



ASPECTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

Dr. Oscar Vera Carrasco

INTRODUCCIÓN

El Uso racional de antibióticos se refiere a aquellos procesos destinados a asegurar que el Antibiótico, con dosis, vía de administración y duración de su uso sean los más beneficiosos y seguros para los pacientes y la comunidad. En términos de eficacia, tolerancia, efectos adversos y resistencia bacteriana.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente el 50% de los antibióticos son administrados innecesariamente (2004). Otras estadísticas señalan que el 70% de las visitas han sido ocasionadas por patología infecciosa que no requiere tratamiento antibiótico. Al 40% de los pacientes anteriores se les ha prescrito un antibiótico que no era necesario. El 35% del presupuesto en salud es invertido en antibióticos y un 85% de la prescripción de antibióticos es para infecciones respiratorias.

El uso inadecuado de antibióticos puede deberse a la prescripción excesiva o subdosificada, a una selección inadecuada del tipo, dosis, duración y como consecuencia de la auto prescripción y falta de adherencia al tratamiento indicado. El uso irracional e indiscriminado de antibióticos lleva a varios problemas para el paciente la economía y la sociedad. Al respecto, podemos señalar lo siguiente:

En el paciente puede eliminar la flora normal y selecciona bacterias resistentes, generar resistencia de las bacterias que alguna vez fueron sensibles, predisponer a infecciones

por bacterias resistentes y micóticas, disminuir la efectividad de los tratamientos establecidos y originar efectos adversos de los antibióticos.

En lo económico, afecta la economía familiar y el presupuesto de los servicios de salud, se ven obligados a financiar fármacos administrados de forma innecesaria, desviando recursos que hubieran podido ser aplicados a otras necesidades.

Respecto a lo económico, el gasto de antibióticos debido a la prescripción injustificada y el incumplimiento de tratamientos en IRAS y EDAS representa según algunas estadísticas de algunos estudios al 11% del gasto anual en el total de medicamentos de una institución de salud.

Y para la sociedad, el desarrollo de resistencia bacteriana reduce la efectividad de tratamientos establecidos e incrementa la mortalidad por enfermedades infecciosas, por lo que se considera un grave problema de salud pública.

Por lo anteriormente señalado, el propósito de este artículo de revisión tiene como propósito y objetivos lo siguiente:

Propósito: proporcionar terapias efectivas a los pacientes con un mínimo de riesgo y al menor costo individual y colectivo.

Objetivos: aumentar la eficiencia al usar ATB efectivos con menos efectos adversos y menos caros por el tiempo necesario para curar o prevenir

* Prof. Emérito de farmacología de la Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Andrés
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

infecciones, contribuir a las estrategias para evitar la resistencia de ciertos microorganismos a ATB específicos y disminuir los costos por concepto de uso inadecuado de ATB en atención ambulatoria y hospitalaria.

Tipos de indicación de tratamiento antibiótico

Debe estar basado en el diagnóstico molecular, en el diagnóstico serológico, en el diagnóstico empírico y en el diagnóstico microbiológico.



Para la elección del antibiótico adecuado existen tres determinantes: 1. Relacionado con el organismo infectante mediante la tinción gran, estudios inmunológicos, la PCR y cultivos; 2. Estudios de susceptibilidad del microorganismo mediante el estudio del antibiograma; y 3. Factores propios del huésped como las reacciones adversas previas

la edad, anomalías metabólicas o genéticas, el embarazo, función hepática y renal, y el sitio de la infección.

Selección apropiada de un antibiótico

Siempre considerar si el o los antibióticos elegidos: son activos contra el o los posibles agentes, llegan al territorio comprometido, tienen toxicidad intrínseca baja o aceptable, agraven la enfermedad de base o posean interacciones con otros fármacos y tienen respaldo científico o experiencia en esa situación clínica. Por otro lado, es importante conocer la identidad del microorganismo infectante, la sensibilidad de los microorganismos al fármaco, el lugar de la infección, factores relacionados con el paciente,

la seguridad del fármaco y el costo del tratamiento. En síntesis, tomar en cuenta lo siguiente:

Objetivos específicos para el uso de antibióticos más utilizados en la práctica clínica

Debe ser eficaz y seguro, y se tomará en consideración su:
- Composición y características farmacológicas, absorción, distribución en tejidos, cavidades y líquidos orgánicos; metabolismo y excreción.
- Espectro de acción
- Dosis y forma de administración
- Vía y periodo de administración
- Interacción con otros antibióticos (antagonismo, sinergia, ninguna)
- Efectos adversos y contraindicaciones
- Potencial de inducción de resistencia
- Perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos
- Epidemiología de infecciones prevalentes en el hospital
- Disponibilidad, y
- Costo

Corresponde conocer las siguientes propiedades farmacológicas de los diferentes grupos de antibióticos que se describirán en la presente revisión:

Describir las propiedades químicas, clasificación, mecanismo de acción, espectro antimicrobiano, farmacocinética, dosis, indicaciones terapéuticas y principales efectos adversos de:

- Cefalosporinas
- Carbapenémicos
- Monobactámicos
- Inhibidores de betalactamasas
- Glucopéptidos
- Macrólidos
- Aminoglucósidos

BETA LACTAMICOS: CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas tienen características bactericidas, inhiben la síntesis de la

pared bacteriana, actuando sobre las proteínas fijadoras de la penicilina; producen cambios en la estructura de la célula bacteriana que generan su lisis.

Se clasifican por generaciones en las siguientes:

Primera generación: actúan sobre cocos gram (+)

Segunda generación: su acción es variable frente a cocos gram (+), pero también contra algunos bacilos gran (-)

Tercera generación: aumentan la actividad contra bacilos gran (-) y algunas son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Cuarta generación: espectro antibacteriano muy amplio.

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Se usan sobre todo para tratar:

- Infecciones estafilococos:
 - Artritis y osteomielitis
 - Endocarditis
 - Celulitis
 - Neumonía y supuración pleuropulmonar
- Infecciones urinarias extrahospitalarias
- Profilaxis quirúrgica

La cefazolina: 1^a 2g por vía IV o IM c/8 hrs. Causa menos dolor por vía IM que las demás cefalosporinas de 1^a Generación.

La cefalotina sódica: 1g IV c/6hrs. No se absorbe bien por vía oral. Muy dolorosa por vía IM. Posee una vida media corta, 30 a 40 minutos

La cefalexina: 250-500 mg por vía oral c/6 hrs.

El cefadroxilo: 1-2 g/día por vía oral c/12 hrs.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Cefaclor, acetil-cefuroxima (v.o.), cefoxitina y cefuroxima de uso parenteral
Cefuroxima: atraviesa BHE, pero para

alcanzar concentraciones útiles en LCR se debe administrar el doble o triple dosis; con el agravante que se han reportado fallas terapéuticas en casos de meningitis.

Cefaclor y cefuroxima: se usan mucho en pediatría por su actividad frente a estafilococos, estreptococos y haemophilus.

Se indican en celulitis facial, neumonías, infecciones osteoarticulares

Cefoxitina: infecciones mixtas por aerobios y anaerobios e infecciones intraabdominales y ginecoobstétricas

Dosis:

Cefaclor: 20-40mg/kg/d, c/8-12hs v.o.

Acetilcefuroxima: 20-40mg/kg/d, c/12hs v.o.

Cefuroxima: 0,75-1,5q por vía i.v. o i.m. c/8 hs
Cefoxitina: 100mg/kg/d, c/6hs i.v.

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Alcanzan niveles bactericidas en LCR, son estables frente a betalactamasas y activas frente a bacilos G(-)

Cefotaxíma: buena actividad frente a *S. aureus*. Dosis 1-2g por vía i.v. c/4-

Ceftriaxona: vida media prolongada (8hs). Util iv e im. Dosis 25-50mg/kg/d c/12-24hs im o iv

Ceftazidima: buena actividad frente a *Pseudomona* pero pobre acción frente a *S. aureus*. Dosis 1-2g por vía i.v o i.m. c/8-12 hs

Cefopeazona: activa frente al 50% de las *P. aeruginosas*. No tiene penetración en LCR. Dosis 100-150mg/kg/d. c/8-12hs i.v.

Cefixima: por vo, útil contra bacilos G(-) (no *Pseudomonas*) ni *S. aureus*. Puede administrarse c/24hs. Dosis 400mg por vía oral c/24 hs., repartidos en una o dos dosis)

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Indicaciones

- Tratamiento empírico de infecciones y/o sepsis hospitalaria y extrahospitalaria
- Neumonías extrahospitalarias
- Meningitis causada por bacilos gran (-)
- Manejo ambulatorio de infecciones severas: la **ceftriaxona** es de elección por su larga vida media y por su uso por vía IM
- Tratamiento empírico del paciente neutropénico febril (se usa con actividad anti pseudomona)

- Asegura concentraciones urinarias eficaces
- Previene la acumulación de imipenem a nivel renal
- Evita la nefrotoxicidad

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhiben la síntesis de pared bacteriana al unirse a PBP
- Es bactericida
- Muy resistente a la hidrólisis por betalactamasas grampositivas/gramnegativas

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

Cefepime:

Rápida penetración en la pared y membranas bacterianas Estabilidad relativa frente a betalactamas No posee actividad significativa frente a S. aureus.

Atraviesa BHE Dosis 1-2g iv lento o im c/12 hs. en neutropénicos 2g iv

Indicaciones

- Sepsis extra-intrahospitalaria
- Neumonía grave extrahospitalaria
- Neumonía intrahospitalaria
- Meningitis
- Neutropenia febril
- Infecciones urinarias complicadas
- Infecciones de piel y partes blandas

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

- Similar al de los betalactámicos, incluyendo bacterias resistentes a aminoglucósidos y cefalosporinas
- Excelente efectividad contra la mayoría de microorganismos aerobios y anaerobios tanto grampositivos y gramnegativos
- Actúa principalmente contra bacterias gramnegativas
- Ineficaz contra estafilococos meticilinoresistentes, clamidias y micoplasmas

OTROS BETA LACTAMICOS

CARBAPENÉMICOS

- IMIPENEM
- MEROPENEM
- ERTAPENEM

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

- No se absorbe por VO
- Vida media 1h
- Distribución adecuada en todos los tejidos y líquidos, parecida a las cefalosporinas de 3° generación, **excepto LCR**
- Eliminación renal por filtración glomerular, en orina se recupera 70% del fármaco activo

MONOBÁCTAMICOS

- AZTREONAM

INDICACIONES TERAPEUTICAS

- Tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados (bacterias resistentes a penicilinas o cefalosporinas)
- Infecciones urinarias que no responden a terapia convencional
- Neumonías nosocomiales
- Infecciones intraabdominales y pélvicas

IMIPENEM

GENERALIDADES

Primer miembro antibiótico tienamicínico
Combinado con cilastatina → inhibe degradación por una dipeptidasa en los túbulos renales

- Imipenem - cilastatina sódica en proporción 1:1

POSOLÓGIA

GRUPO DE EDAD	VÍA	DOSIS
Neonatos < 7 días	IV/IM	40 mg/kg/día c/12h
Neonatos > 7 días	IV/IM	60 mg/kg/día c/8 h
Lactantes > 3 m y niños	IV/IM	60-100 mg/kg/día c/6 h

Administrar en 30-60 min. cada 250 mg contiene 0,8 meq de Na

EFFECTOS ADVERSOS

- **NEUROLÓGICOS**
Convulsiones (1,5%)
- **INMUNOHEMATOLÓGICOS**
Urticaria, prurito, eosinofilia, granulocitopenia y tiempo de protrombina prolongado
- **GASTROINTESTINALES**
Colitis pseudomembranosa, diarrea, náuseas, elevación de aminotransferasas y bilirrubina

MEROPENEMESPECTRO ANTIMICROBIANO

Similar a Imipenem

- Menos activo contra estafilococos y enterococos
- Más activo contra Pseudomonas y enterobacteriaceas
- En la práctica clínica se combina

POSOLÓGIA

GRUPO DE EDAD	VÍA	DOSIS
< 7 días	IV *	20 mg/kg/dosis c/12 h
Lactantes y niños	IV	60 mg/kg/día c/8 h
Meningitis Infecciones graves	IV	120 mg/kg/día c/8 h

* Administrar en 15 a 30 min

INDICACIONES TERAPEÚTICASSIMILARES A IMIPINEMEFFECTOS ADVERSOSSIMILARES A IMIPINEM

- Menos neurotóxico (convulsiones 0,5 vs 1,5% de Imipenem) y nefrotóxico

ERTAPENEMGENERALIDADES

Difiere del imipenem y meropenem en su vida media mas larga

con glucopéptidos para cubrir estafilococos meticilinoresistentes

GENERALIDADES

- Segundo antibiótico tienamicínico
- Estable a la hidrólisis por la dipeptidasa renal no requiere unión a cilastatina
- Mecanismo de acción igual a Imipenem
- Es estable contra la mayoría de las betalactamasas

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

Similar a Imipenem

- Mejor penetración en SNC, alcanza concentraciones efectivas para la mayoría de los gérmenes patógenos
- Excreción renal tanto secreción tubular y filtración glomerular. Se recupera 83% de la dosis en orina

Puede ser administrado una vez al día
Menor actividad contra Pseudomona aeruginosa

Dosis: 30 mg/kg/día c/12 h, en > de 12 años c/ 24 h

AZTREONAMGENERALIDADES

Antibiótico sintético, consiste en una molécula monocíclica unida con un radical de ácido sulfónico

Bactericida contra bacterias aerobias gramnegativas

Resistente a la hidrólisis por betalactamasas

No reacción de hipersensibilidad cruzada con penicilinas

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhiben la síntesis de la pared bacteriana al unirse a las PBP-3 de las bacterias Gram negativas sensibles

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Aerobias gramnegativas, no para grampositivos y anaerobios

Similar a la cefotaxima y ceftazidima y mejor que aminoglucósidos y ureidopenicilinas contra la mayoría de las enterobacterias

Efecto sinérgico con aminoglucósidos contra *P aeruginosa*

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

- No se absorbe por VO

- Vida media de 1,6 a 1,7 h
- Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales
- La penetración en LCR es similar a la de betalactámicos
- No se metaboliza, se elimina por excreción renal recuperando en 12 horas 66% del fármaco sin cambios

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Alternativa de los aminoglucósidos en infecciones graves por gramnegativos

- Sepsis neonatal
- Infección de vías urinarias
- Infecciones nosocomiales
- Neutropenia febril
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones óseas y articulares

POSOLOGIA

GRUPO DE EDAD	VÍA	DOSIS
<7 días	IM/IV *	20 mg/kg/dosis c/12 ó 24 h
>7 días	IM/IV	30 mg/kg/día c/12 h
Lactantes y niños	IM/IV	30 mg/kg/dosis c/6 h
Inf. <i>P aeruginosa</i>	IV	50 mg/kg/dosis c/6 h

* Infusión en 30 min

EFFECTOS ADVERSOS

- GASTROINTESTINALES
Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, alteración de enzimas hepáticas
- HEMATOLÓGICOS
Eosinofilia, trombocitosis y neutropenia

INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS

Los inhibidores de las betalactamasas son moléculas que inactivan las betalactamasas, actúan como sustrato de estas enzimas. Impiden la hidrólisis de los antibióticos betalactámicos. Son efectivos contra betalactamasas codificadas en el plásmido, no contra las cromosómicas de tipo I (enterobacterias)

No tiene actividad antibacteriana

intrínseca, es un ligador irreversible con estructura similar al antibiótico "inhibidor suicida"

ÁCIDO CLAVULÁNICO

COMBINACIONES

- Amoxicilina
- Ticarcilina

MECANISMO DE ACCIÓN

Restaura la actividad de los beta lactámicos contra bacterias productoras de betalactamasas Tipos II a IV

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Efectivo contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, especies de *Proteus*, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, estreptococos anaerobios y *Streptococcus pneumoniae*.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

- Buena absorción oral, aún con alimentos
- Distribución similar al antibiótico combinado
- Concentraciones subterapéuticas en LCR

- Vida media de 1,17 a 1,46 h
- Metabolismo hepático (17 a 28%)
- Eliminación por vía renal en forma activa (70%)

Las propiedades farmacocinéticas del inhibidor y del beta lactámico son similares

POSOLOGÍA

FÁRMACO	VÍA	DOSIS
Amoxicilina + clavulanato	VO	40 mg/kg/día c/8-12 h
	IV	80-100 mg/kg/día c/6-8 h
Ticarcilina + clavulanato	IV	200-300mg/kg/día c/4-6 h

Dosis en base a amoxicilina y ticarcilina

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Infecciones por microorganismos sensibles productores de beta lactamasas: otitis media aguda, sinusitis aguda, neumonía, infección urinaria, infección odontológica.

EFFECTOS ADVERSOS

Bien tolerado, los más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea

SULBACTAM**COMBINACIONES**

- AMPICILINA
- CEFOPERAZONA

POSOLOGÍA

FÁRMACO	VIA	DOSIS
Ampicilina + sulbactam	VO IV	50 mg/kg/día c/6-8 h 100-200 mg/kg/día c/6 h

Dosis en base a ampicilina Dosis máxima diaria 4 g

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Igual a las del ácido clavulánico

Además, en sepsis intraabdominal, peritonitis, osteomielitis y como profiláctico en cirugía abdominal

EFFECTOS ADVERSOS

Bien tolerado, lo más frecuente son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea.

MECANISMO DE ACCIÓN

Restaura la actividad de los beta lactámicos contra bacterias productoras de betalactamasas Tipos II a VI

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Idéntico al del ácido clavulánico

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

Por vía oral en forma de profármaco, la sultamicilina. Después de absorberse libera sulbactam y ampicilina. Farmacocinética de ambos fármacos muy similar. Excreción renal en forma activa (75-80%) Concentraciones en LCR, 30% de los valores plasmáticos.

TAZOBACTAM**COMBINACIONES**

Piperacilina

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibidor de la sulfona de la beta lactamasa del ácido penicilánico

Esta asociación no incrementa la acción de la piperacilina contra *Pseudomona aeruginosa*.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Pseudomona aeruginosa, *Serratia*, enterobacterias, *Bacteroides fragilis*, *peptoestreptococcus*.

Actividad sinérgica de piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos contra *Pseudomona aeruginosa*.

No actúa contra las bacterias productoras de betalactamasas cromosómicas de tipo I, si contra las de espectro expandido

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

Solo administración parenteral Vida media de 1 h

Adecuada distribución en líquidos corporales

Eliminación por filtración glomerular y secreción activa

Se recupera en orina 69% de la dosis administrada sin cambios

POSOLOGÍA

200-300 mg/kg/día c/6-8 h IV Cálculo en base a piperacilina

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Infecciones por *Pseudomona aeruginosa* o *proteus indol* negativo: otitis media crónica, sepsis, peritonitis e infección urinaria.

EFFECTOS ADVERSOS

Bien tolerado

La mas frecuente diarrea (3,8%).

GLUCOPÉPTIDOS

VANCOMICINA

Es un glucopéptido tricíclico complejo de lato peso molecular, tiene un espectro restringido y es un inhibidor de la síntesis de la pared celular.

MECANISMO DE ACCIÓN

- Se fija a los péptidos que contienen D-alanil-D-alanina a nivel del extremo carboxílico libre.
- Inhiben la síntesis de pared en un paso anterior a la etapa en que actúan las penicilinas y cefalosporinas.
- Posee efecto bactericida en microorganismos en fase de división
- No hay competencia por el sitio de unión entre vancomicina y penicilinas.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Activa fundamentalmente contra bacterias grampositivas

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus epidermidis* meticilino resistentes, enterococos, *Streptococcus pneumoniae*, *S viridans*, *S pyogenes*, *Clostridium difficile* y *Corynebacterium*

No actúa contra bacterias gramnegativas y hongos

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

- Solo administración IV
- No se absorbe por VO y la IM es muy dolorosa
- Vida media de casi 6 h
- Adecuada distribución en líquidos corporales
- Cifras suficientes en meninges solo si están inflamadas
- Se excreta por filtración glomerular (90% de la dosis) Ajustar en pacientes con afectación renal

POSOLOGÍA

GRUPO DE EDAD	VÍA	DOSIS
< 7 días	IV	30 mg/kg/día c/12 h
Entre 7 y 28 días	IV	45 mg/kg/día c/8 h
Lactantes y niños	IV	40 mg/kg/día c/6-8 h
Infecciones SNC		60 mg/kg/día

Administrar en 30-60min. Dosis máxima/día: 2g

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

- Infecciones graves por *S aureus* y *S epidermidis* resistentes a metilicina, penicilinas y cefalosporinas.
- Colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.
- Infecciones por *Streptococcus pneumoniae* resistentes a betalactámicos

EFECTOS ADVERSOS

- Cutáneos
Síndrome de cuello rojo (administración rápida), erupciones maculopapulares eritematosas.
- Gastrointestinales
Náuseas y vómitos.
- Hematológicos
Eosinofilia y neutropenia transitoria.
- Otros
Fiebre de origen farmacológico y ototoxicidad (sobredosificación)

TEICOPLANINA

Es un glucopéptido que es una mezcla

POSOLOGÍA

GRUPO DE EDAD	VÍA	DOSIS
Niños < de 12 años	IM/IV	6-10 mg/kg/dosis c/24 h

Al inicio debe indicarse 6-10 mg/kg/dosis c/12 h por 3 dosis.

En infección severa: 12 mg/kg/dosis c/12 h por 3 dosis y luego 12mg/kg/día c/24 h

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Igual a la vancomicina

EFECTOS ADVERSOS

- Cutáneos
Exantema y dolor en el sitio de administración
- Inmunológicos
Broncoespasmo y reacción anafiláctica
- Menos ototóxica y nefrotóxica que la vancomicina

MACRÓLIDOS

Estructura química y Clasificación: tienen un anillo marocíclico unido a varios desoxiazúcares aminados.

de 6 compuestos similares. Tiene un espectro restringido. En una opción de la vancomicina. Es inhibidor de la síntesis de la pared celular.

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhibe la polimerización del peptidoglicano al unirse a la terminal D.alanil-D alanina de las unidades precursoras de pared

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

- Igual al de la vancomicina
- Los enterococos son mas sensibles
- Por su naturaleza polar no atraviesa la membrana lipídica externa de bacterias gramnegativas

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

- Solo administración parenteral IM/IV
- Unión a proteínas entre 90-95%
- Vida media extralarga (hasta 100h con función renal normal)
- Excelente distribución en todo el organismo, excepto LCR
- Eliminación total por vía renal

Se clasifica según el número de carbonos en el anillo:

- Con 14 carbonos: eritromicina y claritromicina
- Con 15 carbonos: azitromicina
- Con 16 carbonos: espiamicina, miocamicina

MECANISMO DE ACCIÓN

- Se fija a la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis proteica dependiente del RNA.
- Son bacteriostáticos o bactericidas según:
Especie bacteriana, fase de

crecimiento, densidad del inoculo y concentración del fármaco

- Las modificaciones estructurales mejoran el espectro de acción, la penetración hística, estabilidad en medio ácido y menos efectos adversos

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

- Grampositivos
Estreptococ de los grupos A, B, C y G. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes* y algunas cepas de *Staphylococcus aureus*.
- Gramnegativos
Moraxella catharralis, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* *Campylobacter yeyuni*
- Otros
Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum* y *Helicobacter pylori* (*Clarithromicina*)

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

ERITROMICINA

- Administración VO (estolato) / IV(lactobionato)
- Absorción oral parcial, alimentos retrasan la absorción por incremento de la acidez
- Buena penetración en líquidos corporales, excepto LCR

- Atraviesa la barrera placentaria
- Vida media de 1 a 2 h
- Eliminación principalmente hepática, solo 2-5% orina

CLARITROMICINA

- Absorción rápida por vía oral, no interfiere alimentos
- Se metaboliza en el hígado hasta generar metabolitos
- Junto con su metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina se distribuye en todos los tejidos y líquidos, excepto LCR
- En tejidos su concentración es mayor que la plasmática
- Vida media de 3 a 7 h y su metabolito 5 a 9 h
- Eliminación hepática principalmente, renal 20 a 40%

AZITROMICINA

- Absorción rápida por vía oral, no interfiere alimentos
- Distribución hística amplia, excepto LCR
- Concentraciones intracelulares y en secreciones mayores que las plasmáticas
- Semivida de 40 a 68 h (secuestro tisular)
- Metabolismo hepático hasta metabolitos inactivos
- Eliminación hepática y renal, alcanzando altas concentraciones en orina

POSOLOGÍA

FÁRMACO	VÍA	DOSIS
ERITROMICINA	VO	30 a 50 mg/kg/día c/6-8 h
CLARITROMICINA	VO/IV	15 mg/kg/día c/12 h
AZITROMICINA	VO/IV	10 mg/kg/día c/24 h

Los esquemas con azitromicina VO son de 3 a 5 días

INDICACIONES TERAPEUTICAS

CLARITROMICINA

- Infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores

- Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*
- Infecciones por *Chlamydia*
- Infección por *Hpylori* y *Campilobacter yeyuni*

- Tos ferina
- AZITROMICINA**
- Otitis media aguda y sinusitis
 - Infecciones por Mycoplasma pneumoniae
 - Neumonía adquirida en la comunidad
 - Faringoamigdalitis por Streptococcus pyogenes

EFFECTOS ADVERSOS

- Gastrointestinales
Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea y colestasis
- Reacciones de hipersensibilidad
Exantema, fiebre o eosinofilia
- Ototoxicidad
En pacientes con afectación hepática o renal
- Interacción farmacológica
Teofilina, carbamazepina, cumarínicos y digital

CLARITROMICINA

- Gastrointestinales
Náuseas, vómitos y diarrea
- Cutáneos
Exantema y prurito

AZITROMICINA

- Gastrointestinales
Eventualmente náuseas

AMINOGLUCÓSIDOS

- Estreptomina
- Gentamicina
- Tobramicina
- Kanamicina
- Neomicina
- Paramomicina
- Amikacina
- Netilmicina

MECANISMO DE ACCION

Inhiben la síntesis proteica al fijarse a la unidad 30s de las bacterias gramnegativas

- Inhiben el comienzo de la síntesis proteica
- Impiden alargamiento de la cadena polipeptídica
- Alteran la traducción del RNAm, produciendo proteínas anormales

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

- FUNDAMENTALMENTE BACILOS AEROBIOS GRAM NEGATIVOS (ENTEROBACTERIACEAS)

Escherichia coli, Enterobacter, klebsiella, Proteus, Salmonella, Shighella y Serratia.

- INACTIVO CONTRA BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Excepto en el efecto sinérgico que ejerce contra el S.aureus al asociarse a una penicilina antiestafilococcica.

- EFECTO POST-ANTIBIÓTICO O ACTIVIDAD BACTERICIDA RESIDUAL

ABSORCIÓN

- ADMINISTRACIÓN IDÓNEA PARENTERAL IM o IV Absorción nula por VO, son cationes muy polares y se inactivan con el pH ácido.

- ABSORCIÓN PARENTERAL EV COMPLETA Concentración plasmática máxima 30 a 60 minutos. La velocidad de infusión no debe ser inferior a 20 minutos.

- ABSORCIÓN PARENTERAL IM DEPENDIENTE Masa muscular

Estado de perfusión tisular
Contraindicados en estados de choque

- VIDA MEDIA CON FUNCIÓN RENAL NORMAL DE 2 a 3 HORAS

DISTRIBUCIÓN

- SE FIJAN POCO A PROTEÍNAS, DISTRIBUCIÓN 25% VEC

- EXCLUIDOS DEL SNC Y OJO POR SU NATURALEZA POLAR

- CONCENTRACIONES BAJAS EN SECRECIONES Y TEJIDOS Cifras elevadas únicamente en corteza renal, endolinfa y perilinfa del oído

- interno
- DIFUSIÓN LENTA EN LÍQUIDO PLEURAL, PERICÁRDICO, PERITONEAL Y SINOVIAL 10% de las plasmáticas, 25% si están inflamadas
 - ACUMULACIÓN EN PLASMA FETAL Y LÍQUIDO AMNIÓTICO En el III trimestre de la gestación. Relacionado con sordera

EXCRECIÓN

- IN METABOLIZARSE POR FILTRACIÓN GLOMERULAR Alcanza elevadas concentraciones en orina
- NEFRODEPURACIÓN ES CASI 2/3 DE LA DEPURACIÓN DE CREATININA
Ajustar dosis en pacientes con función renal alterada para evitar nefrotoxicidad y ototoxicidad
- A PARTIR DE LOS 6 MESES EXCRECIÓN IGUAL QUE EN ADULTOS

POSOLOGIA

AMINOGLUCÓSIDO	< DE 7 DÍAS	> DE 7 DÍAS
AMIKACINA	7,5 mg/kg/dosis c/12h	7,5 mg/kg/dosis c/8
NETILMICINA	5 mg/kg/día c/12 h	5 mg/kg/día c/8 h
GENTAMICINA	5 mg/kg/día c/12 h	5-7 mg/kg/día c/8 h
TOBRAMICINA	4 mg/kg/día c/12 h	6 mg/kg/día c/12 h

EFFECTOS ADVERSOS

- NEFROTOXICIDAD 12 a 25%
Acumula en los túbulos contorneados
Afecta concentración renal, proteinuria leve y cilindruria
Reversible
- OTOTOXICIDAD 3 a 31%
Altas concentraciones plasmáticas
Disfunción vestibular y auditiva

La semivida es mayor en recién nacidos

INDICACIONES TERAPEUTICAS

- INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS AEROBIOS - INFECCIONES ENTÉRICAS
- INFECCIONES URINARIAS
- INFECCIONES POR PSEUDOMONAS EN ASOCIACIÓN CON PENICILINA ANTIPSEUDOMONA
- INFECCIONES GRAVES POR ESTAFILOCOCOS EN ASOCIACIÓN CON PENICILINA ANTIESTAFILOCÓCCICA

PARTICULARIDADES TERAPEUTICAS

- AMIKACINA Y NETILMICINA
Menor toxicidad
Mas frecuentemente utilizadas
Menor resistencia bacteriana
- ESTREPTOMICINA
Droga antituberculosa en combinación con otras No utilizada en los esquemas pediátricos

Presentación inmediata o semanas después

- BLOQUEO NEUROMUSCULAR AGUDO y APNEA
Inhibición de la liberación postsináptica de acetilcolina
No es posible mejorar lo que no se controla
No es posible controlar lo que no se mide
No es posible medir lo que no se mide

REFERENCIAS

- OMS. *Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud. 2001
- *La utilización de antibióticos de forma responsable nos beneficia a todos*. Disponible en: www.antibiotics.msc.es/PDF/informacion_pacientes.pdf accedido en mayo 2009
- Cabrera S. *Uso racional y responsable de antimicrobianos*. Arch Med Interna 2009; XXXI; 2-3: 74-80.
- Hrvy RA, Champe PC, Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX. *Principios de tratamiento antimicrobiano*, En: *Farmacología*, Cuarta edición. Barcelona (España). Lipincott Williams y Wilkins 2009
- Lerma FA, Sierra-Camerino R, Rocha LA, Rodríguez-Colomo O. *Política de antibióticos en pacientes críticos*. Medicina intensiva 34 (9). Barcelona dic 2010.
- Harvey RA, Champe PC, Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX. *Principios del tratamiento antimicrobiano*. En: *Farmacología*. 4ª. Edición. Barcelona-España. Editorial Lippincott & Wilkins, 2009; 347-53.
- Lerma FA, Sierra-Camerino R, Rocha LA, Rodríguez-Colomo O. *Política de antibióticos en pacientes críticos*. Medicina intensiva 34 (9). Barcelona dic 2010.
- Harvey RA, Champe PC, Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX. *Principios del tratamiento antimicrobiano*. En: *Farmacología*. 4ª. Edición. Barcelona-España. Editorial Lippincott & Wilkins, 2009; 347-53.
- Almirante B, Garnacho-Montero J, Pachón J, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. *Scientific evidence and research in antimicrobial stewardship*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31 Suppl 4:56-61.
- Vera-Carrasco O. *Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos*. Rev Med La Paz, 2012; 18(1): 73-81.
- *Plan nacional para el acceso y uso racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias*. Ministerio de Salud de El Salvador, 2017
- Maguiña-Vargas C, Montiel González M, Grados Torres P, Villena Vizcarra J, Montes Delgado N. *Uso adecuado y racional de antibióticos*. Maguiña Vargas C. *Uso Racional de Antibióticos*, Tercera edición Lima-Perú. Logargraf 2013.