

# ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

## *Topical antibiotics*

Eliana Sáenz-Anduaga<sup>1</sup>, Leonardo Sánchez-Saldaña<sup>1</sup>.

### INTRODUCCIÓN

Se ha definido a los antibióticos como “aquellas sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, ascomicetos y hongos) o sintetizados químicamente, que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos y producir su destrucción”<sup>(1,2)</sup>; a partir de ellas se han elaborado sustancias para uso sistémico y tópico cuya indicación se ajusta a las necesidades terapéuticas determinadas por la naturaleza del cuadro infeccioso del paciente y el criterio médico. Cuando hablamos de agentes antimicrobianos se incluye a un gran arsenal de sustancias que van desde agentes antibacterianos (antibióticos), antituberculoso, antimicóticos, antisépticos hasta agentes antivirales<sup>(2,3)</sup>. El propósito de esta revisión es realizar un amplio repaso únicamente de antibióticos tópicos.

Las preparaciones antibióticas tópicas se encuentran dentro de un grupo de agentes antimicrobianos que comprende dos categorías, dentro de las cuales se encuentran además los antisépticos<sup>(4,5)</sup>. Desde décadas pasadas se ha incluido con el nombre de antibiótico “a todo compuesto químico elaborado por un organismo vivo o producido por síntesis, de coeficiente quimioterápico elevado, cuya actividad terapéutica se manifiesta a muy débil dosis, de una manera específica, inhibiendo ciertos procesos vitales de los virus, los microorganismos y también algunas células de seres pluricelulares”<sup>(3)</sup>; definido en ese contexto, los antibióticos tópicos no se diferencian en forma evidente de los antisépticos. Sin embargo, la ausencia de efectos irritantes en el caso de los antibióticos tópicos es un rasgo importante que los diferencia.

La presencia de una disrupción de la piel (solución de continuidad) lleva a la pérdida de la función de barrera epidermal,

predisponiendo a las infecciones por microorganismos del medio ambiente, entre ellos, los patógenos comunes de las infecciones de piel y tejidos blandos; los reportados recientemente involucran a: *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A, *Enterococcus spp*, estafilococo coagulasa negativo, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(6)</sup>. Las observaciones han demostrado que muchas heridas epidermales superficiales usualmente curan sin mayores complicaciones, lo que sugiere la existencia de un mecanismo antimicrobiano funcional durante la curación de heridas<sup>(7)</sup>. Se ha demostrado la presencia de una defensina-2 humana (hBD-2) en la piel normal y lesionada, miembro de la familia de defensinas de péptidos antimicrobianos, la cual tiene una actividad microbicida de bacterias gramnegativas y *Candida albicans*. Esta defensina induce regeneración epidermal en las heridas, lo que sugiere que la actividad de los queratinocitos en respuesta a la pérdida de función de barrera epidermal involucra la inducción de un mecanismo antibiótico intrínseco<sup>(7)</sup>; sin embargo, este factor por sí mismo no basta para cumplir una función de protección antibiótica más amplia, lo que conlleva al uso de agentes de aplicación tópica para prevención o curación de las heridas.

Los antibióticos tópicos tienen un rol importante en dermatología y constituyen una alternativa útil frente a agentes sistémicos en infecciones cutáneas muy localizadas y sin compromiso sistémico, tanto para pacientes ambulatorios como hospitalizados<sup>(4,5)</sup>. Su uso se ha extendido ampliamente y requiere ser regulado elaborándose guías terapéuticas, para promover el uso racional y así evitar la creación de resistencias, pues, se ha incrementado la prevalencia de resistencia bacteriana y esto constituye uno de los mayores problemas de la medicina de hoy en día, ocurriendo tanto con la administración sistémica como tópica. En dermatología uno de los problemas de resistencia más importantes se encuentra

\* Servicio de Dermatología Hospital Militar Central. Lima, Perú



entre *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativo, *Propionibacterium acnes* y se extiende a algunos estreptococos<sup>(8)</sup>. Se dice que existe una resistencia natural de ciertas bacterias a antibióticos específicos y otras desarrollarían la resistencia por mutación o por medio de transferencia de genes resistentes que ocurre por transducción o más comúnmente por conjugación<sup>(9)</sup>. Como lo recalcan muchos autores, el factor más importante para limitar la resistencia antibiótica es la instrucción de los médicos en el correcto uso de agentes antibióticos, es por ello que en esta revisión tratamos de estudiar cada uno de los antibióticos tópicos más usados en dermatología, resaltando sus características, mecanismo y espectro de acción, mecanismos de resistencia, ventajas y usos.

Por otro lado, el hallazgo de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR) en infecciones extrahospitalarias (cepas de *S. aureus* comunitarias)<sup>(10)</sup>, señala la importancia de realizar un adecuado estudio de sensibilidad a los antibióticos y como consecuencia tener un mejor manejo terapéutico de las infecciones.

## ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

### El ideal

A través de los años, tanto médicos como la industria farmacéutica se han abocado en la búsqueda del antibiótico tópico ideal, seguro y eficaz para su uso con mínimos o nulos efectos adversos para el paciente. En esa búsqueda, podemos referir que el antibiótico tópico ideal es aquel que presenta las condiciones señaladas en la Tabla 1.

Dentro de los actuales antibióticos tópicos, dos son los que se acercan al cumplimiento de estas condiciones del antibiótico tópico ideal: la mupirocina y el ácido fusídico, los cuales vienen siendo utilizados ampliamente en dermatología. Quizá los nuevos antibióticos tópicos puedan superar a éstos y convertirse en mejores alternativas de tratamiento pero a bajo costo.

Tabla 1. Antibiótico tópico ideal<sup>(11-13)</sup>

1. Que tenga un amplio espectro de actividad para patógenos cutáneos.
2. Que tenga un efecto antibacteriano persistente
3. Baja capacidad de inducir resistencia
4. Ausencia de resistencia cruzada con antibióticos de uso sistémico
5. Buena tolerabilidad, baja incidencia de alergia
6. Mínima o ausencia de toxicidad e incidencia de alergia.
7. Penetración en piel y costras.
8. Bajo costo.

### Características

Como toda sustancia usada en la farmacopea, los antibióticos tópicos poseen ciertas características que los diferencian o los hacen muy particulares, constituyéndose en ventajas o limitaciones para su empleo. Las características las vamos a simplificar en dos conceptos<sup>(3)</sup> importantes a tener en cuenta:

- Los antibióticos tópicos tienen una toxicidad más selectiva que les permiten inhibir el desarrollo de células bacterianas o destruirlas respetando las células del huésped.
- Los antibióticos tópicos pueden crear resistencias microbianas y provocar sensibilización por reacciones cruzadas (como es el caso de la neomicina y aminoglucósidos).

### Ventajas<sup>(11-13)</sup>

El uso de antibióticos tópicos en la práctica dermatológica conlleva a ciertas ventajas sobre el tratamiento sistémico:

- Libera altas concentraciones del antibiótico directamente en el área de infección.
- Mínima absorción sistémica evitando la toxicidad y mínimo riesgo de efectos adversos sistémicos
- Disminuye la inducción de resistencia bacteriana.
- Alta versatilidad, pudiendo ser usado en la profilaxis y tratamiento de infecciones.

Además podemos precisar en añadidura a lo mencionado, ventajas adicionales que diferencian a los antibióticos tópicos de los antisépticos<sup>(12)</sup>, características que hacen que los antibióticos tópicos sean parte del arsenal terapéutico del dermatólogo:

- Son excelentes para su uso en heridas abiertas.
- Conservan la humedad de las heridas.
- Promueven la curación de heridas.
- Minimizan la adherencia de los vendajes
- Proporcionan una opción segura y efectiva en la curación de heridas.

En general, está demostrado que los agentes antimicrobianos tópicos usados apropiadamente en heridas, disminuyen el riesgo de infección y morbilidad, ya que las heridas infectadas curan más lentamente y pueden llevar a infección sistémica<sup>(14)</sup>.

### Indicaciones<sup>(11-13,15)</sup>

El uso de los antibióticos tópicos se restringe a situaciones en las que el uso de antibióticos sistémicos no es indispensable en el manejo del paciente y no requiere terapia más agresiva que evite situaciones de riesgo. Sin embargo, su elección está en función a los gérmenes más comunes causantes de infecciones cutáneas, como son el *S. aureus* y el estreptococo beta-hemolítico. En el cuadro 2 sintetizamos estas indicaciones.



Quizá una de las indicaciones más importantes de los antibióticos tópicos sea la prevención de las recurrencias, lo que ha sido ampliamente difundido, recomendándose la aplicación principalmente de mupirocina o ácido fusídico en los sitios más comunes de colonización como son la región nasal por estafilococo (20% de la población son colonizados por *Staphylococcus aureus*) y anogenital por estreptococos<sup>(15,16)</sup>. Debemos resaltar por otro lado que el *Staphylococcus aureus* juega un rol en la fisiopatología de la dermatitis atópica<sup>(16)</sup>, de ahí que se ha recomendado el uso de antibióticos tópicos (ácido fusídico) para su tratamiento.

### Elección

Una amplia variedad de agentes están disponibles para el tratamiento de heridas e infecciones localizadas. La elección del antibiótico tópico apropiado está en función al cuadro clínico sospechado y su estado de gravedad, microorganismo obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia, la sensibilidad antibiótica del microorganismo obtenido por antibiograma o supuesto por la experiencia y la consideración de resistencia bacteriana, además de toxicidad, antecedente de alergias del paciente y costo del medicamento. Muchas veces el cuadro clínico por sí solo no es determinante en la elección del antibiótico, pues, los parámetros clínicos establecidos inicialmente para un determinado agente, hoy en día son variables produciéndose incluso infecciones mixtas, por ejemplo se creía que la erisipela y el impétigo<sup>(15)</sup> sólo eran causados por estreptococos beta-hemolíticos, pero ahora se sabe que ocasionalmente son causados por estafilococo. De ahí, se deduce que la elección del antibiótico se inclina preferentemente hacia aquellos que tengan un amplio espectro de acción. Sin embargo, en el caso de heridas por quemaduras, los antibióticos de elección siguen incluyendo a bacitracina, neomicina, sulfadiazina de plata y mafemide<sup>(14)</sup>, cuando se trata de colonización de región nasal o perianal, se optará por mupirocina y ácido fusídico<sup>(15,16)</sup>. En general, la elección se basará en criterios diferentes: evidencia de eficacia publicada, preferencia personal, costo vs. efectividad, riesgo vs. beneficio y resistencia bacteriana<sup>(17)</sup>.

**Tabla 2.** Indicaciones de los antibióticos tópicos

1. Tratamiento tópico de infecciones primarias cutáneas bacterianas superficiales de extensión limitada.
2. Dermatitis infectadas secundariamente
3. Coadyuvante del tratamiento sistémico
4. Prevención de recurrencias por colonización nasal de *Staphylococcus aureus* y por colonización anogenital de estreptococos.
5. Profilaxis contra infecciones cutáneas de heridas cortantes menores, rasguños, quemaduras.
6. Profilaxis de heridas operatorias o procedimientos.
7. Tratamiento de heridas menores
8. Tratamiento de acné y rosácea.

### Clasificación

Al respecto la literatura médica no es clara en señalar una clasificación específica de los antibióticos tópicos, en todo caso están mencionados según la categoría a la que pertenecen dentro de la clasificación de los antibióticos sistémicos ya sea por su acción sobre la bacteria, por su mecanismo de acción, o por su estructura química<sup>(1,11-13)</sup>. Elaboramos un cuadro general que incluye los antibióticos tópicos más importantes para su uso en dermatología, mencionando además las combinaciones de antibióticos que permiten ampliar el espectro de acción, combinaciones que se extienden con otras sustancias como corticoides tópicos, antimicóticos y enzimas, asociaciones que combinan efecto antibacteriano con efecto antiinflamatorio, antimicótico o fibrinolítico y cicatrizante.

Algunos autores<sup>(11)</sup> prefieren referirse a una clasificación de dos grandes categorías de antibióticos tópicos:

1. Los usados primariamente para el cuidado de heridas.
2. Los usados primariamente para acné y rosácea:
  - Eritromicina
  - Clindamicina
  - Metronidazol

Los antibacterianos tópicos utilizados para el acné como la clindamicina, eritromicina, son bacteriostáticos para *Propionibacterium acnes*, pero también tienen actividad antiinflamatoria inhibiendo la producción de lipasa por *P. acnes*, e inhibición de la quimiotaxis de leucocitos<sup>(18)</sup>. Estos agentes pueden ser usados con buena tolerancia y en forma efectiva en combinación con zinc, tretinoína y peróxido de benzoilo, siendo útiles en reducir el desarrollo de resistencia del *P. acnes* a los antimicrobianos<sup>(18)</sup>.

- Eritromicina-zinc
- Eritromicina-tretinoína
- Eritromicina-isotretinoína
- Eritromicina peróxido de benzoilo
- Clindamicina-peróxido de benzoilo

### SULFATO DE NEOMICINA

El sulfato de neomicina es el antibiótico tópico más comúnmente usado, producido por el crecimiento de *Streptomyces fradiae*, es una sal de sulfato de neomicina B y C que pertenece al grupo de los aminoglucósidos<sup>(11-13)</sup>. Se encuentra en preparaciones dermatológicas, oftalmológicas y otorrinolaringológicas, disponible como sulfato de neomicina al 20% en un vehículo de petrolato, como crema o ungüento. La neomicina es menos alergizante en solución que en vehículo crema<sup>(3)</sup>. Frecuentemente se encuentra combinado con otros antimicrobianos tópicos para mejorar su espectro de acción contra grampositivos.



Tabla 3. Clasificación de los antibióticos tópicos

- Principales antibióticos tópicos
  - Neomicina
  - Bacitracina
  - Polimixina
  - Sulfadiazina de plata
  - Gentamicina
  - Amikacina
  - Cloranfenicol
  - Tetraciclinas
  - Eritromicina
  - Clindamicina
  - Metronidazol
  - Nitrofurazona
  - Rifamicina
  - Mupirocina
  - Ácido fusídico
- Principales combinaciones antibióticas
  - Bacitracina zinc- sulfato de polimixina B
  - Sulfato de neomicina - sulfato de polimixina B- bacitracina zinc
  - Ácido fusídico- hidrocortisona
  - Ácido fusídico- betametasona
  - Antibióticos- enzimas (colagenasa, fibrinolisisina, papaína)
  - Sulfato de gentamicina- dexametasona- clotrimazol
  - Sulfato de neomicina- nitrato de isoconazol- valerato de diflucortolona
  - Sulfato de gentamicina- clioquinol- valerato de betametasona
  - Neomicina- nistatina- fluciconida
  - Gentamicina- clotrimazol- betametasona
- Nuevos antibióticos tópicos
  - Quinolonas tópicos (nadifloxacino, T- 3912, ciprofloxacino tópico)
  - Protegrin 1
  - Pexiganan

### Mecanismo de acción

La neomicina es bactericida, actúa inhibiendo la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 30s del ARN ribosomal de la bacteria, produciendo con ello una lectura equivocada del código genético bacteriano<sup>(11-13,19)</sup>.

### Espectro de acción y resistencia

La neomicina actúa contra la mayoría de bacterias gramnegativas, excepto contra *Pseudomonas aeruginosa*, no tiene actividad contra anaerobios. Es activa contra algunos grampositivos incluyendo estafilococo, no así contra el estreptococo. La desventaja de la neomicina es que tiene un gran potencial para desarrollar resistencia, la cual puede ser mediada por plásmidos, se reporta resistencia en estafilococos y bacilos gramnegativos como *E. coli*, *klebsiella* y *proteus*<sup>(11-13)</sup>.

### Indicaciones

Frecuentemente es usado en dermatitis de estasis y úlceras crónicas de la pierna, en las que deben usarse con precaución<sup>(11-13)</sup>. Sus indicaciones pueden ser resumidas como sigue:

- Tratamiento de infecciones superficiales.
- Profilaxis contra infecciones de heridas menores y heridas postoperatorias.
- Tratamiento adyuvante de quemaduras.
- Manejo de sobreinfección en dermatosis crónicas.

La aplicación tópica debe realizarse sobre la zona afectada seca luego de limpieza de la misma. No debe cubrirse la zona con apósitos plásticos que favorecen una mayor absorción del medicamento. Debe evitarse la aplicación en piel del área genital sobre todo en niños.

### Efectos adversos

La aplicación de neomicina en piel lesionada puede llevar a mayor sensibilización, e incluso absorción sistémica y toxicidad sistémica<sup>(12,13,15)</sup>. Uno de los mayores problemas suele ser la dermatitis alérgica de contacto que en piel intacta llega hasta el 6% de la población y en piel dañada (dermatitis de estasis o úlcera de piernas) la incidencia puede llegar hasta 30%<sup>(20)</sup>. Se ha encontrado reacciones positivas en pruebas del parche a neomicina con una incidencia del 3,6%, 10 veces más común que el ácido fusídico<sup>(21)</sup>. Estudios realizados<sup>(22-24)</sup> han demostrado que el uso de antibióticos tópicos en úlceras de piernas pueden condicionar frecuentemente sensibilización; se ha reportado hasta 9% de reacción positiva en pruebas del parche para la neomicina<sup>(24)</sup>, demostrándose que la sensibilización a aminoglucósidos es constante. Hipersensibilidad tardía, reacciones mediadas por Ig E y reacciones anafilácticas, pueden estar potencialmente presentes<sup>(12,13,15)</sup>. Otros efectos secundarios locales por el uso prolongado pueden ser prurito, ardor, irritación, enrojecimiento de piel, erupciones cutáneas; dentro de los efectos sistémicos se describen casos de ototoxicidad y nefrotoxicidad como se reporta con los aminoglucósidos, generalmente por uso prolongado en terapia continua y aplicación tópica en zonas extensas. Estos efectos adversos constituyen desventajas para el uso de la neomicina.

### BACITRACINA

La bacitracina es un antibiótico polipeptídico producido por el crecimiento de un organismo del grupo liqueniformis del *Bacillus subtilis*<sup>(11-13,25,26)</sup>. Es activo por vía tópica y parenteral. Está compuesto por 3 componentes: A (más importante), B y C<sup>(25)</sup>. Fue descrita inicialmente por Johnson BA y col.<sup>(27)</sup>, en Science, en 1945. Es un antibiótico tópico barato, de uso popular, bajo riesgo de toxicidad y fácilmente disponible. Activa sobre todo frente a bacterias grampositivas. A menudo



se usa asociado a neomicina y polimixina, que son activas contra bacterias gramnegativas. Se utiliza sobre todo tópicamente en infecciones oftalmológicas o de la piel. No se absorbe vía oral aunque se utiliza en caso de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción dependiendo de la concentración del medicamento, es bacteriostático o bactericida. Actúa inhibiendo la incorporación de aminoácidos y nucleótidos en la pared celular<sup>(25,28)</sup>, bloquea la síntesis de la pared celular bacteriana inhibiendo la regeneración de receptores fosfolípidos comprometidos en la síntesis de peptidoglucanos<sup>(11-13)</sup>, pero también es capaz de dañar las membranas ya formadas produciendo la lisis y muerte de las bacterias<sup>(25)</sup>.

### Espectro de acción y resistencia

Es bactericida para una gran variedad de bacterias grampositivos (estafilococos incluyendo cepas resistentes a penicilinas, estreptococos, cocos anaerobios, clostridium y corinebacterium) y algunas bacterias gramnegativas (gonococos, meningococos y fusobacterium). La resistencia es infrecuente pero se ha reportado en algunas cepas de estafilococos<sup>(11-13,25,28)</sup>.

### Indicaciones

La bacitracina no debe usarse en grandes quemaduras, heridas profundas o picaduras de animales, no debe ser aplicado en áreas extensas o piel dañada porque puede haber absorción a través de la piel y producir nefrotoxicidad. La bacitracina es usada en medicina estética como cicatrizante trofodérmico inmediatamente después de la cirugía plástica<sup>(29)</sup>. Dentro de sus indicaciones principales se mencionan:

- Profilaxis y tratamiento de infecciones locales
- Tratamiento de infecciones secundarias
- Adyuvante en tratamiento de quemaduras
- Profilaxis en heridas operatorias
- No está indicado en el tratamiento de úlceras crónicas.

La bacitracina debe ser aplicada 2 a 3 veces al día, no más de 7 días consecutivos, en la zona afectada luego de la limpieza.

### Efectos adversos

Aunque los efectos secundarios con la bacitracina son poco probables, puede causar sensibilización al ser usado en úlceras crónicas y el espectro de reacciones puede ir desde una dermatitis eczematosa de contacto hasta urticaria y anafilaxia como el caso descrito por di Susan Sauer<sup>(29)</sup>, quien menciona que se han reportado 6 casos de anafilaxia por uso tópico de bacitracina. La incidencia de alergia a bacitracina por si mis-

ma es baja, aunque se mencionan incidencias variables de reacciones alérgicas del 10% y 13,1% para la bacitracina en comparación al 34% para la neomicina<sup>(29)</sup>. El riesgo de predisposición de alergia a la bacitracina es por alergia a la neomicina (dermatitis alérgica de contacto). Es raro la hipersensibilidad tardía, la reacción alérgica mediada por Ig E aguda y reacción anafiláctica. El petrolato blanco como vehículo es una alternativa segura y efectiva en pacientes con sensibilización conocida a la bacitracina<sup>(11-13)</sup>, tiene riesgos nefrotóxicos, especialmente su uso parenteral; sin embargo, cuando se usa en zonas extensas, como quemaduras, heridas profundas o picaduras de animales se favorece su absorción con el consiguiente riesgo de nefrotoxicidad, los niños son menos susceptibles que los adolescentes a estos efectos tóxicos. La bacitracina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. El uso prolongado puede favorecer las infecciones por hongos. Se ha descrito prurito anal y erupción cutánea.

### POLIMIXINA

Las polimixinas pertenecen a una familia de péptidos poco difusibles y con efectos tóxicos cuando se suministran por vía sistémica. Son decapeptidos aislados del *Bacillus polymyxa*. Se designan con letras A, B, C, D y E, pero sólo la polimixina B y la E (o colistina) están disponibles para uso clínico<sup>(29)</sup>. Existe reactividad alérgica cruzada entre la polimixina y la bacitracina debido a su origen. Pero, la sensibilización cutánea es rara y la absorción sistémica y toxicidad es improbable. Por lo general, la polimixina es un medicamento bien tolerado<sup>(11-13)</sup>.

### Mecanismo de acción

Las polimixinas actúan a nivel de las membranas celulares produciendo mayor permeabilidad por disrupción del componente fosfolipídico de la membrana celular a través de un efecto surfactante, son drogas bactericidas contra algunos gramnegativos<sup>(11-13,29)</sup>. Se encuentran disponibles en preparados de uso tópico, como pomadas, ungüentos y colirios. La combinación de polimixina, bacitracina zinc y neomicina, aumentan el espectro de actividad.

### Espectro de acción y resistencia

Su espectro de actividad es limitado, está restringido a bacterias gramnegativas. Son inactivas contra la mayoría de grampositivos y Providencia. Bactericida principalmente contra *Pseudomonas aeruginosa* incluso la multirresistente, como lo demuestra el estudio de Messeder y col.<sup>(30)</sup>, que concluye en que es una alternativa útil en el tratamiento de estas infecciones. También es efectivo contra *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, Enterobacter y Klebsiella<sup>(11-13,29)</sup>.



## Indicaciones

Generalmente no se usa en forma parenteral, tópicamente se usa más en combinación con bacitracina y neomicina. Sus indicaciones son las siguientes:

- Profilaxis y tratamiento de heridas superficiales.
- Tratamiento de infecciones secundarias.
- Adyuvante en quemaduras.
- Profilaxis en heridas quirúrgicas

## Efectos adversos

Las reacciones alérgicas son poco frecuentes. Los efectos secundarios más importantes son neuro y nefrotoxicidad<sup>(29)</sup>.

## COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS TÓPICOS<sup>(11-13)</sup>

La combinación de neomicina más bacitracina, mejora el espectro de actividad de la primera respecto a los grampositivos, pues la neomicina es activa sobre todo a gramnegativos, agregada la polimixina, se mejora la actividad contra bacterias que no son cubiertas por la neomicina, como *Pseudomonas* y *Proteus mirabilis*. Se usan para infecciones cutáneas y oculares. Están disponibles en ungüento para piel, en gotas y ungüento oftálmico.

- Neomicina, sulfato de polimixina B, bacitracina zinc  
Son activos contra *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Neisseria* y *P. aeruginosa*, no cubre *Serratia marcescens*. La presencia de neomicina en esta combinación exige precaución por potencial sensibilización alérgica.
- Bacitracina zinc y sulfato de polimixina  
Tiene un espectro de acción similar. Los pacientes con sensibilidad a neomicina pueden tener predisposición a sensibilidad a bacitracina. Su uso debe ser cauteloso.

## SULFADIAZINA DE PLATA

Pertenece al grupo de las sulfas. Está disponible en un vehículo de polipropilenglicol, en gel soluble en agua; en crema se encuentra en preparaciones que contienen sulfadiazina de plata al 1%<sup>(11-13)</sup>. El ion plata es soluble y puede ser movilizado por proteínas plasmáticas. La sulfadiazina de plata se ha utilizado ampliamente desde inicios de la década de los 70<sup>(31)</sup> hasta la actualidad. Es una crema hidrosoluble blanca, en forma micronizada. La micronización es muy importante, ya que esta crema es de muy baja solubilidad y permite la exposición de células bacterianas a superficie de mayor contacto con el producto<sup>(32)</sup>; concentraciones muy bajas son letales para la mayoría de microorganismos. Usado como antiséptico para quemaduras termales y químicas, se aplica en el tratamiento inmediato de emergencia y en el debridamiento de las quemaduras. Se aplica en una capa gruesa (3 a 4 mm de espesor) que cubra la lesión, no requiere de apósitos y se aplica dos veces al día.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción antimicrobiano de la sulfadiazina de plata no ha sido completamente aclarado. Inhibe la síntesis de ácido fólico y coenzimas del ácido fólico requeridas para la síntesis de precursores de ARN y ADN (purina y pirimidinas), destruye a la bacteria por interferencia con la pared celular<sup>(11-13)</sup>. Las sulfonamidas bloquean la formación del ácido paraaminobenzoico, los iones de plata interfieren relativamente en forma no específica con un número de enzimas, incluyendo algunas involucradas en la síntesis de la pared celular de la bacteria<sup>(33)</sup>.

Existen estudios que demuestran que la sulfadiazina de plata al 1% reduce en forma significativa las dimensiones de las úlceras venosas, debido a que la droga favorece la replicación de los queratinocitos así como por sus propiedades antiinflamatorias<sup>(34,35)</sup>.

El uso de sulfadiazina de plata permite una cicatrización más rápida, aceleración en la eliminación de costras y debridación, reducción de las fases inflamatorias y formación de tejido de granulación, aceleración en la reparación epidérmica<sup>(35)</sup>. Además es responsable de la más alta tasa de reepitelización y es el principal agente de neovascularización<sup>(36,37)</sup>.

## Espectro de acción y resistencia

Tiene un amplio espectro de acción contra bacterias y algunas levaduras. Es bactericida para un amplio rango de bacterias grampositivas y la mayoría de gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus*, aun los MRSA<sup>(11-13,38,39)</sup>. Se utiliza como antimicrobiano de elección en casos de infecciones por *P. aeruginosa*<sup>(40)</sup>. La resistencia es relativamente baja y está mediada por plásmidos<sup>(41)</sup>.

## Indicaciones

Diversos estudios han demostrado los beneficios de la sulfadiazina de plata al 1% en el tratamiento tópico de lesiones ulceradas de diversa etiología: úlceras venosas<sup>(34)</sup>, úlceras de decúbito<sup>(42,43)</sup>, además de su uso en penfigoide ampollosa e infecciones de cordón umbilical<sup>(42)</sup>. Tiene la desventaja de no penetrar en tejidos quemados (necróticos, escaras). Sus principales indicaciones radican en:

- Infecciones leves
- Celulitis por pseudomonas
- Infecciones interdigitales de pies
- Ectima gangrenoso.
- Uso común en prevención de infección en quemaduras de segundo y tercer grado.

La sulfadiazina de plata es frecuentemente usada en quemaduras, aunque se han demostrado recientemente otras



formulaciones con respuesta superior como los iodóforos, una combinación de yodopovidona con neomicina, polimixina y bacitracina<sup>(11-13)</sup> y por otro lado una crema de sulfadiazina de plata 1% asociado a nitrato de cerio 0,4% que dan resultados superiores a sulfadiazina de plata sola<sup>(11-13,33,44)</sup>.

### Efectos adversos

Los efectos adversos por el uso de la sulfadiazina de plata son raros, la aplicación local en infecciones cutáneas, determinan pequeña absorción y consecuentemente tiene baja tasa de toxicidad sistémica<sup>(42)</sup> y relativamente baja hipersensibilidad. Pero su aplicación en quemaduras extensas (superficie corporal mayor del 20%), determina mayor absorción sistémica de sulfonamidas, que pueden llevar a leucopenia transitoria caracterizada por disminución de neutrófilos, entre el tercer y quinto días de uso continuo, secundaria a marginación de leucocitos circulantes<sup>(41)</sup>, discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas y alérgicas, gastrointestinales, hepáticas y problemas neurológicos, que por suerte son extremadamente raros. Puede presentarse inducción de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. La aplicación tópica puede producir sensación quemante, erupción cutánea y prurito, aunque la intolerancia local como dermatitis alérgica de contacto es rara<sup>(45)</sup>.

Su uso debe ser evitado en el embarazo y recién nacidos, evitar en pacientes con hipersensibilidad conocida a sulfas. Debe tenerse en cuenta que puede producir interacciones medicamentosas con enzimas usadas para debridación, agentes hipoglicemiantes orales, fenitoína y cimetidina.

### GENTAMICINA

La gentamicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los aminoglucósidos. Es aislado de *Micromonospora purpurea*. Tiene una alta reactividad cruzada (40%) con neomicina. Su uso es limitado principalmente a preparaciones dermatológicas y oftálmicas para tratamiento de conjuntivitis bacteriana y en combinación con preparaciones llamadas polivalentes con antimicóticos y corticoides. Puede ser usado como cura abierta o cerrada. Posee la desventaja de promover cepas resistentes<sup>(41)</sup>. No se absorbe a través de la piel intacta, pero se absorbe fácilmente en zonas muy erosionadas, quemadas o granuladas<sup>(46)</sup>. Se encuentra disponible en crema al 0,1%, en Cuba ha sido elaborado el producto en crema lavable con una estabilidad satisfactoria<sup>(47)</sup>.

### Mecanismo de acción

La gentamicina se transporta activamente a través de la membrana de las células bacterianas inhibiendo la síntesis de proteínas<sup>(47)</sup>. Se une irreversiblemente a la subunidad 30s del ribosoma. Al interferir en la síntesis normal de proteínas origina proteínas no funcionales en microorganismos susceptibles<sup>(48)</sup>.

### Espectro de acción y resistencia

Es un antibiótico bactericida de amplio espectro<sup>(41)</sup>. Es activo contra una gran variedad de bacterias patógenas grampositivas como estafilococo coagulasa positivo y coagulasa negativo, incluyendo ciertas cepas resistentes a otros antibióticos y activa contra gram negativas como cepas de *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, entre otros<sup>(49,50)</sup>. No es efectiva contra el estreptococo.

### Indicaciones

La gentamicina tópica está indicada en el tratamiento de infecciones primarias (impétigo contagioso, foliculitis superficiales, ectima, furunculosis, pioderma gangrenoso, abscesos después de incisiones y drenaje, paroniquia, etc) y secundarias de piel (dermatosis sobreinfectadas: eccemas infectados, dermatitis de contacto infectadas, psoriasis pustular y sobreinfecciones bacterianas micóticas y virales, quistes cutáneos infectados, infecciones quirúrgicas menores)<sup>(47)</sup>. Los efectos secundarios locales son transitorios y leves (prurito y eritema). Combinado con agentes antimicóticos y corticoides puede ser utilizado en algunas situaciones como intertrigos.

### Efectos secundarios

Los aminoglucósidos se asocian a ototoxicidad, pueden dañar tanto el sistema coclear (afectando sobre todo a las frecuencias altas) como vestibular, la degeneración de las células puede ser irreversible y por lo tanto la sordera puede ser permanente, no obstante un 50% de los pacientes pueden recuperar parcial o totalmente la pérdida auditiva por mecanismos adaptativos centrales y suelen recuperar la alteración del equilibrio<sup>(46)</sup>. La ototoxicidad puede ocurrir también por el uso de la vía tópica<sup>(49)</sup>, está relacionada con los niveles séricos, por lo tanto es mucho menos probable que ocurra por aplicación tópica<sup>(49)</sup>. También puede ocurrir, raramente, nefrotoxicidad con la aplicación por esta vía.

### AMIKACINA

Por su estructura química pertenece a la familia de las kanamicinas<sup>(51)</sup>. Causa menos problemas que la gentamicina y la neomicina. Se encuentra en preparaciones recientes en gel al 5%. Es efectiva en el tratamiento de úlceras venosas crónicas infectadas. En un estudio realizado, después de 2 semanas de tratamiento el cultivo microbiológico fue negativo en más del 80% de pacientes, se redujo la superficie de la úlcera en 34% y los síntomas acompañantes de eritema, inflamación y dolor mejoraron, demostrándose que la amikacina tópica en gel es efectiva y segura en el tratamiento tópico de úlceras venosas infectadas de las piernas<sup>(52)</sup>. El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es de tipo enzimático, por N-acetilasa, O-nucleotidilasa y N-fosforilasa (enzimas inactivantes de los aminoglucósidos)<sup>(51)</sup>. Su mayor uso tópico es en Oftalmología.



## CLORANFENICOL<sup>(53)</sup>

El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro, presente en varios productos asociado a enzimas. Se obtiene a partir del *Streptomyces venezuelae*, actualmente se produce sintéticamente en forma de ésteres (succinato y palmitato), que deben ser hidrolizados a su forma activa. Tiene buena tolerabilidad. Se puede realizar formulaciones galénicas con cloranfenicol de 1 y 2% para aplicación en infecciones cutáneas como ectimas principalmente con gérmenes anaerobios y gramnegativos. Disponible para uso tópico en pomadas, lociones, colirios, polvos.

### Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a nivel de la subunidad 50s del ribosoma bacterial. Compite con otros antibióticos que se unen con la misma subunidad (macrólidos y clindamicina), por ello no deben asociarse. El cloranfenicol inhibe la formación de puentes peptídicos en la cadena de elongación. Posiblemente inhiba también la síntesis proteica de células eucariotas, lo cual explicaría su toxicidad. Actúa sobre gramnegativos anaerobios, sobre cocos y bacilos grampositivos (aerobios y anaerobios), espiroquetas y Clamidia.

### Espectro de acción y resistencia

El cloranfenicol es activo contra bacterias gram positivas y gram negativas, la mayoría de cocos gram positivos, excepto enterococos. Es el antibiótico de mayor actividad contra anaerobios, también activa contra *Shigella spp*, *V. cholerae* y espiroquetas, clamidias y rickettsias. Exhibe actividad contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Las bacterias que tienen mayor tasa de resistencia son enterobacterias, Serratia y Pseudomonas. El mecanismo de resistencia se produce por producción de enzimas inactivadoras, acetiltransferasas, mecanismos mediados por plásmidos, por modificación del sitio blanco a nivel de la subunidad 50s, disminución de afinidad a la droga y por disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana a la misma; se acompaña también de resistencia a macrólidos, clindamicina y tetraciclinas.

### Indicaciones

Infecciones bacterianas superficiales, úlceras cutáneas, ectima gangrenoso, heridas por mordeduras.

### Efectos adversos

En general es bien tolerado pero debe tenerse en cuenta el riesgo de aplasia de médula. Tiene baja incidencia de reacciones adversas aunque pueden ser graves. La reacción de hipersensibilidad es poco frecuente. Puede producirse sobreinfección bacteriana y micótica.

## ENZIMAS

Son compuestos enzimáticos en forma de pomadas o cremas. Adyuvantes en el tratamiento de debridación de lesiones, potenciador del proceso curativo. Es usado con formulaciones combinadas con antibióticos tópicos como el cloranfenicol. Tiene efectividad controlando la infección. Los beneficios que proporcionan son: promover el debridamiento químico, la granulación y epitelización, acelera la fase de cicatrización, acción bacteriostática y bactericida, además de una acción antiinflamatoria. Las enzimas aisladas son: colagenasas, fibrinolisin, papaína.

## ERITROMICINA

Es un antibiótico que pertenece al grupo de los macrólidos, derivado de *Streptomyces erythraeus*. Usado más frecuentemente en el tratamiento del acné vulgar y en preparaciones oftalmológicas. Las preparaciones en ungüento son útiles en la curación de heridas quirúrgicas. La eritromicina base es bien tolerada. En preparaciones al 2% en polvo es formulada en petrolato blanco para formar un ungüento de eritromicina al 2%. Se considera digno sustituto de otros antibióticos tópicos.

### Mecanismo de acción

La eritromicina se une irreversiblemente a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, inhibiendo así la síntesis de proteínas, deteniendo el crecimiento de bacterias. Los antibióticos de uso primariamente en el acné ejercen su acción por reducción de la cantidad de *P. acnes*, con una significativa disminución de los ácidos grasos libres, tienen efecto antiinflamatorio directo sobre la síntesis de proteínas y disminuyen la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares<sup>(17)</sup>, mecanismo de acción que se hace extensible a la clindamicina. Los antibióticos en el acné pueden actuar por dos mecanismos: primero, un efecto antibiótico sobre el *P. acnes* y, segundo, un efecto inmunomodulador directo<sup>(54)</sup>.

### Espectro de acción y resistencia

Es bactericida contra bacterias grampositivas. Pero su uso en acné es primariamente por su acción sobre el *P. acnes*, quien tiene una capacidad excepcional para desarrollar resistencia a la eritromicina<sup>(8,17)</sup> después de su uso por periodos prolongados. La eficacia antibacteriana es menor después de tres meses de tratamiento. La frecuencia de desarrollo de resistencia bacteriana a eritromicina disminuye con la combinación con peróxido de benzoilo, aunque con la desventaja de que el peróxido de benzoilo degrada el antibiótico a través del tiempo<sup>(17)</sup> el uso concomitante con peróxido de benzoilo puede retardar o prevenir la emergencia de cepas resistentes de *P. acnes*<sup>(54)</sup> pero debe mantenerse refrigerado después de cada uso. También se ha sugerido el uso de concentraciones más altas del antibiótico tópico como 4%<sup>(17)</sup> para disminuir la resistencia.





## Indicación

Tratamiento tópico para el acné.

## Efectos adversos

En ungüento tiene muy baja incidencia de sensibilización. Puede producir dermatitis de contacto y fotodermatitis.

## CLINDAMICINA

El fosfato de clindamicina está indicado para el tratamiento del acné vulgar. Tiene presentación en solución tópica, gel o crema. Puede encontrarse preparaciones en combinación con peróxido de benzoilo que no requieren refrigeración después de su uso ya que el antibiótico mantiene su actividad hasta por dos meses a temperatura ambiente<sup>(17)</sup>.

## Mecanismo de acción

Se cree que reduce las concentraciones de ácidos grasos sobre la piel e inhibe el desarrollo del *P. acnes*. Interacciona con resorcinol, ácido salicílico, sulfuros e isotretinoína, agentes resecadores removedores o abrasivos, produciendo irritación en la piel. Inhibe la síntesis de proteínas de la célula de la bacteria, enlazándose en la subunidad 50s de los ribosomas. Activa contra *P. acnes*. En general, sus propiedades en relación al uso en acné son las mismas que para la eritromicina.

## Indicaciones

Tratamiento tópico para el acné, foliculitis.

## Efectos adversos

Sequedad, eritema, prurito, sensación urente, dolor abdominal irritación de la piel, trastornos gastrointestinales, dermatitis de contacto, foliculitis por gram negativos, grasitud de la piel.

## TETRACICLINA

Antibiótico de amplio espectro, uso limitado como tratamiento tópico. Sólo usado en el tratamiento del acné. La resistencia bacteriana es común. Disponible en ungüento y en solución. Puede causar reacciones alérgicas. Causa coloración amarillenta de la piel. Se encuentra más en formulaciones oftálmicas y para uso vaginal.

## METRONIDAZOL

Es un agente antiprotozoario y antibacteriano. Está indicado para el tratamiento del eritema, pápulas y pústulas inflamatorias de la rosácea. El metronidazol disminuye el enrojecimiento y número de lesiones. Viene envasado en forma de crema y gel para aplicación en piel y para uso en vagina. Se usa dos veces al día. Los efectos secundarios no son comu-

nes; puede producir enrojecimiento, sequedad, ardor, irritación o prurito. El metronidazol es bien tolerado como alternativa a los antibacterianos sistémicos para el tratamiento de la rosácea, la monoterapia con metronidazol parece ser tan efectiva como las tetraciclinas orales en el tratamiento de la rosácea, reduce las lesiones inflamatorias y el eritema, su eficacia es independiente de la presentación en gel, crema o loción. La eficacia y tolerabilidad de metronidazol tópico en combinación con un antibiótico oral o monoterapia para mantener la remisión de las lesiones se ha demostrado en múltiples estudios bien controlados<sup>(55)</sup>. En la rosácea ocular el metronidazol tópico proporciona beneficios adicionales. Produce remisión de los síntomas por largo tiempo, no es curativo, el cese de tratamiento puede llevar a recaídas. Una revisión de datos combinados de dos ensayos que incluyen 174 pacientes participantes concluyen que hay pruebas que el metronidazol tópico es terapéutica efectiva para la rosácea<sup>(56)</sup>.

## NITROFURAZONA

Agente antibacteriano tópico, amplio espectro de acción. Produce sensibilización. Está indicado en piodermias superficiales, desinfección de heridas, cortes, heridas, quemaduras, úlceras, injertos cutáneos, prequirúrgico. La nitrofurazona ungüento, efectivo agente bactericida contra todas las cepas de *S. aureus* resistentes y a la mayoría de agentes patógenos que infectan heridas. Indicado en terapia adyuvante en pacientes con quemaduras de espesor total, cuando la resistencia bacteriana a otros agentes es real o potencial. Puede ser utilizado sobre injertos sin peligro de maceración, puede llevar a sobrecrecimiento de hongos y pseudomonas, puede producir dolor a la aplicación<sup>(41)</sup>.

## RIFAMICINA- RIFOCINA

Pertenece al grupo de macrocíclicos complejos producidos por *Streptomyces mediterranei*. Es un antibiótico semisintético, pertenece a la familia de 'ansamicinas', del grupo de las rifamicinas, se obtiene de la rifamicina B como rifamicina SV para aplicación tópica. Actúa contra grampositivos, gram negativos y especialmente sobre micobacterias, moderada acción contra gramnegativos. Tiene excelente penetración sérica y tisular. Produce sensibilización. Se aplica una vez al día. La rifamicina es exclusivamente de uso parenteral o tópico.

## Mecanismo de acción

Acción bactericida, inhibe la síntesis de ADN impidiendo la transcripción de la enzima ARN polimerasa de los microorganismos sensibles y en consecuencia la iniciación de la cadena polipeptídica del ADN. Sólo actúa contra las bacterias y no sobre células humanas<sup>(57)</sup>.



## Espectro de acción

Es activa frente a grampositivos excepto *Enterococcus faecalis* y algunos *S. aureus* meticilinoresistentes. Susceptibilidad a bacterias gramnegativas: *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Brucella spp* y *Legionella*. Excelente actividad sobre micobacterias: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*, *M. chelonae*. Emerge resistencia al uso como monoterapia.

## Indicaciones

Heridas infectadas, abscesos y úlceras, piodermis, tractos fistulosos, furunculosis, se usa para preparaciones de compresas. Indicado en el tratamiento y profilaxis de infecciones cutáneas. Está indicado en infecciones cutáneas superficiales, heridas posquirúrgicas, quemaduras, úlceras varicosas.

## Efectos adversos

El uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, particularmente estafilococos, el tratamiento debe ser por período limitado, evitando áreas extensas. Son frecuentes las reacciones alérgicas cutáneas. Produce coloración rojiza en tejidos corporales o fluidos. La terapia tópica interacciona con ciclosporina.

## MUPIROCINA

La mupirocina es conocida también como ácido pseudomónico, el nombre químico es (E)-(2S, 3R, 4R, 5S)-5-[(2S,3S, 4S, 5S)-2,3-epoxi-5-hidroxi-4-metilhexil] tetrahidro-5, 4 dihidroximetil-2H-piran-2-ácido crotónico, éster con ácido 9-hidroxi-nonanoico; se obtiene de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens*<sup>(11-13,28,58)</sup>. La mupirocina tópica está disponible como crema o ungüento al 2%, es segura y bien tolerada<sup>(59-61)</sup>. Tiene baja incidencia de sensibilización de contacto, no hay resistencia a estreptococos y al estafilococos es muy baja. Es una crema similar en eficacia a la flucloxacilina pero significativamente más efectiva que eritromicina oral en la erradicación de *S. aureus*, incluyendo el resistente a antibióticos. Similar eficacia a cefalexina contra *S. pyogenes* y superior en *S. aureus*<sup>(11-13)</sup>.

## Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es original, inhibe la síntesis de proteínas, por inhibición de la enzima isoleucil ARN transferasa sintetasa, que impide la incorporación de isoleucina a las proteínas<sup>(28)</sup>. Debido a su particular mecanismo de acción no presenta resistencia cruzada<sup>(28)</sup>. La afinidad por la enzima de células de mamíferos es muy escasa y, por tanto, su toxicidad selectiva.

## Espectro de acción y resistencia

Es alta y particularmente efectiva contra cocos grampositivos aeróbicos (*S. aureus*, *S. epidermidis* y estreptococo beta-hemolítico), no así para *Enterococcus spp*, tiene escasa o nula activi-

dad frente a bacterias gram negativas y a integrantes de la flora normal de la piel: *Corynebacterium spp*, *Micrococcus spp* y *Propionibacterium spp*.<sup>(11-13,28)</sup>. Altamente activo contra SAMR<sup>(58)</sup>. La resistencia a mupirocina ha sido descrita y es mediada por plásmidos<sup>(28)</sup>. Es infrecuente cepas con altos niveles de resistencia mediada por plásmidos que no respondan a altas dosis de mupirocina, tratamientos repetidos en cursos cortos fueron asociados a poca resistencia. La resistencia a mupirocina por MRSA ha sido un problema después de su uso nasal ampliamente extendido<sup>(58)</sup>. Algunas cepas de bacterias tienen bajo nivel de resistencia, sucumben a dosis altas de mupirocina. Es más costoso que un curso de 10 días de eritromicina.

## Indicaciones

Se utiliza en el tratamiento del impétigo y otras lesiones infectadas. Es el antibiótico más eficaz en eliminar el estado de portador nasal de estafilococo aureus en grupos de riesgo<sup>(28,58)</sup>, se ha ensayado el uso de mupirocina intranasal en ungüento asociado a vancomicina oral para la erradicación de SAMR demostrándose efectividad<sup>(62)</sup>. La aplicación intranasal de mupirocina es más efectiva que otros agentes tópicos para erradicar SAMR de la colonización nasal<sup>(63,64)</sup>, el tratamiento con mupirocina de portadores nasales de SAMR es útil para prevenir algunas infecciones severas<sup>(65)</sup>. Entre 25 y 30% de la población general desarrolla colonización nasal de SAMR. En el 80% de los pacientes diabéticos, hospitalizados, drogadictos, en diálisis, se encuentra cepas idénticas a las encontradas en fosas nasales<sup>(66)</sup>, al usar mupirocina nasal se reduce la incidencia de bacteriemia. Su uso debe ser prudente para no seleccionar cepas resistentes, en general se extiende a las siguientes situaciones: profilaxis en úlceras, heridas operatorias y quemaduras, tratamiento de infecciones cutáneas, erradicación de la colonización nasal por estafilococo aureus y de región anogenital por estreptococo, tratamiento de elección efectivo y seguro en el impétigo no ampollar, efectivo en el manejo de infecciones secundarias o superinfección de dermatosis crónicas.

El impétigo recurrente, furunculosis u otras infecciones estafilocócicas, pueden ser resultado de carga nasal patogénica de *S. aureus*. La mupirocina es el antibiótico tópico más efectivo para la eliminación de la colonización nasal de estafilococo aureus. La aplicación intranasal 4 veces al día por 5 días, reduce la incidencia de colonización nasal de *S. aureus* y el riesgo de infección cutánea por más de un año<sup>(15)</sup>. Puede aplicarse de esa forma y seguido después cada mañana por un año. Se usa en trabajadores de salud colonizados y otros pacientes susceptibles para reducir complicaciones postoperatorias. Es efectiva en reducir infecciones recurrentes. En la dermatitis atópica crónica es frecuente la colonización por *S. aureus*, y es efectivamente controlado con mupirocina en infección localizada<sup>(11-13)</sup>.



Se aplica tres veces al día por 7 a 10 días. Es beneficioso únicamente en la reducción de *S. aureus* sensible a meticilina, efectivo parcialmente en erradicación de la carga de *S. aureus* meticilino multirresistente.

### Reacciones adversas

Las reacciones adversas son muy bajas (menos de 1.5% presentan sensación quemante, punzante y dolor). Se puede producir prurito en el 1%, erupción cutánea, náuseas, dermatitis de contacto, eritema, piel seca, edema y exudado (menos del 1%), prurito y dermatitis de contacto<sup>(11-13)</sup>.

### ACIDO FUSÍDICO

El ácido fusídico es un antibiótico usado ampliamente en un gran número de infecciones bacterianas localizadas de piel. Es una sal sódica (fusidato sódico) que pertenece al grupo de los fusidanos, deriva del hongo *Fusidium coccineum*. Su estructura es similar a la de un esteroide, con alta penetración como éstos, pero sin poseer la actividad esteroidea<sup>(67,68)</sup>. Estructuralmente es un triterpenoide tetracíclico relacionado con la cefalosporina P1 pero con mecanismo de acción diferente<sup>(69)</sup>. Alcanza altas concentraciones en el sitio de infección<sup>(67)</sup> aún en tejidos poco vascularizados. Conserva su actividad antibacteriana en presencia de pus, escaras y costras y penetra hasta el lugar de infección incluso después de la aplicación sobre la piel intacta. El ácido fusídico en ungüento es significativamente más efectivo y tiene cómoda posología de dos veces al día por 7 días.

### Mecanismo de acción

El ácido fusídico actúa inhibiendo la producción de proteínas esenciales para el crecimiento y supervivencia de bacterias, interfiriendo con el factor 6 de elongación implicado en la translocación<sup>(69)</sup>. El mecanismo no es bien conocido, el ácido fusídico se une al complejo formado por el factor de elongación proteína 6 y complejo de fosfato inorgánico, inhibiendo la función GTPasa de dicho factor, así se inhibe la hidrólisis del GTP impidiéndose la translocación y se bloquea la elongación de la cadena polipeptídica en formación<sup>(69)</sup>.

### Espectro de acción y resistencia

Tiene actividad antimicrobiana sobre patógenos cutáneos comunes, bacterias grampositivas aeróbicas o anaeróbicas, específicamente efectivo contra *S. aureus*, para el cual es un antibiótico muy potente. Se ha demostrado la alta efectividad del ácido fusídico contra *S. aureus*, con una MIC de 0-06mg/L<sup>(70)</sup>. Sin embargo, la resistencia al ácido fusídico se conoce, existen estudios que reflejan altos niveles de *S. aureus* resistente al ácido fusídico (50%) en pacientes dermatológicos, en los cuales la condición médica más común fue el eczema atópico<sup>(71)</sup>. La resistencia al ácido fusídico estaría basada en la presencia de fusA (protección ribosomal) o fusB (permeabilidad disminuida en

la superficie celular en la bacteria) reduciendo la entrada de los antibióticos<sup>(8,72)</sup>. A pesar de ello, en más de 35 años de uso extendido de ácido fusídico los niveles de resistencia han permanecido bajos<sup>(67)</sup>. Algunos estudios demuestran que altos niveles de *S. aureus* resistentes a ácido fusídico pueden asociarse a uso local intensivo de preparaciones que contienen este producto oral y tópico y en pacientes dermatológicos<sup>(71,73)</sup>. Se ha propuesto la hipótesis de que el tratamiento del eczema atópico por dos semanas con ácido fusídico tópico en combinación con esteroides puede aumentar la colonización de *S. aureus* resistente al ácido fusídico. Sin embargo, un pequeño estudio no ha encontrado evidencia que sostenga esta hipótesis<sup>(16)</sup>. No se ha reportado resistencia o alergia cruzada, lo cual puede ser debido a que el ácido fusídico es un antibiótico con estructura muy diferente de todas las otras clases de antibióticos, reduciendo la probabilidad de tener el mismo mecanismo de resistencia<sup>(67)</sup>.

### Indicaciones

El ácido fusídico se ha indicado en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos leves a moderadamente severos<sup>(67)</sup>: impétigo, foliculitis, eritrasma, furunculosis, abscesos y heridas traumáticas infectadas con gran éxito; menos comúnmente en hidradenitis supurativa, úlceras crónicas de la pierna, quemaduras o úlceras de presión. Es eficaz en tratamiento de foliculitis decalvante de piel cabelluda.

### COMBINACIONES TÓPICAS: ACIDO FUSÍDICO-CORTICOIDES

Las combinaciones tópicas con corticoides son muy útiles en dermatitis atópica, eccemas donde los superantígenos estafilocócicos juegan un rol en la exacerbación<sup>(15)</sup>. El tratamiento con esteroides tópicos reduce la densidad de estafilococo aureus en lesiones de dermatitis atópica (DA)<sup>(15)</sup>. Se ha demostrado que preparaciones de hidrocortisona al 1% y ácido fusídico al 2% es más efectivo para DA que por separado<sup>(74)</sup>. La betametasona al 0,1% y ácido fusídico al 2% en crema, es más efectiva en eccemas infectados que esteroides solos. Ambas preparaciones reducen efectivamente la densidad bacteriana.

### NUEVOS ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

#### Nadifloxacino

El nadifloxacino, una nueva fluoroquinolona tópica denominada como OPC-7251, está siendo recientemente estudiada. Se ha comparado su actividad contra *S. aureus*, estreptococo spp, estafilococo coagulasa negativo, *P. acnes* y cepas de *P. granulosum*, y se ha demostrado que es activo contra bacterias aerobias y anaerobias aisladas en pacientes con enfermedades infecciosas cutáneas, proponiéndose como una excelente nueva alternativa para el tratamiento tópico de infecciones cutáneas bacterianas<sup>(75)</sup>, e incluso para su uso en acné<sup>(17)</sup>.



## T-3912

T-3912 es una nueva quinolona tópica no fluorada, con actividad *in vitro* contra *S. aureus* meticilinosensible, *S. aureus* meticilinoresistente, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* y *P. acnes*. Es potencialmente una quinolona útil en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos y su actividad bactericida potente puede ser competente para tratamientos cortos<sup>(76)</sup>.

## Ciprofloxacino tópico

Quinolona fluorada. Inhibe ADN girasa (topoisomerasa II). Actúa frente a grampositivos y gramnegativos. Tiene actividad frente a organismos que causan infecciones por el uso de catéteres. Formulado en gel hidrófilo. Aún no está disponible.

## PROTEGRIN

Protegrin-1 (PG-1)<sup>(11,12)</sup> es un péptido antimicrobiano de amplio espectro de acción. Son cationes altamente homólogos, ricos en cistina y que tienen una estructura estabilizada por dos cadenas disulfuro entre residuos de cistina en porciones C6- C15 y C8-C13 para una actividad antimicrobiana óptima.

Protegrin-1 actúa rápidamente matando bacterias grampositivas y gramnegativas en fase estacionaria, incluyendo *S. aureus* meticilinoresistente, *Enterococcus faecalis* vancomicina resistente y *Enterococcus faecium*. Es activo contra grampositivos y gramnegativos, incluso meticilina y vancomicina resistentes.

El mecanismo de acción no está completamente claro, crean canales ion dependiente de energía en la membrana bacteriana. PG se une con afinidad moderadamente alta a componentes de membranas celulares bacterianas, tales como el componente lipopolisacárido de las membranas bacterianas gramnegativas y al ácido lipoteicoico de membranas grampositivas. Cuando una concentración suficiente de PG es unida a la membrana se forman canales dependientes de energía, produciendo rápidamente la muerte del microbio. PG-1 es prometedor por su estabilidad. Retiene actividad en presencia de suero y en concentraciones salinas fisiológicas. Ha probado ser activa contra un rango de múltiples microorganismos drogorresistentes<sup>(11,12)</sup>.

## PEXIGANAN

Es un antibiótico aislado de la piel de ranas. Es un péptido antimicrobiano análogo de magainin, péptido de 22 aminoácidos. Tiene un amplio rango de actividad contra estafilococos, estreptococos, *E. faecium*, *Corynebacterium spp*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrofomonas* y algunas de las Enterobacteriaceas, Bacteroides, Peptoestreptococos y espe-

cies de *Propionibacterium*. Es bactericida contra *Pseudomonas*. Se ha probado en úlceras de pie diabético, y otra úlceras de las piernas teniendo un amplio espectro. No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos usados comúnmente. La eficacia del pexiganam como antimicrobiano tópico se encuentra en estudio. Parece ser una droga prometedora<sup>(11,12)</sup>.

## CONCLUSIONES

Los patógenos más comunes en las infecciones cutáneas bacterianas siguen siendo el *Staphylococcus aureus* y el estreptococo beta-hemolítico. Este hecho se debe tener muy en cuenta al momento de la elección del antibiótico, sea tópico o sistémico. La adecuada elección lleva a disminuir los riesgos de desarrollo de resistencia a los antibióticos y de morbimortalidad y los elevados costos del tratamiento de las infecciones. Asimismo, hay que tener en cuenta que las proteínas del *S. aureus* y de algunas cepas de estreptococos pueden actuar como superantígenos, con el riesgo de producir infecciones severas del tipo síndrome de Kawasaki y síndrome de shock tóxico estreptocócico y estafilocócico, o llevar al empeoramiento de enfermedades como la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto o la psoriasis.

Los antibióticos tópicos ofrecen una opción importante en el tratamiento de infecciones leves a moderadas debido a sus ventajas conocidas: tienen baja incidencia de toxicidad, de efectos adversos y baja tasa de resistencias en relación a los antibióticos sistémicos. Su potencial beneficioso no debe dejarse de lado a favor de antibióticos sistémicos en casos de infecciones leves. Para mantener sus bajos niveles de resistencia, deben ser usados juiciosamente. En el uso tópico debe evitarse antibióticos de primera elección y de uso sistémico o emparentados con éste. Una reacción alérgica tópica prohíbe la prescripción sistémica.

En general, los antibióticos tópicos son de mucho valor en profilaxis de heridas, infecciones localizadas, tratamiento de piodermias primarios, tratamiento de piodermias secundarios y quemaduras, además de estar indicado en el tratamiento profiláctico de portadores nasales de *S. aureus* y portadores de estreptococo en región anogenital. La mupirocina y el ácido fusídico han demostrado ser igualmente efectivos en el tratamiento de infecciones cutáneas, siendo los efectos colaterales más comunes con mupirocina y la frecuencia de alergia con ácido fusídico baja. Está demostrado que la frecuencia de alergia a la neomicina es quizá diez veces más que para el ácido fusídico, con un espectro de acción microbiano menor. Los nuevos antibióticos prometen amplia cobertura antimicrobiana, menores efectos colaterales y bajas tasa de resistencia.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sánchez L, Sáenz E, Pancorbo J, y col. Antibióticos sistémicos en dermatología. Primera parte: Betalactámicos, Carbapenems, Aminoglucósidos, Macrólidos. *Dermatol Peru* 2004;14:7-20.
- Sande M, Mandell G. Agentes antimicrobianos. En: Goodman A, Goodman L, Rall TW, Murad F. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1987:1019-1178.
- Aron-Brunetière R. *Guía de Terapéutica dermatológica*. 1ª ed. Barcelona. Masson S.A. 1985:28-39.
- Kaye ET. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:321-39
- Kaye ET, Kaye KM. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:547-59
- Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 406-19
- Schmid P, Grenet O, Medina J, et al. An intrinsic antibiotic mechanism in wounds and tissue-engineered skin. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 471-2.
- Espersen F. Resistance to antibiotics used in dermatological practice. *Brit J Dermatol* 1998; 139:4-8.
- Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994; 264:375-81.
- Galiana A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003;74:26-9.
- Thornton C, Tutrone W, Weinberg J, et al. Topical antibacterial agents for wound care: a primer. *Dermatol Surg* 2003; 29:620-26.
- Thornton C, Taylor Susan, Weinberg J. Topical antimicrobial agents in dermatology. *Clin in Dermatol* 2003; 21:70-7.
- Lio P, Kaye E. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 717-33.
- Palmieri TL, Greenhalgh DG. Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:529-34.
- Velen. The clinician's choice of antibiotics in the treatment of bacterial skin infection. *Br J Dermatol* 139:30-36.
- Ravenscroft JC, Layton AM, Lady EA, et al. Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (*FusR*) *Staphylococcus aureus* in atopic eczema. *Br J Dermatol* 2003;148:1010-7
- Molina MT. Acné y antibióticos. *Rev Chil Dermatol* 1999;15:133-37.
- Tan Hiok-Hee. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:79-84.
- Hsu S, Quan LT. Topical antibacterial agents. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 2001:472-96.
- Bernstein SC, Roenigk RK. Surgical pearl: erythromycin ointment for topical antibiotics wound care. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:659-60.
- Morris SD, Rycroft RJG, White IR, et al. Contact dermatitis and allergy comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002; 146:1047-51.
- Leyden JJ. The role of topical antibiotics in dermatologic practice. Available at: Accessed January 4" <http://www.medscape.com/viewprogram/2501>. Accessed January 4, 2004.
- Gete MT, Marks JG Jr, Maloney ME. Frequency of postoperative allergic contact dermatitis to topical antibiotics. *Arch Dermatol* 1992; 128:365-7.
- Machet L, Couhe C, Perrinaud A, et al. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004;150:929-35.
- Vademecum. Bacitracina. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b007.htm>
- Rabinovitch L. Obtenção do antibiótico polipeptídico Bacitracina a partir de bacillus licheniformis, Available at: <http://dcc007.cict.fiocruz.br/catalogos/prodprocessos/obacitra.html>. Accessed Mayo 5, 2004
- Johnson BA, Anker H, Melenet FI. Bacitracin. A new antibiotic produced by a member of the subtilis group. *Science* 1945;102:376-77.
- Torres E.. Antibióticos de uso tópico. <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atufa/topico/topico.html>
- Suer di S. *Allergia Alla Bacitracina*: Available at: [http://www.lapelle.it/allergie/allergia\\_alla\\_bacitracina.htm](http://www.lapelle.it/allergie/allergia_alla_bacitracina.htm)
- Messeder O, Teles JM, Espingeira L, Agareno S, Farias A. Uso da polimixina B no tratamento da infecções por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes. <http://www.hportugues.com.br/medicos/artigos7DocArtigosmedicos.2003-11-04.5418>
- Koo DS, Zhen S. Assessment of topical therapy of the burn wound with silver sulfadiazine after its use 15 years in a burn unit. *Burns* 1989; 15:143-96
- Gomes DR, Maciera G Jr., Seria MC, y col. Moderno tratamiento tópico de las quemaduras y utilización de antibioticoterapia sistémica: *Rev Arg Quem* 2000;15(2)
- Abdalla S, Dadalti P. Silver sulfadiazine and cerium nitrate in venous ulcers. Two case reports. *An Bras. Dermatol* 2003; 78:227-33
- Bishop JB, Phillips LG, Mustoe TA, et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 1992;16:251-7.
- Landsdown ABG, Sampson B, Laupattarakasem P, et al. Silver aids healing in the sterile skin wound, experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol* 1997;137:728-35.
- Geronemus RG, Mertz PM, Esglsti WH. Wound healing – the effects of topical antimicrobial agents. *Arch Dermatol* 1979;115:1311-4.
- Kjolseth D, Frank JM, Barker JH et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelization and neovascularization. *Na Coll Surg* 1994;179:305-12.
- Melotte P, Hendrickx B, Melin P, et al. Efficacy of 1% silversulfadiazine cream in treating the bacteriological infection of leg ulcers. *Curr Ther Res* 1985;37:197-202.
- Degreef H, Michiels JL. Silversulfadiazine cream as a treatment for infected leg ulcers. *Curr Ther Res* 1984;36:1190-4.
- Herruzo R. Evaluation of the penetration strength, bactericidal efficacy and spectrum of action of several antimicrobial creams against isolated microorganisms in a burn center. *Burn* 1992;18:49-54.
- Sepsis posquemaduras. Sulfadiazina argéntica- Antibiótico tópico más común utilizado en quemaduras. <http://www.indexer.net/quemados>
- Hindryckx PH, Cuyper C, Hendrickx B, et al. The treatment of infected decubitus ulcers with 1% silver sulfadiazine cream. *Curr Ther Res* 1990; 48:535-9.
- Kucan JO, Robson MC, Hegggers JP, Ko F. Comparison of silversulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Ger Soc* 1981;29:232-5.
- Waserman D, Schlotterer M, Lebreton F, et al. Use of topically applied Silver Sulfadiazine plus cerium nitrate in major burns. *Burns* 1989;15:257-60.
- Degree H, Doods-Goosens A. Patch testing with silver sulfadiazine cream. *Contact Dermatitis* 1985;12:33-7.
- Goodman A, Goodman L, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1988: 1097-109
- Pérez-Velazco D, Cándida D, Carmona C. Estudio de la gentamicina crema 0.15 producida en Cuba. [http://www.bus.sld.cu/revistas/sint/vol\\_2\\_98/sint3298.htm](http://www.bus.sld.cu/revistas/sint/vol_2_98/sint3298.htm)
- Sulfato de gentamicina. <http://www.hsmq.cl/farmacia/farm031.htm>
- Martindale W. *The extra pharmacopoeia*. 2ª Edición. London: The Pharmaceutical Press 1989:236-45
- Neman M. *Vademécum de los antibióticos y agentes quimioterápicos y antiinfecciosos*. Bilbao: Editorial Española, 1978:1164.
- Principios básicos de antibioterapia. <http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema10/bioterapia3.htm> <http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema10/bioterapia3.htm>
- Guerrini S, Lualdi P, Biffignandi P. Treatment of venous leg ulcers with 5% amikacin gel: phase IV trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:35-8.
- Torres E. Cloranfenicol. <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/clora>
- Simpson N. Antibiotics in acne: time for a rethink. *Br J Dermatol* 2001; 144:225-7.
- Wolf JE. Jr. The role of topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis* 2004;73(1):19-28
- von Zuuren ET, Graber MA, Hollis A, et al. Intervenciones para la rosácea (Revisión Cochrane traducida. 5 Ag 2003) En: *La Biblioteca Cochrane Plus*,



- Nº2, 2005. Oxford. Update software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB003262-ES.htm>
57. Cano RMA, Rifamicinas. <http://www.conapeme.org.mx/manualantibiotico/rifamicinas.pdf>
58. Acikel C, Oncul O, Ulkur E, et al. Comparison of silver sulfadiazina 1 per cent; mupirocina 2 per cent, and fusidic acid 2 per cent for topical antibacterial effect in methicillin-resistant Staphylococci-infected full-skin-thickness rat burn wounds. *Ann Burns Fire Disast* 2002;15(3):116-9.
59. Darouiche R, Wright C, et al. Eradication of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1412-16.
60. Perras F, Del Carmen Guerrero M, Bouza E, et al. Comparative study of mupirocin and oral cotrimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage at methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:175-9.
61. Kauffman Ca, Terpenning MS, He X, et al. Attempts to eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med* 1993;94:371-8.
62. Maraha B, van Halteren J, Verzijl JM, et al. Decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus using oral vancomycin and topical mupirocin. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:671-5.
63. Hill RLR, Duckworth GJ, Casewell NW. Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother* 1998;94:371-8.
64. Duckworth G, Cookson B, Humphreys H, et al. Working party report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals. *J Hosp. Infect* 1998;39:253-90.
65. Beltrán C. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Formas de administración. *Rev Chil Infect* 2003;20:580-6.
66. Von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteriemia. *N Engl J Med* 2002;344:11-6.
67. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol* 1998;139:37-40.
68. Vickers CFH. Percutaneous absorption of sodium fusidato and fusidic acid. *Br J Dermatol* 1969;81:902-8.
69. García JA, Gutiérrez N, Muñoz JL. Ácido fusídico. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16:161-71.
70. Godtfredsen W, Roholt K, Tybring L. Fucidin A new orally active antibiotic. *Lancet* 1962;1:928-31.
71. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic-resistant Staphylococcus aureus in dermatology patients. *Br J Dermatol* 2003;148:1018-20.
72. Sansón DC. Clinical relevance of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:15-21.
73. Ravenscroft JC, Layton A, Bamham M. Observations on high levels of fusidic acid resistant Staphylococcus aureus in Arrogate, North Yorkshire, UK. *Exp Dermatol* 2000;25:327-30.
74. Ramsay CA, Savole HM, Gilbert M, et al. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7:515-22.
75. Nenoff P, Hausteil UF, Hittel N. Activity of nadifloxacin and seven other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria isolated from bacterial skin infections. *Chemoter* 2004; 50:196-201.
76. Yamakawa T, Mitsuyama J, Hagais K. In vitro and in vivo antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:455-65.