

## ACTUALIZACIÓN

# Antibioticoterapia en el paciente agudo grave

Dr. Oscar Vera Carrasco\*

### INTRODUCCIÓN

El uso adecuado y oportuno de los antibióticos en el paciente agudo grave es un desafío constante para el personal médico a cargo del mismo, ya que un manejo inadecuado contribuye a la producción de malos resultados en estos pacientes<sup>1</sup>.

Con la finalidad de elegir en forma integral el tratamiento antibiótico que mejor convenga al enfermo, la correcta selección de un tratamiento antibiótico ha de manejar aspectos: microbiológicos, farmacológicos y del huésped.

En el desarrollo de este artículo se revisan en forma general los aspectos más relevantes acerca la antibioticoterapia en el paciente crítico, haciendo énfasis en los principios básicos de los antimicrobianos y de su empleo.

### ESPECTRO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA<sup>2</sup>

- Amplio: Actúan sobre un gran número de especies microbianas (ej. Quinolonas fluoradas)
- Intermedio: actúan sobre un número limitado de especies de microorganismos (ej. Macrólidos)
- Reducido: actúan sobre un pequeño número de especies microbianas (ej. Vancomicina).

### CONSECUENCIAS DEL EFECTO ANTIMICROBIANO<sup>3</sup>

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efecto bacteriostático:</b> se considera que un antibiótico es bacteriostático cuando es capaz de inhibir o estabilizar el crecimiento bacteriano.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efecto bactericida:</b> un antibiótico es bactericida cuando es capaz de provocar lisis bacteriana o reducir marcadamente (90-99%) el número de colonias bacterianas. Requiere de una concentración bactericida mínima (CBM).</li> </ul> |
|---|--|

Precisa de la colaboración de la inmunidad del paciente y requiere de una concentración mínima inhibitoria (CMI).

- **Efecto postantibiótico:** es la persistencia del efecto antibacteriano, aunque las concentraciones plasmáticas del antibiótico sean inferiores a la CMI

#### Bactericidas:

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Vacomicina
- Polimixinas
- Aminoglucósidos
- Rifampicina
- Quinolonas
- Metronidazol

#### Bacterostático:

- Cloranfenicol
- Eritromicina
- Clindamicina
- Sulfamidas
- Tetraciclina

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>3,4</sup>

El mecanismo de acción de los antibióticos (ATB) se basa en lo siguiente:

- Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.
- Inhibición de la síntesis proteica.

\*: Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Profesor Emérito de la Facultad de Medicina-U.M.S.A. Jefe del Departamento de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Tórax.

Correo electrónico: oscar4762@yahoo.es

- Inhibición del metabolismo bacteriano.
- Inhibición de la síntesis o actividad de los ácidos nucleicos.
- Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana.
- Inhibición de las betalactamasas.

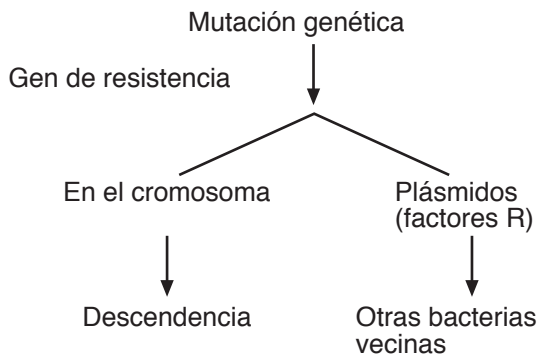
**RESISTENCIA ADQUIRIDA<sup>4</sup>.**

Capacidad innata de los microorganismos de adaptarse al medio; existen pocas posibilidades de evitar la aparición de gérmenes resistentes.

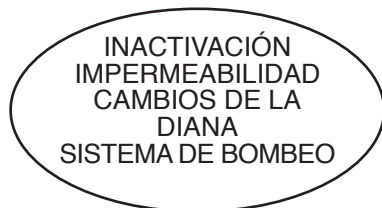
“No existe antimicrobiano para el que la bacteria no haya desarrollado resistencia”. Watanabe, 1971.

Se han descrito cuatro mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos: a) destrucción de los ATB por enzimas como las betalactamasas; b) modificación de la permeabilidad al fármaco, como la imposibilidad de los ATB de atravesar la membrana externa de las bacterias gramnegativas para alcanzar su objetivo; c) alteración de la diana o baja actividad de unión de los ATB a las PBP (proteínas fijadoras de penicilina); d) mecanismos de expulsión de los ATB a través de sistemas de bombeo activo asociados a la membrana, lo que impide alcanzar concentraciones adecuadas del ATB en el interior de la bacteria.

**DESARROLLO DE RESISTENCIA**



**MECANISMOS DE RESISTENCIA**



**PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ANTIBIÓTICOTERAPIA EN EL PACIENTE AGUDO GRAVE<sup>4,5</sup>.**

El empleo de los ATB en el paciente agudo grave es particularmente complejo por:

- La gravedad de las infecciones, que hace necesario el inicio de la terapia empírica
- La frecuente existencia de resistencia, asociadas al empleo previo de ATB.
- Las alteraciones fisiopatológicas propias del paciente crítico que producen modificaciones de la Farmacocinética del ATB.
- El frecuente empleo de otros medicamentos, que incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas.
- La probable presencia asociada de insuficiencia Renal o hepática, así como la posible administración de otros fármacos nefro o hepatotóxicos.

El manejo adecuado empírico del paciente infectado grave es de vital importancia, no obstante, es indispensable considerar los puntos que se señalan a continuación<sup>1</sup>:

1. Antes de iniciar un tratamiento con antibióticos ha de realizarse los cultivos necesarios para establecer la etiología del proceso infeccioso.
2. El tratamiento antimicrobiano empírico inicial se debe basar en el conocimiento de las bacterias que participan con mayor frecuencia como agentes etiológicos de la infección que se pretende tratar. Conviene utilizar el tratamiento de espectro más restringido posible.
3. Para la selección de un esquema antimicrobiano es fundamental conocer el patrón de sensibilidad y resistencia de las bacterias del sitio donde el médico ejerce su práctica médica.
4. Una vez que se cuente con los resultados de los cultivos se debe reevaluar el tratamiento antimicrobiano iniciado empíricamente, aunque para realizar una modificación a este tratamiento se debe tener en cuenta la respuesta clínica, el juicio del médico y el resultado de los cultivos, y determinaciones serológicas del paciente.

5. La acción de los antibióticos es progresiva, por lo que una respuesta clínica no debe ser evaluada en menos de 72 horas de haberse iniciado el esquema vigente.
6. En un paciente que no ha tenido una respuesta clínica satisfactoria, antes de atribuirle a un fracaso de los antibióticos, ha de reevaluarse el caso en su totalidad para buscar otros factores que estén interviniendo en el fracaso terapéutico como: abscesos no drenados, error diagnóstico, catéteres colonizados, flebitis en el sitio de venopunción, administración del antibiótico inadecuado.
7. Los antibióticos no son antipiréticos, por lo que la sola presencia de hipertermia no es indicación para su uso.
8. En los pacientes inmunocomprometidos, los ancianos y neonatos, las presentaciones clásicas de los procesos infecciosos "son la excepción" más que la regla.
9. Los pacientes con problemas de difícil diagnóstico con frecuencia se presentan con síntomas atípicos de enfermedades comunes.
10. Si se escucha con atención y por un tiempo suficiente a los pacientes, con mucha frecuencia en el mismo relato se indica el origen de las molestias. Aunque este principio en ocasiones no es válido en el paciente grave, se debe tratar de hablar con familiares o conocidos, que contribuyan a informar acerca del padecimiento.
11. En caso de Hipertermia en pacientes hospitalizados con infecciones graves, revisar siempre las diez palabras de origen más frecuentes de infección: 1) catéteres, 2) orina, 3) venas, 4) sangre, 5) piel, 6) medicamentos, 7) pulmón, 8) embolismo, 9) abdomen y 10) senos paranasales.
12. El paciente puede tener más de una enfermedad a la vez y requiere múltiples antibióticos, por lo que se deben tener presentes las interacciones entre ellas y otros medicamentos.
13. Valorar la necesidad de utilizar uno o más antibióticos combinados, frente a lo cual es necesario recordar que deben tener acción sinérgica y con diferente mecanismo de acción.
14. Se debe ser cuidadoso en la interpretación de los resultados de laboratorio. En microbiología "NO

todo lo que crece en los cultivos es la causa de la infección". ¡Se debe tratar la infección, no la colonización!

15. Antes de administrar algún antibiótico conviene cerciorarse de identificar la dosificación, forma de aplicación, interacciones y efectos adversos.
16. Existen antibióticos que muestran la misma efectividad administrados por vía intravenosa y oral, como las quinolonas y metronidazol; si se requiere continuar con alguno de ellos, cambiarlo a la vía oral.

Por todo lo anteriormente expuesto, antes de iniciar un tratamiento antibiótico debe responderse a una serie de preguntas como las que se realizan a continuación<sup>4</sup>.

#### ¿ES NECESARIO INICIAR UNA TERAPIA ANTIBIÓTICA?

- Resulta obligado individualizar la decisión a partir de una adecuada relación riesgo/beneficio.
- Un empleo inadecuado de ATB, aparte de suponer costos y riesgos innecesarios, puede producir un incremento de las tasas de resistencia.
- Uno de los criterios que ha demostrado ser de mal pronóstico en cualquier proceso infeccioso grave es el retraso en el inicio de un tratamiento adecuado.

#### ¿QUÉ GÉRMEENES ESTÁN IMPLICADOS?

- Esta es la pregunta fundamental que orienta hacia una adecuada estrategia antibiótica.
- La respuesta se debe dar en dos tiempos: antes y después de la identificación del germen causal.

#### PREVIAMENTE A LA IDENTIFICACIÓN DEL GERMEN RESPONSABLE.

Sospechar los probables gérmenes causales de acuerdo con una serie de parámetros:

- Localización de la infección
- Ámbito de contagio de la infección

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Domicilio propio</li> <li>- Sala convencional de hospitalización</li> <li>- Centro geriátrico</li> <li>- Unidad que atiende pacientes críticos</li> </ul> |
|--|

- Microflora habitual conocida (preferentemente en hospitales)
- Características del paciente: edad, antecedentes personales, inmunidad, enfermedades asociadas, etc.)
- Antibioticoterapia administrada previamente.

**PRINCIPALES LOCALIZACIONES QUE CONDICIONAN UN PROCESO INFECCIOSO AGUDO GRAVE<sup>4, 6, 7, 8</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Neumonía comunitaria</i></li> <li>• <i>Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (VM)</i></li> <li>• <i>Sobreinfección pulmonar en EPOC</i></li> <li>• <i>Meningitis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Peritonitis primaria</i></li> <li>• <i>Peritonitis secundaria</i></li> <li>• <i>Sepsis por catéter</i></li> <li>• <i>Sepsis urológica</i></li> </ul>
--	--

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

**PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE**

Microorganismos	Incidencia (%)
<i>S. Pneumoniae</i>	25-40
<i>Bacilos gramnegativos</i>	10
<i>H. Influenzae</i>	10
<i>L. Neumophila</i>	10
<i>S. Aureus</i>	5
<i>Virus</i>	5
<i>P. Carinii</i>	5
<i>M. Pneumoniae</i>	5
<i>Cándida</i>	2
<i>C. Pneumoniae</i>	2

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

**PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA O ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. Pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. Influenzae</i></li> <li>• <i>S. Aureus</i></li> <li>• <i>Pseudomonas</i></li> <li>• <i>Acinetobacter</i></li> <li>• <i>Otros gramnegativos</i></li> <li>• <i>Cándida</i></li> </ul>
--

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

**PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE SOBREINFECCIÓN EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

Microorganismos	Incidencia (%)
<i>H. Influenzae</i>	40
<i>S. Pneumoniae</i>	15
<i>M. Catarrhalis</i>	10
<i>M. Pneumoniae</i>	-
<i>Bacilos gramnegativos</i>	-
<i>Virus</i>	-

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

**PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE MENINGITIS ESPONTÁNEA BACTERIANA (clasificación por orden de incidencia global)**

Microorganismos	3 meses a 10 años	10 - 60 años	>60 años
<i>N. Meningitidis</i>	++	++++	+++
<i>S. Pneumoniae</i>	++	+++	++++
<i>H. Influenzae</i>	++++	+	
<i>L. Monocytogenes</i>			++

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

### PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE PERITONITIS PRIMARIA EN PACIENTES CON ASCITIS (clasificación por orden de incidencia)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. Coli</i></li> <li>• <i>Strepcocos</i></li> <li>• <i>Klebsiella</i></li> </ul>
Estos tres microorganismos suponen más de un 85% de los casos

Fuente: Tejeda Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

### PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE PERITONITIS SECUNDARIA

<i>Aerobios gramnegativos (60%)</i>	<i>Enterobacterias (E. coli, Klebsiella, Proteus). P. aeruginosa.</i>
<i>Aerobios grampositivos (40%)</i>	<i>Enterococo (particularmente E. faecalis), Staphylococo, otros Streptococos.</i>
<i>Anaerobios (25%)</i>	<i>C. perfringens, B. fragilis.</i>
<i>Hongos (20%)</i>	<i>Candida</i>
Prácticamente siempre son infecciones polimicrobianas. Los anaerobios son algo más frecuentes si el origen de la infección es el intestino grueso, y los aerobios lo son si el origen está en el intestino delgado.	

Fuente: Tejeda Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España) Masson 2005; 737-755.

### PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE LA SEPSIS POR CATÉTER

<i>S. Epidermidis</i> <i>S. Aureus</i> <i>Enterococo</i> <i>Otros streptococos</i>	<i>P. Aeruginosa</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Cándida</i>
Predominan, con mucho, los aerobios grampositivos. <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> y <i>Cándida</i> presentan una alta incidencia en series recientes. <i>S. aureus</i> es, frecuentemente, resistente a metilicina.	

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

### PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE SEPSIS DE ORIGEN UROLÓGICO

<i>E. Coli</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacterias</i> <i>P. Aeruginosa</i> <i>Enterococci</i>
<i>E. coli</i> es con diferencia el germen más frecuente. Los porcentajes varían dependiendo de que el paciente esté o no sondado, y de que dicho sondaje sea reciente o prolongado.	

Fuente: Tejeda-Adell M, López-Baeza JA, Borrás-Palle S. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson 2005; 737-755.

#### ¿Qué PAUTA ANTIBIÓTICA ESTÁ INDICADA?

- Localización de la infección y de la capacidad de ciertos ATB para alcanzar o no estas estructuras orgánicas.
- Existencia de hipersensibilidad por parte del paciente
- Presencia o riesgo de insuficiencia Renal, presencia y gravedad de insuficiencia Hepática.
- Restantes efectos adversos de cada ATB y la supuesta tolerancia del paciente a dichos efectos.
- Resistencias conocidas en el ámbito en el que se desarrolló la infección.
- Costo económico de cada pauta ATB.

**¿Qué DOSIS ESTÁ INDICADA?**

- En el paciente agudo grave se recomienda el empleo de las dosis más altas recomendadas para el tratamiento de cada infección
- La dosis deberá ajustarse ante la presencia o no de insuficiencia renal o hepática.

**¿CON QUE INTERVALOS SE DEBE ADMINISTRAR EL ATB?**

- Existen ATB “dependientes del tiempo” cuya efectividad se relaciona con el tiempo que la concentración plasmática supera la CMI.
  - En estos casos (betalactámicos y menos los glucopéptidos) se recomienda intervalos de administración breves o incluso en perfusión continua.
- Otros ATB son “dependientes de la concentración” y su eficacia está vinculada con la obtención de altas concentraciones (hasta 10 veces superiores a la CMI) en el lugar de la infección.
  - En estos casos (aminoglucósidos o quinolonas) parece más indicado emplear dosis elevadas de ATB, separadas por amplios intervalos

**¿Cuál VA A SER EL COSTO DEL TRATAMIENTO?**

- Determinar el costo de los ATB que hay que emplear en relación a:
  - El tiempo de enfermería ocupando su administración.
  - El material fungible y las soluciones parenterales utilizados para su administración.
  - La necesidad o no de controles de los niveles plasmáticos.

**SELECCIÓN DE UN FÁRMACO ANTIMICROBIANO<sup>2, 3, 6</sup>**  
Interacciones Paciente-Bacteria-Antibiótico



**SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO**

**Paciente**

- ¿Estado inmunitario?
- ¿Enfermedad orgánica?
- ¿Alergia medicamentosa?

**Microorganismos**

- ¿Susceptibilidad antibiótica?
- ¿Infección polimicrobiana?
- ¿Infección nosocomial?

**Antibiótico**

- Bactericida vs. Bacteriostático
- Toxicidad
- Concentración en el sitio de infección
- Características locales del foco
- Espectro reducido vs. Espectro amplio
- Vía de administración
- Costo

**ASOCIACIÓN DE ANTIBIÓTICOS**

- Indiferencia, antagonismo, sinergismo
- Ventajas de las asociaciones
  - Disminución de la probabilidad de resistencia.
  - Permite abordar infecciones producidas por gérmenes diversos.
- Desventajas
  - Incremento de toxicidad
  - Costos

**Solo indicada en:**

- Infecciones mixtas
- Tratamiento empírico de infecciones graves
- Infecciones por microorganismos multiresistentes
- Infecciones por microorganismos que fácilmente desarrollan resistencia
- Infecciones difíciles de erradicar

**EVITAR**

BACTERICIDAS + BACTERIOSTÁTICOS

**PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICOS****En procesos médicos para lo siguiente:**

1) Prevención de infecciones después de la exposición a un agente infeccioso específico.

2) Prevención de infecciones en individuos altamente susceptibles o de alto riesgo (quimioprofilaxis oportunista)

**En procesos quirúrgicos condicionado por:**

- 1) El tipo de cirugía.
- 2) "Patógeno diana" según el área anatómica.

**CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS<sup>3, 4, 6, 9</sup>**

- Antibióticos Betalactámicos
  - Penicilinas
  - Cefalosporinas
  - Carbapenémicos.
  - Monobáctamicos
- Glucopéptidos:
  - Vancomicina
- Aminoglucósidos
- Macrólidos
- Antibióticos de amplio espectro
- Sulfamidas y diaminopirimidinas
- Quinolonas
- Derivados del nitroimidazol
  - Metronidazol

**PENICILINAS<sup>10, 11, 17</sup>****Mecanismos de acción**

- Unión a proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) de la pared celular bacteriana (inhiben la síntesis de la pared bacteriana).
- Efecto tiempo – dependiente
- Distinto espectro de actividad.

**Resistencia bacteriana**

- Producción de enzimas inactivadoras: betalactamasas
  - Penicilinas resistentes a las betalactamasas
  - Emplear fármacos inhibidores de los betalactamasas.
- Modificación de la estructura de las PBP.
- Incapacidad de los antibióticos para penetrar al lugar de acción.

**Penicilina G (penicilina natural) (Bencilpenicilina)**

- Espectro antibacteriano
  - Cocos Grampositivos: TODOS, excepto *S. Aureus* y enterococo.
  - Cocos gramnegativos: *N. meningitidis* y *N. Gonorrhoeae*
  - Anaerobios: algunos
  - Otros: *Espiroquetas*, *Listerias* y *Corynebacterium diphtheriae*.

- Farmacocinética
  - Baja absorción oral, inactivación ácida
  - Vida media breve
  - Excreción renal (competición con probenecid)
  - Atraviesa mal la barrera hematoencefálica (excepto meningitis)

**Penicilina G: preparados de absorción retardada**

- Penicilina G procaína (I.M.) (12-18h)
- Penicilina G benzatina (I.M.) (2-3 semanas)

**Otras penicilinas**

- Penicilina V: activa por vía oral
- Penicilinas resistentes a las betalactamasas: antiestafilocócicas
  - Cloxacilina
- Amionopenicilinas: de amplio espectro.
  - Ampicilina
  - Amoxicilina (*H.pilory*) V.O. (incluso con alimentos)
- Penicilinas activas sobre *pseudonoma aeruginosa*
  - Carboxipenicilinas
  - Ticarcilina
  - Ureidopenicilinas
  - Piperacilina

**Inhibidores de las betalactamasas:** Acido Clavulánico, Sulbactam y Tazobactam.

- Producen inhibición competitiva de las betalactamasas y se metabolizan con ellas.
- Sin actividad antibacteriana propia.
- Son capaces de unirse en forma irreversible a las betalactamasas e inactivarlas.
- Asociados a penicilinas:
  - Amoxicilina + Clavulánico
  - Ampicilina + Sulbactam
  - Piperacilina + Tazobactam
- Entre las bacterias que son sensibles a la asociación destacan: *S. aureus* sensible a la meticilina, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* y *B. fragilis*.

### REACCIONES ADVERSAS

- Índice terapéutico amplio
- Reacción alérgica (¿5-10%?)
  - Son las más frecuentes
  - Penicilina G es la que produce con mayor frecuencia reacciones de anafilaxia (0.01%)
  - Cruzada a todas las penicilinas
  - El 5 a 10 % de los pacientes alérgicos a las penicilinas también lo son a las cefalosporinas.
- Irritación local por vía parenteral
- Superinfección
- Diarrea.

### CEFALOSPORINAS<sup>4, 10, 11, 17</sup>

#### Clasificación

1. Cefalosporinas de 1ª Generación
  - Cefazolina
  - Cefalexina (oral)
2. Cefalosporinas de 2ª Generación
  - Cefaclor (oral)
  - Cefamandol
  - Cefuroxima (oral)
  - Cefoxitina
3. Cefalosporinas de 3ª generación
  - Cefixima (oral)
  - Cefotaxima
  - Ceftriaxona

- Ceftazidima
- Cefoperazona

#### 4. Cefalosporinas de 4ª generación

- Cefepima
- Cefpiroma

### Mecanismos de acción

- Similar a las penicilinas: unión a PBP de la pared celular bacteriana

### Resistencia

- Por acción de betalactamasas
- Por alteraciones en las PBP

### Espectro

- Primera generación: activos frente a bacterias gram (+) con excepción de *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* a meticilina y *S. epidermidis*. Escasamente frente a gram (-). Presentan actividad frente a *Moraxella catarrhalis*, con excepción de *Bacteroides fragilis*.
- Segunda generación: mayor actividad frente a gram (-), algunos de ellas son activas frente a *B. fragilis*.
- Tercera generación: menor actividad frente a cocos gram (+) que las cefalosporinas de 1ra. Generación. Más activas frente a enterobacteriaceae que las de 1ra. Generación; incluso frente a colonias productoras de betalactamasas. La ceftazidima y cefoperazona son activas frente a la *Pseudomonas aeruginosa*, aunque con menor actividad que las otras de 3ra. Generación frente a cocos gram (+).
- Cuarta generación: actividad microbiológica superior a las cefalosporinas de 3ra. Generación. Resistencia a la hidrólisis por betalactamasas producidas por plásmidos o de forma cromosómica.

### Reacciones adversas

- Reacciones de hipersensibilidad
- Alteraciones gastrointestinales: diarrea, elevación de transaminasas
- Específicas: (Algunas)
  - Alteraciones de la coagulación
  - Nefrotoxicidad
  - Reacción tipo disulfiram

### CARBAPENEMES<sup>10, 17</sup>

- Imipenem



- Meropenem  
Activo frente a algunos grampositivos.
  - El Ertapenem presenta escasa actividad frente a *P. aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*.
- Ertapenem
  - Presentan un espectro de acción muy amplio en el que se incluyen bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias.
  - Carecen de actividad frente a *S. aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium jeikeium* y *Stenotrophomona maltophilia*.
- El Imipenem es más activo frente a los microorganismos grampositivos.

#### MONOBACTÁMICOS<sup>10, 17</sup>

- El Aztreonam presenta un espectro de actividad que incluye las bacterias gramnegativas, como *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.
- No es activo frente a bacterias grampositivas ni frente a anaerobios.

#### Glucopéptidos: VANCOMICINA<sup>4, 12, 19</sup>

- Mecanismo de acción: inhibición síntesis de la pared celular bacteriana por unión a los precursores estructurales. Antibióticos de uso Hospitalario.
- Activo frente a grampositivos aerobios y anaerobios
- No se absorbe por vía oral. Excreción renal.

#### Resistencia

- Se produce como consecuencia de la síntesis de proteínas de membrana sin capacidad de unión a este antibiótico.

#### Reacciones adversas

- Bajo índice terapéutico
- Toxicidad renal (rara a concentraciones adecuadas)
- Ototoxicidad (a concentraciones elevadas)
- "Síndrome del cuello rojo" (por liberación de histamina) ¿provocado por la administración demasiado rápida?

- Se han comunicado casos de leucopenia o eosinofilia reversibles, disfunción hepática, fiebre y reacciones cutáneas.

#### ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS<sup>4,13,14, 15.</sup>

- Aminoglucosidos (y en la membrana citoplasmática)
- Macrólidos
- Lincosamidas
- Cloranfenicol
- Tetraciclinas

#### AMINOGLUCÓSIDOS<sup>13, 18.</sup>

- Son bactericidas
- Poseen efecto postantibiótico prolongado
- Son activos contra Bacilos Gramnegativos aerobios.
  - Acción sinérgica con los betalactámicos
- No mezclar con otros antibióticos en la misma solución parenteral.

#### Mecanismo de resistencia bacteriana

- Por acción de enzimas inactivadoras (hasta 13 distintas)
- Alteración de los sistemas de transporte dependientes de energía a través de la membrana citoplasmática.
- Alteración de los sitios de unión a los ribosomas (estreptomina)
- Resistencia adaptativa: es transitoria, en la que las bacterias que no han sido destruidas inicialmente entran en un periodo refractario al efecto antibiótico.
- Existe diferencias de mecanismos de resistencia entre los aminoglucósidos

#### Farmacocinética

- Son hidrosolubles
- Se administran por parenteral
- No atraviesan barrera hematoencefálica
- Se excretan por vía renal
- La Amikacina sólo es inactivada por dos enzimas

#### Algunos ejemplos de indicaciones terapéuticas

- Estreptomina: antituberculoso
- Gentamicina: primera opción en el tratamiento empírico
- Amikacina: es un antibiótico de reserva.

**Reacciones adversas**

- Ototoxicidad: es acumulativa, irreversible
- Nefrotoxicidad: generalmente reversible

**MACRÓLIDOS<sup>14, 19.</sup>****Eritromicina**

- Espectro actividad  $\approx$  Penicilina G.
- Está indicada en Infecciones por cocos gran positivos en pacientes alérgicos a las penicilinas
- Es de primera elección en:
  - Clamydias. Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila.
  - Difteria
  - Tosferina
  - Acné

**Resistencia**

- Por disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana.
- Modificación del ribosoma bacteriano.
- Mutación cromosómica del lugar de fijación a la unidad 50 S.
- Hidrólisis del anillo lactónico por la síntesis de esterasas o fosforilasas.
- Expulsión activa del macrólido al exterior mediante una bomba bacteriana.

**Reacciones adversas**

- Poca toxicidad
- Efectos irritativos sobre el aparato digestivo
- Afectación hepática e ictericia (uso crónico)
- Cualquiera de los macrólidos puede alargar el intervalo QT del ECG.

**Interacciones**

- Causa inhibición del sistema enzimático P-450; interacciona con un gran número de fármacos (teofilina, anticoagulantes orales, antihistamínicos, ciclosporina)

**NUEVOS MACRÓLIDOS**

- Roxitromicina
- Claritromicina
- Azitromicina

**Farmacocinética**

- Mayor biodisponibilidad oral
- Vida media (t<sub>1/2</sub>) más larga

- Menor potencial de interacciones medicamentosas
- Baja toxicidad

**Espectro antibacteriano**

- Poseen un mayor espectro de acción que los de la primera generación (en algunos casos)

**Lincosaminas: CLINDAMICINA<sup>19</sup>**

- Espectro de actividad igual que macrólidos (Gram+ anaerobios)
  - Mayor actividad sobre bacterias Anaerobias

**Reacciones adversas**

- Colitis pseudomembranosa (por superinfección por Clostridium difficile)

**Resistencia**

- Los mecanismos de resistencia son similares a los que se presentan con los macrólidos, y las resistencias son cruzadas.

**CLORANFENICOL****Principales características farmacológicas**

- Amplio espectro, inhibe el crecimiento de una gran variedad de bacterias aerobias y anaerobias gram (+) y gram (-).
- Muy liposoluble
- En infecciones sensibles que comprometan la vida del paciente, para la que no exista otra alternativa terapéutica.

**Reacciones adversas**

- Toxicidad en médula ósea
  1. Dosis dependiente. Reversible
  2. Idiosincrática. Puede producir anemia aplásica irreversible (1:50 000).
- Síndrome gris del recién nacido: con alta mortalidad.
  - Por inmadurez hepática para metabolizar al cloranfenicol.
  - Toxicidad neurológica en tratamientos prolongados (neuritis óptica, neuritis periférica, cefaleas, depresión y confusión mental).

**Interacciones**

- Inhibe al Citocromo P-450

**TETRACICLINAS<sup>15, 18.</sup>****Principales características farmacológicas**

- Amplio Espectro (tasas elevadas de resistencia)

- Liposolubles
- Existen diferencias farmacocinéticas entre las diferentes clases de tetraciclinas.

### Indicaciones

Son de primera elección o alternativas en:

- Brucelosis: Cólera (bacterias gramnegativas)
- Clamydias, Rickettsias, Mycoplasma pneumoniae.
- Acné ( minociclina )

### Reacciones adversas

- Producen alteraciones dentarias y óseas por depósito del antibiótico; no debe emplearse en niños menores de 8 años ni durante el embarazo y la lactancia.

- Alteraciones digestivas y hepáticas
- Fotosensibilidad
- Superinfección

### Interacciones

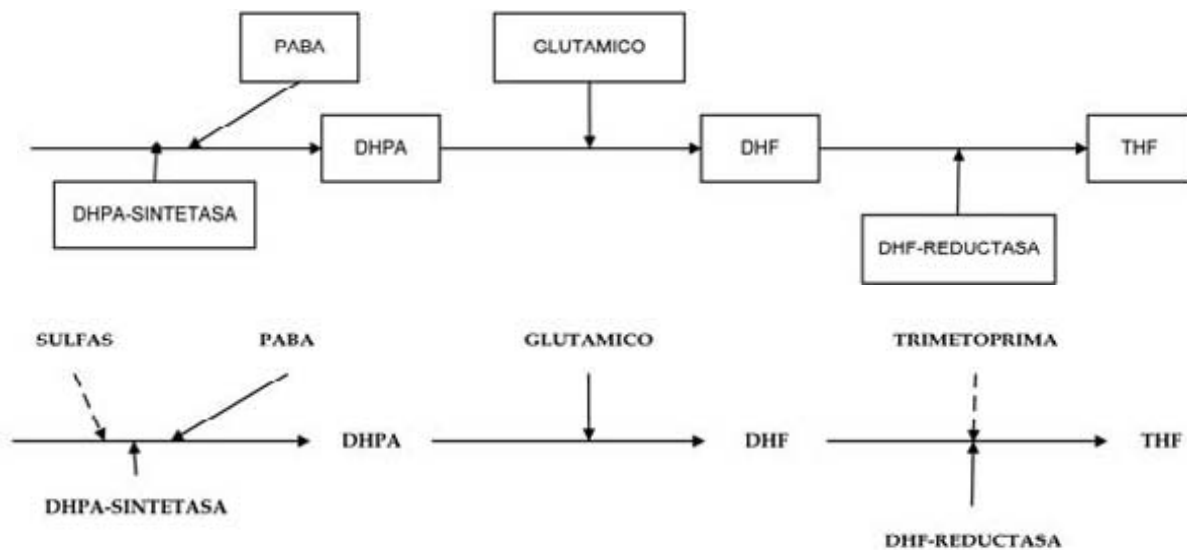
- Forman complejos insolubles con  $\text{Ca}^{2+}$  (leche y derivados)  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ .

### ANTIBIÓTICOS ACTIVOS SOBRE EL METABOLISMO INTERMEDIARIO<sup>4, 16, 20.</sup>

#### Sulfamidas y Trimetoprima

Constituyeron los primeros agentes antibacterianos eficaces en la curación de las infecciones en el humano.

- SON ANTAGONISTAS DEL ACIDO FÓLICO<sup>16, 20.</sup>  
Mecanismos de acción



### Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprima)

- Es bacteriostático
- Tiene un amplio espectro. Efectos bactericidas si las bacterias crecen en un medio pobre en timina (sangre, orina).
- Esta indicado en infecciones urinarias
  - Neumonía por Pneumocistis carinii.

### Reacciones adversas

- Produce trastornos Gastrointestinales.

- Reacciones alérgicas
- Alteraciones sanguíneas (anemia hemolítica en pacientes con déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; pancitopenia, más frecuente en ancianos con tratamiento diurético tiazídico).
- Cristaluria: evitar aumentando la ingesta de agua

### OTRAS SULFAMIDAS

- Sulfasalazina
  - Colitis ulcerosa

- Sulfadiazina argéntica

### Indicaciones

- Tratamiento tóxico de las quemaduras.

### ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

- Quinolonas
- Metronidazol
- Rifampicina

### QUINOLONAS<sup>16, 20.</sup>

#### Clasificación y espectro antibacteriano

##### 1a. Generación:

- Ácido nalidíxico :  
Espectro de acción limitado a gram negativos.  
Es un antiséptico urinario

##### 2a. Generación

- Ciprofloxacino  
Activo contra gram negativos

##### 3a. Generación

- Levofloxacino  
Activo contra Gram positivos y Gram negativos.

### Mecanismo de acción

- Bactericidas.
- Inhibición de la ADN-grasa encargada de evitar el enrollamiento excesivo de las dos bandas de ADN cuando se separan antes de su replicación o transcripción. Esta enzima pertenece al grupo de las topoisomerasas II.

### Resistencia: Cromosómica

- Cambio en la diana
- Impermeabilidad
- Sistema de bombeo para la expulsión del fármaco.

### Farmacocinética

- Buena absorción oral.
- Amplia distribución
- Eliminación: por metabolismo hepático y excreción renal ( en forma de metabolitos activos e inactivos)

### Reacciones adversas

- Produce síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos y dolor abdominal.

- Efectos neurológicos

- Alteraciones hematológicas

- Lesiones articulares: no administrar en lactantes menores de 1 mes, en niños muy pequeños ni a embarazadas, y hacerlo con precaución en niños.

- Fotosensibilidad

### Interacciones

- Con cationes multivalentes

- Inhiben a la Citocromo P-450 por lo que interactúan con la teofilina y ciclosporina

### METRONIDAZOL (Derivado nitroimidazol)<sup>19</sup>

- Es un profármaco a metabolito activo que inhibe la síntesis de ADN bacteriano y daña al existente.

- Es Bactericida

- Espectro antibacteriano:

- Posee una actividad exclusiva sobre Bacterias anaerobias (más activo frente a los gramnegativos).
- También actúa sobre protozoos (entamoeba histolytica, trichomonas vaginalis y giardia lamblia).

### Reacciones adversas

Produce lo siguiente:

- Cefaleas
- Molestias digestivas: náuseas, vómitos, dolor abdominal y sabor metálico.
- Neurotoxicidad.
- Otros: leucopenia, pigmentación oscura de la orina.

### Interacciones

- Inhibe a la citocromo P-450

- Reacción tipo disulfiram con el alcohol

- Puede inhibir el metabolismo de warfarina, fenitoina, ciclosporina.

## REFERENCIAS

1. Rositas FH. Antibióticos en la unidad de cuidados intensivos. En: Gutierrez Lizardi P, Carrillo-Esper R, Gutierrez-Jimenez P. Guía Farmacológica en la UCIA. México DF. Mc Graw Hill 2007; 419-55.
2. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guide to antimicrobial therapy. Sanford Publisher 2004.
3. Mensa J, Gatell JM, Jiménez Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Masson, 2004.
4. Tejeda-Adell M, Lopez-Baeza JA, Barrás Pallé S. Antibióticos. En: Tejeda-Adell M. El paciente agudo grave. Barcelona (España). Masson SA, 2005; 737-55.
5. Marchetti G, Belloso WH. Bases farmacológicas para el uso de antimicrobianos en pacientes críticos. En: Ceraso DH. Terapia Intensiva. 4ª edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2007; 692-7.
6. León C. Patología infecciosa grave. En: SEMICYUC. Guías de práctica clínica en Medicina Intensiva. Madrid, 1996.
7. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest 2003; 123: 1615-24.
8. Rello J, Vidaur I, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Bosque C. Deescalación therapy in ventilador-associated pneumonia. Crit Care Med 2004; 32: 2190-93.
9. Van Dalen R, Vree TB, et al. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. Int Care Med 1990; 16 (3): S 235- S 238.
10. Lopez-Medrano F, Diaz-Pedroche C, San Juan-Garrido R. Antibióticos betalactámicos I. Medicine 2006; 9 (31): 3344-50.
11. Lopez-Medrano F, Diaz-Pedroche C, San Juan-Garrido R. Antibióticos betalactámicos II. Medicine 2006; 9 (52): 3404-11.
12. Rodríguez-gallego a, Arnau de Bolós JM. Glucopéptidos. Medicine 2006; 9 (50): 3282-8.
13. Espinoza-Gimeno A, Sanmartin-Fenollera S. Antibióticos aminoglucósidos. Medicine 2006; 9 (53): 3475-84.
14. Sanchez-Montero F, Sanchez-Castañón J. Antibióticos macrólidos. Medicine 2006; 9 (55): 3591-6.
15. Saldaña-Valderas M, Manzano-Martin MV. Tetraciclinas, fenicoles, lincosamidas, polimixinas, espectinomocina, fosfomicina. Medicine 2006; 9 (58): 3776-81.
16. Parra-Ruiz J, Peña-Monje A, Martínez-Pérez MA, Hernandez-Quero J. Quinolonas, Sulfamidias. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Medicine 2006; 9 (54): 3538-43.
17. Qutglas EG, Azanza JR. Antibióticos betalactámicos. En: Velázquez L.P. et al. Farmacología básica y clínica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2005; 789-808.
18. Baeyens JM, Del Pozo E. Antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol. En: Velázquez L.P. et al. Farmacología básica y clínica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2005; 809-23.
19. Sádaba B, Azanza JR. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Velázquez L.P. et al. Farmacología básica y clínica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2005; 825-39.
20. Lorenzo P, Aleixandre A. Sulfamidias y trimetoprima. Quinolonas. En: Velázquez L.P. et al. Farmacología básica y clínica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2005; 841-58.