

Antimicrobianos tópicos en Dermatología

J.I. Porras-Luque

Dermatólogo. Centro Médico Conde de Orgaz. Madrid. España.

Resumen. Los antimicrobianos tópicos son sustancias químicas que, aplicadas directamente en la piel, inhiben el crecimiento o destruyen cualquier microorganismo, bien sean hongos, virus, o bacterias. Dentro de este término generalmente nos referimos a los que tienen actividad frente a estas últimas. Se dividen en antisépticos y antibióticos.

Los antisépticos se aplican directamente sobre los organismos vivos, para eliminar los microorganismos existentes en las superficies cutáneo-mucosas previniendo la proliferación de los mismos. Los antibióticos tópicos son producidos por seres vivos o fabricados por síntesis y se utilizan principalmente para combatir las infecciones.

Los antimicrobianos tópicos suponen una importante opción en la profilaxis y tratamiento de las infecciones bacterianas superficiales primarias y secundarias.

Los antibióticos para uso tópico poseen una más baja incidencia de toxicidad sistémica, de efectos secundarios y de desarrollo de resistencias que los antibióticos de uso parenteral.

El antimicrobiano tópico ideal debe poseer un amplio espectro de acción, efecto antibacteriano rápido y prolongado, ser bactericida, difundir con facilidad a través de tejidos y detritus, con una mínima toxicidad, muy baja o nula incidencia de irritación o alergia y escasa actividad frente a la flora comensal de la piel.

El enfoque del presente artículo es la descripción de los antimicrobianos clásicos y novedosos, más importantes por su amplia utilización y demostrada eficacia. Se exponen en este trabajo sus características farmacológicas, su espectro de acción, sus posibles efectos secundarios e interacciones, así como las combinaciones que favorecen su actividad antimicrobiana, las principales indicaciones y la posible aparición de resistencias, todo ello debidamente documentado.

Palabras clave: antimicrobianos tópicos, antisépticos, antibióticos tópicos.

TOPICAL ANTIMICROBIAL AGENTS IN DERMATOLOGY

Abstract. Topical antimicrobial agents are chemical substances that, directly applied to the skin, inhibit the growth or destroy any microorganism, either fungi, viruses or bacteria. Within this term, we generally refer to those that are active against the latter. They are divided into antiseptics and antibiotics. Antiseptics are directly applied to a living organism to eradicate the existing microorganism on the mucocutaneous surfaces, preventing their proliferation. Topical antibiotics are either produced by living organisms or manufactured through synthesis and are mainly used to fight infections. Topical antimicrobials represent an important option in the prophylaxis and treatment of primary and secondary superficial bacterial infections. Antibiotics for topical use have a lower incidence of systemic toxicity, secondary effects and development of resistance than parenteral antibiotics. The ideal topical antimicrobial must have a broad spectrum of activity, fast and prolonged antibacterial effect, bactericidal activity, easy diffusion through tissues and detritus, with minimal toxicity, very low or null incidence of irritation or allergy and sparse activity against normal skin flora. The approach of this article is the description of the classical and new antimicrobials that are, more important due to their wide use and proven efficacy. We review their pharmacological characteristics, spectrum of activity, possible secondary effects and interactions, as well as the combinations that improve their antimicrobial activity, main indications and possible development of resistance, all this properly documented.

Key words: topical antimicrobial agents, antiseptics, topical antibiotics.

Correspondencia:
Juan Ignacio Porras Luque.
Puerto Rico, 2, 5º, 4.
28016 Madrid.

jiporrasluque@yahoo.es

Introducción

En este apartado vamos a tratar la terapia tópica antimicrobiana en Dermatología. Lo primero es establecer la definición de antimicrobianos tópicos que, de forma genérica,

se refiere a aquellos agentes germicidas que son aplicados directamente en la superficie cutánea. Aunque dicho de esta forma el término incluye las sustancias químicas que inhiben el crecimiento o destruyen cualquier microorganismo, bien sean hongos, virus, o bacterias, en la práctica se suelen incluir bajo esta denominación los antibióticos y también, por extensión, los antisépticos.

Los antisépticos son productos antimicrobianos que se aplican de forma tópica a los organismos vivos para destruir o inhibir los microorganismos existentes en las superficies cutáneo-mucosas¹. Se usan principalmente en la piel o en las mucosas intactas como profilaxis en determinadas situaciones que comportan riesgo de infección.

Los antibióticos, tópicos en este caso, según el diccionario de la Real Academia de la Lengua, son sustancias químicas producidas por un ser vivo o fabricadas por síntesis, capaces de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos por su acción bacteriostática o de causar la muerte de ellos por su acción bactericida. Su indicación es la profilaxis y el tratamiento de las infecciones bacterianas cutáneas primarias o piodermas y secundarias².

El antimicrobiano tópico ideal debe poseer un amplio espectro de acción, efecto antibacteriano rápido y prolongado, ser bactericida, difundir con facilidad a través de tejidos y detritus, con una mínima toxicidad, muy baja o nula incidencia de irritación o alergia y escasa actividad frente a la flora comensal de la piel^{1,3}.

Los antibióticos para uso tópico poseen una más baja incidencia de toxicidad sistémica y de efectos secundarios que los de uso parenteral. Además, el principio activo de la medicación es liberado directamente en el área cutánea deseada y con menor frecuencia están implicados en el desarrollo de resistencias que sus homólogos sistémicos³.

El enfoque del artículo será ir describiendo los principales agentes antimicrobianos que se utilizan con más frecuencia por su demostrada eficacia, en la prevención y tratamiento de las infecciones bacterianas primarias y secundarias de la piel y, por último, citar las recientes novedades que han aparecido al respecto.

No haremos referencia en este capítulo al tratamiento antibacteriano del acné o de la rosácea, que no son objeto de este, ya de por sí, extenso tema.

Antisépticos

Los antisépticos son agentes químicos que se usan principalmente para disminuir el riesgo de contaminación o la infección por gérmenes nocivos de la piel intacta o comprometida por lesiones traumáticas del tipo erosiones, quemaduras e incisiones⁴. Otras indicaciones son la asepsia de manos, enjuagues bucales, curas en primeros auxilios, preparación de la piel previo a inyecciones, infiltraciones, cirugías y técnicas de dermatocósmica³. Se aplican de forma tópica sobre las superficies cutáneas o mucosas de los seres vivos.

Se diferencian de los desinfectantes porque estos se emplean sobre objetos inanimados, destruyendo los posibles microorganismos existentes, y así evitar en lo posible que utensilios sanitarios sean focos de infección. El objetivo final en ambos casos es el mismo, prevenir o combatir una potencial infección, y en algunas ocasiones las sustancias coinciden, de forma que un antiséptico a una concentración elevada, que puede lesionar los tejidos, se puede emplear como desinfectante¹.

La piel, sus anejos y mucosas adyacentes constituyen un foco permanente de infección, por eso las medidas destinadas a la higiene y profilaxis tópicas representan un instrumento muy eficaz para prevenir las infecciones en un gran número de situaciones clínicas¹.

Existen múltiples antisépticos, pero en la práctica los más comúnmente utilizados son el alcohol, la clorhexidina y la povidona yodada⁵.

Se presentan en solución, acuosa o alcohólica, lociones, geles, pastillas de jabón, spray y toallitas, variabilidad que facilita su aplicación y permite la elección del vehículo más apropiado en función de la zona a tratar.

Vamos a describir los antisépticos más eficaces, seguros y fáciles de aplicar (tabla 1).

Alcoholes

Se utilizan el alcohol etílico y el isopropílico que constituyen en solución acuosa un antimicrobiano de fácil obtención y de bajo coste³. Se aplican a concentraciones del 70% (la de mayor actividad germicida) de alcohol hasta el 96%, que son las óptimas para lograr su eficacia. Su mecanismo de acción consiste en la desnaturalización de las proteínas, incluidas las de las paredes bacterianas^{3,6}. Son bactericidas frente a casi todas las bacterias, viricidas en grado variable, poco fungicida y las esporas pueden ser resistentes^{1,7}. Su actividad se inicia de forma inmediata, disminuyendo en un 90% las bacterias cutáneas con dos minutos de contacto de la piel con alcohol etílico al 70%, sin embargo, debido a su corta acción residual, se aconseja asociarlo con un antiséptico de larga duración, como por ejemplo la clorhexidina^{1,3}. Existen preparados comerciales que asocian alcohol etílico (50-70%) con clorhexidina (0,5-2%) en forma de solución y también en toallitas. Están indicados en la asepsia de las manos del personal sanitario, en primeros auxilios para pequeños cortes, erosiones, pinchazos y previo y posteriormente a inyecciones. Provocan sequedad en la piel, y en las heridas abiertas producen fuerte irritación y además, al favorecer los coágulos, pueden estimular el crecimiento bacteriano¹. Otra desventaja es que se trata de una sustancia inflamable⁵.

Clorhexidina

Es la más eficaz como antiséptico de las biguanidas (clorfenilbiguanida). La clorhexidina se utiliza en forma de

Tabla 1. Mecanismo y espectro de acción de los principales antisépticos

Agente	Mecanismo de acción	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Mtb	Hongos	Virus	RA	AR	Toxicidad principal
Alcohol	Desnaturalización de proteínas	E	E	B	B	B	Muy rápida	Nula	Sequedad de la piel, irritación local
Clorhexidina	Ruptura membrana celular	E	B	M	MB	B	Intermedia	E	Otitis, queratitis
Povidona yodada	Oxidación y sustitución de yodo libre	E	B	B	B	B	Lenta	Mín	Posible toxicidad sistémica, dermatitis contacto
Triclosán	Ruptura membrana celular	B	B	B	M	D	Intermedia	E	Posible dermatitis de contacto

Adaptada de Mangran AJ, et al⁵.

AR: actividad residual; B: buena; D: desconocida; E: excelente; M: moderada; MB: muy buena; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; Mín: mínima; RA: rapidez de acción.

sales, siendo la sal digluconato la más soluble en agua y alcoholes. El gluconato o digluconato de clorhexidina presenta un espectro antimicrobiano amplio, es bactericida y muy eficaz frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo a *Pseudomonas aeruginosa*. También presenta actividad frente a hongos, virus, impide la germinación de las esporas y el desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis*^{5,8,9}. La clorhexidina ejerce su acción al romper las membranas citoplasmáticas, no se inactiva con la sangre o con proteínas séricas, a diferencia de la povidona yodada⁷, no se absorbe y no es tóxica, aunque sí provoca irritación de los ojos y del oído medio^{6,10}. Se han descrito casos de dermatitis alérgica o irritativa y urticarias¹¹⁻¹³. Tras la aplicación inicial su efecto es rápido, pero no inmediato, y se mantiene al menos durante 6 horas^{4,11}; por este motivo se suele asociar con un antiséptico de efecto inmediato como el alcohol. Un lavado con solución de clorhexidina es superior a povidona yodada y a hexaclorofeno en reducir la flora colonizante de la piel tras unos 15 segundos, y se mantiene hasta varios días después de su aplicación^{11,14}. Se utiliza en la higiene quirúrgica de las manos, en la preparación quirúrgica de la piel (solución al 4-5%), en limpieza de heridas y quemaduras superficiales (concentración 0,5-1%), en enjuagues bucales⁴, a bajas concentraciones en productos cosméticos en solución acuosa, gel, crema o spray (0,1-0,3%)¹⁵ y en limpiezas faciales previas a dermoabrasión y a *peelings* químicos o con láser³.

Povidona yodada

Es un yodóforo que pertenece a los compuestos yodados y es el que se usa con más frecuencia. Es un complejo de yodo y polivinilpirrolidona que ejerce su acción con la oxidación y la liberación lenta de yodo inorgánico al contacto con sustancias reductoras^{1,8,11}. Es menos irritante y alérgico

que las soluciones de yodo, pero no tan activo, y el inicio de su acción se retarda algunos minutos^{8,16}. Para que su acción antimicrobiana sea óptima requiere de al menos dos minutos de contacto con la piel¹⁷. Su espectro de acción germicida es amplio, abarcando bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente, la mayoría de las gramnegativas, virus y hongos, *Mycobacterium tuberculosis* y algunas esporas³.

Se utiliza en diversos preparados como soluciones (al 10%), jabones (al 7,5%), pomadas, cepillos, geles y champús, para lavado de manos del personal quirúrgico, limpieza cutánea previa a cirugía, inyecciones y aspiraciones, enjuagues orales, desinfección de heridas, úlceras o quemaduras^{8,18}. Persiste la controversia del uso del yodo en heridas abiertas, pues no está claramente demostrado si es citotóxico, y por tanto si retrasaría la cicatrización¹⁹.

La actividad antiséptica cesa cuando el producto se seca sobre la piel¹ y la actividad residual es baja al ser neutralizado rápidamente por la sangre o proteínas séricas³.

Tiene algunos inconvenientes, como la posibilidad de provocar irritación cutánea, dermatitis de contacto o coloración residual. Puede tener reacciones cruzadas con el yodo radioopaco y con las medicaciones con yodo, y puede generar acidosis metabólica con el uso prolongado^{4,6}. Debe evitarse su uso en embarazadas, recién nacidos y pacientes con enfermedades tiroideas¹⁶.

En un estudio reciente²⁰ se trataron a 63 pacientes las úlceras crónicas por dermatitis de estasis con povidona yodada. Se dividieron en tres grupos, 21 pacientes se trataron con povidona yodada, 21 con povidona yodada y vendaje compresivo y 21 con antibióticos sistémicos (amoxicilina) más vendaje compresivo. La respuesta clínica fue mejor cuando se asociaron vendajes compresivos. La tasa de curación no fue significativamente superior en el grupo en el que se asoció antibióticos sistémicos al tratamiento con vendas compresivas. Además, en el grupo de vendajes compresivos más

antibiótico sistémico, la tasa de recaídas en forma de infecciones cutáneas superficiales fue mayor que en el grupo de la povidona yodada.

Triclosán

Es un antiséptico que actúa bloqueando la síntesis de lípidos de la pared celular bacteriana. Se incluye en múltiples productos como jabones y detergentes quirúrgicos (al 1%) y cosméticos²¹. Se puede utilizar en la limpieza de pequeñas heridas en bajas concentraciones, como quemaduras y picaduras. Es un bactericida de amplio espectro con limitada actividad frente a *Pseudomona* sp. y *Serratia* sp.¹⁴. Su actividad contra los hongos es baja y es desconocida frente a los virus. El inicio de su acción es más lento que el de los alcoholes, pero tiene una actividad residual prolongada⁵. Puede originar dermatitis de contacto¹.

En la actualidad se puede encontrar en múltiples productos dermocosméticos a bajas concentraciones (0,1-0,3%), como geles de baño, desodorantes e incluso en cremas hidratantes. Así, existe una crema en el mercado en cuya composición encontramos el triclosán encapsulado en β -ciclodextrinas, con lo que mejora la tolerancia cutánea y facilita su liberación progresiva. Este tipo de producto está indicado como tratamiento adyuvante en las lesiones de eccema o dermatitis atópica, donde existe una densidad de *S. aureus* estadísticamente superior a la de la piel no lesional, y además, esta proliferación se relaciona de forma directa con la severidad del cuadro cutáneo²².

Sulfadiazina argéntica

Es uno de los agentes tópicos empleado con más frecuencia en las quemaduras, se aplica en forma de crema o gel (10 mg/g). Su mecanismo de acción se basa en la suma de la actividad de la sulfamida (inhibición de la síntesis del ácido fólico) y de la plata (desnaturalización de las proteínas), por lo que se trata de una combinación entre antibiótico y antiséptico¹. Su acción bactericida la ejerce a nivel de la membrana celular³. Es muy eficaz frente a una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, que son las que colonizan las quemaduras con más frecuencia. También tiene actividad frente a hongos. Puede ocasionar picor, hipersensibilidad al componente sulfonamídico de forma infrecuente, reacciones alérgicas cutáneas en menos de un 5% y muy raramente leucopenia. Se debe evitar su uso en embarazadas y recién nacidos^{1,4}.

Sulfato de zinc y sulfato de cobre

Son soluciones acuosas generalmente al 1% que se utilizan principalmente en forma de fomentos o baños por su capacidad astringente. Esta propiedad contribuye a su mode-

rada actividad antiséptica. Por esto, se utilizan principalmente en zonas húmedas como los pliegues corporales, para la prevención o tratamiento de intertrigos y en lesiones exudativas y ulceradas.

Permanganato potásico

Es un fuerte agente oxidante. Se suele utilizar en solución acuosa al 0,01% en forma de compresas húmedas en dermatitis exudativas. Tiene propiedades bactericidas y fungicidas, así como astringentes, pero su uso ha disminuido por ser difícil de aplicar y porque provoca tinción púrpura de las zonas tratadas y de las ropas en contacto con ellas^{8,23}.

Otros antisépticos

Se trata de los antisépticos usados con menor frecuencia, que han sido sustituidos por otros más activos, o que son utilizados como excipientes con función antimicrobiana secundaria, conservante o por otras propiedades. Entre ellos encontramos: cloruro de benzalconio, hipoclorito sódico, paraclorometaxilenol, hexaclorofeno, solución de nitrato de plata, parabenos, thiomersal, etc.

Antibióticos tópicos

Una de las defensas naturales frente a la infección es la presencia en la piel de una gran variedad de microorganismos comensales con el huésped, que realizan su acción en cierto modo antiinfecciosa, al interferir con otros gérmenes patógenos, obstaculizando o impidiendo su proliferación²⁴⁻²⁶. Por esto es importante que los antibióticos utilizados de forma tópica respeten en gran medida la flora normal de la piel²⁷.

Los antibióticos tópicos se utilizan para la profilaxis de la infección en la piel alterada por agentes externos, dermatosis diversas, técnicas quirúrgicas y en el tratamiento de las infecciones cutáneas primarias y secundarias. Estos agentes químicos son aplicados directamente en el área de piel o mucosas que está infectada, o es susceptible de estarlo. Su concentración es más alta en la superficie y va disminuyendo en profundidad, por lo que son más eficaces en procesos de epidermis y dermis superficial. Son sustancias que tienen una baja absorción, por lo que carecen generalmente de toxicidad sistémica⁴.

Con un fármaco adecuado la terapéutica tópica está asociada a menos efectos secundarios que la sistémica. Adicionalmente se evita el desarrollo de resistencia antibiótica en la microflora digestiva por selección y la concentración del fármaco en el lugar de la infección es mayor²⁸.

Las ventajas del tratamiento tópico son evitar los efectos secundarios sistémicos, lograr una concentración más ele-

Tabla 2. Comparación entre antibióticos tópicos y sistémicos

	Tópicos	Sistémicos
Evitación toxicidad sistémica	+	-
Evitación toxicidad local	-	+
Inducción de resistencia bacteriana	+	-
Concentración en el lugar indicado	+	-
Coste	±	±
Cumplimiento	±	±

+: mejor; -: peor; ±: ventaja incierta.
Tomada de Kaye ET⁴.

vada del antibiótico en el lugar de acción y disminuir la cantidad de fármaco utilizada²⁵.

En la tabla 2 se muestra una escueta comparativa entre antibióticos tópicos y sistémicos.

Vamos a describir los antibióticos tópicos que por su eficacia y seguridad son los más utilizados, algunos ya clásicos, otros que resurgen en asociación, y por último, una prometedora novedad que ya es una realidad. Un resumen de las principales características de cada uno de ellos se describe en la tabla 3.

Mupirocina

La mupirocina al 2% es un antibiótico tópico de amplio espectro y buena actividad antimicrobiana frente a los patógenos más habituales responsables de las infecciones en la piel.

La mupirocina es bacteriostática a bajas concentraciones y bactericida a concentraciones más altas, alcanzables estas últimas fácilmente con la aplicación tópica en la piel y en las mucosas²⁹⁻³¹. Presenta una gran actividad antibacteriana contra estafilococos, estreptococos y ciertas bacterias gramnegativas. Su penetración en la piel es suficiente para erradicar los patógenos en el lugar de la infección, y la presencia de costras no afecta a su eficacia³². Un pH ácido aumenta su potencia de acción, y esto sucede en la piel que posee un pH alrededor de 5,5^{31,33}. Su mecanismo de acción es por medio de la inhibición específica y reversible de la isoleucil sintetasa del ácido ribonucleico (ARN) de transferencia bacteriano, inhibiendo la incorporación de la isoleucina a la síntesis de las proteínas bacterianas³⁴.

El uso de mupirocina durante más de 10 años ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas primarias y secundarias^{25,35}. Además, no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos, debido a su característico mecanismo de acción y es-

Tabla 3. Mecanismo y espectro de acción de los principales antibióticos tópicos

Agente	Mecanismo de acción	Familia	Espectro de acción (principal)	RC	RB	Toxicidad principal
Mupirocina	Inhibición de la sintetasa del ARNt bacteriano	Única	G(+), algunas G(-). Respeto flora normal	No	Sin relevancia clínica	Quemazón, prurito local. Muy infrecuente sensibilización local
Ácido fusídico	Impide la translocación de los ribosomas	Fusidanos estructura esteroide	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	No	En aumento	Posibilidad DC alérgica/irritativa
Neomicina	Inhibición síntesis proteica bacteriana en subunidad 30S	Amino-glucósido	Mayoría G(-) (no <i>P. aeruginosa</i>). <i>S. aureus</i>	Sí	Potencial elevado	DC alérgica frecuente. Tx sistémica potencial Ss cruzada
Neomicina/bacitracina/polimixina B	Mecanismos asociados de cada uno de ellos	—	Asociación sinérgica	Sí	Sin relevancia clínica	DC alérgica posible
Gentamicina	Inhibición síntesis proteica bacteriana en subunidad 30S	Amino-glucósido	Mayoría G(-). <i>S. aureus</i> , estreptococos	Sí	Moderada	Fotosensibilización. Tx sistémica excepcional
Bacitracina	Interfiere síntesis membrana bacteriana	Polipéptido cíclico	G(+), algunas G(-)	Sí	Moderada	Posible DC alérgica. Ss cruzada. Tx sistémica muy rara
Polimixina B	Alteración fosfolípidos membrana celular	Polipéptido cíclico	Mayoría G(-), incluido <i>P. aeruginosa</i>	Sí	Baja	DC alérgica infrecuente. Tx sistémica muy rara
Retapamulina	Inhibición síntesis proteica bacteriana en subunidad 70S	Pleuro-mutilina	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> algunas G(-)	No	Sin relevancia clínica	Prurito

ARNt: ácido ribonucleico de transferencia; DC: dermatitis de contacto; G(+): bacterias grampositivas; G(-): bacterias gramnegativas; RB: resistencia bacteriana; RC: resistencia cruzada con otros antibióticos; Ss: sensibilización; Tx: toxicidad sistémica.

estructura química^{29,33}. La mupirocina está sólo disponible en forma tópica, no está relacionada químicamente con otros fármacos y tiene un amplio espectro antibacteriano. Por ello, casi puede considerarse como un agente tópico ideal para el tratamiento de las infecciones bacterianas cutáneas primarias y secundarias²⁸.

Las indicaciones terapéuticas de la mupirocina han sido hasta ahora el tratamiento tópico de las infecciones cutáneas bacterianas primarias tales como impétigo, foliculitis y furunculosis. Recientemente se ha incluido, como nueva indicación, el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas secundarias en procesos como dermatitis atópica, dermatitis eccematosa y dermatitis de contacto y en lesiones traumáticas infectadas, siempre que su extensión sea limitada (ficha técnica de Bactroban® pomada).

Esta nueva indicación se ha establecido en función de los múltiples estudios donde se ha demostrado la eficacia clínica y bacteriológica de la aplicación tópica de mupirocina, en afecciones dermatológicas infectadas de forma secundaria, como las que se producen en el eccema^{36,37}, principalmente el atópico^{22,38}, y en otras dermatitis inflamatorias como psoriasis, liquen plano³⁹, eccema seborreico³⁸, epidermolisis ampollosa, etc., en procesos cutáneos muy pruriginosos que ocasionan excoiaciones por rascado como escabiosis⁴⁰, pediculosis, varicela o prurigo, en úlceras varicosas, de decúbito^{41,42}, heridas leves como erosiones⁴³, suturas quirúrgicas⁴⁴, quemaduras³⁶, picaduras de insectos⁴⁰ y en sobreinfecciones herpéticas o fúngicas^{31,39}.

La eficacia de mupirocina es generalmente superior a la de otros antibióticos tópicos^{31,32,40,41} e igual o superior a la de antibióticos sistémicos en el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas primarias y secundarias^{36,45,46}. También su eficacia es superior a la de placebo en dichas infecciones^{38,43}.

Mupirocina es muy eficaz para la erradicación de *S. aureus* de los portadores nasales, comprobado en estudios realizados en personal sanitario y en pacientes^{4,5}.

Gong et al²² encontraron que en los pacientes con un grado moderado o severo de eccema o dermatitis atópica la respuesta al tratamiento tópico precoz con la asociación mupirocina-hidrocortisona fue superior a la hidrocortisona sola ($p < 0,01$).

En varios estudios se ha comparado la eficacia de la mupirocina frente a otros antibióticos tópicos y sistémicos; como muestra exponemos alguno de ellos: Villiger et al⁴⁵ compararon la eficacia de mupirocina con flucloxacilina y eritromicina oral durante 4-10 días en el tratamiento de infecciones primarias y secundarias cutáneas en la práctica general. Entre estas últimas había infecciones de heridas, quemaduras y úlceras. Ciento un pacientes se trataron con mupirocina pomada y 99 con antibiótico oral (80 con flucloxacilina y 19 con eritromicina). Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían menos de 12 años de edad. Los patógenos más frecuentes fueron *S. aureus*, y en menor

medida *S. pyogenes*. Otros en escaso número fueron: *S. epidermidis*, *Streptococcus viridans* y bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*). Tras el estudio concluyeron que mupirocina 3 veces/día presentó una tasa clínica de curación (86%)/mejoría (13%) del 99%, siendo tan eficaz como flucloxacilina ($p > 0,05$) 3 veces/día (99%) y significativamente más efectiva que eritromicina ($p < 0,01$) 3 veces/día (73%). Demostraron que los ciclos cortos de tratamiento con mupirocina (4-6 días) eran tan eficaces como los ciclos más largos (7-10 días). Los organismos patógenos fueron erradicados en todos los casos, y este hecho, en el caso de las infecciones producidas por bacilos gramnegativos, se atribuye a la alta concentración obtenida en el lugar de la infección tras la aplicación tópica de mupirocina.

Rist et al³⁷ comparan la eficacia entre mupirocina aplicada en 44 pacientes (tres veces al día) frente a cefalexina oral en 38 pacientes (250 mg 4 veces al día) en el tratamiento de eccemas infectados de forma secundaria. La curación clínica fue del 89% con mupirocina y del 82% con cefalexina oral tras 10 días de tratamiento. La mupirocina (50%) fue estadísticamente superior ($p = 0,005$) a la cefalexina (28%) en la erradicación bacteriológica.

Gilbert³² comparó mupirocina (34 pacientes) y ácido fusídico tópico (35 pacientes) en el tratamiento de infecciones primarias y secundarias cutáneas. La curación/mejoría que se obtuvo fue del 97% con mupirocina y del 94% con ácido fusídico y la erradicación bacteriológica se consiguió en el 97% y 87% respectivamente. No se describieron efectos secundarios.

Lamb²⁹ recoge varios estudios en los que se compara mupirocina con ácido fusídico tópico en el tratamiento de infecciones bacterianas cutáneas, y en todos ellos la eficacia clínica y bacteriológica fueron similares.

En uno de estos estudios White et al³¹ compararon la eficacia clínica y bacteriológica de mupirocina (275 pacientes) y ácido fusídico (138 pacientes) en el tratamiento de infecciones superficiales de la piel en la práctica general. La respuesta clínica se produjo en un 97% con mupirocina y en un 93% con ácido fusídico, y la erradicación bacteriológica en un 93 y 89% respectivamente ($p > 0,05$). La erradicación de *S. aureus* y estreptococos beta-hemolíticos fue significativamente mayor en el grupo de mupirocina (96%) que en el de ácido fusídico (88%); ($p = 0,03$). En el subgrupo del tratamiento de lesiones traumáticas infectadas la curación/mejoría fue del 96% con mupirocina (73 pacientes) y del 100% con ácido fusídico, en un número bastante menor de pacientes (30 pacientes) y sin significación estadística.

Afset y Maeland⁴⁷ obtuvieron de pacientes ambulatorios de tres regiones de Noruega muestras de *S. aureus* y de *S. pyogenes* a partir de infecciones cutáneas primarias y secundarias. El objetivo era determinar la sensibilidad de estos gérmenes a bacitracina, ácido fusídico y mupirocina. Las cepas de *S. pyogenes* fueron sensibles a los tres antibióticos,

aunque con una moderada resistencia al ácido fusídico. Los cultivos de *S. aureus* presentaron una alta sensibilidad a mupirocina, un gran porcentaje de resistencias al ácido fusídico (32,5%) y casi nula sensibilidad frente a la bacitracina.

En recientes estudios se apreció una elevación de la resistencia a mupirocina frente a cepas de *S. aureus* sensibles o resistentes a meticilina y de estafilococos coagulasa negativos^{48,49}.

Por último, mencionar que la mupirocina tiene la ventaja de que al poder administrarse únicamente por vía tópica no influye sobre la utilización posterior de tratamientos sistémicos en infecciones graves³². Además, penetra suficientemente en la piel como para erradicar los patógenos⁴³, no hay evidencia de sensibilización alérgica ni de toxicidad^{25,45} y excepcionalmente causa irritación cutánea como quemazón, picor o dermatitis de contacto^{25,43}.

Ácido fusídico

Producido por el hongo *Fusidium coccineum*, es un antibiótico de estructura esteroidea primaria, pero no posee ninguno de los efectos de los corticoides⁵⁰. Se presenta en crema o pomada al 2%. Su actividad antibacteriana se limita casi exclusivamente a las bacterias grampositivas, siendo muy eficaz frente al *S. aureus*, incluidas las cepas productoras de penicilinasas y las resistentes a la meticilina, con una moderada actividad frente a *S. pyogenes* y casi nula frente a bacterias gramnegativas incluida la *P. aeruginosa*¹.

Actúa inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias, interfiriendo la función del factor de elongación, lo que impide la traslocación de los ribosomas⁵⁰.

Ya se han mencionado diversos estudios sobre la buena respuesta clínica y bacteriológica de las infecciones bacterianas primarias y secundarias con el uso tópico del ácido fusídico^{29,31,32,47}.

Uno de los problemas de su amplia utilización ha sido la progresiva aparición de resistencias estafilocócicas y estreptocócicas a este antibiótico^{47,51}. El desarrollo de resistencias al ácido fusídico por vía tópica tiene importancia, porque compromete la eficacia de este mismo fármaco administrado sistémicamente para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves³². Tiene pocos efectos adversos, aunque se han notificado casos de dermatitis de contacto alérgica⁵².

Existen presentaciones asociando el ácido fusídico al 2% con acetato de hidrocortisona al 1% o con valerato de betametasona al 0,1%, con un buen perfil de tolerancia y eficacia, que están indicadas principalmente en la profilaxis o tratamiento de las infecciones secundarias en dermatitis atópica, seborreica, de contacto alérgica o irritativa y de ecemas diversos.

Neomicina

Es un aminoglucósido utilizado ampliamente desde hace muchos años de forma tópica. Esta familia de antibióticos

presenta una gran actividad frente a las bacterias gramnegativas. Con la excepción de *P. aeruginosa*, la neomicina es bactericida frente a la mayor parte de las bacterias gramnegativas, también frente a algunas bacterias grampositivas, incluido *S. aureus*, y carece de efectividad frente a estreptococos y anaerobios³. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis proteica al unirse a la subunidad 30S del ribosoma³⁰. Se utiliza principalmente en la profilaxis de las infecciones de erosiones, cortes y quemaduras superficiales, con el inconveniente de favorecer la aparición de resistencias³⁰. Es bien sabido que los dermatólogos en general desaconsejamos el uso de este antibiótico debido a que con frecuencia provoca dermatitis de contacto alérgica (6-8%). El sulfato de neomicina al 20% en vaselina se utiliza como prueba para evaluar el riesgo de alergia por contacto, y forma parte de la batería estándar de alérgenos del grupo español de investigación en dermatitis de contacto⁵³.

Asociación neomicina-bacitracina-polimixina B

Es una combinación utilizada desde hace muchas décadas y de forma muy extendida, con el fin de mejorar su espectro de acción frente a bacterias grampositivas³. Se trata de una asociación muy popular en países como Estados Unidos y Australia.

Wilkinson y Carey⁴¹ compararon mupirocina y neosporina (asociación de bacitracina, sulfato de neomicina y polimixina B) tópica en el tratamiento de las infecciones en úlceras cutáneas. La respuesta clínica eficaz fue del 96% con mupirocina y del 78% con neosporina.

Recientemente se publicó un trabajo⁵⁴ que comparaba la actividad *in vitro* de este triplete antibiótico en pomada (TAP) con sus componentes por separado, con otros aminoglucósidos y con mupirocina frente a cepas de *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos (ECN), *P. aeruginosa*, *E. coli* y otras enterobacterias. En la parte norteamericana del estudio, TAP inhibió todas las muestras de ECN, *P. aeruginosa* y enterobacterias y tuvo una resistencia del 5% frente a *S. aureus*. En la parte australiana TAP fue activo en un 98% frente a *S. aureus* meticilina-resistente y en un 100% frente a enterobacterias, *S. aureus* meticilina-sensible, ECN, y *P. aeruginosa*. Porcentajes equivalentes a los observados en EE.UU. Las cepas de *S. aureus* y ECN resistentes a mupirocina fueron todas sensibles a TAP. Las especies de bacterias gramnegativas fueron resistentes a mupirocina. Se comprobó que la resistencia a TAP en EE.UU. es muy rara, pese a su uso indiscriminado y la utilización durante décadas de aminoglucósidos parenterales no ha influido adversamente. De forma global se apreció que TAP presenta un espectro de actividad más amplio que mupirocina.

Gentamicina

Aminoglucósido con un espectro de acción similar a la neomicina, diferenciándose en que la gentamicina sí presenta actividad frente a *P. aeruginosa* y estreptococos⁵². No provoca con tanta frecuencia dermatitis alérgica de contacto. El sulfato de gentamicina (crema al 0,1%) puede ser de utilidad en pacientes seleccionados en infecciones mixtas con bacterias gramnegativas que requieren supresión local³⁰. También lo encontramos en asociación con valerato de betametasona al 0,1% o dipropionato de betametasona al 0,05%, que tras largos años de uso sigue siendo un arma terapéutica muy eficaz, sobre todo para infecciones superficiales con componente inflamatorio, encuadrado en una entidad dermatológica específica o no.

Bacitracina

Polipéptido producido por cepas de *Bacillus subtilis*. Es bactericida y actúa a nivel de la membrana celular, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano. Es activo principalmente frente a bacterias grampositivas como estafilococos, estreptococos, corinebacterias y *C. difficile* y algunas gramnegativas; los hongos son resistentes^{1,3,30}. Su uso está limitado a la aplicación tópica en infecciones dérmicas y oculares de origen estreptocócico y estafilocócico, debido a su fuerte toxicidad por vía sistémica. Está indicada en profilaxis y tratamiento de infecciones bacterianas superficiales y profilaxis de heridas quirúrgicas. Puede provocar dermatitis de contacto alérgica^{1,4}. La alergia a neomicina puede predisponer a la sensibilización con bacitracina, pues entre ellas existe una sensibilización cruzada^{3,4}. Aunque poco frecuente, se ha descrito algún caso de cepas de *S. aureus* resistentes a bacitracina⁵⁵. Se combina a menudo con polimixina B y neomicina en una pomada que mejora la actividad antibacteriana³⁰.

Polimixina B

Las polimixinas son un grupo de polipéptidos cíclicos elaborados por cepas de *Bacillus polymyxa*; sólo se utilizan la polimixina B y la polimixina E (colistina). Son bactericidas, se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes por su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana, la cual rompen originando la lisis celular. Actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas incluida *P. aeruginosa*. Suelen ser resistentes *Serratia*, *Proteus* y *Providencia*. No son activas frente a *Neisseria*, bacterias grampositivas, anaerobios y hongos. Debido a su alta toxicidad sistémica se utilizan casi exclusivamente de forma tópica. La polimixina B se aplica en cremas, solu-

ciones y colirios en infecciones dérmicas, óticas y oculares y con frecuencia asociada a bacitracina y/o neomicina, para así mejorar su espectro de acción. Existe resistencia cruzada entre las diferentes polimixinas y con la bacitracina. La polimixina B está indicada en profilaxis y tratamiento de las infecciones de heridas superficiales y en infecciones secundarias leves, pero su uso se ve muy limitado al no ser activa frente a las bacterias patógenas principales en estos procesos. Es poco frecuente que produzca dermatitis de contacto y es muy rara la toxicidad sistémica tras la aplicación tópica^{1,4}.

Retapamulina

Es una pleuromutilina semisintética que tiene una potente actividad *in vitro* frente a bacterias que provocan infecciones cutáneas, tanto las sensibles como las resistentes a múltiples fármacos⁵⁶. Retapamulina se une a la subunidad 70S de los ribosomas bacterianos con una afinidad muy alta, provocando una potente inhibición de la peptidil transferasa ribosómica. Este único mecanismo de acción de retapamulina explica que no tenga resistencia cruzada clínicamente relevante, con las diferentes clases de antibióticos que se utilizan en la actualidad⁵⁶. Presenta una gran actividad frente a bacterias grampositivas y algunas gramnegativas⁵⁷.

En un reciente estudio de investigación⁵⁸ se midió la actividad *in vitro* de retapamulina frente a cepas de *S. aureus* y de *S. pyogenes*, comparado con otros antibióticos tópicos y de uso común como mupirocina, amoxicilina, bacitracina, cefaclor, levofloxacino y azitromicina. Se comprobó que retapamulina presenta una excelente actividad *in vitro*, frente tanto a cepas de estas bacterias resistentes a los antibióticos del estudio, como a cepas sensibles. Retapamulina presenta un potencial bajo para seleccionar cepas resistentes de *S. aureus* y de *S. pyogenes*, y además posee un efecto postantibiótico sustancial que puede contribuir a su eficacia.

Jones et al⁵⁹ determinan la actividad *in vitro* de retapamulina frente a unas muestras seleccionadas de estafilococos y estreptococos β -hemolíticos. Demuestran que posee una potente actividad frente a cepas sensibles o resistentes a oxacilina, eritromicina o mupirocina de *S. aureus* (CMI₉₀, 0,12 μ g/ml), de ECN (CMI₉₀ 0,06 μ g/ml) y de *S. pyogenes* (CMI₉₀ < 0,03 μ g/ml). La resistencia de determinadas cepas a dichos antibióticos no afectó de forma adversa a las CMI de retapamulina, por lo que demuestran que no existe resistencia cruzada con oxacilina, eritromicina y mupirocina frente a estafilococos y estreptococos.

Para establecer la dosis y posología de retapamulina al 1% se realizó un estudio⁶⁰ *in vivo* con un modelo experimental de herida cutánea quirúrgica infectada en ratones, con *S. aureus* y *S. pyogenes*, usando diferentes regímenes de tratamiento. Se demostró una buena eficacia con una pauta de

dos veces al día y 4 ó 5 días de aplicación tópica del antibiótico, y una posible mayor actividad de retapamulina sobre mupirocina y ácido fusídico.

En un trabajo científico *in vitro* Kosowska-Shick et al⁵⁷ valoraron la aparición de resistencias bacterianas a retapamulina y otros antibióticos frente a *S. aureus* y *S. pyogenes*. Se constató que retapamulina posee un potencial bajo para seleccionar cepas resistentes de *S. pyogenes* y una tendencia lenta y gradual para la selección de resistencias frente a *S. aureus*. Los autores sugieren que la posibilidad de desarrollar resistencias bacterianas es menor o comparable a la de mupirocina y ácido fusídico.

Parish et al⁶¹ realizan un estudio clínico randomizado para comparar la eficacia de tratamiento entre retapamulina pomada al 1% (2 aplicaciones día, 5 días) y cefalexina oral (500 mg/12 horas, 10 días) en infecciones bacterianas secundarias. Incluyen 547 pacientes de edades comprendidas desde los 9 meses hasta los 91 años y que presentaban una infección sobre una dermatitis de base (alérgica de contacto, atópica o psoriasis). *S. aureus* fue el patógeno más frecuentemente aislado en las lesiones, seguido por *S. pyogenes* (globalmente sumaban el 80%). Comprobaron que retapamulina fue tan efectiva como la cefalexina y bien tolerada.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha conducen a la selección y desarrollo de retapamulina como un nuevo agente tópico para el tratamiento del impétigo, de las infecciones secundarias en lesiones traumáticas y en diversas dermatosis como eccemas, dermatitis atópica, de contacto y psoriasis^{58,61}.

Un estudio multicéntrico, fase III y doble ciego⁶², comparó la eficacia de retapamulina pomada al 1% frente a placebo (pomada de base neutra), dos veces al día durante 5 días, en 210 pacientes con impétigo, con edades comprendidas entre 9 meses y 73 años. Los patógenos cultivados con más frecuencia de las lesiones fueron *S. aureus* y *S. pyogenes*. Los porcentajes de curación clínica a los 7 días de inicio de la terapia fueron de un 85% con retapamulina y 52% con placebo ($p < 0,0001$). El tratamiento se toleró bien y el efecto secundario más frecuente fue prurito en el lugar de la aplicación (6,5%).

Parish et al⁶³ realizan un análisis de 5 ensayos clínicos randomizados en fase III. En conclusión, describen que la eficacia de retapamulina pomada al 1% dos veces al día, 5 días, es similar en los diferentes grupos de edad tanto adulta como pediátrica. La respuesta clínica con retapamulina resultó comparable a la de cefalexina oral (500 mg/12 horas, 10 días) en dermatitis y lesiones traumáticas infectadas secundariamente a la del ácido fusídico (tres veces al día, 7 días) en impétigo y superior al placebo en impétigo, para todos los grupos de edad.

Este nuevo y prometedor antibiótico tópico en proceso de autorización por la EMEA, pronto entrará a formar parte del arsenal terapéutico existente, será comercializado al 1% de retapamulina en pomada (Altargo®), en presentación

de 5 g. Las indicaciones principales incluirán, en principio, el tratamiento del impétigo y lesiones traumáticas como erosiones, quemaduras y heridas quirúrgicas infectadas de forma secundaria por bacterias.

Conflicto de intereses

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Flórez J. Antisépticos generales y locales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 2ª ed. Barcelona, España: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1992. p. 1039-54.
2. Swartz MN, Weinberg AN. Consideraciones generales de las enfermedades bacterianas. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, et al, editores. Dermatología en medicina general. 5ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001. Cap. 194. p. 2297-311.
3. Spann CT, Taylor SC, Weinberg JM. Topical antimicrobial agents in Dermatology. Clin Dermatol. 2003;21:70-7.
4. Kaye ET. Topical antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am. 2000;14:321-39.
5. Mangran AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control. 1999;27:97-132.
6. Olhoffer IH, Goldman G, Leffell D. Materiales e instrumental para el cierre de heridas. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. Dermatología. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2243-54.
7. Larson EL. Guideline for use of topical antimicrobial agents. Am J Infect Control. 1988;16:253-66.
8. Kongsiri AS, Ciesielski-Carlucci C, Stiller MJ. Tratamiento tópico no corticosteroide. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, et al, editores. Dermatología en medicina general. 5ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001. Cap. 244. p. 2885-95.
9. Nicoletti G, Boghossian V, Gurevitch F. The antimicrobial activity *in vitro* of chlorhexidine, a mixture of isothiazolones ("Kathon" CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB). J Hosp Infect. 1993;23:87-111.
10. O'Neill J, Hosmer M, Challop R. Percutaneous absorption potential of chlorhexidine in neonates. Curr Ther Res. 1982;31:485-9.
11. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in healthcare settings. Am J Infect Control. 1995;23: 251-69.
12. Okano M, Nomura M, Hata S. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. Arch Dermatol. 1989;125:50-2.
13. Waclawski ER, McAlpine LG, Thomson NC. Occupational asthma in nurses caused by chlorhexidine and alcohol aerosols. Br Med J. 1989;929-30.
14. Topical antimicrobial drug products over-the-counter human use; Tentative final monograph for health-care antiseptic drug products. Federal Register, Department of Health and Human Services. 1994;59:31401-51.

15. Prieto Cabezas L. Bases de la cosmética. Tipos de cosméticos. Excipientes. Formas galénicas de utilidad en cosmética. En: Serrano Ortega S, Soto de Delás J, Moreno Giménez JC, editores. *Dermatología Cosmética*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 31-43.
16. Ward RS, Saffle JR. Topical agents in burn and wound care. *Phys Ther*. 1995;75:526-38.
17. Gocke DJ, Ponticas S, Pollack W. In vitro studies of the Killing of clinical isolates by povidone-iodine solutions. *J Hosp Infect*. 1985;6 Suppl A:S59-66.
18. Fleischer W, Reimer K. Povidone-iodine in antisepsis-state of the art. *Dermatology*. 1997;195:3-9.
19. Niedner R. Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents. *Dermatology*. 1997;195:89-92.
20. Daróczy J. Quality control in chronic wound management: the role of local povidone-iodine (Betadine®) Therapy. *Dermatology*. 2006;212 Suppl 1:82-7.
21. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis (letter). *Nature*. 1998;394:531-2.
22. Gong JQ, Lin R, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, Yi D, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155:680-7.
23. Eccema: concepto y variedades. En: Lázaro Ochaita P, editor. *Dermatología, Texto y Atlas*. 2ª ed. Madrid: Gráficas Reunidas; 1993. p. 39-53.
24. Blume JE, Levine EG, Heymann WR. Infecciones, infestaciones y picaduras: Enfermedades bacterianas. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatología*. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1117-44.
25. Dryden MS. Comparación del tratamiento de las infecciones cutáneas con antimicrobianos tópicos y sistémicos. En: Bork K, editor. *International clinical practice series: Eficacia clínica de mupirocina en el tratamiento de las infecciones cutáneas primarias y secundarias*. Tunbridge Wells: Wells Medical; 1996. p. 9-23.
26. Gisby J, Bryant J. Efficacy of a new cream formulations of mupirocin: comparison with oral topical agents in experimental skin infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:255-60.
27. Noble W. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol*. 1998;139:9-12.
28. Williams REA. The clinical efficacy of mupirocin in the treatment of secondary skin infections. *Int Clin Pract Ser*. 1996;12:37-43.
29. Lamb YJ. Overview of the role of mupirocin. *J Hosp Infect*. 1991;19:27-30.
30. Bonner MW, Benson PM, James WD. Antibióticos tópicos en dermatología. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, et al, editores. *Dermatología en medicina general*. 5ª ed. Montevideo: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 2903-7.
31. White AR, Beale AS, Boon RJ, Griffin KE, Masters PJ, Sutherland R. Antibacterial activity of mupirocin, an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. En: Wilkinson DS, Price JD, editors. *Mupirocin-a novel topical antibiotic*. London, England: Royal Society of Medicine; 1984. p. 43-55.
32. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:1083-7.
33. Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, Masters PJ, Slocombe B, White AR. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27:495-8.
34. Ward A, Campoli-Richards DM. Mupirocin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1986;32:425-44.
35. Gisby J, Bryant J. Efficacy of a new cream formulations of mupirocin: comparison with oral topical agents in experimental skin infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:255-60.
36. Dux PH, Fields L, Pollock D. 2% topical mupirocin versus systemic erythromycin and cloxacillin in primary and secondary skin infections. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1986;40:933-40.
37. Rist T, Parish LC, Capin LR, Sulica V, Bushnell WD, Cupo MA. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondarily infected eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:14-20.
38. Breneman DL. Use of mupirocin ointment in the treatment of secondarily infected dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:886-92.
39. De Dobbeler G, Godfrine S, Paeme G. Topical antibiotic treatment of primary and secondary skin infections with mupirocin. *Acta Ther*. 1989;15:59-63.
40. Kulkarni V, Gharpuray MB, Nene SS. An open comparison of mupirocin and oxytetracycline for the therapy of skin infections. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 1990;56:204-7.
41. Wilkinson RD, Carey WD. Topical mupirocin versus topical neosporin in the treatment of cutaneous infections. *Int J Dermatol*. 1988;27:514-5.
42. Hebert AA, Breneman DL, Grier CE. Comparison of topical mupirocin ointment and oral cephalexin in the treatment of secondarily infected skin ulcers. Presented at the ICAAC. Anaheim, California, USA. October 1992, Abstract 1689.
43. Leyden JJ, Aly R. Double-blind vehicle-controlled studies of Bactroban ointment in secondary infections. *Bactroban: Proceedings of an International Symposium*. Nassau, May 21-22. 1984. Amsterdam: Excerpta Medica; 1985. p.183-9.
44. Kraus SJ, Eron LJ, Bottenfield GW, Drehobl MA, Bushnell WD, Cupo MA. Mupirocin cream is as effective as oral cephalexin in the treatment of secondarily infected wounds. *J Fam Pract*. 1998;47:429-33.
45. Villiger JW, Robertson WD, Kanji K, Chan M, Fetherston J, Hague IK, et al. A comparison of the new topical antibiotic mupirocin ("Bactroban") with oral antibiotics in the treatment of skin infections in general practice. *Curr Med Res Opin*. 1986;10:339-45.
46. Slocombe B, Perry C. The antimicrobial activity of mupirocin: an update on resistance. *J Hosp Infect*. 1991;19 Suppl B:19-25.
47. Afset JE, Maeland JA. Susceptibility of skin and soft-tissue isolates of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* to topical antibiotics: indications of clonal spread of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Scand J Infect Dis*. 2003;35: 84-9.
48. Deshpande LM, Fix AM, Pfaller MA, Jones RN and The Sentry Antimicrobial Surveillance Program Participants Group. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk

- diffusion, Etest and referent dilution methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;42:283-90.
49. Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, et al: the Spanish Group of the Study of *Staphylococcus*. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence study (2002). *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:250-6.
 50. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol.* 1998;139 Suppl 53:37-40.
 51. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child.* 2004;89:74-7.
 52. Leshner J, McConnell-Woody C. Fármacos antimicrobianos. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatología.* 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2007-31.
 53. García-Bravo B, Conde-Salazar L, de la Cuadra J, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Guimaraens D, et al. Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto en España (2001). *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95: 14-24.
 54. Jones RN, Li Q, Kohut B, Biedenbach J, Bell J, Trunidge JD. Contemporary antimicrobial activity of triple antibiotic ointment: a multiphased study of recent clinical isolates in the United States and Australia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;54:63-71.
 55. Winkelman W, Gratton D. Topical antibacterials. *Clin Dermatol.* 1989;7:156-62.
 56. Yan D, Madden L, Choudhry AE, Voigt CS, Copeland RA, Gontarek RR. Biochemical characterization of the interactions of the novel pleuromutilin derivative retapamulin with bacterial ribosomes. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2006;50: 3875-81.
 57. Kosowska-Shick K, Clark C, Credito K, McGhee P, Dewase B, Bogdanovich T, et al. Single- and multistep resistance selection studies on the activity of retapamulin compared to other agents against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2006;50:765-9.
 58. Rittenhouse S, Biswas S, Broskey J, McCloskey L, Moore T, Vasey S, et al. Selection of retapamulin, a novel pleuromutilin for topical use. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2006;50: 3882-5.
 59. Jones RN, Frische T, Sader HS, Ross JE. Activity of retapamulin (SB-275833), a novel pleuromutilin, against selected resistant gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2006;50:2583-6.
 60. Rittenhouse S, Singley Ch, Hoover J, Page R, Payne D. Use of the surgical wound infection model to determine the efficacious dosing regimen of retapamulin, a novel topical antibiotic. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2006;50:3886-8.
 61. Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM, et al. 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;55:1003-13.
 62. Oranje A, van der Wouden J, Koning S, Chosidow O. Retapamulin ointment for the treatment of impetigo in adults and children: Results of a phase III, placebo-controlled, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:AB4.
 63. Parish L, Free A, Sumathy T, Chosidow O. Efficacy of retapamulin ointment 1% compared with oral cephalexin, fusidic acid or placebo in children and adolescents with uncomplicated skin infections. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:AB11.