



CEU
*Universidad
San Pablo*

BLOQUE II: FARMACOLOGÍA ANTIINFECCIOSA

TEMA 8. ANTIBIÓTICOS

CLASIFICACIÓN. CONCEPTO DE RESISTENCIA. ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS Y ANTIBIÓTICOS TÓPICOS. TIPOS DE INFECCIONES. ELECCIÓN Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

ANTIBIÓTICOS

1. Generalidades de los antibióticos:

- Concepto de antibiótico
- Clasificación de los antibióticos
- Resistencia a antibióticos
- Dosificación de los antibióticos

2. Grupos de antibióticos

BIBLIOGRAFÍA:

Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020)

Guía de uso de antimicrobianos:

[<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe>; 2018]

[<http://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20262>; 2019].



DEFINICIÓN DE ANTIBIÓTICO:

Agente antimicrobiano, sustancia producida por microorganismos o sintetizada químicamente, que en bajas concentraciones es capaz de inhibir o destruir microorganismos sin producir efectos tóxicos en el huésped

Antibiotics

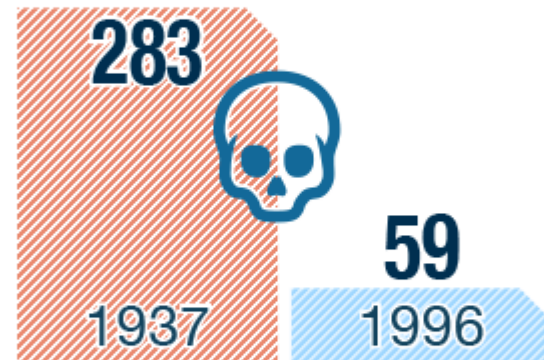


Alexander Fleming

Discovered
1928

**REDUCED
INFECTIOUS DISEASE
MORTALITY RATE**

Per 100,000 Population



**ENABLED MODERN
MEDICINE**



PREMATURE
INFANT CARE



COMPLICATED
SURGERIES

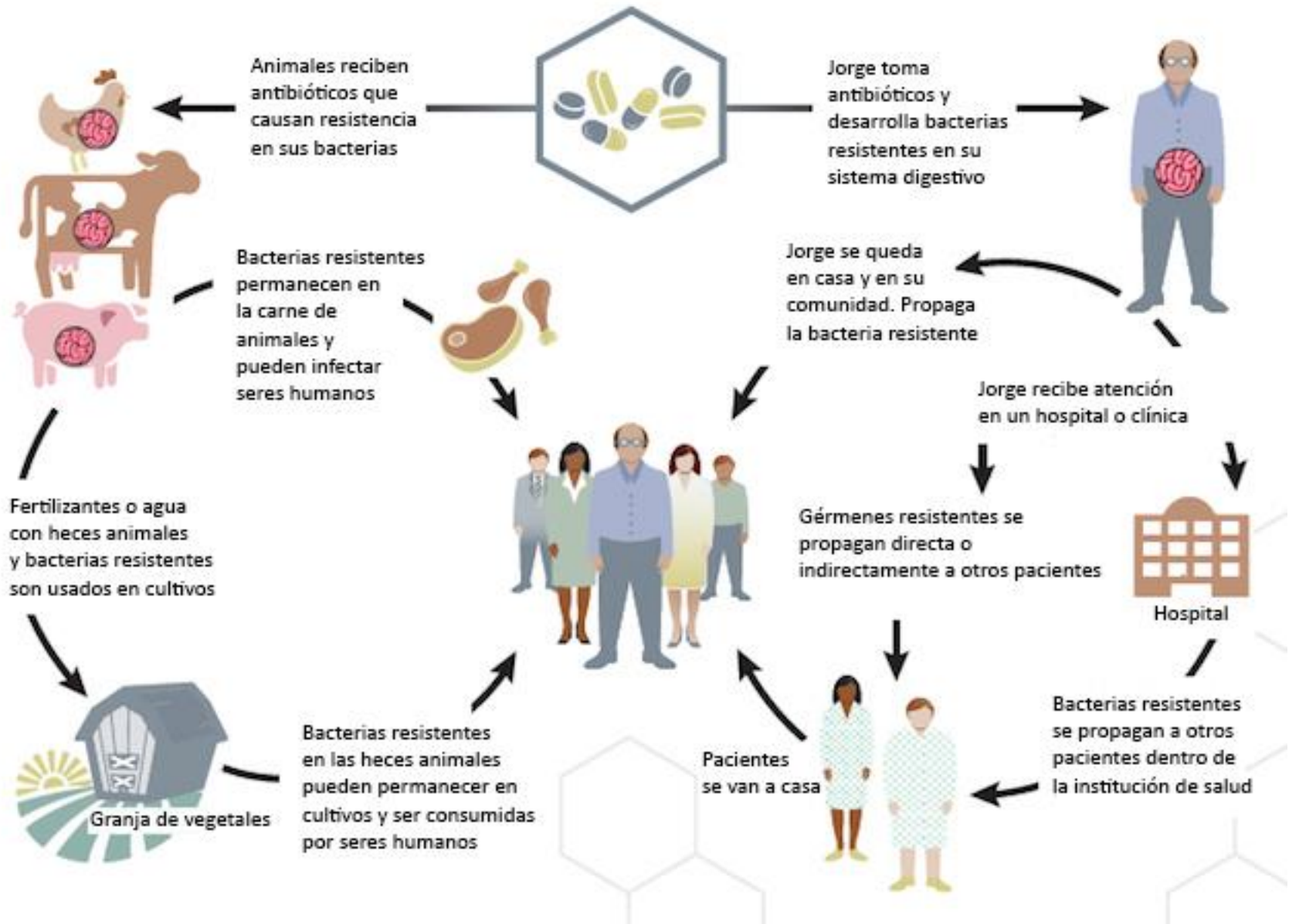


CRITICAL
CARE

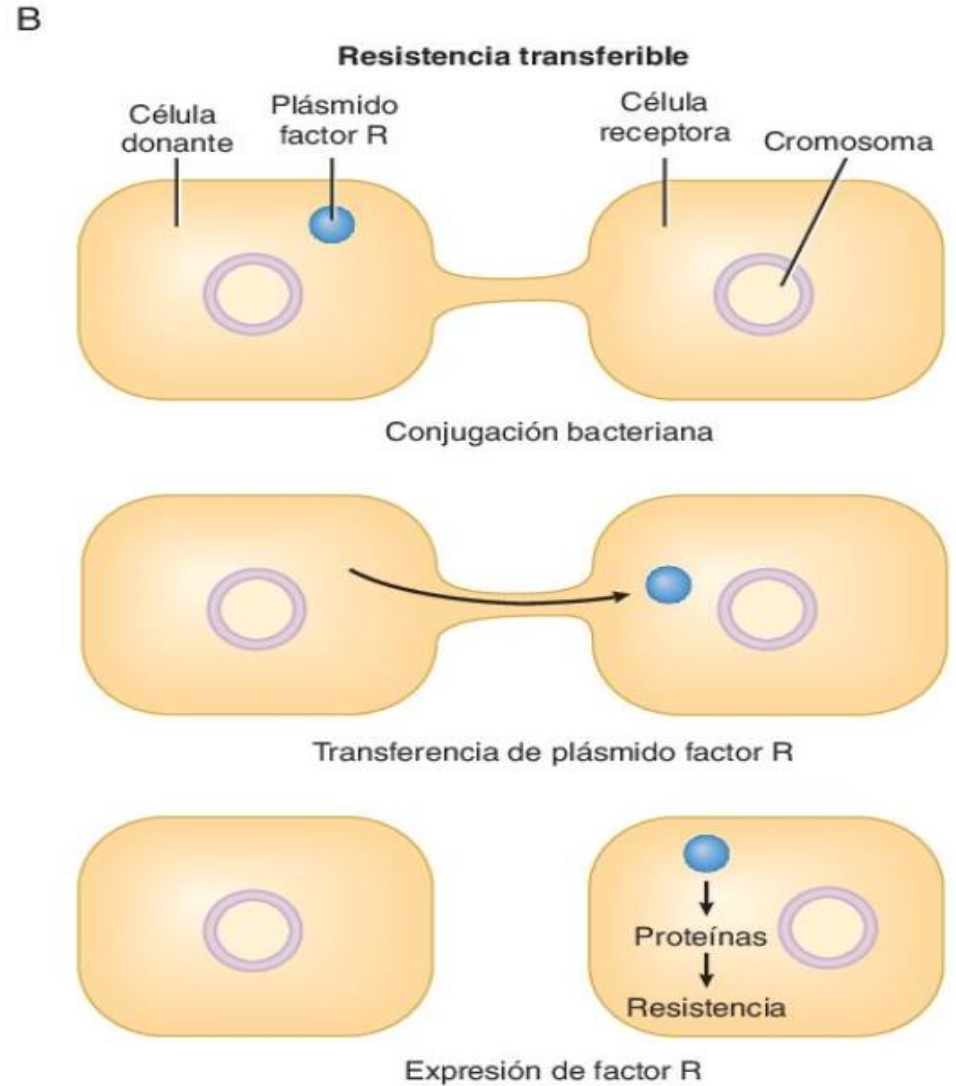
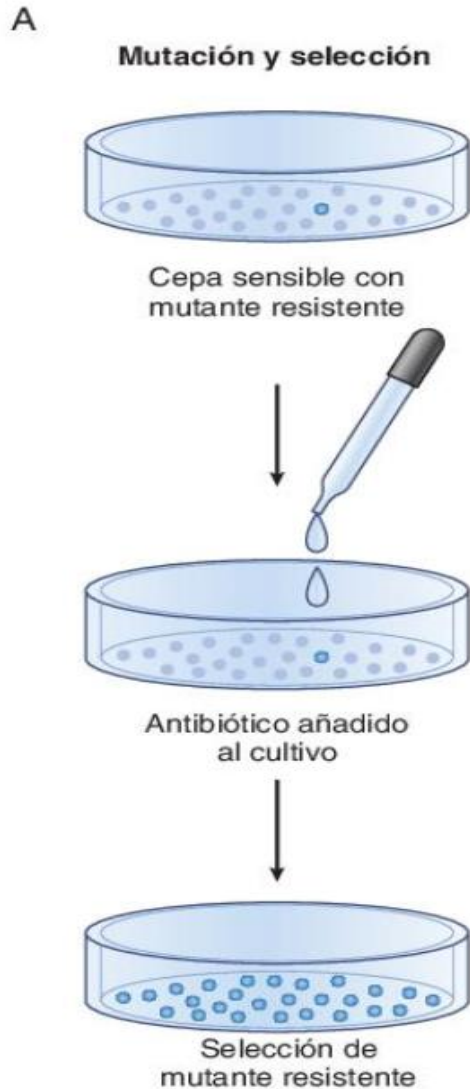


ORGAN
TRANSPLANTS

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS



RESISTENCIA ADQUIRIDA:



ACCIONES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE RESISTENCIAS:

1. Concentraciones sub-inhibitorias del antibiótico en el lugar de acción
2. Presencia de “nichos” de bacterias
3. Duración de la exposición al antibiótico
4. Inóculo bacteriano
5. Ausencia de medidas de prevención

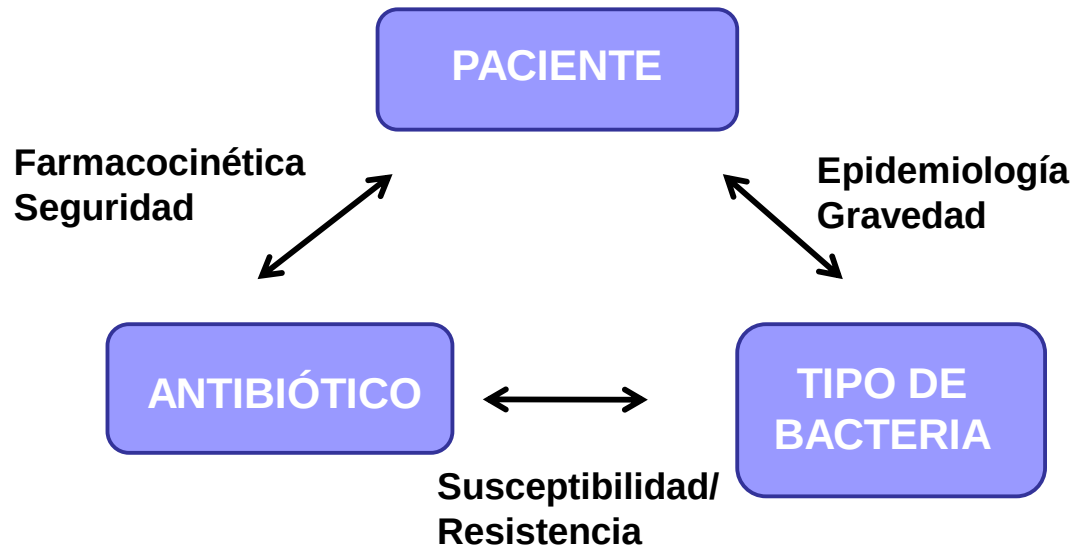
Mecanismos de resistencia que muestran las bacterias:

- **Producción de enzimas inactivantes**
- Alteración del lugar de sensibilidad farmacológica o del lugar de acción
- Disminución de la acumulación del fármaco en la bacteria
- Desarrollo de una vía alternativa que evita el efecto deletéreo del antibiótico sobre la bacteria



El correcto abordaje y selección de un tratamiento antibiótico debe tener en cuenta:

1. consideraciones microbiológicas
2. aspectos farmacológicos
3. estado fisiopatológico del paciente



ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS:

1. Espectro de acción:

Se definen así según el número de familias y tipos de gérmenes sensibles:

- De espectro reducido
- De amplio espectro



2. Según su efecto antimicrobiano:

- **Bactericidas**, provocan la muerte bacteriana. El proceso es irreversible.

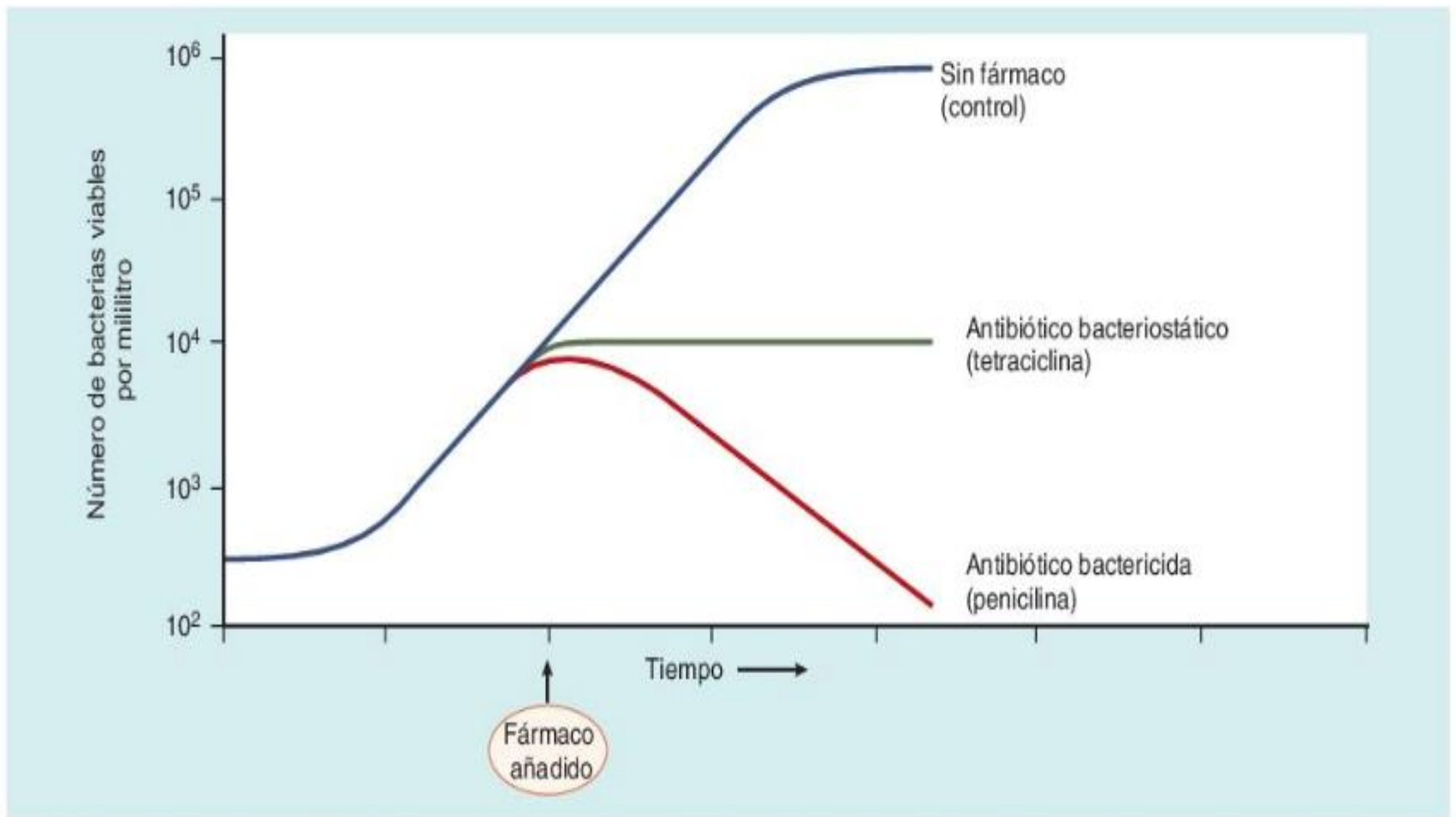
Se puede conseguir:

- Interrumpiendo la síntesis de la membrana de la pared
- Alterando la permeabilidad de la membrana
- **Bacteriostáticos**, bloquean el desarrollo y la multiplicación de las bacterias, pero no las lisan. El proceso es reversible.

Se puede conseguir:

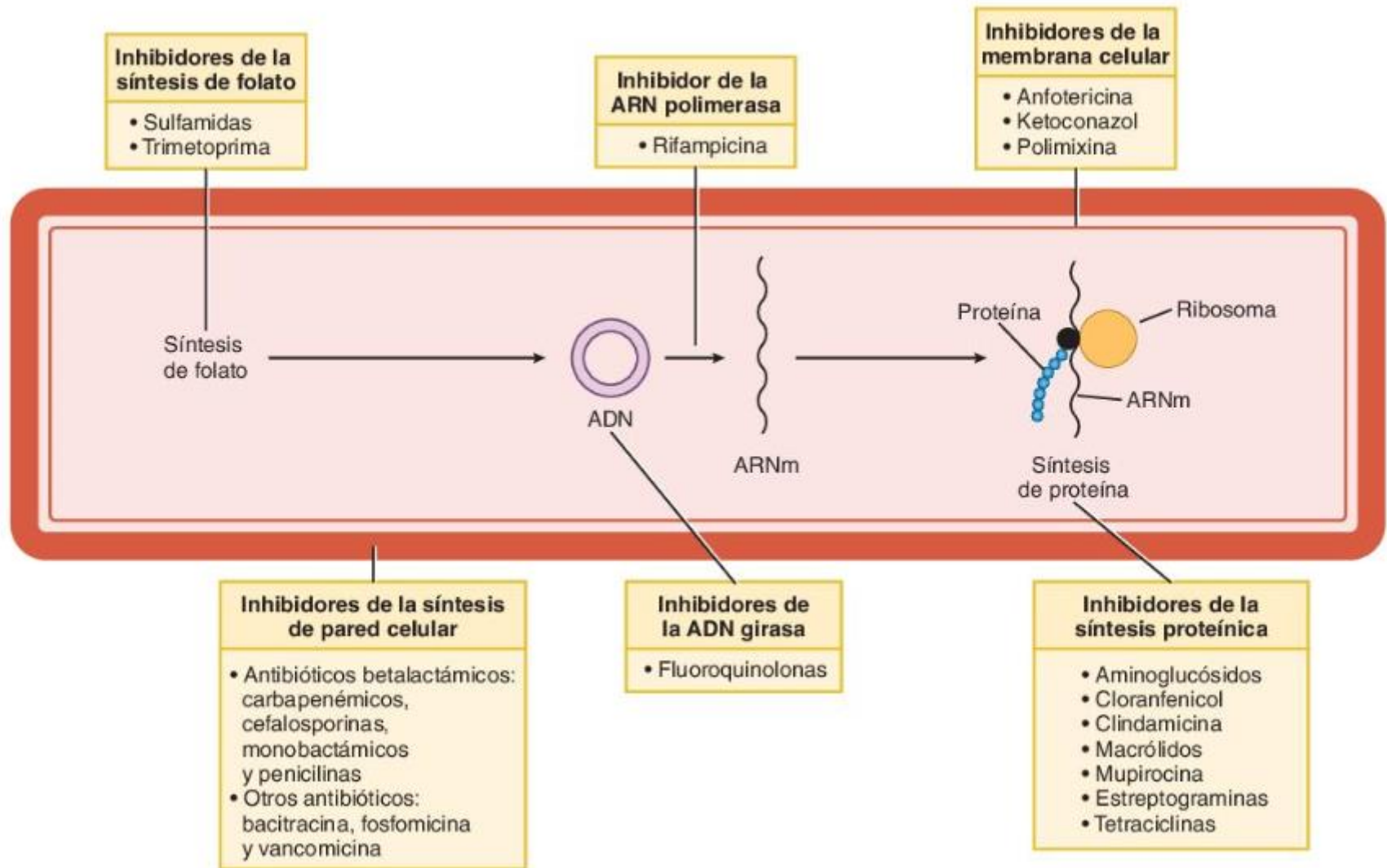
- Suprimiendo la síntesis proteica
- Inhibiendo la síntesis de otros productos metabólicos





Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

3. Según su mecanismo de acción:



2. CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS:

- Valorar siempre la posibilidad de **tratamiento secuencial: IV → ORAL**
- Ajustar la duración del tratamiento a lo estrictamente necesario
- Lograr la CMI en el lugar de infección durante los intervalos de dosificación
 - Buena penetración tisular
 - **Intervalo de dosificación** y duración del tratamiento adecuado:
 - Dependencia de concentración (aminoglucósidos) o
 - Dependencia de tiempo (beta-lactámicos)
 - Identificación del patógeno y sensibilidad al antibiótico por antibiograma
- Ajustar dosis según características farmacocinéticas del paciente:
 - Eliminación renal y toxicidad
 - Metabolismo hepático
 - Toxicidad en órganos y tejidos

ESTADO FISIOPATÓLOGICO/SITUACIONES ESPECIALES DEL PACIENTE

Tener siempre en cuenta:

- Características farmacocinéticas del paciente
- Edad
- Peso
- Embarazo y lactancia
- Antecedentes a reacciones adversas
- Situación inmunológica del paciente



PROFILAXIS ANTIBIÓTICA:

La administración de antimicrobianos previo a la infección esta indicada SOLO en ciertos casos muy específicos:

1. Profilaxis pre-quirúrgica:

NO UTILIZAR ATB de amplio espectro. La duración no debe ser superior a 24 h (en la mayoría de los casos).

1. Profilaxis de inmunocomprometidos (profilaxis para *Pneumocistis spp.* en pacientes de SIDA)

2. Profilaxis de contactos para evitar diseminación de una infección, (meningococcemia, TB).

3. Profilaxis de endocarditis en cardiopatías seleccionadas y procedimientos seleccionados

4. Profilaxis heridas:

Se debe de realizar en heridas con alta probabilidad de infección (mordeduras),

No administrar ATB en heridas NO infectadas, incluyendo las quirúrgicas.

Tipos de antibióticos:

1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular:

Todos son antibióticos bactericidas:

- **Fosfomicina**
- **Bacitracina (v. tópica)**
- **Antibióticos β -lactámicos**
- **Glucopéptidos**



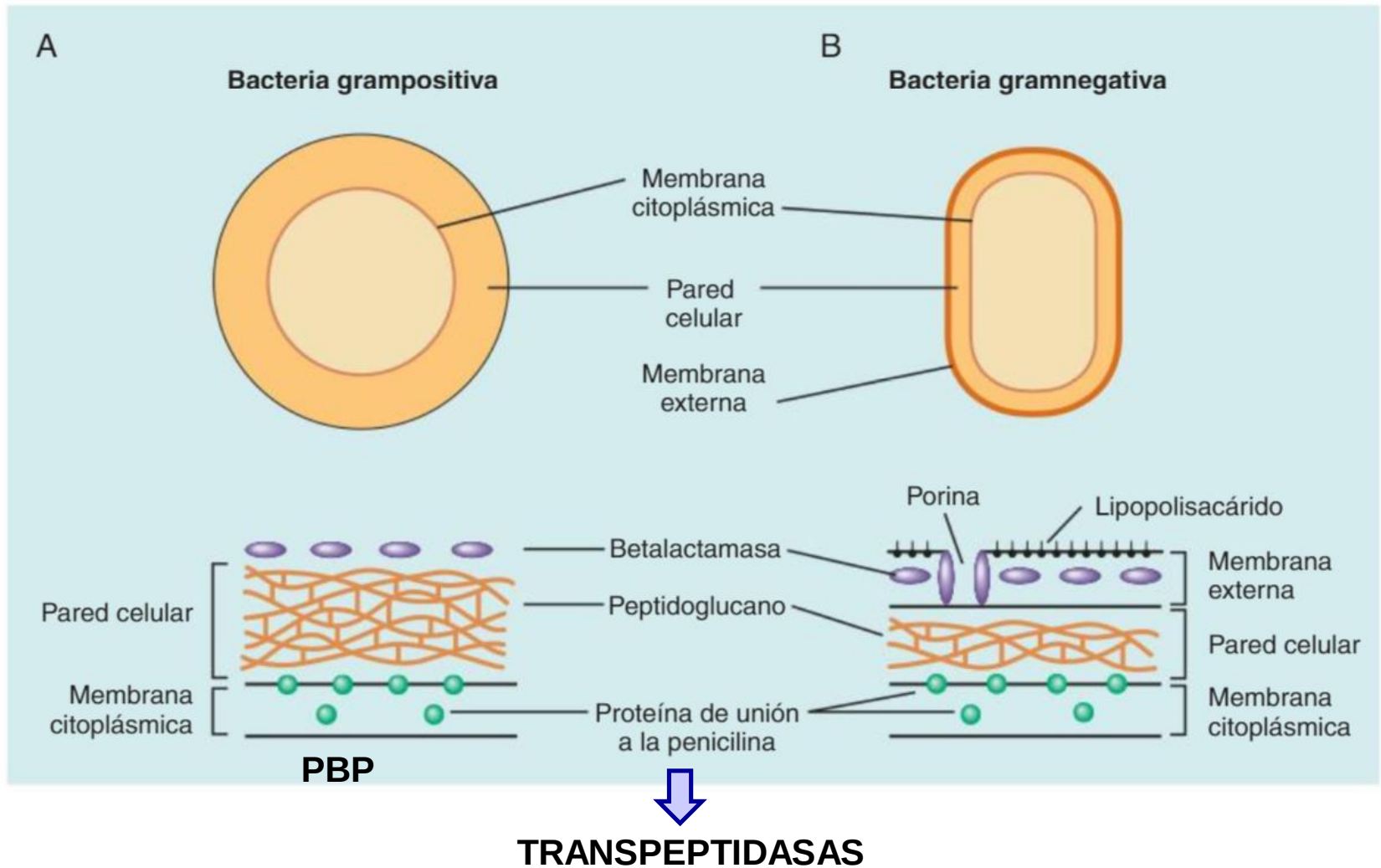
ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS:

- **PENICILINAS**
- **CEFALOSPORINAS**
- **AZTREONAM**
- **CARBAPENEMES**



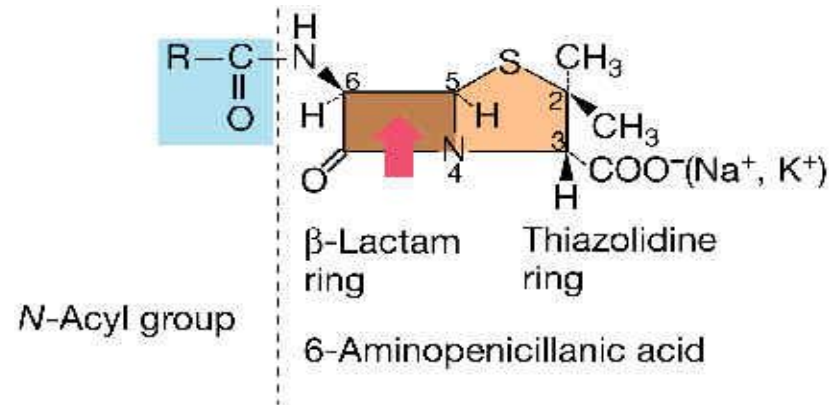
MECANISMO DE ACCIÓN:

Bloquean la síntesis de la pared celular



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

PENICILINAS:



1. **ACTIVAS FRENTE A GRAM (+) aerobios (*Streptococos*, *meningococos*)**, algunos gram (-) y *espiroquetas*. Sensibles a β -lactamasas.
 - **BENCILPENICILINA (PENICILINA G cristalina)**. Solo por vía parenteral, 2 presentaciones:
 - sódica o potásica (administración IV)
 - + benzatina o procaína (penicilinas retardadas, IM profunda): indicada en infecciones otorrinolaringológicas (en incumplidores terapéuticos, se administra una dosis única).Indicada en sífilis, gonorrea, endocarditis y en intervenciones quirúrgicas (como profilaxis)
 - **FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V)** (5-10 veces menor). Sólo administración oral
 - Indicada en infecciones leves de vías respiratorias superiores (faringoamigdalitis aguda por *Streptococo beta-hemolítico*, 10 días/12h) o de tejidos blandos.

2. RESISTENTES A PENICILINASA:

- **CLOXACILINA** (oral, IV en bolus lento o en perfusión IM; y por otras vías en terapias sistémicas: intraarticular, intrapleural, mediante nebulizador),
- **Oxacilina**

Espectro reducido SOLO gram (+).

Indicadas en infecciones por:

- ***Staphylococos aureus* (RESISTENTE A METICILINA; SARM)**
- ***S epidermidis*** (infecciones de piel, mastitis, endocarditis, meningitis, infecciones óseas y articulares), resistentes a las penicilinas convencionales.
- En infecciones graves, polimicrobianas, se asocian con aminoglucósidos.

3. PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO:

Activas frente a gram (+) y gram (-) (*Haemophilus influenzae*, *E.coli*, *Proteus*) tanto aerobios como anaerobios.

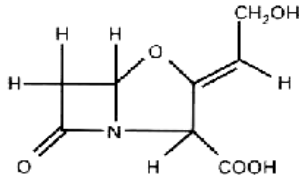
Son sensibles al ataque de β -lactamasas

- **AMOXICILINA**, mejor biodisponibilidad oral, también para administración parenteral
- Administración parenteral:
 - **AMPICILINA+/- BENZATINA** (daña la flora intestinal).
 - Primera elección en meningitis junto a aminoglucósidos. Indicada en diarreas bacterianas
 - más activa frente a gram (+) (RESISTENCIAS a *Haemophilus influenzae*)
 - **PIPERACILINA, ticarcilina**,
 - más activa frente a infecciones por gram (-) (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus spp*, *Bacteroides spp*)
 - Indicada en infecciones nosocomiales

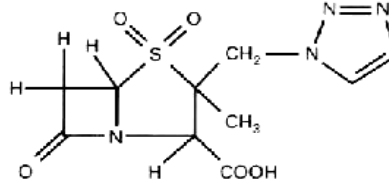


INHIBIDORES DE BETA-LACTAMASAS O PENICILINASAS:

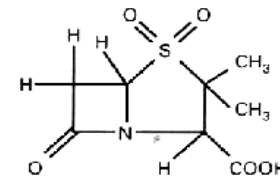
Ácido clavulánico



Tazobactam



Sulbactam



Son análogos estructurales de las penicilinas y actúan como sustratos suicidas.

Inhiben las β -lactamasas tipos II-V. Se asocian con penicilinas de amplio espectro.

Provocan con más frecuencia **diarreas y erupciones exantemáticas**

▪ AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

- Es de elección en abscesos. O cuando no se resuelve la infección sólo con amoxicilina
- **Hepatotoxicidad**

▪ AMPICILINA-SULBACTAM

- En infecciones graves: meningitis, úlceras por presión en DM, endocarditis

▪ PIPERACILINA-TAZOBACTAM

- Mayor actividad frente a gram (-): infecciones intraabdominales, de partes blandas, neumonías.

Uso intrahospitalario

CEFALOSPORINAS



(Anillo β -lactámico + Dihidrotiazidínico = **Ácido 7-aminocefalosporánico**)

- Son antibióticos más resistentes a beta-lactamasas y con mayor actividad antimicrobiana (se consideran de amplio espectro).
- Suelen utilizarse como fármacos de segunda elección.
- En infecciones graves se utilizan en combinación con otros antibióticos
- Se dividen en 4 generaciones

CEFALOSPORINAS DE 3ª Y 4ª GENERACIÓN.. RESERVAR.. ANTIBIÓTICOS CRÍTICOS

Generaciones de CEFALOSPORINAS	
<u>Cefalosporinas de primera generación</u> - Activas frente a <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> sensibles a meticilina - Bacilos gram (-): <i>E.coli</i>, <i>K.pneumoniae</i>	CEFAZOLINA (parenteral; profilaxis en cirugía) CEFALEXINA (oral)
<u>Cefalosporinas de segunda generación</u> - Más activas frente a bacilos gram(-): <i>H. influenzae</i> - Infecciones respiratorias, cutáneas	CEFUROXIMA ACETILO (oral) CEFUROXIMA SÓDICA (parenteral)
<u>Cefalosporinas de tercera generación</u> Más activas frente a más gérmenes gram(-): <i>enterobacteriaceae</i>, <i>P. aeruginosa</i> <u>RESISTENCIAS a enterobacterias</u> <u>RESISTENCIAS a <i>Neisseria gonorrhoeae</i></u>	CEFTAZIDIMA CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM (en infecciones urinarias e abdominales complicadas) CEFTRIAXONA CEFOTAXIMA <u>Todas parenterales</u>
<u>Cefalosporinas de cuarta generación</u> Más activas frente a bacilos gram(-) que son resistentes a otras cefalosporinas	CEFEPIMA (infecciones abdominales, urinarias, neumonía) Precaución se asocia a mayor mortalidad (encefalopatía) CEFTAROLINA (cefalosporina avanzada) Muy efectiva frente a SARM y neumococos resistentes. Administración IV (infecciones de partes blandas y cutáneas y neumonía extrahospitalaria)

FARMACOCINÉTICA:

1. Dosificación tiempo-dependiente. Carecen de efecto postantibiótico

- Se pueden administrar por vía oral (1-2 h antes ó 2-3 h después de las comidas), y por vía parenteral provocan dolor intenso en el lugar de la administración (IM) y flebitis (IV).

2. Presentan una buena distribución tisular

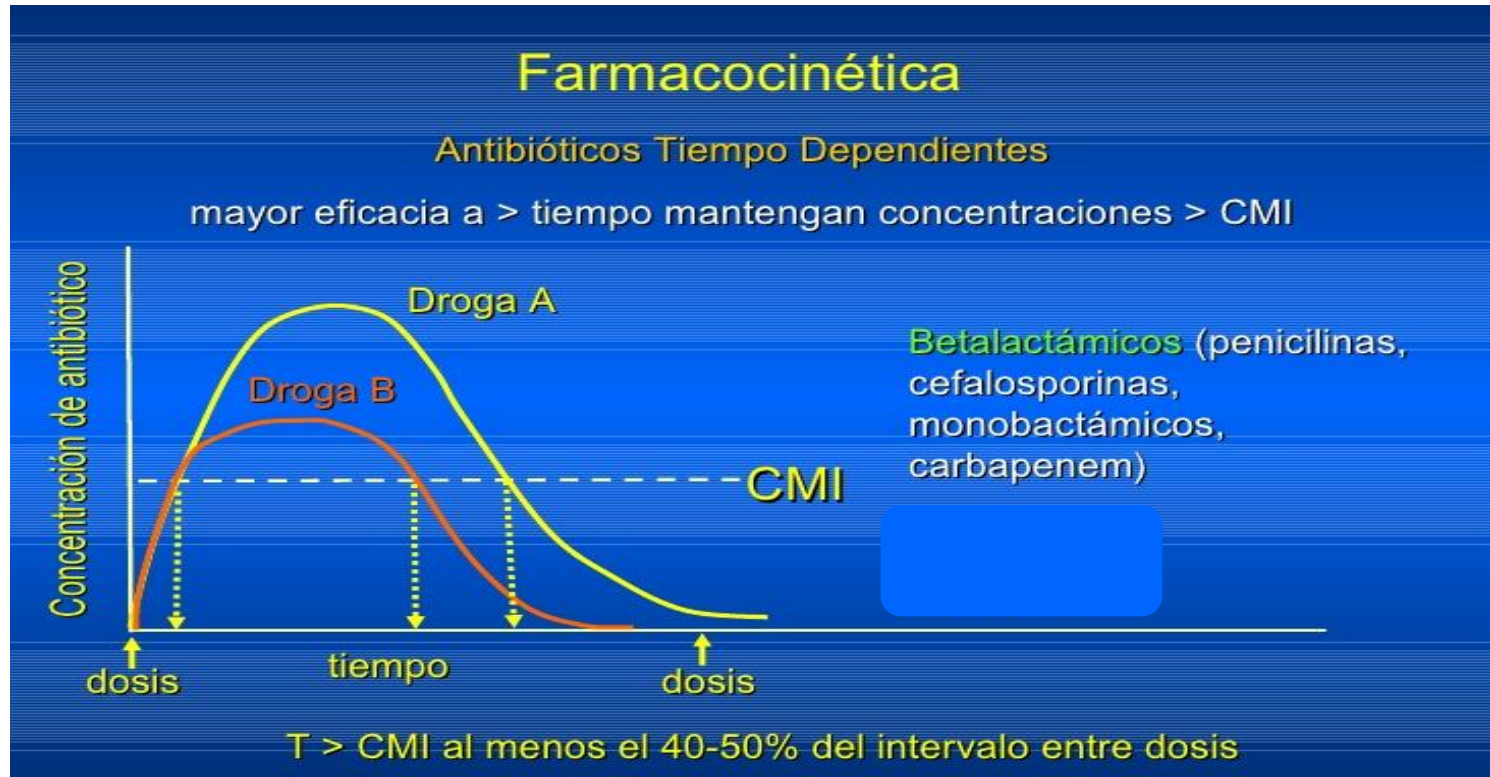
- Sólo penetran en el LCR cuando las meninges están inflamadas (eficaces en cuadros de meningitis)
- Baja unión a proteínas plasmáticas

3. Se eliminan inalteradas por secreción tubular (90%) y filtración glomerular (10%)

Cuidado en pacientes con insuficiencia renal grave (necesidad de ajustar dosis en ClCr 30-10 mL/min)

DOSIFICACIÓN TIEMPO-DEPENDIENTE:

- La concentración del antibiótico en el órgano diana debe superar a la CMI durante al menos el 50% del tiempo entre dos intervalos de dosis consecutivos
- A dosis altas no se consigue mayor efecto terapéutico $\Rightarrow$ Mantener la dosis y acortar los intervalos posológicos.

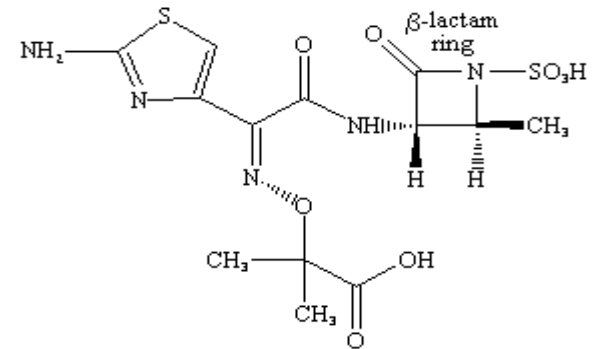


ANTIBIÓTICOS β - LACTÁMICOS ATÍPICOS

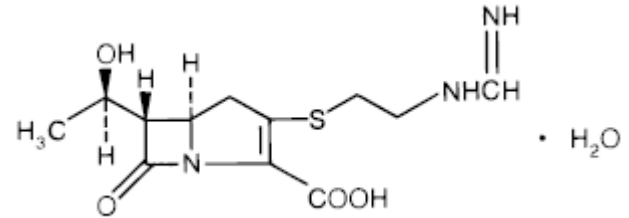
1. MONOBACTÁMICOS:

- **AZTREONAM (Azactam®)**

- **Sólo activo frente a gram(-) aerobios.** No presenta resistencia cruzada con el resto de β -lactámicos ni hipersensibilidad.
- Es resistentes a la mayoría de las beta-lactamasas, por tanto, está indicados en infecciones provocadas por bacterias productoras de betalactamasas (infecciones urinarias, respiratorias, ginecológicas graves y cuadros de sepsis)
- **Se administra IV bolus lentamente, en perfusión o IM**
 - Por inhalación en el tratamiento de la infección pulmonar crónica causada por Pseudomonas aeruginosa en pacientes con fibrosis quística
- **Vigilar la función renal, especialmente, si se asocia con aminoglucósidos/vancomicina. Reducir la dosis de mantenimiento al 50% en pacientes con ClCr 30-10 mL/min**
- Monitorizar parámetros hematológicos **No es necesario monitorizar**



2. CARBAPENÉMICOS:



- Amplio espectro (el mayor de todo el grupo): gram(+) y gram(-), aerobios y anaerobios, resistentes a β -lactamasas, pero potentes inductores de β -lactamasas
- Están indicados en infecciones sistémicas de etiología múltiple o desconocida: septicemia, sepsis abdominal, osteomielitis, infecciones urinarias y de la piel, endocarditis y neumonía.

RESISTENCIA A: *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*

- **IMIPENEM/CILASTATINA** (Tienam ®)
- **MEROPENEM** (infecciones abdominales y meningitis)
- **IMIPENEM/CILASTATINA/RELEBACTAM** (sólo en perfusión)

Infecciones por aerobios gram(-) en adultos con opciones de tratamiento limitadas

- Se administran **SOLO IV en infusión lenta**. No deben mezclarse con otros antibióticos
- Efectos adversos digestivos son los más frecuentes: náuseas (relacionado con la velocidad de perfusión) y diarreas.
- Hepatotoxicidad (rara)
- **Reducir dosis con ClCr 50-30 mL/min** (250 mg/8h), con aclaramientos < 30 mL/min (250 mg/12h)

RESERVAR SON ANTIBIÓTICOS CRÍTICOS



GLUCOPÉPTIDOS

TEICOPLANINA (IM o IV rápida)

Menos tóxica. No produce el síndrome del hombre rojo

VANCOMICINA (Diatracin®)

- Activo en infecciones causadas por cocos gram (+) productores de betalactamasas y algunos bacilos gram (-)
- Es de elección:
 1. en infecciones por SARM (cutáneas y de partes blandas).
 2. En infecciones en los huesos y articulaciones.
 3. en infecciones por *Streptococcus* y *Enterococcus* resistentes a penicilinas (endocarditis, infecciones del tracto respiratorio y del SNC).
 4. en infecciones relacionadas con catéteres (75% *Staphylococcus*)

RESISTENCIAS INTERMEDIAS EN INFECCIONES POR *Staphylococcus aureus*

RESISTENCIA A *Enterococcus faecium*

ADMINISTRACIÓN:

- **Dosificación:** peso y tasa de filtración glomerular
- Se administra en **infusión IV lenta (NO menos de 60 min; 10 mg/min/ 8-12h)**
 - Dosis adultos: 40-20 mg/Kg/día
 - Dosis niños: 40-60 mg/Kg/día

Si la administración es rápida: Reacciones de hipersensibilidad: **“síndrome del hombre rojo”** (exantema eritematoso en cara y región superior del cuerpo; escalofríos y fiebre e hipotensión).

- **Provoca flebitis y dolor en el lugar de la inyección**
- **Sólo por vía oral** en la infección intestinal por complicación del tratamiento antibiótico (enterocolitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*)
- Necesario monitorizar sus concentraciones plasmáticas (gran variabilidad).

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Nefrotoxicidad** (80-90% de la dosis se elimina inalterada por filtración glomerular)

Se requiere reajuste de dosis a partir de la 5ª dosis y con ClCr < 40 mL/min

- **Neurotoxicidad**: lesión del nervio acústico y pérdida de la audición (puede ser irreversible)
- **Reacciones de hipersensibilidad: Stevens-Johnson**



OTROS ANTIBIÓTICOS FRENTE A GÉRMENES GRAM (+)

LIPOGLUCOPÉPTIDOS:

DAPTOMICINA (IV en perfusión de 30 min/24h; en bolo de 2 min).

- Activo sólo frente a bacterias gram (+) (SARM, *S.aureus* con resistencia intermedia a vancomicina)
- Indicada en pacientes adultos y pediátricos (1-17 años) en:
 - Infecciones complicadas cutáneas y de partes blandas,
 - bacteriemia por SARM
 - endocarditis infecciosa del lado derecho
- Se elimina inalterado en orina por filtración glomerular (reajuste de dosis con ClCr < 30 mL/min)
- Efectos adversos:
 - sobre-infecciones fúngicas, anemia, cefalea, alteraciones gastrointestinales, hipo/hipertensión.
 - toxicidad muscular (miositis, rabdomiolisis (rara); incremento de los valores de CPK > 5 veces)



Tipos de antibióticos:

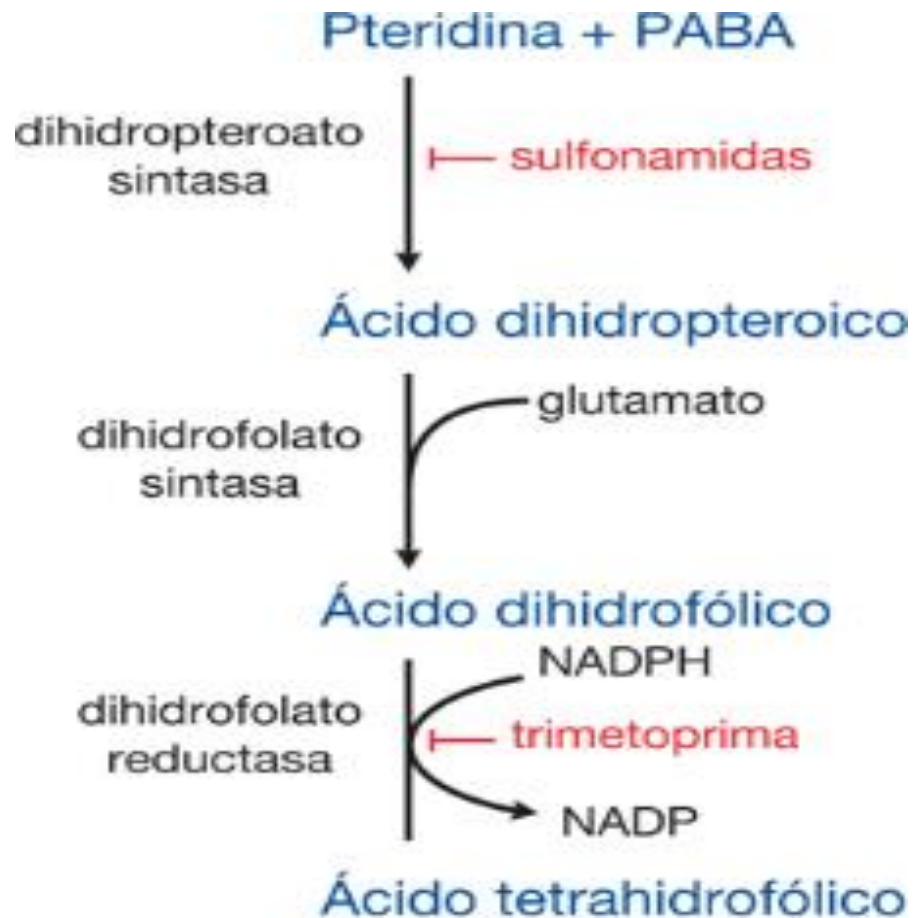
2. Antibióticos inhibidores de la síntesis del ácido tetrahidrofólico (THF)

Son antibióticos bacteriostáticos

- **Sulfamida**
- **Trimetoprima**
- **Cotrimoxazol**



MECANISMO DE ACCIÓN :



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton:
*Goodman & Gilman. Manual de farmacología y
terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com*
Derechos © McGraw-Hill Education.
Derechos Reservados.



SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA = COTRIMOXAZOL

- Antibióticos de amplio espectro. Importantes resistencias
- Muy activos frente a enterobacterias
- Indicado (adultos y niños > 2 meses) en el tratamiento de:
 - la neumonía producida por *Pneumocystis jirovecii* (P. carinii). Nocardiosis. Bronquitis, sinusitis, infecciones del oído medio, infecciones gastrointestinales (algunas cepas de *salmonella spp* y *shigella*) e infecciones urinarias y prostáticas.
 - toxoplasmosis, listeriosis e infecciones por SARM (osteomielitis y artritis séptica o infecciones de la piel y de los tejidos blandos) [cuando no funcionen otros tratamientos].
- Se administra en perfusión IV (60-90 min)/6-12h sólo en pacientes que NO toleren la vía oral. Se volverá a la vía oral lo antes posible.

AJUSTAR SIEMPRE A LA DOSIS MÍNIMA EFICAZ

EFFECTOS ADVERSOS:

- Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea o eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson)
- **A nivel renal:** Cólicos renales, nefritis túbulo-intersticial, hematuria y proteinuria (cristaluria)
alcalinizar orina, controlar diuresis y beber abundante agua
- Hipoglucemia
- Alteraciones electrolíticas (hipopotasemia)
- Toxicidad hematopoyética (agranulocitosis, anemia hemolítica y megaloblástica, leucopenia, trombopenia, neutropenia)
recuentos hematológicos regulares en tratamientos largos
- Hepatotoxicidad (hepatitis)



Tipos de antibióticos:

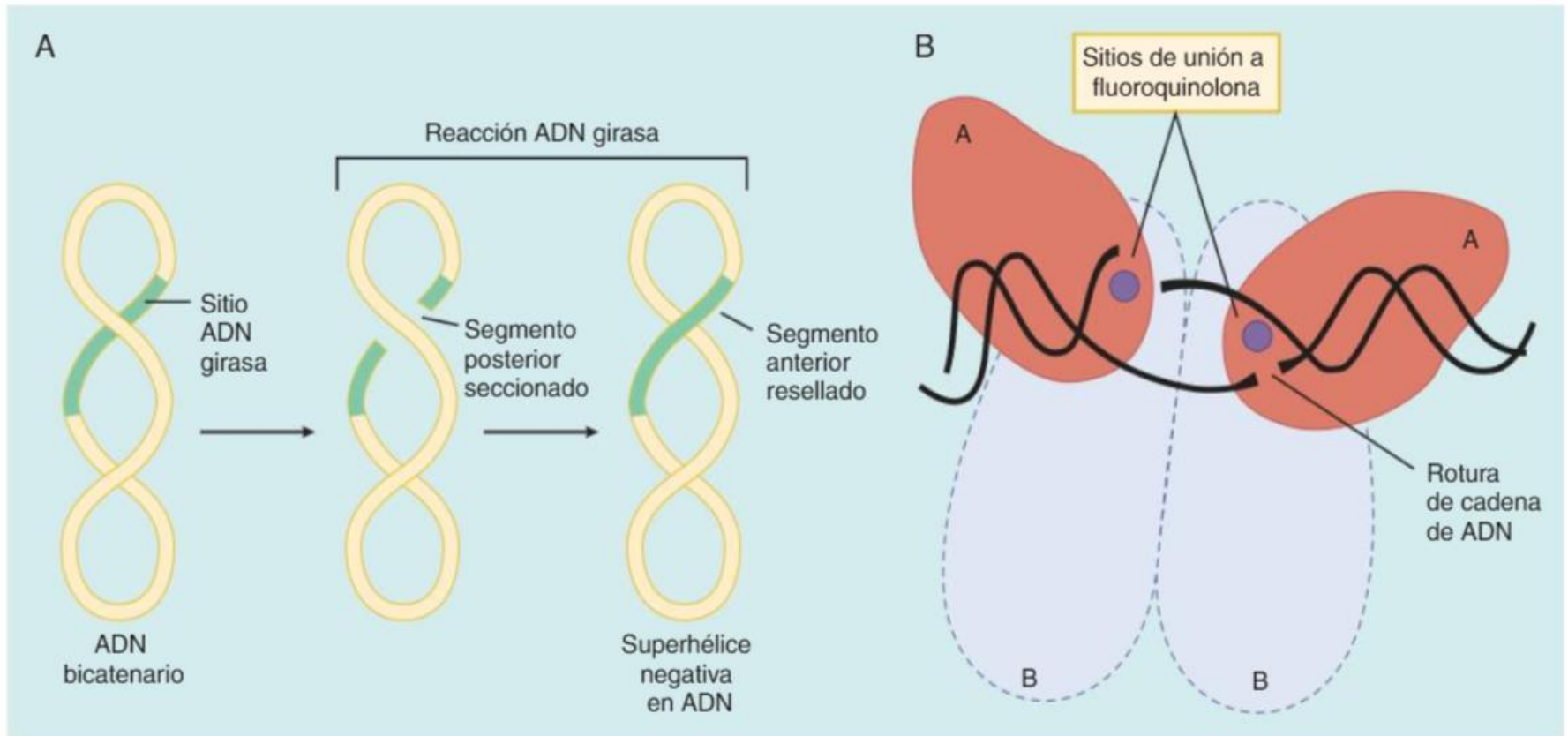
3. Antibióticos que inhiben la replicación y transcripción

- **Inhibidores de la ADN-girasa o Topoisomerasa: QUINOLONAS**
- **Inhibidores de la RNA-polimerasa: RIFAMPICINA**



QUINOLONAS

MECANISMO DE ACCIÓN:



1. FLUOROQUINOLONAS:

CIPROFLOXACINO (pomada y solución oftálmica, gotas óticas, oral, IV (perfusión 30-60 min/12 h; en venas importantes).

- Indicadas en infecciones por bacilos gram (-) intestinales, gonococos, chlamydias y *P. aeruginosa*
 - Infecciones complicadas de las vías urinarias
 - Infecciones intestinales complicadas

RESISTENCIA FRENTE A *Campylobacter*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*

- Infecciones abdominales, osteoarticulares y cutáneas y en la neutropenia febril
- No deben utilizarse en:
 - Infecciones respiratorias autolimitadas (faringitis, amigdalitis, bronquitis)
 - Infecciones leves (cistitis, EPOC, otitis o bronquitis crónica)
 - Infecciones recurrentes de la vías urinarias

ANTIBIÓTICOS CRÍTICAMENTE IMPORTANTES

2. QUINOLONAS DE TERCERA GENERACIÓN:

LEVOFLOXACINO (oral, IV en perfusión lenta-30 min/12h o 24h)

- Tiene buena actividad frente a *neumococos*, *mycoplasma* y *legionella*. Conservan la actividad frente a los microorganismos gram (-) y *Mycobacterium*.
- Indicado en:
 - infecciones respiratorias (neumonía adquirida en la comunidad)
 - infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos

Sólo estará indicado cuando el uso de antibióticos recomendados habitualmente se considere inapropiado

- pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario y prostatitis bacteriana crónica

MOXIFLOXACINO (oral, colirio, IV en perfusión de 60 min/24h)

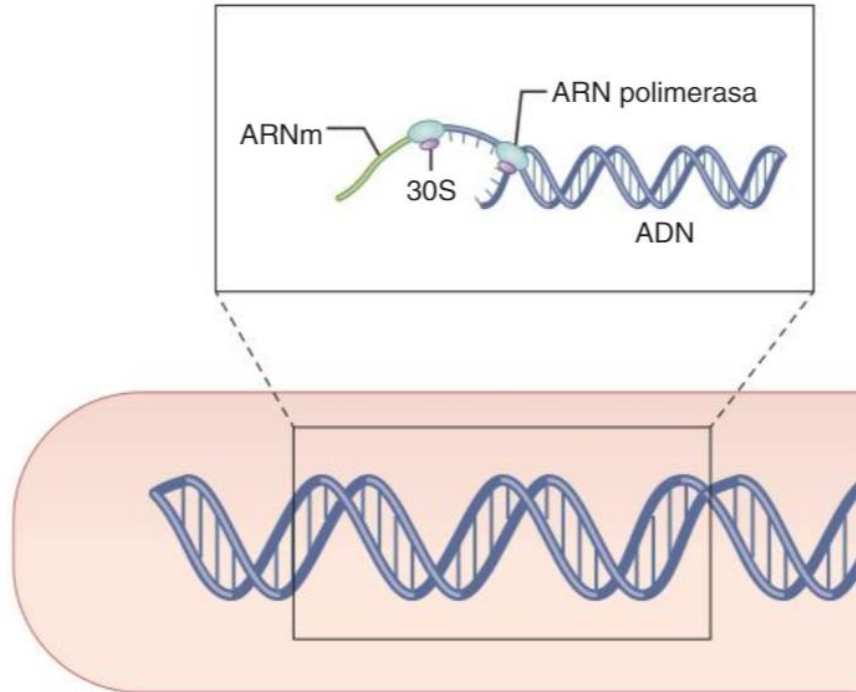
EFFECTOS ADVERSOS:

- **Tendinitis**. Inflamación y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles; a veces bilateral).
- **Neuropatía periférica** (parestesia, hormigueo, debilidad y dolor lancinante en las extremidades, las manos y los pies)
- **Neurotoxicidad** (poco frecuentes), insomnio, nerviosismo o cefalea, convulsiones (cuidado en pacientes epilépticos), reacciones psicóticas.
- Reacciones de fotosensibilidad
- Prolongación del intervalo QT en el ECG, puede aumentar si la perfusión IV es rápida
- Hepatitis fulminante
- **Reacciones cutáneas graves** (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, DRESS)
- Reacciones metabólicas: alteraciones de la glucemia (hipo/hiperglucemias)



RIFAMPICINA

MECANISMO DE ACCIÓN:



Antibiótico de amplio espectro:

- inhibe el crecimiento de **gram (+)** y **algunas gram (-)** (*Neisseria*, *Legionella*).
- indicado en el tratamiento de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

INDICACIONES:

- Infecciones por *Staphylococcus* y *Enterococos* siempre en combinación con otros antibióticos (beta-lactámicos/vancomicina). **Sólo se utilizará en perfusión, previo antibiograma,**
 - Perfusión IV lenta 15-30 min/1-3h (si es rápido: bloqueo neuromuscular)
 - Puede provocar irritación e inflamación local por extravasación tras la inyección
- Erradicación de *meningococo* en portadores asintomáticos y de la tuberculosis junto a isoniácida. Indicado por vía oral. IV en pacientes con tuberculosis e imposibilidad de administrar oral.
- Solo se utilizará en otras **infecciones sensibles a rifampicina cuando no se puede administrar otro antibiótico**

EFFECTOS ADVERSOS:

Importante metabolismo hepático (además sufre recirculación enterohepática). Es un inductor de isoenzimas del citocromo P450

- Hepatitis
 - Su administración en pacientes con alteraciones hepáticas o junto con otros medicamento hepatotóxicos deberá realizarse bajo estricto control.
 - Control de transaminasas, bilirrubina y creatinina
- Alteraciones hematológicas (leucopenia y trombopenia; control sanguíneo)
- **Reacciones de hipersensibilidad graves:** DRESS, reacciones cutáneas ampollosas graves
- Toxicidad renal
- Coagulopatía (dependiente de vitamina K y sangrado grave)

Tipos de antibióticos:

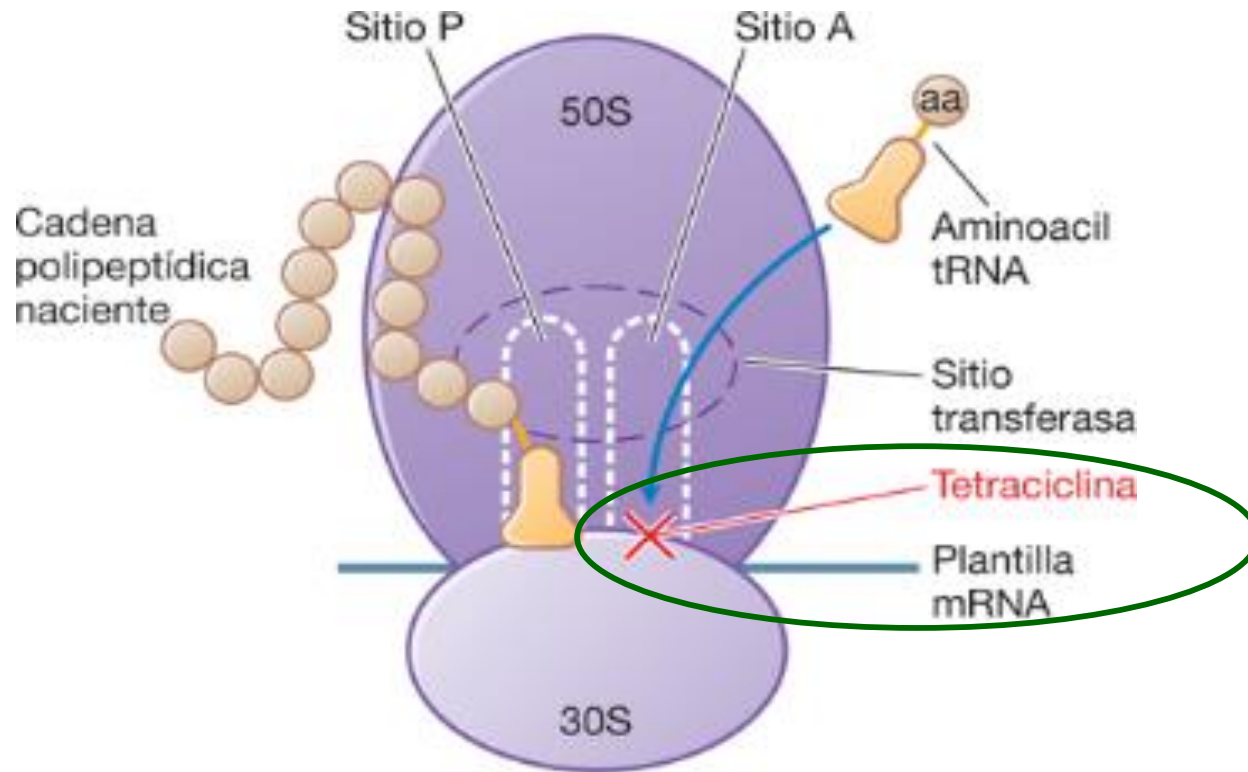
4. Antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas

- Interaccionan con la subunidad 30s:
 - TETRACICLINAS
 - AMINOGLUCÓSIDOS
- Interaccionan con la subunidad 50s:
 - MACRÓLIDOS
 - LINCOSAMIDAS
- Mecanismos innovadores:
 - LINEZOLID



TETRACICLINAS

MECANISMO DE ACCIÓN:



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

- **MUCHAS RESISTENCIAS**
- **Antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro**: gram (+) y gram (-), protozoos (amebiasis), actinomicosis, chlamydia, rickettsias (tifus), mycoplasmas (neumonía), sífilis ,.
- **Primera elección en**: cólera, acné grave, **infecciones de transmisión sexual**, infecciones periodontales, enfermedad inflamatoria pélvica.
- Importantes **interacciones con medicamentos y alimentos en el tracto digestivo (las de primera generación)** (forma complejos insolubles con Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} y Al^{3+})

FÁRMACOS:

- **Semivida 6-10 h** (3-4 veces/día, vía oral): **TETRACICLINA** (v. oral y tópica),

Se eliminan inalteradas por orina (contraindicadas en insuficiencia renal)

- **Semivida 12-18 h** (1-2 veces/día): **DOXICICLINA** (oral, IV lenta nunca IM),

Metabolismo hepático (cuidado en pacientes con insuficiencia hepática)

Sólo IV en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos

- **TIGECICLINA** (sólo IV en perfusión de 30-60 min)

Antibiótico de reserva (evita el mecanismo de resistencia bacteriano).

Indicado en las infecciones graves intra-abdominales, de piel y tejidos blandos (no utilizar en < 8 años)

- **MINOCICLINA** (v. oral)



EFFECTOS ADVERSOS:

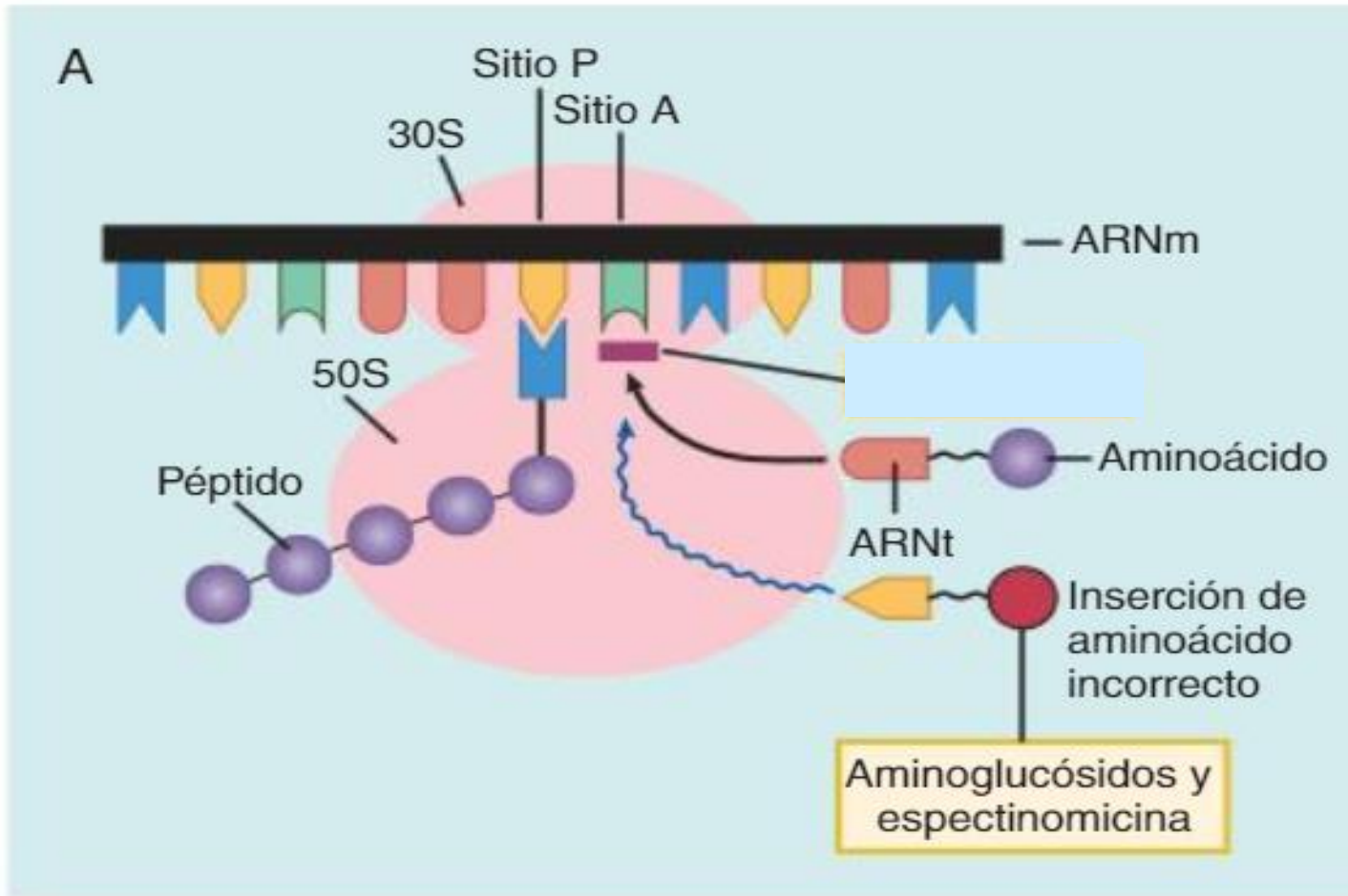
- Irritación gastrointestinal: náuseas, vómitos, **diarrea (sobreinfección con *Clostridium difficile*)**
- **Fotosensibilidad** grave (hormigueo y quemazón de la piel, similares a una quemadura solar)
- Nefrotoxicidad y **hepatotoxicidad** (en forma de degeneración grasa)
- **Alta afinidad por el tejido óseo** (se concentran en los huesos y dientes en crecimiento): cambios de coloración de los dientes e hipoplasia del esmalte.

Totalmente contraindicadas en el embarazo y en niños < 8 años



AMINOGLUCÓSIDOS

MECANISMO DE ACCIÓN:



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

- Son antibióticos bactericidas, alta eficacia frente a bacilos gram (-) aerobios
- **Sólo indicados en infecciones sistémicas graves** (sepsis, neumonía hospitalaria, meningitis, peritonitis, óseas, postquirúrgicas, urinarias, piel y tejidos blandos, endocarditis, quemaduras). Se utilizan en sepsis en neonatología
- Se administran a veces con una penicilina, cefalosporina o vancomicina en infecciones por *enterococos* (endocarditis, neumonía, septicemia,...). Tienen efecto sinérgico con β -lactámicos

FÁRMACOS:

- La principal diferencia entre ellos es la resistencia que presentan a la inactivación por enzimas que modifican su estructura
- Todos son inactivos por vía oral, no se absorben en el intestino. **Por vía oral solo se administran en profilaxis de cirugía intestinal**

- **GENTAMICINA** (tópica: pomada o colirio, IM, IV perfusión 30-60 min; más activa frente a *enterobacterias*)
- **TOBRAMICINA** (tópica: pomada o colirio, IV e IM; más activa frente a *P. aeruginosa*)
- **ESTREPTOMICINA**, SOLO indicado para *Mycobacterium tuberculosis* (IM profunda y oral)
- **NEOMICINA** solo por vía tópica sobre piel y mucosas. Vía oral en infecciones intestinales
- **AMIKACINA** (IM, IV) (más refractario a las resistencias).

También activo frente a *Staphylococcus aureus*

Indicado para tratamientos de corta duración de infecciones graves

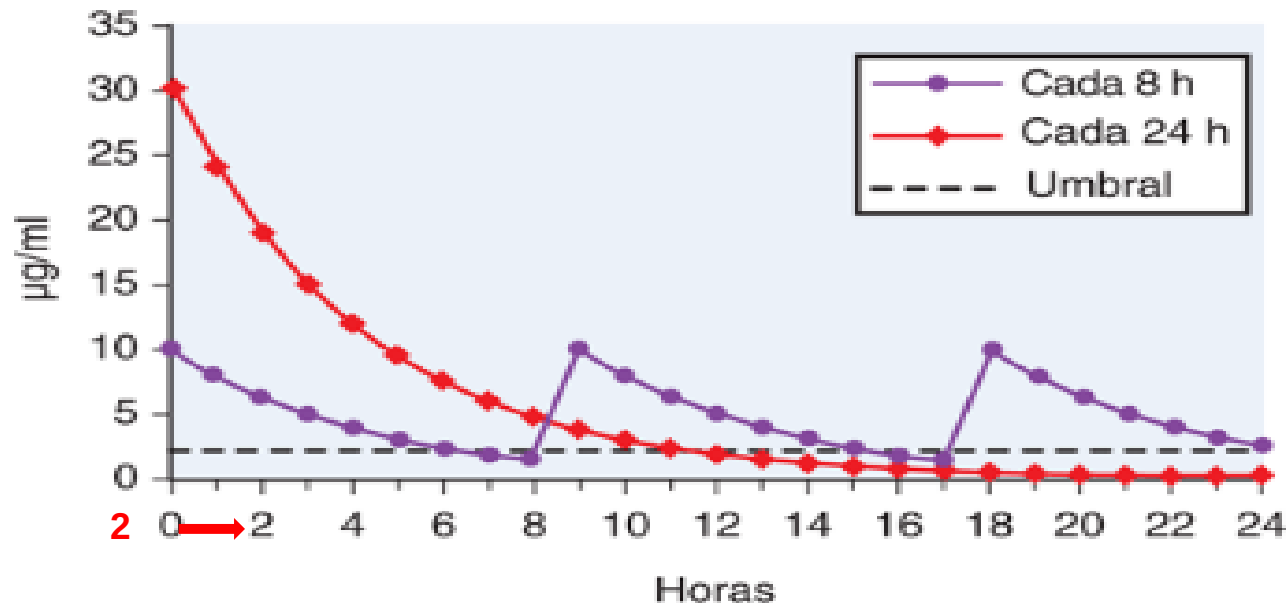
Siempre se pesará al paciente antes de su administración. Calcular exactamente la dosis



FARMACOCINÉTICA. DOSIFICACIÓN:

DOSIFICACIÓN CONCENTRACIÓN-DEPENDIENTE --- la concentración del antibiótico debe superar en 10 veces la CMI

- Administrar una dosis única diaria buscando una Cmax muy alta.



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12e:
www.accessmedicine.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Se eliminan inalteradas por filtración glomerular (90% de la dosis administrada). Es imprescindible **corregir posología en neonatos, niños, ancianos, pacientes obesos y en presencia de insuficiencia renal**

AJUSTE DE DOSIS:

- Siempre en base al aclaramiento de creatinina. Reducir dosis con $ClCr < 50$ mL/min
- Ajustar según el peso del paciente, se acumula en tejido adiposo
- Imprescindible la monitorización de niveles plasmáticos
- El tratamiento no debe exceder de 7 días
- El protocolo ordinario son 3 dosis/día/8 h.
- En inmunodeprimidos y neonatos se administra una única dosis/24 h (dosis alta).

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Nefrotoxicidad reversible** (necrosis tubular aguda y toxicidad glomerular; 5-25% se acumula en los túbulos renales)

Determinar proteinuria, nitrógeno ureico y valor de aclaramiento de creatinina

Incrementar el consumo de líquidos

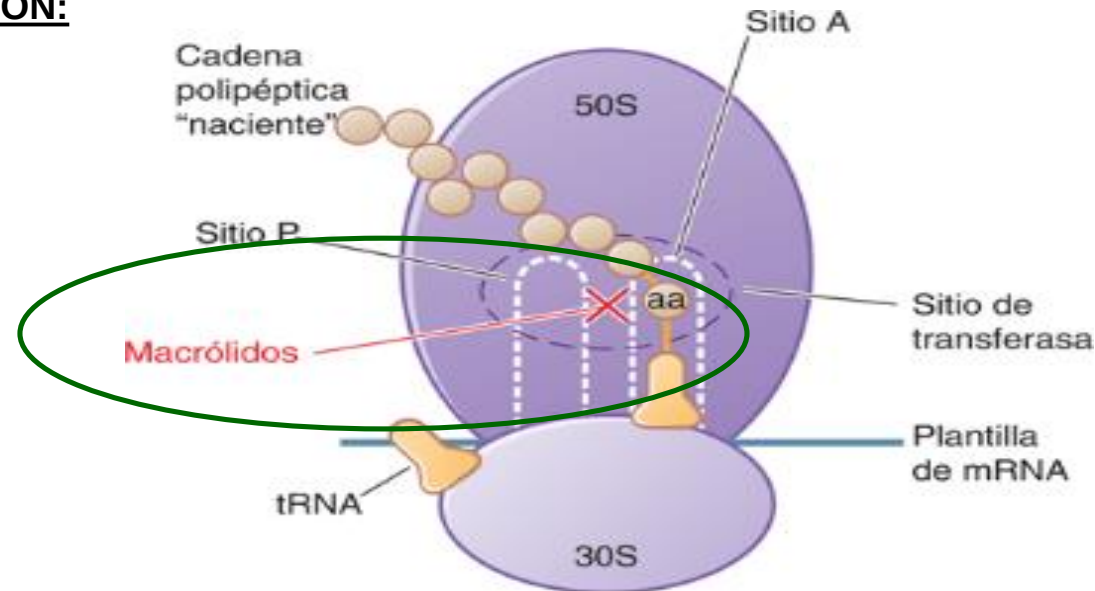
Factores de riesgo:

- Edad
 - Administración concomitante con otros fármacos nefrotóxicos
 - Dosis-duración del tratamiento-frecuencia de dosis
- **Ototoxicidad irreversible** (0.5-5%-50% de la dosis se acumula en perilinfa y endolinfa)
 - Coclear: trastornos auditivos (sordera)
 - Vestibulares: alteraciones del equilibrio (vértigo)
 - **Bloqueo neuromuscular** inhiben la entrada de calcio en la placa neuromuscular (parálisis muscular, apnea, entumecimiento, espasmos,...)



MACRÓLIDOS

MECANISMO DE ACCIÓN:



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e:
www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

- Son antibióticos **bacteriostáticos**
- Muy activos frente chlamydias, mycoplasmas, Legionella y Campylobacter jejuni, Bordetella pertussis, Rickettsia,...
- **Fármacos de elección en infecciones causadas por gram (+) en alérgicos a beta-lactámicos**

FÁRMACOS:

- **ERITROMICINA**, mala biodisponibilidad oral (rápida inactivación en el estómago):
 1. **presentación oral** (estearato o etilsuccinato de eritromicina; 1-2 g/día en 3-4 tomas/día) antibiótico opcional cuando existe alergia o resistencia a la penicilina (profilaxis de la endocarditis infecciosa), infecciones genitourinarias por *Chlamydia* durante el embarazo.
 2. **en pomada** en infecciones oculares superficiales (blefaritis, conjuntivitis, queratitis) y profilaxis de la conjuntivitis neonatal.
 3. **en infusión IV**

Espectro muy parecido al de la penicilina G (cocos gram (+), algunos bacilos gram (-) y anaerobios)
- **CLARITROMICINA** (oral 250-500 mg/12h, **IV en perfusión de 60 min, nunca en bolus**)
 - Infecciones de vías respiratorias (faringitis, sinusitis, neumonía extrahospitalaria, bronquitis) e infecciones de piel y partes blandas. Otitis
 - Infección por *Helicobacter pylori* .. **RESISTENCIAS**
- **AZITROMICINA** (oral e **IV SOLO en infusión muy lenta 2-3h**) más activo frente a *Haemophilus* (infecciones respiratorias) y *Chlamydia trachomatis* (uretritis/cervicitis).
 - **en perfusión sólo en neumonía adquirida en la comunidad**



FARMACOCINÉTICA:

- Presentan buena distribución tisular
- Se metabolizan en hígado
- Se comportan como inhibidores (eritromicina, claritromicina) de la isoforma CYP3A4
- Se excretan en orina (vigilar a los pacientes con **ClCr < 30 mL/min**) y en bilis:
 - la dosis de claritromicina se reduce a la mitad.
 - la dosis de azitromicina se reduce a la mitad con ClCr < 10 mL/min



EFFECTOS ADVERSOS:

Son antibióticos bien tolerados

- **Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea**
- Ictericia colestática reversible (estolato de eritromicina), aparece 10-20 días tras el tratamiento
- Aumento de las transaminasas (especialmente claritromicina)
- Estenosis pilórica hipertrófica infantil en lactantes (eritromicina)
- **Alteraciones cardiovasculares:**
 - pueden prolongar el intervalo QT (azitromicina y eritromicina) o provocar arritmias cuando se administra concomitantemente con fármacos que presentan ese efecto adverso.
 - Arritmia, infarto de miocardio y mortalidad CV (claritromicina, eritromicina) (frecuencia rara)
- Pueden agravar o exacerbar los cuadros de miastenia gravis



LINCOSAMIDAS

CLINDAMICINA:

- Administración: oral, óvulos, gel y crema vaginal, IM (absceso estéril) e IV.
 - **Administración IV en perfusión** de 10-60 min; la primera dosis puede hacerse en 10 min o más rápida, las siguientes siempre en perfusión.
 - Puede aparecer tromboflebitis
- Son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro (cocos gram (+) y bacterias anaerobias)

RESISTENCIA a enterobacterias

Indicados en:

- infecciones intra-abdominales y/o pélvicas, del tracto genital femenino, óseas y articulares.
- Por vía tópica en el acné.
- infecciones del tracto respiratorio inferior (abscesos pulmonares e infecciones del espacio pleural) y en infecciones de piel y tejidos blandos por SARM (sustituye a las penicilinas).
- Septicemia

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Colitis pseudomembranosa y diarrea grave**, debido a sobreinfección por *Clostridium difficile*
- Reacciones de hipersensibilidad (rash cutáneo)
- En tratamientos prolongados debe valorarse la función hepática y renal y hacer recuentos sanguíneos.

OXAZOLIDINODIONA

LINEZOLID:

- Es un antibiótico activo contra bacterias gram (+) aerobias.

RESERVAR ANTIBIÓTICO CRÍTICO

- Administración: oral e IV (perfusión 30-120 min/2 veces/día)
- Indicado para tratar:
 - infecciones causadas por *Streptococos* resistentes a vancomicina
 - infecciones causadas por *Stafilococcus* (neumonía) y SARM (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos)

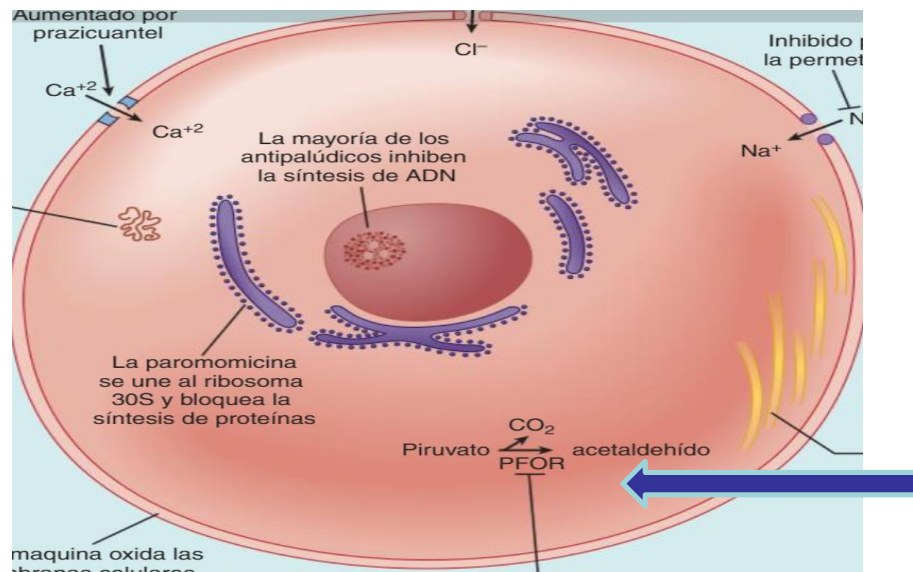
sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias sensibles a linezolid.

- No se requiere ajustar dosis en pacientes con ClCr < 30 mL/min
- Control hematológico semanal (trombopenia, anemia y neutropenia, algún caso de mielosupresión)



METRONIDAZOL

- Antibiótico de amplio espectro: **antimicrobiano** (bacterias anaerobias: *Bacteroides*, *Clostridium*, *Helicobacter*) y **antiparasitario** (protozoos: *amebiasis*, *Trichomonas*, *Giardia*, *Entamoeba*)
 - Acción bactericida frente a anaerobios



METRONIDAZOL

ADMINISTRACIÓN E INDICACIONES:

- Oral en infección por *Helicobacter pylori* e infecciones sistémicas como las odontogénicas
- IV (en **perfusión** a una velocidad de 5 mL/min cada 8h). Indicado en:
 - profilaxis en cirugía por bacterias anaerobias.
 - infecciones intra-abdominales, del SNC, ginecológicas, aparato respiratorio inferior, infecciones osteo-articulares, septicemia, endocarditis, heridas operatorias, quemaduras.
- Formulaciones vaginales (comprimidos) en infecciones por Trichomonas

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Hepatotoxicidad (raro)** Control previo en pacientes con insuficiencia hepática severa
 - Presenta un importante aclaramiento hepático
 - Da lugar a metabolitos activos, cuya eliminación se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática (**necesario reducir la dosis**)
- Eliminación renal como metabolitos activos en alto %.
 - Ajustar dosis en pacientes con $ClCr < 30$ mL/min
- **Neurotoxicidad:** neuropatía sensorial periférica y crisis convulsivas
- Trastornos gastrointestinales: dolor epigástrico, mucositis oral, trastornos del sabor.
- Reacciones de hipersensibilidad: rash, prurito, erupciones, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o postulosis exantemática generalizada aguda

