumenta la afinidad por las estreptograminas del grupo B (quinupristina). Este hecho explica su acción bactericida cuando actúan juntos, ya que por separado son sólo bacteriostáticos.

Ácido fusídico

Es un antibiótico de estructura esteroide que se une al complejo causante de la translocación formado por el factor de elongación G, GDP y el ribosoma. Al unirse al complejo, lo estabiliza e impide la liberación del factor de elongación G para una nueva translocación.

Puede comportarse como bacteriostático o bactericida según la concentración y el microorganismo. Es de espectro reducido a los microorganismos grampositivos como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Clostridium* spp. y *Corynebacterium* spp., aunque también puede

ser activo frente a meningococos, gonococos y algunos protozoos como *Giardia lamblia* y *Plasmodium falciparum*.

Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos

El genoma bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas que se transmite a través del ARN mensajero producido a partir del molde de ADN (transcripción), y para la síntesis de ARN ribosómico que formará parte de los ribosomas bacterianos. La información del ADN debe duplicarse (replicación) cuando la bacteria se divide, para transmitir esta información a la descendencia. La replicación y la transcripción del ADN se realizan en varias fases con la participación de diferentes enzimas y sustratos, además del ADN molde, que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos.

Dentro de este grupo incluimos las rifamicinas y las quinolonas que actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación, y los nitroimidazoles y nitrofuranos que actúan directamente sobre el ADN, dañándolo. Por lo general, los antibióticos de este grupo no son particularmente selectivos en su acción y comportan cierta toxicidad para las células eucarióticas. La mayoría de los antibióticos que actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano.

Rifamicinas

Inhiben la síntesis de ARN ribosómico y mensajero al bloquear la subunidad beta de la ARN polimerasa ADN-dependiente bacteriana codificada por el gen *rpoB*²⁸. Impide el inicio del proceso de transcripción, pero carece de efecto antimicrobiano si la transcripción ya se ha iniciado.

La rifampicina, derivado semisintético de la rifamicina B, es el antibiótico representativo de este grupo y tiene actividad bactericida frente a microorganismos grampositivos, *Neisseria* spp., *Chlamydia* spp. y *Mycobacterium* spp.

Quinolonas

El cromosoma bacteriano está constituido por una doble cadena de ADN que es 1.000 veces más largo que la propia bacteria, por lo que se encuentra muy plegado sobre sí mismo en una forma superenrollada. Esta configuración no es accesible para que pueda realizarse la replicación y transcripción del ADN bacteriano, por lo que debe desenrollarse. Las topoisomerasas son las enzimas encargadas del superenrollamiento y desenrollamiento del ADN, así como del corte, unión y separación de las hebras de ADN, necesarias para los procesos de síntesis de ADN y de partición del cromosoma a las células hijas cuando la bacteria se divide. Las quinolonas ejercen su acción bloqueando las topoisomerasas II (ADN-girasa) y IV²⁹. Ambas son enzimas tetraméricas compuestas por dos subunidades A y 2 subunidades B, codificadas respectivamente por los genes *gyrA* y *gyrB* en el caso de la ADN-girasa, y *parC* y *parE* en el caso de la topoisomerasa IV. Las topoisomerasas se acoplan al ADN, provocan un pequeño corte en las hebras de ADN que posteriormente es reparado, y quedan de nuevo libres. Las fluoroquinolonas, se unen al ADN roto y a la topoisomerasa formando un complejo ternario quinolona-ADN-topoisomerasa de forma irreversible, impidiendo que el proceso de transcripción o replicación continúen.

Su acción en las topoisomerasas no explica por sí sola su potente acción bactericida, sino que se debe a fenómenos secundarios mal conocidos³⁰, entre los que la activación del

sistema de reparación de mutaciones SOS parece desempeñar un papel importante.

Las quinolonas constituyen en la actualidad, junto a los β -lactámicos, los antibióticos de mayor uso. De forma semejante a lo que ocurre con las cefalosporinas, las quinolonas se han clasificado en generaciones, atendiendo a su espectro de actividad y propiedades farmacocinéticas. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico) tienen un espectro limitado a bacilos gramnegativos y sólo se utilizan para infecciones de tracto urinario. La introducción de un átomo de flúor ha permitido la síntesis de nuevas generaciones (fluoroquinolonas) con mejor actividad farmacocinética. Las de segunda generación (norfloxacino) son mucho más activas frente a gramnegativos, tienen alguna actividad frente a grampositivos, pero no frente a anaerobios. Las de tercera generación (ciprofloxacino, levofloxacino) tienen mejor actividad frente a grampositivos y organismos fastidiosos y por sus propiedades farmacocinéticas permiten su empleo sistémico. Finalmente, las de cuarta generación (moxifloxacino, gemifloxacino) son muy activas frente a grampositivos y tienen una buena actividad antianaerobia.

Nitroimidazoles

Amplio grupo de compuestos de los cuales metronidazol, tinidazol y ornidazol son los más conocidos. Estos antibióticos penetran fácilmente en el citoplasma por difusión pasiva y allí el grupo NO₂ del anillo imidazólico, que se comporta como aceptor de electrones, se reduce por nitroreductasas bacterianas del metabolismo anaerobio, liberándose radicales nitritos que dañan el ADN por oxidación. Tienen actividad frente a *Clostridium* spp., microorganismos gramnegativos anaerobios y microorganismos microaerófilos (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*) y protozoos (tricomonas, giardias, amebas, *Balantidium coli*).

Nitrofuranos

La nitrofurantoína es el antibiótico representativo de este grupo y se usa como antiséptico urinario. Al igual que los nitroimidazoles, estos compuestos se reducen en el citoplasma bacteriano para generar derivados tóxicos que dañan el ADN por un mecanismo no bien conocido. También parecen interferir con la síntesis proteica bacteriana al unirse al ribosoma 30S bloqueando el reconocimiento del codón-anticodón.

Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos

Para obtener determinados elementos esenciales como los aminoácidos o las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos, se requiere la síntesis de folatos, que algunas bacterias son incapaces de obtener del medio, a diferencia de las células eucariotas. La síntesis de ácido tetrahidrofólico se obtiene a partir de una molécula de pteridina y de ácido paraaminobenzoico (PABA), y mediante la enzima dihidropteroatosintetasa se forma el ácido dihidropteroico. Posteriormente, por adición de ácido glutámico se forma el ácido dihidrofólico (ácido fólico), que reducido por la dihidrofolato reductasa forma el ácido tetrahidrofólico (ácido folínico).

Sulfamidas, diaminopirimidinas

Las sulfamidas son análogos del ácido paraaminobenzoico, y por tanto, compiten por la enzima dihidropteroatosintetasa, impidiendo así la formación de ácido dihidropteroico, precursor

del ácido fólico. Estos antibióticos no afectan a las células humanas, que obtienen ácido fólico de la dieta. De este grupo se usa en clínica, sulfametoxazol (asociado a trimetoprima), sulfisoxazol, suladiazina, sulfacetamida, etc.

Las diaminopirimidinas, como la trimetoprima y la pirimetamina, compiten por la enzima dihidrofoloreductasa que cataliza la conversión de ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico. El trimetoprima tiene mucha menos afinidad por la dihidrofoloreductasa humana, que, sin embargo, puede llegar a afectarse con dosis altas o en pacientes con alteraciones hemáticas preexistentes.

El cotrimoxazol³¹ es la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol en proporción 1:5, y por tanto, actúa en dos etapas de la síntesis de ácido fólico, pudiendo llegar a tener efecto bactericida por la sinergia entre sus 2 componentes.

Otras combinaciones utilizadas son las formadas por pirimetamina y sulfadiazina para el tratamiento de toxoplasmosis, o pirimetamina y sulfadoxina para el paludismo.

Bibliografía

- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Brit J Exp Pathol.* 1929;10:226–36.
- Ausina Ruiz V, Prats Pastor G. Principales grupos de seres vivos con capacidad patógena para el hombre. En: Auxina Ruiz V, Moreno Guillén S, directores. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2006. p. 1–18.
- Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:593–656.
- Pascual Hernández A, Martínez-Martínez L, Almirante Gragera B, Miró Meda JM, editores. *Actualización en antimicrobianos*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona: Ediciones Doyma; 2004.
- García Rodríguez JA. *Antimicrobianos en medicina*. 2.ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006.
- Martínez-Martínez L. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:481–4.
- Dover LG, Alderwick LJ, Brown AK, Futterer K, Besra GS. Regulation of cell wall synthesis and growth. *Curr Mol Med.* 2007;7:247–76.
- Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1069–77.
- Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;26:511–32.
- Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:435–47.
- Sauvage E, Kerff F, Terrak M, Ayala JA, Charlier P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32:234–58. Fe de errores en: *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32:556.
- Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol.* 2000;8:274–8.
- Henriques Normark B, Normark S. Antibiotic tolerance in pneumococci. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:613–22.
- Georgopapadakou NH. Beta-lactamase inhibitors: evolving compounds for evolving resistance targets. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13:1307–18.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:589–601.
- Kanafani ZA, Corey GR. Daptomycin: a rapidly bactericidal lipopeptide for the treatment of Gram-positive infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:177–84.
- Kaczanowska M, Rydén-Aulin M. Ribosome biogenesis and the translation process in *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2007;71:477–94.
- Ochsner UA, Sun X, Jarvis T, Critchley I, Janjic N. Aminoacyl-tRNA synthetases: essential and still promising targets for new anti-infective agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:573–93.
- Vara Prasad JV. New oxazolidinones. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:454–60.
- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:727–37.
- Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1998;27:23–7.
- Shlaes DM. An update on tetracyclines. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7:167–71.
- Zhanell GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycolcylines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs.* 2004;64:63–88.
- Spizek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004;64:455–64.
- Retsema J, Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18(Suppl 1):S3–S10.
- Nilius AM, Ma Z. Ketolides: the future of the macrolides? *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:493–500.
- Blondeau JM, Sanche SE. Quinupristin/dalfopristin. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:1341–64.
- Villain-Guillot P, Bastide L, Gualtieri M, Leonetti JP. Progress in targeting bacterial transcription. *Drug Discov Today.* 2007;12:200–8.
- Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2001;32(Suppl 1):S9–S15.
- Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:385–92.
- Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med.* 2003;163:402–10.