

## Antibioterapia tópica en Pediatría.

María José Martínez Chamorro. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Octubre de 2019. Antibioterapia tópica en Pediatría. Disponible en: [<https://aepap.org/grupos/grupo-de-PatologiaInfecciosa/contenido/documentos-del-gpi>]

## Introducción

La piel es una de las primeras líneas de defensa del cuerpo frente a las infecciones (**barrera cutánea**). La piel sana alberga distintos tipos de bacterias, el **microbioma cutáneo**, en el que predominan los gérmenes grampositivos. El microbioma cutáneo se divide en flora basal o residente y flora transitoria. La flora basal está compuesta por los gérmenes habituales de la piel o colonizadores: *Staphylococcus* spp. (en general *S. epidermidis*), *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp y en las glándulas pilosebáceas *Propionibacterium acnes*. Suelen ser inofensivos. La flora transitoria está integrada por *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* y en menor cantidad de bacilos gramnegativos (enterobacterias, *Acinetobacter* spp), en regiones como axilas, ingles y perineo. Algunos microorganismos de la flora transitoria pueden tener gran poder patógeno. Dependiendo de factores del huésped, ambientales o de las propias bacterias de la piel, éstas pueden ser protectoras o perjudiciales. Cualquier alteración en la integridad de la barrera cutánea, bien accidental (heridas traumáticas, picaduras de insecto, etc.) o intencionada (heridas quirúrgicas) puede ser una puerta de entrada para bacterias patógenas que den lugar a **infecciones de la piel y partes blandas** (IPPB). Algunas infecciones se originan a nivel de folículos pilosebáceos (foliculitis, forunculosis) (1). Las IPPB son de las infecciones más frecuentes, particularmente en niños (1).

En sentido amplio, los **antimicrobianos tópicos** cutáneos se dividen en antibióticos y antisépticos. Los antibióticos erradican los microorganismos. Los **antisépticos** (también llamados biocidas, junto con los desinfectantes) son sustancias químicas que aplicadas tópicamente sobre tejidos vivos disminuyen la carga de microorganismos residentes anulando su potencial infeccioso. Se utilizan para prevenir las infecciones en cualquier manipulación o exploración que pueda alterar la barrera protectora de la piel o las mucosas, en la profilaxis y tratamiento de heridas y quemaduras, en algunos tipos de infecciones (2) y para evitar infecciones secundarias a punciones, intervenciones quirúrgicas o procedimientos cruentos en general (3). En el personal sanitario se usan para la desinfección de la piel, con el fin de evitar la transmisión de bacterias patógenas mediante el contacto con el paciente (3). En la actualidad algunas guías recomiendan los antisépticos como tratamiento inicial del impétigo costroso localizado (peróxido de hidrógeno crema 1%) (2).

Los antisépticos son muy numerosos, siendo los más usados la clorhexidina, la povidona yodada y los alcoholes, sobre todo el de 70°. Los antibióticos de uso tópico tienen por lo general un objetivo y un mecanismo de acción principales, por el contrario, los

antisépticos tienen muchos focos de acción y un espectro más amplio frente a los microorganismos (4). Aunque no es un problema tan frecuente como el de las resistencias a los antibióticos, el uso indiscriminado de antisépticos y desinfectantes también puede dar lugar a la aparición de resistencias bacterianas. Debido a que su acción biocida se ejerce a través de varios mecanismos, las resistencias a los mismos son menos prevalentes que a los antibióticos, sobre todo a las elevadas concentraciones como las usadas en el ámbito sanitario (3,4).

Los **antibióticos tópicos** son de los antibióticos más usados, a pesar de que las evidencias apoyan su utilización solamente para un pequeño número de indicaciones. Sus indicaciones principales son el tratamiento de las infecciones cutáneas, oftálmicas y óticas superficiales. Los antibióticos tópicos son numerosos. Los más usados a nivel cutáneo son el ácido fusídico y la mupirocina. Otros son más antiguos (bacitracina, neomicina, polimixina b), con utilidad superada por otros más modernos y otros son novedosos, más caros y con un impacto menos conocido a medio-largo plazo en la aparición de resistencias (retapamulina, ozenoxacino). La clindamicina y la eritromicina se usan para el acné, aunque no se recomiendan en monoterapia. Las fluoroquinolonas (FQ) se usan, sobre todo, en infecciones óticas y oftálmicas.

Las recomendaciones precisas para el uso de algunos antibacterianos tópicos son limitadas debido las dificultades para realizar ensayos in vitro, para establecer puntos de corte de susceptibilidad y a la falta de ensayos clínicos de eficacia (5), aunque cada vez hay más ensayos clínicos y estudios de los medicamentos más recientes. Se deben elegir teniendo en cuenta la cobertura de los patógenos específicos, los efectos secundarios, las resistencias bacterianas locales y el coste. Como principio general, no se deben usar para tratamiento tópico los antibióticos de uso sistémico debido al rápido desarrollo de resistencias en este caso (5). El uso de antibioterapia tópica presenta ventajas como permitir alcanzar concentraciones elevadas en el lugar de la infección, evitando así la toxicidad asociada a su uso sistémico; fácil aplicación y mejor cumplimiento (por ej. niños); absorción escasa y en general son bien tolerados, aunque algunos antibióticos pueden producir irritación local o alergia (4).

El uso generalizado de los antibióticos tópicos habituales (particularmente la mupirocina y el ácido fusídico) ha dado lugar a un aumento en las resistencias bacterianas en algunos ámbitos, en particular en atención primaria, limitando su potencial eficacia. Así mismo, el uso extendido de los antibióticos puede facilitar la resistencia a otros antibióticos (multiresistencias) (6).

Hasta ahora, las guías de uso racional de los antibióticos se han focalizado en los antibióticos de uso sistémico. Sin embargo, las preocupaciones acerca de las resistencias a los antibióticos de uso tópico son cada vez mayores, por lo que su uso racional ya es tenido en cuenta en algunas guías (2) y es esencial para preservar su utilidad y prevenir futuras resistencias. En general, no se deben usar para la prevención (con algunas

excepciones, ver más adelante). Tampoco son siempre necesarios para el tratamiento de las IBPB superficiales, como en el caso del impétigo costroso limitado, que puede resolverse con medidas higiénicas o con antisépticos (2). También hay que recordar que el lavado con agua y jabón es una medida tan efectiva como la aplicación de antisépticos para la profilaxis de la infección en muchas lesiones superficiales.

En el presente documento se revisan el mecanismo de acción, el espectro y las indicaciones de los antibióticos de uso tópico disponibles en España en el momento actual y su uso pediátrico.

## ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

### Ácido fusídico

El ácido fusídico es un antibiótico esteroideo (sin actividad antiinflamatoria) derivado del hongo *Fusidium coccineum*. El derivado activo es el fusidato sódico. Su uso clínico comenzó en los años 60 para el tratamiento de infecciones estafilocócicas. Inhibe la síntesis proteica bacteriana y facilita la fagocitosis. Tiene un mecanismo de acción relativamente único que hace que en la actualidad no se conozcan resistencias cruzadas con otros antibióticos (4). Se puede administrar de forma oral (no se recomienda el tratamiento en monoterapia para ninguna indicación clínica por la rápida aparición de resistencias), intravenosa (no disponible en España) o tópica. De forma tópica está disponible para uso cutáneo en pomada y crema al 2 % (Fucidine® y Fucibet®, esta última asociada a corticoides) y en gel oftálmico al 1% (Fucithalmic®). El ácido fusídico presenta pocos efectos adversos, aunque se ha comunicado la dermatitis de contacto alérgica.

En general, el ácido fusídico tiene un espectro de acción estrecho en bacterias grampositivas, especialmente estafilococos, incluyendo *S. aureus* resistente a metilina (SARM) y estafilococo coagulasa negativo (ECoN), *Clostridium* spp, *Corynebacterium* spp y la mayoría de los anaerobios. Tiene cierta actividad en estreptococos. En general los gramnegativos son resistentes, salvo *Neisseria* spp, *Moraxella* spp, *Legionella pneumophila* y algunos gramnegativos anaerobios (*Bacteroides fragilis*) (3).

Las indicaciones clínicas son el tratamiento de las infecciones superficiales de la piel, como el impétigo localizado, con eficacia similar a la mupirocina y la retapamulina (7); infecciones oculares externas y la erradicación del estado de portador nasal de *S. aureus* cuando está indicada. Combinado con corticoesteroides tópicos es útil en el tratamiento de la dermatitis atópica con sobreinfección por estafilococos. La última guía NICE lo recomienda de primera elección para el tratamiento del impétigo (junto con los antisépticos tópicos) por su eficacia similar a la mupirocina y menos efectos secundarios (2).

Se ha descrito emergencia de resistencias bacterianas estafilocócicas asociadas al uso tópico del ácido fusídico, tanto a nivel tanto de paciente como poblacional. A nivel de paciente, existe una correlación entre la exposición reciente o prolongada a ácido fusídico tópico y presencia de *S. aureus* resistentes al mismo (8). A nivel poblacional, la frecuencia de resistencias es más alta en zonas de uso tópico elevado. En Nueva Zelanda se produjo un aumento significativo su uso extrahospitalario entre 1993 y 2012. De forma paralela, la prevalencia de las resistencias de ácido fusídico a *S. aureus* se incrementó del 17% en 1999 al 29% en 2013 (9). En países con uso escaso de ácido fusídico, como en Estados Unidos, donde no está comercializado por vía tópica, las tasas de resistencia a *S. aureus* son bajas (0,3%). En España, en muestras hospitalarias, las resistencias son 1,4 % a *S. aureus* y 25 % a ECoN, más bajas que en otros países de Europa (10), y en portadores nasales 0,9% a *S. aureus* (11). Datos recientes en niños menores de 14 años portadores nasales indican 2,2% de resistencias a *S. aureus* y 5,6% a SARM (12).

### Mupirocina

La mupirocina (ácido pseudomónico A) se obtiene de *Pseudomonas fluorescens*. Comenzó a usarse en los años 80. Actúa impidiendo la síntesis proteica bacteriana al inhibir a la enzima isoleucil RNAt sintetasa. Posee una estructura química diferente a la de cualquier otro antimicrobiano. Es bactericida a concentraciones altas, las que se alcanzan cuando se aplica localmente. Solo se usa por vía tópica, cutánea y nasal, en forma de pomada al 2%. Su actividad antibacteriana in vitro es mayor a pH ácido, lo cual constituye una ventaja debido al pH bajo de la piel. La absorción sistémica de la mupirocina es escasa. En caso de penetración sistémica (piel dañada o zonas muy vascularizadas como las mucosas) se elimina rápidamente del plasma metabolizándose a ácido mónico que se excreta principalmente por la orina. Es bien tolerada, presentando solo efectos secundarios locales ocasionales como prurito o erupción (en piel o mucosas no íntegras) y no es fototóxico. Debido a su particular modo de acción y su estructura química única, la mupirocina no muestra resistencia cruzada con ningún otro antibiótico (3-5).

El espectro de acción in vitro es amplio e incluye grampositivos: estafilococos, incluyendo SARM, la mayoría de los estreptococos y varios gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp y *Moraxella catarrhalis*. Es inactiva contra *P. aeruginosa* y enterobacterias y anaerobios. Tampoco es activa in vitro frente a la flora cutánea residente habitual. Las indicaciones son el tratamiento de las infecciones bacterianas superficiales de la piel (impétigo, foliculitis e infecciones secundarias a otras lesiones como dermatitis atópica, heridas, etc.) (2,13) y la erradicación de la portación nasal de *S. aureus* cuando está indicada (14,15). La mupirocina es más eficaz que otros tratamientos tópicos (neomicina, clortetraciclina, polimixina B-bacitracina-neomicina) y tan eficaz como el ácido fusídico y los antibióticos sistémicos en el tratamiento del impétigo (16,17). La descolonización del estado de portador nasal está indicado en brotes en comunidades (familias, instituciones,

etc.), pacientes hospitalizados, en pacientes con infecciones recidivantes (18) y en la profilaxis perioperatoria (desde el día previo a la intervención y durante 5 días consecutivos) de infecciones por herida quirúrgica en algunas cirugías, sobre todo cardíaca y ortopédica (19). La descolonización se realiza mediante la aplicación de mupirocina nasal dos veces al día y lavados corporales y del cuero cabelludo con gel de clorhexidina al 4% durante 5-10 días (18).

El uso excesivo de mupirocina ha dado lugar a resistencias en *S. aureus*, SARM y ECoN. En España en 2006 las resistencias a mupirocina en pacientes hospitalarios eran 9,5% frente a *S. aureus*; 39,7% frente a ECoN y 19,3% frente a SARM (20). La aparición de resistencias ha sido más frecuente cuando ha habido un uso no restringido (sin receta) en grandes poblaciones de pacientes. Es el caso de Nueva Zelanda, con venta libre de mupirocina de 1991 a 2000. Mientras las resistencias en 1999 fueron del 28%, en 2013 disminuyeron al 11% coincidiendo con una disminución en su uso debido a la dispensación exclusivamente con receta desde el año 2000 (9). En España la resistencia a mupirocina en niños < 14 años portadores nasales es 7% para *S. aureus* y 14% para SARM (12).

En estafilococos se pueden observar dos fenotipos de resistencia a la mupirocina: el de resistencia de bajo nivel (CMI entre 8 y 256 mg/L) y el de alto nivel (CMI  $\geq$ 512 mg/L). La resistencia de bajo nivel se debe a cambios en la enzima isoleucil tRNA sintetasa nativa. La resistencia de alto nivel en estafilococos se debe a una enzima isoleucil tRNA sintetasa nativa diferente codificada por un plásmido, portador del gen mupA (4).

### **Retapamulina**

La retapamulina es un antibiótico semisintético perteneciente a las pleuromutilinas, derivadas de un hongo, el *Clitophilus scyphoides*. Su mecanismo de acción es novedoso, inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50S en un lugar distinto de otros agentes y por lo tanto con baja probabilidad de resistencias cruzadas (21). Las pleuromutilinas se utilizan como antibióticos para uso veterinario desde hace 30 años. La retapamulina se aprobó para uso humano en adultos y niños mayores de 9 meses en 2007 en la forma de pomada al 1% con indicación para el impétigo y pequeñas heridas infectadas. Su eficacia se comprobó en varios ensayos clínicos administrándola por vía tópica 2 veces al día durante 5 días comparándola con placebo, ácido fusídico y cefalexina. Se observó que el fármaco era mejor que el placebo y no inferior que el ácido fusídico (22,23). Los dos patógenos más frecuentes en estos estudios fueron *S. aureus* y *S. pyogenes*, con tasas de respuesta similares en ambos microorganismos. En España se comercializó de 2008 a 2018 (autorización anulada por la Agencia Europea de Medicamentos). Se han descrito resistencias en *S. aureus* y *S. pyogenes* (24). Los estafilococos resistentes a retapamulina suelen ser SARM y resistentes también a otros antibióticos. Las resistencias a retapamulina pueden deberse a mutaciones genéticas, bombas de expulsión o resistencia adquirida.

## **Ozenoxacino**

El ozenoxacino es una nueva quinolona no fluorada de uso tópico exclusivo. Está disponible en crema al 1%. En España se comercializa desde 2018. Tiene un mecanismo de acción bactericida impidiendo la síntesis del ADN bacteriano al inhibir dos enzimas simultáneamente, la ADN girasa A y topoisomerasa IV. In vitro presenta una actividad bactericida rápida frente a estafilococos, incluyendo SARM, y estreptococos (25). En estudios preclínicos en vivo presentó una eficacia superior que mupirocina y retapamulina en infecciones cutáneas estafilocócicas (26). Ha demostrado eficacia y seguridad clínica para el tratamiento del impétigo en dos ensayos clínicos en fase 3 controlados comparando con placebo y una respuesta clínica similar a la obtenida con retapamulina frente a placebo en uno de ellos (27,28). Tiene un buen perfil de seguridad y tolerabilidad al no ser fluorado. No se ha demostrado condrotoxicidad, ni fototoxicidad, ni dermatitis de contacto. El ozenoxacino tiene una baja probabilidad de seleccionar bacterias resistentes comparado con otras quinolonas, lo que puede suponer una posible ventaja como tratamiento de las infecciones cutáneas provocadas por cepas con alta resistencia a quinolonas (29).

La indicación del ozenoxacino es el tratamiento del impétigo no ampolloso en pacientes a partir de los 6 meses de edad, con una pauta de dos aplicaciones diarias 5 días (30). Es una opción terapéutica en casos de SARM, sospechado o confirmado, o fracaso del tratamiento previo con los agentes habituales. No se ha determinado la seguridad y eficacia del ozenoxacino, y por lo tanto no se recomienda su uso, en casos de impétigo ampolloso ni en lesiones mayores de 100 cm<sup>2</sup> o del 2% de superficie corporal en niños menores de 12 años. Debe evitarse la ingestión, sobre todo en niños que tengan lesiones alrededor de la boca. No se ha estudiado el efecto de la aplicación simultánea de ozenoxacino y otros medicamentos tópicos en la misma zona de piel, por lo que no se recomienda.

Es esencial su uso selectivo para preservar su utilidad y evitar las posibles resistencias bacterianas al igual que ha ocurrido con otros antibióticos (25).

## **Eritromicina**

La eritromicina es un antibiótico macrólido con espectro amplio frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Inhibe la síntesis proteica dependiente del ARN al unirse irreversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, en el mismo punto de unión que otros macrólidos, las lincosamidas (clindamicina) y el cloranfenicol, por lo que pueden competir entre sí por su unión y dar lugar a resistencias cruzadas (3).

Está disponible en soluciones tópicas, geles y toallitas al 2% y al 4% para el tratamiento del acné vulgar y en pomada oftálmica al 0,5% para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y la prevención de la oftalmía neonatal.

La eritromicina ha sido el antibiótico más usado en el tratamiento del acné y por ello es el más asociado a la aparición de resistencias del *P. acnes* (31) (aunque también están aumentando al resto de los antimicrobianos tópicos). Estas resistencias en la actualidad han dado lugar a una disminución de la eficacia y fracaso del tratamiento de la eritromicina y otros antibióticos tópicos en el acné. Las resistencias a la eritromicina hasta el momento son menores con el uso de preparaciones al 4% en lugar del 2% (32). Las formulaciones comerciales combinadas de eritromicina con peróxido de benzoilo (POB) (no comercializada en España), zinc (Zineryt®) y retinoides (no comercializada en España) aumentan la tolerancia y la eficacia (mayor rapidez de acción) y disminuyen el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. Las recomendaciones del Consenso español para el Tratamiento Tópico del Acné de la eritromicina tópica es, con una recomendación baja, para el acné pápulo-pustuloso leve o moderado asociada a isotretinoína o tretinoína en combinación fija (33). La resistencia del *P. acnes* a la eritromicina en España en 2003 era alrededor del 90% (34). En el acné debe evitarse la utilización de antibióticos en monoterapia.

### Clindamicina

La clindamicina es una lincosamida que inhibe la síntesis proteica por unión irreversible a la subunidad 50S ribosomal, con un mecanismo de acción similar a los macrólidos. Es activa frente a grampositivos como estafilococos, neumococos, *S. pyogenes* y *S. viridans*, con una potencia similar a la de la eritromicina cuando las cepas son sensibles a ambas. Generalmente es inactiva frente a gramnegativos aerobios. Es muy activa frente a la mayoría de las bacterias anaerobias, particularmente *B. fragilis*, aunque las resistencias en la actualidad son elevadas (3).

Para uso tópico está disponible como solución, gel o emulsión 1%. Su indicación principal es el acné. Al igual que la eritromicina y los antibióticos en general, no se recomienda su uso en monoterapia porque induce la aparición de resistencias bacterianas. Es más eficaz y mejora el cumplimiento asociada a POB o retinoides. En España la clindamicina está disponible en combinación fija asociada tretinoína al 0,025% (Treclinac®) y a POB al 3% y 5% (Duac®). Esta última asociación recomendada por el Consenso español de Tratamiento tópico del acné con una recomendación alta para el acné pápulo-pustuloso leve o moderado. Puede producir irritación local. Se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa asociada al uso de clindamicina tópica, aunque no es frecuente (35). La resistencia del *P. acnes* a la clindamicina en España en 2003 era superior al 90% y combinada a la clindamicina y la eritromicina 91% (34).

### Nadifloxacino

El nadifloxacino (Nadixa®) es una fluoroquinolona sintética de 4ª generación. Es bactericida por inhibición de la enzima bacteriana ADN girasa y topoisomerasa IV. Su uso es exclusivamente tópico y está disponible en crema al 1%. Presenta un amplio espectro de actividad antibacteriana frente a grampositivos y gramnegativos aerobios y

anaerobios, incluyendo *Propionibacterium acnes*, *S. epidermidis* y SARM. Su indicación es el tratamiento tópico del acné pápulo-pustuloso leve o moderado en mayores de 14 años. Como otros tratamientos tópicos para el acné puede producir irritación cutánea y fotosensibilidad (36) y como otros antibióticos se recomienda evitar la monoterapia.

### **Peroxido de benzoilo**

Gracias a su naturaleza lipofílica el POB penetra bien en el estrato corneo y en la unidad pilosebácea donde reside *P. acnes*. Tiene actividad bacteriostática generando radicales libres que oxidan proteínas en la pared celular en *P. acnes* y tiene cierta actividad comedolítica y antiinflamatoria (33). El POB es uno de los fármacos más seguros, baratos y efectivos en el tratamiento del acné.

El POB ayuda a limitar el desarrollo de resistencias bacterianas y proporciona una eficacia aumentada en combinación con retinoides. Hasta la fecha, no se han publicado resistencias bacterianas al POB. Puede utilizarse para el tratamiento del acné en cualquiera de sus formas y grados, en el acné comedoniano y en el acné papulopustuloso leve o moderado como monoterapia y en formas más graves asociado a otros tratamientos tópicos y sistémicos. Para el acné comedoniano leve se recomienda como alternativa a los retinoides tópicos, que serían la primera elección. Para el tratamiento del acné pápulo-pustuloso leve-moderado puede usarse solo, pero la recomendación es usarlo en combinación con antibióticos o con retinoides tópicos. Para el tratamiento del acné pápulo-pustuloso intenso se recomienda usarlo asociado a retinoides tópicos más antibióticos orales. En el acné nódulo-quístico (se trata con isotretinoína oral) no se recomienda el uso de POB por la posibilidad de irritación cutánea, pero sí puede usarse como terapia de mantenimiento tras finalizar este tratamiento (33).

El POB puede producir irritación cutánea y blanquear pelo y ropa. Es fotosensibilizante, por lo que se debe recomendar el uso de fotoprotección. Normalmente produce sequedad, eritema y descamación al inicio del tratamiento. Estas molestias pueden aliviarse comenzando con dosis bajas (2.5%) y combinándolo con emolientes. El POB está disponible en una variedad de formulaciones y concentraciones entre 2.5% y 10% (en gel jabonoso y suspensión limpiadora al 5%, gel en concentraciones del 2.5 al 10%, crema al 4 y 10% y loción al 10%). En España está disponible al 3% y 5% asociado a clindamicina al 1% (Duac®) y al 2,5% asociado a adapaleno al 0,1% (Epiduo®, Tactuoben®) y al 0,3% (Epiduo forte®).

En general las altas concentraciones no aumentan la efectividad, aunque son más irritantes. Se aplica una o dos veces al día, según tolerancia.

### **Tetraciclinas**

Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas frente a una amplia gama de bacterias gramnegativas y grampositivas aerobias y anaerobias. La pomada de

clorhidrato de tetraciclina al 3% (clortetraciclina o aureomicina) y la oxitetraciclina o terramicina al 3% se pueden usar para infecciones cutáneas superficiales. Las tetraciclinas tópicas se han usado para el acné, pero son menos eficaces que otras opciones de tratamiento tópico por lo que están casi en desuso. La clortetraciclina al 0,5% y la oxitetraciclina al 0,5% (Terracortril®) se usan para infecciones óticas u oftálmicas superficiales y de algunas mucosas (balanitis). Los efectos secundarios consisten en escozor, ardor y un olor desagradable. En general su utilidad como antibióticos tópicos en la actualidad es superada por otros antibióticos (3,33).

### **Polimixina B**

Las polimixinas son un grupo de antibióticos aislados de *Bacillus polymyxa*, un microorganismo del suelo. Solo tienen uso clínico la polimixina B y la polimixina E (colistina). Interactúan con los fosfolípidos de la membrana celular bacteriana, aumentando su permeabilidad y destruyéndola. Es inactiva frente a microorganismos con pared celular, que impide el acceso del fármaco a la membrana celular. El espectro de actividad de la polimixina B se limita casi exclusivamente a algunos gramnegativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *H. influenzae*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*). *Pseudomonas* spp no es sensible in vivo. La absorción sistémica es escasa y las reacciones secundarias son escasas, incluso aplicada sobre heridas abiertas, aunque puede haber sensibilización por contacto (3-5). En caso de sensibilización, debe ser tenida en cuenta al administrar algunas vacunas que la contengan como componente.

La polimixina B no se suele usar de forma aislada sino en preparaciones tópicas asociada a otros antibióticos, como neomicina y a la bacitracina (pomada triantibiótica) de uso cutáneo, u otros de uso ótico y oftálmico, para ampliar el espectro antimicrobiano. Al no poseer actividad frente a grampositivos, los patógenos habituales de las infecciones de piel y partes blandas, su utilidad es ampliamente superada por otros antibióticos con cobertura frente a los mismos. No hay resistencia cruzada con otros antimicrobianos y el desarrollo de resistencia durante el tratamiento es poco habitual.

### **Bacitracina**

La bacitracina es un antibiótico polipeptídico cíclico producido por *Bacillus subtilis*. Impide la formación de la pared bacteriana. Actúa principalmente contra microorganismos grampositivos: *S. aureus* y *S. pyogenes* (otros estreptococos beta hemolíticos son menos sensibles o resistentes), corinebacterias y clostridios. Los gramnegativos suelen ser resistentes (*Neisseria* spp y *H. influenzae* suelen ser susceptibles). Por vía sistémica produce toxicidad (nefrotoxicidad y tromboflebitis) por lo que solo se usa por vía tópica. Aunque se puede administrar aislada, lo más frecuente es en combinación con otros antibióticos tópicos como polimixina B y/o neomicina.

La bacitracina se ha empleado durante años para el tratamiento de infecciones cutáneas leves, oftálmicas y óticas, aunque su eficacia no se ha demostrado. Es menos eficaz para

el impétigo que otros antibióticos y no es eficaz para para la erradicación de la colonización nasal por *S. aureus*. Hay pocos estudios sobre resistencias a bacitracina aunque se piensa que son bajas (3).

Produce con frecuencia dermatitis de contacto (sobre todo en piel dañada), e incluso anafilaxia, sobre todo en lesiones abiertas, con rápido acceso a la circulación sistémica, y exposiciones múltiples previas al fármaco. La utilidad actual de la bacitracina ha sido ampliamente superada por otros antibióticos tópicos más seguros (4).

### Neomicina

La neomicina y la framisetina (neomicina B) son antibióticos aminoglucósidos aislados de cultivos de *Streptomyces fradiae*. Inhiben la síntesis proteica por unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano; también puede inhibir la ADN polimerasa bacteriana. Son activas frente a estafilococos y la mayoría de gramnegativos aerobios (*Pseudomonas aeruginosa* es resistente). Es poco eficaz frente a estreptococos. Debido a su relativa toxicidad por vía sistémica, generalmente se usa solo por vía tópica, bien sola o en combinación con polimixina B y/o bacitracina (pomada triantibiótica). También es frecuente su combinación con corticoides. Se ha usado para el tratamiento de infecciones cutáneas localizadas debidas a estafilococos o bacilos gramnegativos. Sin embargo, existen pocos ensayos clínicos bien controlados que documenten su eficacia y la inocuidad de la neomicina tópica. Es menos efectiva que otros antibióticos tópicos como el ácido fusídico o la mupirocina para el tratamiento de infecciones cutáneas comunes como el impétigo (3-5). Se han encontrado resistencias a la neomicina tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas y puede estar causada por alteraciones cromosómicas o por plásmidos.

Una de las mayores preocupaciones acerca de la neomicina es la elevada prevalencia de dermatitis de contacto, estimada del 1% al 6%, aunque puede ser mayor en casos de barrera cutánea alterada. Esta sensibilización debe ser tenida en cuenta a la hora de administrar determinadas vacunas. En caso de uso ótico puede producir ototoxicidad, incluso severa, si hay perforación timpánica. En la actualidad no se recomienda su uso para el tratamiento del impétigo.

### Gentamicina

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido aislado de *Micromonospora purpurea*. Tiene un amplio espectro abarcando a cocos grampositivos y bacterias gramnegativos aerobios, similar al de neomicina pero ampliado a estreptococos y *P. aeruginosa*. Presenta una elevada absorción sistémica con posible neuro y ototoxicidad. No provoca con tanta frecuencia dermatitis alérgica de contacto. En caso de presentarse, esta sensibilización debe ser tenida en cuenta a la hora de administrar determinadas vacunas. Para uso cutáneo, en España solo está disponible asociada a corticoides (Celestoderm<sup>®</sup>, Diprogenta<sup>®</sup>). Se usa desde hace años para infecciones superficiales mixtas con

bacterias gramnegativas con componente inflamatorio, como la sobreinfección en la dermatitis atópica. También está disponible en colirio/gotas óticas al 0,5% asociada a dexametasona para infecciones oftálmicas y óticas en las que esté indicado el tratamiento antibiótico (3-5). Pueden desarrollarse resistencias durante el tratamiento, con posible resistencia cruzada a la sulfadiazina argéntica.

## ANTIBIOTERAPIA TÓPICA CUTÁNEA

Las indicaciones principales de los antisépticos son:

- Evitar la infección de quemaduras
- Evitar infecciones postoperatorias y en otros procedimientos cruentos en los que pueda haber solución de continuidad de piel o mucosas (punciones, catéteres, etc).
- Tratamiento del impétigo costroso localizado

Las principales indicaciones de los antibióticos de uso tópico son:

- Tratamiento infecciones superficiales de la piel o de partes blandas (impétigo)
- Erradicar el estado de portador de *Staphylococcus aureus*
- Tratamiento del acné

Los motivos más frecuentes de uso de antibioterapia cutánea tópica en niños y adolescentes son el impétigo y el acné.

Figura 1. Esquema de las capas de la piel y los tejidos blandos, localización de las infecciones y patógenos causantes.

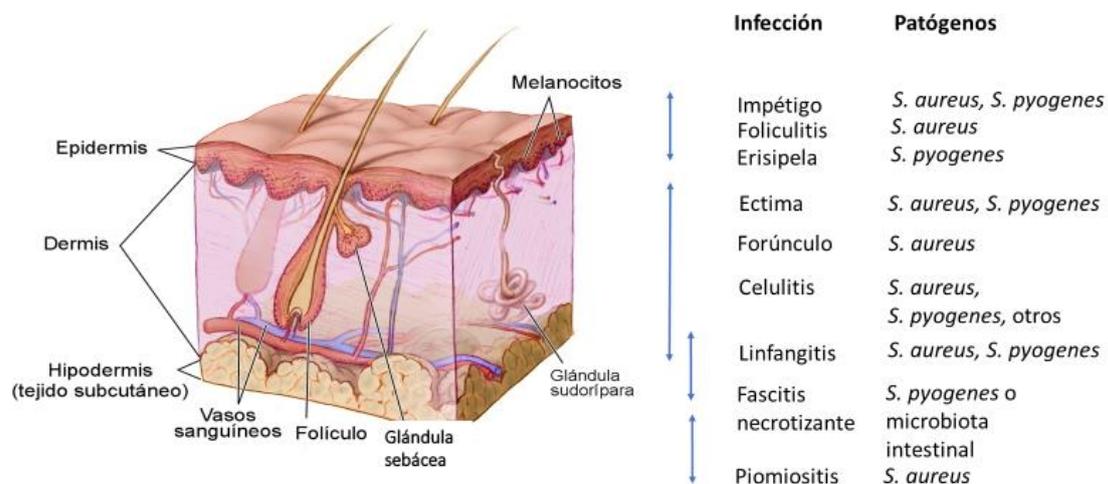


Imagen modificada de WIKIMEDIA COMMONS. Archivo bajo licencia de [Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

## Infecciones bacterianas de piel y partes blandas

Las IBPPB son algunas de las infecciones más frecuentes y de los motivos de mayor uso de antibioterapia tópica. La antibioterapia tópica en la piel es eficaz sobre todo en infecciones superficiales, localizadas en la epidermis y la dermis papilar. En zonas más profundas (dermis inferior y el tejido subcutáneo) las concentraciones son menores y la eficacia menor, sobre todo en piel intacta (3). En piodermitis más profundas, con afectación de la dermis inferior y el tejido subcutáneo, como la erisipela, la celulitis o algunos forúnculos las concentraciones alcanzadas de antibiótico tópico y la eficacia son menores, sobre todo en piel intacta, por lo que es necesario el tratamiento sistémico. Los antibióticos tópicos de uso cutáneo se deben usar el menor tiempo posible, ya que el uso prolongado está asociado a la aparición de resistencias.

El **impétigo** es una infección superficial de la piel (epidermis) causada por *S. pyogenes*, *S. aureus* o ambos. Es la piodermitis más frecuente, sobre todo en niños. Puede ser primario o, con frecuencia, secundario a otras lesiones de la piel como dermatitis atópica, heridas o picaduras. Existen dos tipos, costroso o ampolloso. El impétigo ampolloso suele deberse a *S. aureus*. Muchas veces es autolimitado, cura sin tratamiento. El tratamiento antimicrobiano sirve para acelerar la curación y evitar la diseminación de la infección a otras zonas de la piel del propio paciente y a otras personas. Se requiere antibioterapia sistémica que cubra a *S. pyogenes* y *S. aureus* en caso de impétigo bulloso (el antibiótico tópico no llega bien a la zona infectada a través de las bullas), fiebre o aspecto de enfermedad (por la posibilidad de bacteriemia o manifestaciones mediadas por toxinas), lesiones múltiples o profundas, en localizaciones de la cara como boca o párpados, en caso de necesidad de limitar diseminación de la infección a otras personas (en caso de brotes familiares o escolares) o de fracaso con el tratamiento tópico (2,5,18).

Las evidencias de calidad sobre el tratamiento más efectivo del impétigo son escasas. La última revisión Cochrane sobre tratamiento del impétigo, de 2012, evaluando 68 ensayos controlados aleatorizados que incluía 26 con tratamiento oral y 24 con tratamiento tópico concluyen que el tratamiento tópico es más efectivo que el placebo y preferible al tratamiento oral para el impétigo con lesiones escasas, reservándose el tratamiento sistémico para lesiones más generalizadas, graves o cuando el tratamiento tópico no sea posible (37).

Los antibióticos tópicos de primera elección para el tratamiento del impétigo son el ácido fusídico y la mupirocina (37). Algunas guías indican en primer lugar al ácido fusídico por presentar menores efectos secundarios (2). En la actualidad han aumentado las resistencias ambos en algunas zonas geográficas en relación con su uso extendido. También es útil el ozenoxacino, más reciente.

Las infecciones del folículo piloso comprenden la **foliculitis**, los **forúnculos** y el **ántrax**. El agente más frecuente es el *S. aureus*, seguido de gramnegativos. Las foliculitis leves se pueden resolver con medidas de higiene o antisépticos. El tratamiento antibiótico, si es necesario, es inicialmente tópico con ácido fusídico o mupirocina. Para los forúnculos y el ántrax se recomienda aplicar calor local y valorar la realización de incisión y drenaje. En las formas recurrentes, extensas o que no respondan al tratamiento tópico se asociará oral (cefadroxilo, cloxacilina, amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroxima).

Otros motivos de uso de antibioterapia tópica son la **dermatitis perianal infecciosa**, el **eritrasma** y la **queratolisis punteada**. En la dermatitis perianal infecciosa (agente causante más frecuente *S. pyogenes*) el tratamiento recomendado es antibiótico oral. Se puede asociar el tratamiento tópico para acelerar la resolución y en caso de recurrencias. El eritrasma afecta pliegues y la queratolisis punteada a las plantas de los pies. Ambas están originadas principalmente por *Corynebacterium minutissimum* y están relacionadas con la humedad (hipersudoración). El tratamiento de elección es la aplicación tópica de clindamicina o eritromicina. También pueden ser útiles el ácido fusídico, la mupirocina y los imidazoles. Si el eritrasma es extenso precisa tratamiento antibiótico oral (eritromicina o claritromicina) (1,6).

## Acné

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de gran prevalencia, sobre todo en adolescentes. Hay afectación de la unidad pilosebácea, con obstrucción al flujo del sebo que da lugar a la lesión principal, el comedón. Sobre él ocurren fenómenos inflamatorios que ocasionan pápulas, pústulas y nódulos que en su evolución dejan cicatrices. La fisiopatología del acné es multifactorial, existiendo cuatro procesos fundamentales: aumento y alteración de la producción sebácea bajo control andrógeno; alteración del proceso de queratinización, que origina comedones; colonización folicular por *Propionibacterium acnes* y liberación de mediadores inflamatorios en la piel (33,38).

Las guías actuales para el tratamiento del acné no recomiendan la monoterapia con antibióticos tópicos y favorecen su uso en combinación de otros agentes, el peróxido de benzoilo o los retinoides (33).

Las combinaciones de tratamientos tópicos con mecanismos de acción diferentes funcionan mejor que los agentes por separado. La asociación de peróxido de benzoilo a retinoides tópicos y a antibióticos, en especial a clindamicina, reduce de forma significativa la aparición de resistencias e incluso es eficaz en caso de resistencias ya establecidas. Las formulaciones en combinación fija además son más eficaces que la monoterapia, proporcionan resultados más rápidos y mejoran la adherencia al tratamiento. Están indicadas en el acné no inflamatorio y en el acné inflamatorio leve o moderado (33). El tratamiento simultáneo con diferentes antibióticos, oral y tópico, debe

evitarse. Los antibióticos tópicos no deben usarse como mantenimiento porque existen otras alternativas preventivas con eficacia similar, como el POB.

Las excelentes propiedades bactericidas del POB sumadas a los efectos comedolíticos y antiinflamatorios de los retinoides tópicos permiten en la actualidad disminuir el uso de antibióticos tópicos en el acné (39).

### **Profilaxis de la infección de las quemaduras**

La prevención de la infección en los pacientes quemados es a veces difícil debido a que las quemaduras favorecen el sobrecrecimiento bacteriano y a que la barrera epidérmica suele ser defectuosa, con frecuencia durante periodos prolongados. Si el paciente se halla en el hospital los microorganismos pueden ser multirresistentes a los antibióticos.

En los pacientes con heridas profundas y extensas se produce una densa colonización bacteriana en un plazo de 24 horas, en especial por cocos grampositivos. A los 3-7 días aparecen bacilos aerobios gramnegativos (3,40). Si esta colonización bacteriana inicial no se trata puede ocurrir una diseminación más profunda y finalmente sepsis. La sepsis postquemaduras ha sido una importante causa de mortalidad en pacientes quemados antes del desarrollo de la quimioterapia tópica eficaz. Por este motivo se recomienda iniciar el tratamiento antibacteriano (antiséptico) tópico lo antes posible. El tratamiento antimicrobiano sistémico no llega bien a las áreas más profundas y de mayor isquemia de la herida (3,41).

El antimicrobiano específico elegido para el tratamiento tópico debería tener un amplio espectro de actividad in vitro contra cocos grampositivos (estafilococos, estreptococos y enterococos) y contra la flora aerobia gramnegativa (incluida *Pseudomonas aeruginosa*). El producto ideal debería penetrar en la escara, ser de baja toxicidad en caso de absorberse y permanecer activo en suero y restos necróticos. Sin embargo, ningún agente es el ideal, cada uno posee su propio espectro, ventajas y desventajas. Cuando los recuentos bacterianos cuantitativos en el cultivo son bajos (menores de 100/g de tejido) se pueden usar antisépticos. Cuando son elevados (mayores de 100/g de tejido) es recomendable la selección de un antibiótico tópico dirigida por cultivo (41).

Los antimicrobianos tópicos más usados en las quemaduras se pueden clasificar en 5 tipos, cada uno con diferente espectro, duración de acción, penetración y toxicidades. Estos 5 tipos son: jabones, povidona yodada, ácido acético (a concentraciones 0,5%, 2%, 3%), metales pesados (sulfadiazina argéntica) y antibióticos: acetato de mafenida, nitrofurazona, gentamicina y mupirocina (40).

El antimicrobiano tópico más usado ha sido la sulfadiazina argéntica en crema al 1% por su amplio espectro antibacteriano y efectos secundarios relativamente leves. Tiene efecto antimicrobiano por varios mecanismos, interactuando con las paredes y las

membranas celulares bacterianas. La nitrofurazona al 2% (Furacín®), disponible en pomada o solución ha demostrado efectividad en el tratamiento del SARM (40).

### **Prevención de la infección en heridas postquirúrgicas**

Para la prevención de la infección de las heridas postquirúrgicas se recomienda la desinfección previa con clorhexidina o alcohol o baños de clorhexidina (3). En la actualidad no hay evidencias de calidad disponibles para el uso rutinario de antibióticos tópicos en el tratamiento de heridas quirúrgicas con curación tanto por primera como por segunda intención (4).

Hay evidencia disponible que sugiere que la descolonización nasal y cutánea profiláctica es una estrategia preventiva eficaz para prevenir las de IPPB estafilocócicas postquirúrgicas tanto por *S. aureus* como en SARM tras algunas cirugías sobre todo ortopédica, y cardíaca (19), así como en portadores de SARM o pacientes con inmunodepresión grave (3).

### **Prevención de la infección en heridas traumáticas leves**

En el caso de heridas leves, no está demostrado que el uso de antibióticos tópicos prevenga la infección o mejore su curación (4). Se debe mantener una buena higiene y se pueden usar antisépticos.

## **ANTIBIOTERAPIA TÓPICA OFTÁLMICA**

La conjuntiva carece de flora basal. El saco conjuntival puede contener cierta cantidad de microorganismos, procedentes de la piel circundante o del contacto mano-ojo: *Staphylococcus* spp, *Corynebacterium* spp, *Streptococcus* α hemolíticos y *Bacillus* spp. El uso de lentes de contacto se asocia a la colonización por *Serratia* spp y *Pseudomonas* spp. La secreción lacrimal efectúa un continuo barrido de las partículas que se depositan en la conjuntiva. Esta secreción es rica en lisozima, que destruye bacterias, en especial grampositivas. El parpadeo, las pestañas y las cejas contribuyen a evitar la entrada de partículas en el saco conjuntival.

Los antibióticos tópicos oftálmicos se usan como tratamiento en algunas infecciones y como profilaxis en algunos procesos. Como tratamiento se usan sobre todo en la conjuntivitis bacteriana aguda (CBA) y también en las blefaritis y queratitis bacterianas. Como profilaxis se utilizan para la prevención de la *oftalmia neonatorum* y de infecciones de heridas quirúrgicas y traumáticas oculares.

### **Antibióticos tópicos oftálmicos para tratamiento**

#### **Conjuntivitis bacteriana aguda**

La CBA es frecuente, sobre todo en niños, aunque la conjuntivitis aguda infecciosa más frecuente probablemente sea la vírica (adenovirus). La CBA se diagnostica clínicamente por ojo rojo y secreción espesa que aumenta a lo largo del día, afectando a los márgenes

y ángulos palpebrales, sin evidencia de otras lesiones oculares. El "ojo pegado" matutino no sirve para el diagnóstico diferencial de la conjuntivitis bacteriana, ya que se da en otros tipos de conjuntivitis (vídica, alérgica o irritativa) (42). Los agentes causales más frecuentes de la CBA en niños son *H. influenzae* no tipable, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y algo menos frecuente *S. aureus* (más en adultos). No suele ser necesario hacer cultivos salvo en el caso de conjuntivitis hiperaguda (*ophthalmia neonatorum*), para descartar *Neisseria gonorrhoeae*. La CBA suele ser autolimitada, con curación clínica a los 7 días de casi todos los casos, tratados y no tratados con antibiótico tópico (42). El tratamiento con antibióticos tópicos acelera la tasa de resolución clínica y microbiológica y evita la diseminación. Es importante tratar solo los casos en los que se haya diagnosticado conjuntivitis bacteriana para reducir las resistencias bacterianas, además de los efectos secundarios y el coste asociados al uso de antibióticos (5).

En España hay diversos antibióticos tópicos comercializados, en solución y pomadas o ungüentos, bien solos: macrólidos (eritromicina, azitromicina), aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina), FQ (norfloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, moxifloxacino), ácido fusídico, bacitracina, cloranfenicol y tetraciclinas; o combinados (neomicina, polimixina B, gramicidina). No está claro cuál es el antibiótico de elección. Hay quien sugiere eritromicina pomada o colirio de trimetoprim-polimixina (no comercializado en España) por ser bien tolerados y no caros. Las FQ son las más adecuadas en caso de uso de lentes de contacto (infecciones por *Pseudomonas* frecuentes). Los aminoglucósidos pueden causar queratoconjuntivitis irritativa si se usan prolongadamente. Los aminoglucósidos y FQ tópicos han mostrado una eficacia similar (84%–90%) en el tratamiento de la CBA (43).

En general no se recomienda el uso asociado de corticoides en el tratamiento de la conjuntivitis aguda. Los corticoides no suponen un beneficio adicional y pueden producir lesiones corneales si se usan inadecuadamente en infecciones víricas (herpes) o fúngicas o producir catarata o glaucoma. Su uso debe ser bajo control por oftalmólogo. (42)

Puede ser preferible la pomada a las gotas en lactantes (rápido aclaramiento de las gotas con el llanto), si hay mal cumplimiento y si hay dificultades para la administración de medicación ocular. En niños más mayores puede haber rechazo de la pomada debido a la visión borrosa en los minutos siguientes (5).

En el caso de otitis media concomitante con conjuntivitis, como es frecuente en el caso de *H. influenzae* no tipable, el tratamiento debe ser la administración del antibiótico adecuado por vía oral (amoxicilina/ácido clavulánico), no siendo necesario el tratamiento concomitante tópico. Igualmente, la conjuntivitis neonatal se debe tratar por vía sistémica, cefalosporina de tercera generación i.m o i.v. en dosis única si *N. gonorrhoeae* y oral con azitromicina o eritromicina (mayor riesgo de estenosis hipertrófica de píloro) si *Chlamydia trachomatis*. La vía tópica es inefectiva en ambos casos (43,44). En la

conjuntivitis neonatal bacteriana no gonocócica y no por *Chlamydia* el tratamiento indicado hasta recibir los cultivos es eritromicina o azitromicina tópicas (5, 43,44).

### **Blefaritis bacteriana y orzuelos**

La blefaritis suele estar causada por *S. aureus* y el tratamiento consiste en el tratamiento tópico con un antibiótico con actividad antiestafilocócica en pomada/ungüento (eritromicina, tobramicina) (5).

Los orzuelos se suelen resolver espontáneamente en unos días por lo que no se requiere un tratamiento específico. Puede ser útil la aplicación de compresas calientes y el masaje suave posterior para facilitar el drenaje.

### **Úlceras corneales bacterianas**

Las úlceras corneales bacterianas suelen ser secundarias a heridas por abrasiones, arañazos o cuerpos extraños. Los gérmenes causales suelen ser *S. aureus*, ECoN, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y bacilos gramnegativos, sobre todo *P. aeruginosa*. Son esenciales un diagnóstico y tratamiento precoces para prevenir las cicatrices corneales. Se debe realizar tinción gram/cultivo para determinar el agente causal y elegir el antibiótico y para distinguir la queratitis bacteriana de la herpética o fúngica. El tratamiento consiste en la administración frecuente de antibiótico tópico. La antibioterapia sistémica tiene poco efecto en el tratamiento de las úlceras bacterianas corneales porque se alcanzan menores concentraciones en la córnea que por administración tópica (5).

### **Antibióticos tópicos oftálmicos usados para profilaxis**

Los antibióticos tópicos se usan como profilaxis en la prevención de la conjuntivitis neonatal, en las infecciones perioperatorias y en traumatismos oftálmicos como abrasiones corneales, cuerpos extraños o heridas del globo ocular. No es necesario el tratamiento antibiótico en las conjuntivitis víricas.

### **Profilaxis de la conjuntivitis neonatal**

La oftalmía o conjuntivitis neonatal es una conjuntivitis aguda mucopurulenta que aparece en las primeras 4 semanas de vida. La incidencia varía entre el 1,6 y el 12% según estudios y zonas geográficas (44,45).

Los agentes causales más frecuentes son la *Chlamydia trachomatis* y con menos frecuencia en la actualidad *N. gonorrhoeae*, ambos de transmisión perinatal. Otros agentes causales pueden ser otras bacterias (*Haemophilus spp*, *S. pneumoniae*, etc.), virus (adenovirus, herpes simple), o sustancias químicas (secundarias a profilaxis con nitrato de plata, eritromicina o tetraciclina).

La conjuntivitis hiperaguda, producida por *N. gonorrhoeae*, es de instauración rápida, entre 2 y cinco días después del nacimiento, con secreción purulenta muy profusa e importante inflamación conjuntival y palpebral. Si no se trata precozmente puede dar lugar a pérdida visual. Para la profilaxis se han usado diversos agentes, en la actualidad el más frecuente la eritromicina al 0,5% en pomada, seguido de la tetraciclina 1%, en dosis única, dentro de las 2 primeras horas tras el nacimiento.

Los agentes tópicos usados para la profilaxis de la conjuntivitis gonocócica no son efectivos para la profilaxis de la conjuntivitis por *Chlamydia*. En algunos países como Reino Unido, Francia, los países escandinavos y Canadá ya no se realiza la profilaxis universal de la conjuntivitis neonatal debido a preocupación acerca de su seguridad y eficacia. En 2015, la Sociedad Canadiense de Pediatría recomendó suspender la profilaxis tópica universal y favorecer el screening materno de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* (46).

## ANTIBIOTERAPIA TÓPICA ÓTICA

La flora del conducto auditivo externo es similar a la de la piel. El oído medio es estéril. La antibioterapia tópica ótica está indicada para el tratamiento de la otitis externa, de la otorrea aguda a través de tubos transtimpánicos y de la otitis media crónica supurativa. No está indicada en la otorrea de la otitis media aguda (OMA). No hay evidencia clara de la eficacia de la profilaxis antibiótica tópica en la prevención de la otorrea tras la colocación de tubos transtimpánicos ni de infecciones postquirúrgicas (5).

### Otitis externa

La otitis externa suele ser de causa bacteriana, siendo las bacterias más habituales *P. aeruginosa*, *S. aureus* y bacterias anaerobias, seguidas por hongos y micobacterias. Los casos leves se resuelven espontáneamente o con agentes acidificantes como el ácido acético (no comercializado en nuestro país, dispensable como fórmula magistral). La antibioterapia tópica es muy efectiva, incluso en casos graves, porque se consiguen elevadas concentraciones de medicación en los tejidos infectados con pocos efectos secundarios (47).

Los antibióticos tópicos se usan solos o asociados a corticoides tópicos, siendo las tasas de curación clínica y bacteriológica a los 7 días similares con o sin corticoide (48). Las FQ tópicas (ciprofloxacino, única FQ ototópica disponible en España) suelen ser las preferidas por su espectro antimicrobiano, sus efectos antiinflamatorios, ausencia potencial de ototoxicidad y bajo riesgo de reacciones alérgicas. Una buena alternativa son las gotas de polimixina/trimetoprim (Otix®). Los aminoglucósidos (tobramicina, neomicina) solo se deben usar si se constata integridad timpánica (ototoxicidad en caso de perforación). El uso prolongado de neomicina puede dar lugar a dermatitis de contacto. La FQ ototópicas también pueden producir irritación local. La resolución de otitis externa con corticoide asociado antibiótico tópico reduce la inflamación y el dolor

pero solo disminuye el tiempo de resolución de los síntomas en 1 día (48). Si existe evidencia de infección tisular profunda se deben asociar antibiótico oral con cobertura para *S. aureus* y *P. aeruginosa* (ciprofloxacino).

La antibioterapia tópica se debe administrar de forma correcta y a la dosis adecuada, con la medicación recubriendo todo el conducto auditivo externo (CAE), ya que una causa frecuente de fallo del tratamiento tópico es la infradosificación. Si existe supuración, es esencial una buena limpieza del CAE, evitando los tratamientos antibióticos prolongados (riesgo de sobrecrecimiento de hongos). La dosis suele ser tres o 4 veces al día; las FQ ototópicas se pueden administrar dos veces al día. La duración del tratamiento son unos siete días (47).

Si bien existe preocupación acerca del desarrollo de resistencias antibióticas, sobre todo frente a *P. aeruginosa* con el uso de FQ ototópicas, no se han descrito en un estudio a pesar de su uso prolongado (49).

### **Otorrea aguda a través de los tubos transtimpánicos**

La otorrea aguda a través de los tubos transtimpánicos se considera un episodio de OMA, pero la administración de FQ tópicos es más eficaz que los antibióticos sistémicos (3,50), a diferencia de la OMA sin perforación. En un ensayo clínico randomizado en niños con tubos transtimpánicos y otorrea aguda, el tratamiento con gotas de antibiótico-glucocorticoide mostró ser más efectivo el tratamiento con antibiótico oral o solamente observación inicial (51).

Para la profilaxis de la otorrea tras la colocación de tubos transtimpánicos, en caso de ser necesaria alguna intervención, los lavados con suero salino han demostrado ser tan efectivos como la aplicación de antibióticos tópicos (52).

### **Otitis media crónica supurativa**

La otitis media crónica supurativa (OMCS) es una complicación de una OMA con mastoiditis crónica (> 6 semanas), pero con patógenos distintos: *P. aeruginosa*, *S. aureus* y bacterias anaerobias. El tratamiento suele ser sistémico junto con limpieza ótica. Una revisión Cochrane de 9 ensayos de pacientes con OMCS concluyó que la administración de FQ tópicos comparadas con antibióticos sistémicos se asociaba a una duración más corta de la otorrea (49). Además del tratamiento médico, suele ser necesario el desbridamiento quirúrgico. El fallo del tratamiento o la presencia de colesteatoma son indicaciones de cirugía.

## Resumen:

Los antibióticos tópicos:

- Tienen ventajas porque actúan directamente en el lugar de la infección, su administración es fácil, tienen pocos efectos adversos y permiten evitar los posibles efectos secundarios asociados a la antibioterapia sistémica.
- Deben usarse los de menor espectro, menores efectos secundarios y menor precio.
- Pueden dar lugar a la aparición de resistencias bacterianas si se usan en exceso, por lo que su uso debe ser juicioso.
- En general no se deben usar para prevenir las infecciones. Una buena higiene con agua y jabón puede ser tan efectiva como los antisépticos para la prevención de las infecciones cutáneas.
- En los niños y adolescentes su uso más habitual es en el impétigo y el acné.
- Para el impétigo costroso localizado los antisépticos pueden ser tan eficaces como los antibióticos tópicos.
- Los antibióticos tópicos más indicados para el impétigo son el ácido fusídico y la mupirocina.
- Para en tratamiento del acné los antibióticos no se deben usar en monoterapia.

**Tabla 1. Antibióticos tópicos**

Agente, usos (nombre comercial)	Mecanismo de acción	Espectro de acción			Efectos adversos	Indicaciones
		Gram (+)	Gram (-)	Anaerobios		
<p><b>Ác. Fusídico</b> Uso cutáneo: pomada y crema 2%</p> <p>Uso oftálmico: gel 1%</p>	Inhíbe la síntesis proteica bacteriana	+++	<p>+</p> <p>R: enterobacterias, <i>Pseudomonas spp</i></p>	++	Desarrollo de resistencias durante el tratamiento	<p>Piodermitis superficiales (impétigo).</p> <p>Infecciones oculares externas</p> <p>Descolonización portación nasal de <i>S. aureus</i></p>
<p><b>Mupirocina</b> Uso cutáneo: pomada 2%</p> <p>Uso nasal: (mupirocina cálcica) pomada 2%</p>	Inhíbe la síntesis proteica bacteriana inhibiendo la isoleucil-RNAt sintetasa	+++	<p>+/-</p> <p>R: <i>Pseudomonas spp</i></p>	<p>+/-</p> <p>R: <i>Fusobacterium</i> (G+), <i>Bacteroides fragilis</i> (G-).</p>	Irritación y/o prurito local (heridas abiertas)	<p>Piodermitis superficiales (impétigo).</p> <p>Descolonización portación nasal de <i>S. aureus</i></p>
<p><b>Gentamicina</b> Uso cutáneo: 0,1%; 0,5% asociado a corticoide</p> <p>Uso oftálmico/ótico: solución 0,3%; asociado a corticoide 0,5%</p>	Inhíbe la síntesis proteica bacteriana	+	+++	-	<p>Eritema y/o prurito local, reacciones alérgicas</p> <p>Absorción sistémica (posibles neuro/ototoxicidad)</p> <p>Desarrollo de resistencias durante el tratamiento</p> <p>Ototoxicidad si perforación timpánica</p>	<p>Infecciones oftálmicas y óticas superficiales.</p> <p>Infecciones cutáneas mixtas (G+ y G-).</p> <p>No recomendado en impétigo.</p>
<p><b>Neomicina</b> Uso cutáneo</p> <p>Uso oftálmico</p> <p>Uso ótico</p>	Inhíbe la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad 30S ribosomal	+	<p>++</p> <p>(R: <i>Pseudomonas spp</i>)</p>	-	<p>Reacciones alérgicas frecuentes</p> <p>Si absorción: toxicidad renal</p> <p>Ototoxicidad si perforación timpánica</p>	<p>Infecciones oftálmicas y óticas superficiales.</p> <p>No recomendada en impétigo</p>
<p><b>Polimixina b</b> (asociada a otros antibióticos) Uso cutáneo</p> <p>Uso ótico / oftálmico</p>	Altera la membrana celular rompiendo el equilibrio osmótico	-	<p>+++</p> <p>(R: <i>Proteus spp.</i>, <i>Serratia spp.</i>)</p>	<p>+/-</p> <p>(R: <i>Bacteroides fragilis</i>)</p>	Reacciones alérgicas (raro)	<p>Infecciones oftálmicas y óticas superficiales.</p> <p>No recomendada en impétigo</p>

<b>Bacitracina</b> (asociada a otros antibióticos)	Inhíbe la síntesis de la pared celular; altera la permeabilidad de la membrana	<b>+++</b> (R: Estreptococo del grupo B)	<b>+</b> (R: enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> spp)	<b>++</b>	Reacciones alérgicas: dermatitis de contacto, anafilaxia (raro)	Infecciones oftálmicas y óticas superficiales.  No recomendada en impétigo
<b>Retapamulina:</b> Uso tópico cutáneo: pomada 1%  No disponible en España en la actualidad	Inhíbe la síntesis de proteínas (lugar de acción novedoso en la subunidad 50S ribosomal)	<b>+++</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	Prurito y/o irritación local.  Dermatitis de contacto rara.	Impétigo costroso localizado
<b>Ozenoxacino</b> Uso tópico cutáneo: crema 1%	Inhíbe la síntesis de ADN bacteriano por dos mecanismos	<b>+++</b>			Irritación y/o prurito poco frecuentes	Impétigo costroso localizado Utilidad en SARM y en G+ resistentes a FQ
<b>Eritromicina:</b> Uso tópico cutáneo: 2% solución y gel; 4% asociada a Zn  Uso tópico oftálmico: pomada 0,5%	Inhíbe la síntesis proteica por unión irreversible a la subunidad 50S ribosomal	<b>+++</b>	<b>++</b>	<b>-</b>	Irritación, dermatitis de contacto	Acné inflamatorio leve/moderado (no recomendado en monoterapia)  Infecciones oculares superficiales  Profilaxis de la oftalmía neonatal
<b>Clindamicina:</b> Uso tópico: solución 1%; gel 1% asociado a peróxido de benzoilo; gel 1% asociado a tretinoína	Inhíbe la síntesis proteica por unión irreversible a la subunidad 50S ribosomal	<b>+++</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>	Irritación, dermatitis de contacto.  Colitis pseudo-membranosa (raro)	Acné inflamatorio leve/moderado (no recomendado en monoterapia)
<b>Nadifloxacino</b> Uso tópico cutáneo: crema 1%	Inhíbe la síntesis de ADN (ADN girasa)	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>++</b>	Irritación, prurito, dermatitis de contacto	Acné inflamatorio leve/moderado (evitar la monoterapia)
<b>Peróxido de benzoilo</b> Uso tópico cutáneo (varias concentraciones)	Destruye la pared bacteriana	<b>+++</b>			Irritación, sequedad, dermatitis de contacto, fotosensibilidad, blanquea la ropa	Acné en todas sus formas y grados, en monoterapia (formas leves) o asociado a otros fármacos tópicos u orales

+++ muy buena actividad y espectro; ++ buena actividad y espectro; + aceptable actividad y espectro; -, no actividad; R resistente. G+: Gram positivos. G- Gram negativos. FQ: fluoroquinolonas. Zn: zinc.

## Bibliografía

1. Conejo-Fernández AJ, Martínez-Chamorro MJ, Couceiro JA, Moraga-Llop FA, Baquero-Artigao F, Alvez F, Vera Casaño A, Piñeiro-Pérez R, Alfayate S, Cilleruelo MJ, Calvo C. Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 84(2):121.e1---121
2. NICE. Impetigo: antimicrobial prescribing. 2019. [www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10134/documents/draft-guideline](http://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10134/documents/draft-guideline).
3. O'Donnell JA, Gelone SP, Safdar A. En: JE Bennett, Dolin R, Blaser MJ eds. *Antibacterianos tópicos*. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª edición, edición en español. Barcelona: Elsevier España; 2016. P. 481-492.e2.
4. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30:827-860. <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-16>.
5. Kaur I, Gould JM. Topical Antimicrobial Agents. En: Long S, Prober CG, Fischer M editores. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2018. p.1541--1550e2.
6. Carter GP, Schultz MB, Baines SL, et al. crossm Topical Antibiotic Use Coselects for the Carriage of Mobile Genetic Elements Conferring Resistance to Unrelated Antimicrobials in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(2):1-9.
7. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LWA, Morris AD, Butler CC, Berger M, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD003261. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub3
8. Peeters KA, Mascini EM, Sanders CJ. Resistance of *Staphylococcus aureus* to fusidic acid. *Int J Dermatol* 2004;43:235-236. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02172.x>.
9. Williamson DA, Monecke S, Heffernan H, Ritchie SR, Roberts SA, Upton A, Thomas MG, Fraser JD. High usage of topical fusidic acid and rapid clonal expansion of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*: a cautionary tale. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1451-1454. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu658>
10. Castanheira M, Watters AA, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Occurrence and molecular characterization of fusidic acid resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. from European countries (2008) *Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1353-1358 doi:10.1093/jac/dkq094.
11. Den Heijer CDJ, Van Bijnen EME, Paget WJ, Stobberingh EE. Future Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* nasal carriage strains in nine European countries *Future Microbiol* 2014; 9:737-745.
12. Escosa L, García-Vera C, Calvo C, Agud M et al. Colonization with *Staphylococcus aureus* in community-dwelling spanish children (COSACO). Preliminary data on a multicenter nationwide study. 37<sup>th</sup> anual meeting of the European Pediatric Infectious Diseases., ESPID, Ljubljana (Eslovenia), 7-10 mayo 2019.
13. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, Berger M, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. 1:CD003261. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003261.pub3>
14. Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:9-15. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp159>.

15. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:254–261. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm480>.
16. Bass JW, Chan DS, Creamer KM, et al. Comparison of oral cephalexin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 708-710.
17. Booth JH, Benrimo SI. Mupirocin in the treatment of impetigo. *Int J Dermatol*. 1992; 31:1-9.
18. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e18-e55
19. Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA* 2015; 313:2162–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5387>
20. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, Marína M, Bouza E y Grupo Español para el Estudio de Estafilococos. *Staphylococcus spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006)* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(5):269-77.
21. Scangarella-Oman NE, Shawar RM, Bouchillon S, Hoban D. Microbiological profile of a new topical antibacterial: retapamulin ointment 1%. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:269–279. <https://doi.org/10.1586/eri.09.7>.)
22. Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, et al. SB275833/032 Study Team. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1003-13.
23. Koning S et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158(5):1077-82.
24. Kosowska-Shick K, Clark C, Credito K, McGhee P, Dewasse B, Bogdanovich T, Appelbaum PC. Single- and multistep resistance selection studies on the activity of retapamulin compared to other agents against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:765–769. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.765-769.2006>.
25. Vila J, Hebert AA, Torrelo A, López Y, Tato M, García-Castillo M, Cantón R. (2019): Ozenoxacin: a review of preclinical and clinical efficacy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:159-168. DOI: 10.1080/14787210.2019.
26. Tarragó C, Esquirol LP, Arañó A, et al. Therapeutic efficacy of ozenoxacin in animal models of dermal infection with *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol* 2018; 13:21–30.
27. Gropper S, Albareda N, Chelius K, Kruger D, Mitha I, Vahed Y, et al. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. *Future Microbiol* 2014; 9:1013–23.
28. Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, Alonso FG, Roth S, Zsolt I, Hebert AA. Efficacy and Safety of Ozenoxacin Cream for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:806-813.
29. López Y, Tato M, Espinal P, Garcia-Alonso F, Gargallo-Viola D, Cantón R, et al. In vitro selection of mutants resistant to ozenoxacin compared with levofloxacin and ciprofloxacin in Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:57–61.
30. Ozanex®. Ficha técnica.
31. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. *Propionibacterium acnes* resistance: a world-wide problem. *Dermatology*. 2003; 206: 54-56.

32. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 398-407.
33. Guerra A, Lucas R, Moreno JC, Pérez M, Ribera M, Martínez E, et al. Consenso en el tratamiento tópico del acné. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2015; 43:104-21.
34. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-478.
35. Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol* 1981; 117:154.
36. Nadixa®. Ficha técnica.
37. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LWA, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD003261. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub3
38. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18:821-32.
39. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med* 2018; 379:1343-52. DOI: 10.1056/NEJMcp1702493.
40. Cambiaso-Daniel J, Gallagher JJ, Norbury WB, Finnerty CC, Herndon DN, Culnan DM. Treatment of infection in burn patients. En: Herndon DN ed. *Total burn care*. 5ª ed. Elsevier 2018. China.
41. Cambiaso-Daniel J, Boukovalas S, Bitz GH, Branski LK, Herndon DN, Culnan. Topical Antimicrobials in Burn Care. Part 1—Topical Antiseptics. *Ann Plast Surg* 2018; 0:1-9.
42. Jacobs DS. Conjunctivitis. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado el 12-10-2018
43. Gross RD, Hoffman RO, Lindsay RN. A comparison of ciprofloxacin and tobramycin in bacterial conjunctivitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36: 435-444.
44. Hammerschlag MR. Chlamydia trachomatis infections in the newborn. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado el 12-10-2018
45. Speer ME. Gonococcal infection in the newborn. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado el 12-10-2018.
46. Moore DL, MacDonald NE. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing ophthalmia neonatorum. *Paediatr Child Health*. 2015; 20:93-6.
47. Goguen LA. External otitis: Treatment. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado el 12-10-2018.
48. Rosenfeld RM, Singer M, Wasserman JM, Stinnett SS. Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:S24-48.
49. Dohar JE, Kenna MA, Wadowsky RM. In vitro susceptibility of aural isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to commonly used ototopical antibiotics. *Am J Otol*. 1996; 17:207.
50. Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble C. Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD005608
51. van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, et al. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med* 2014; 370:723-733.
52. Syed MI, Suller S, Browning GG, Akeroyd MA. Interventions for the prevention of postoperative ear discharge after insertion of ventilation tubes (grommets) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4):CD008512.