



## GENERALIDADES DE ANTIBIOTICOS

## 47

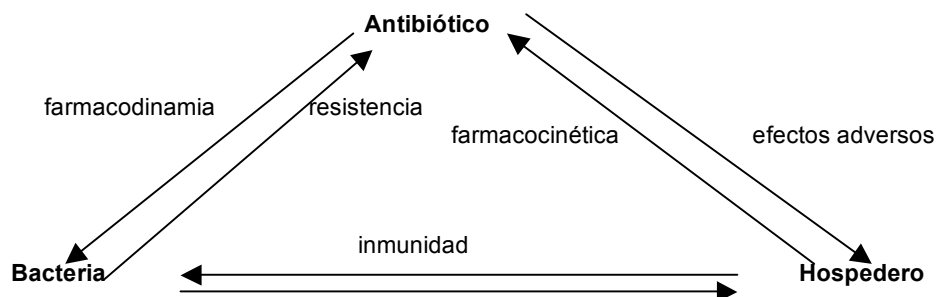
ANTIBIOTICOS**Definición:**

**Antibióticos:** drogas producidas por un microorganismo, que inhiben el desarrollo o provocan la muerte de otros microorganismos.

**Quimioterápico:** drogas obtenidas por síntesis en laboratorio (Ej. Arsenicales, sulfonamidas, quinolonas)

En general todos los antimicrobianos son llamados antibióticos.

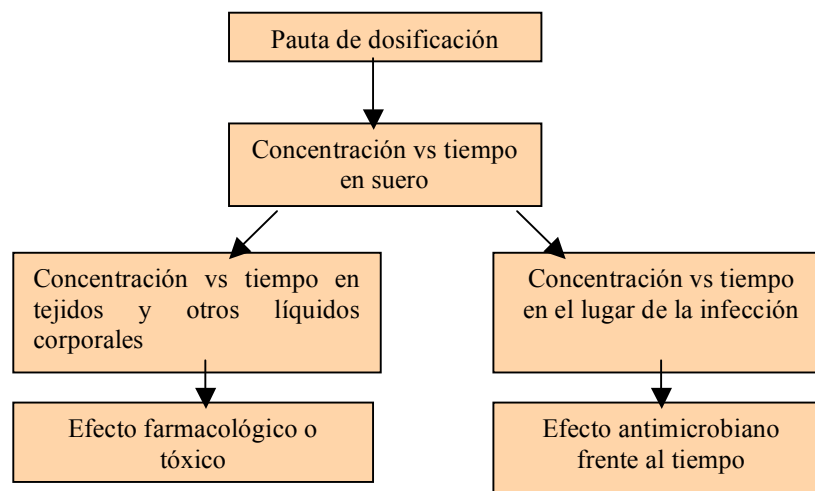
**Antiséptico:** fármaco que produce lisis o inhibe el desarrollo de un microorganismo pero sin toxicidad selectiva (acción inespecífica)



Al elegir el agente antimicrobiano apropiado se deben considerar:

- 1) la identidad probable del organismo causante de la infección
- 2) la información sobre la susceptibilidad antimicrobiana (o la susceptibilidad potencial)
- 3) Factores del huésped: estado inmunológico, sitio de la infección, interacciones, efectos adversos, accesibilidad.

Cada uno de los antimicrobianos presenta una interacción farmacocinética y farmacodinámica:

Clasificación de antibióticos

1) Según su mecanismo de acción: ver anexo nº 1



## 2) Según su actividad antiinfecciosa (ver anexo nº 2)

- BACTERICIDAS:** producen la muerte de los microorganismos (MO) responsables del proceso infeccioso. Ej: beta-lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoinas. Se dividen en:
  - acción tiempo dependiente** (beta lactámicos y Glucopéptidos) Solo son bactericidas cuando cuando la concentración en el lugar de la infección es superior a la concentración mínima inhibitoria (CIM) del MO. Es importante que la concentración del ATB se encuentre el 50% del intervalo entre dosis por encima de la CIM.
  - Actividad bactericida concentración dependiente: aminoglucósidos, macrólidos, metronidazo, daptomicina y fluoroquinolonas; eliminan la bacteria cuando sus concentraciones se encuentran muy por encima de la CIM del MO.
- BACTERIOSTATICOS:** inhiben el crecimiento bacteriano aunque el microorganismo permanece viable, de forma que al suspender el ATB puede recuperarse y volver a multiplicarse. Ej: Tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprima.

**Efecto postantibiótico (PAE):** es cuando la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado después de la exposición al ATB. Esto constituye la base para la administración de ATB de vida media corta con intervalos de 12 a 24 hs.

La persistencia de la acción antibacteriana mantenida tras la exposición al ATB y una vez que éste ha desaparecido del medio, parece que es mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

### Duración del efecto postantibiótico *in vitro*

antibiótico	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<b>Inhibidores de la síntesis de pared :</b>								
*aztreonam	--	--	---	---	---	+	+	---
*cefalosporinas	+/++	++	---	---	0/+	+/++	+/++	+/++
*glucopéptidos	++	--	++	---	---	---	---	---
*imipenem	+++	+++	---	---	+++	+++	+++	+++
*penicilinas	+++	+++	+/++	++	---	---	---	---
<b>Inhibidores de la síntesis de proteínas y ác. nucleicos :</b>								
*aminoglucósidos	+++	---	---	---	+++	+++	++	++
*fluoroquinolonas	+++	---	+/++	---	+++	+++	+++	+++
*macrólidos	+++	+++	---	+++	---	---	---	---
*rifampicina	+++	---	---	---	+++	+++	+++	---
*sulfamidas	++	---	---	---	---	-/+	-/+	---
*tetraciclinas	++	---	++	---	---	+++	+++	---
*trimetoprima	++	---	---	---	---	-/+	-/+	---

### Asociaciones de antibióticos

Está justificada en las siguientes situaciones:

- impedir la selección de bacterias resistentes: claramente demostrado para micobacterias; o en *H. pylori*.
- terapéutica inicial, en pacientes inmunodeprimidos ó en infecciones graves de etiología aún no aclarada;
- infecciones polimicrobianas, principalmente en las peritoneales, pélvicas, abscesos cerebrales, infecciones en inmunodeprimidos, entre otras;



d) reducción de la toxicidad, ya que se disminuiría la dosis del ATB tóxico, completando el efecto con otro ATB;  
e) producción de sinergias en donde la acción combinada de los ATB es mayor que la de ambos cuando se administran por separado. Las usadas en clínica son entre otras:

\*infecciones por *Enterococcus* principalmente endocarditis, osteomielitis y bacteriemia (las penicilinas facilitan la penetración de los AMG),

\*infecciones por *S. viridans*, penicilina + AG

\*infecciones por *S. aureus*, la asociación rifampicina con vancomicina aumenta la acción bactericida y evita la aparición de resistencia

\*infecciones por *P. aeruginosa* los AMG muestran sinergia con carbenicilina , ureidopenicilinas,

### RESISTENCIA BACTERIANA

En la década pasada ha habido un incremento alarmante en la resistencia bacteriana, habitualmente bacterias multirresistentes, no sólo en infecciones nosocomiales, como también en las adquiridas en la comunidad. Dentro de las infecciones intrahospitalarias , el 60 al 90 % de las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativos* , son causadas por gérmenes metilino resistentes .

El 5 al 40 % de las infecciones por *S. aureus* son causadas por gérmenes metilino resistentes (SAMR). *Enterococcus* es uno de los patógenos prevalentes en infecciones nosocomiales con un resistencia a vancomicina calculada alrededor del 20%. Tanto *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* multirresistente y *Klebsiella* con beta lactamasas de amplio extendido, son un hecho frecuente en la infecciones intrahospitalarias probablemente relacionado con el uso indiscriminado de cefalosporinas de amplio espectro.

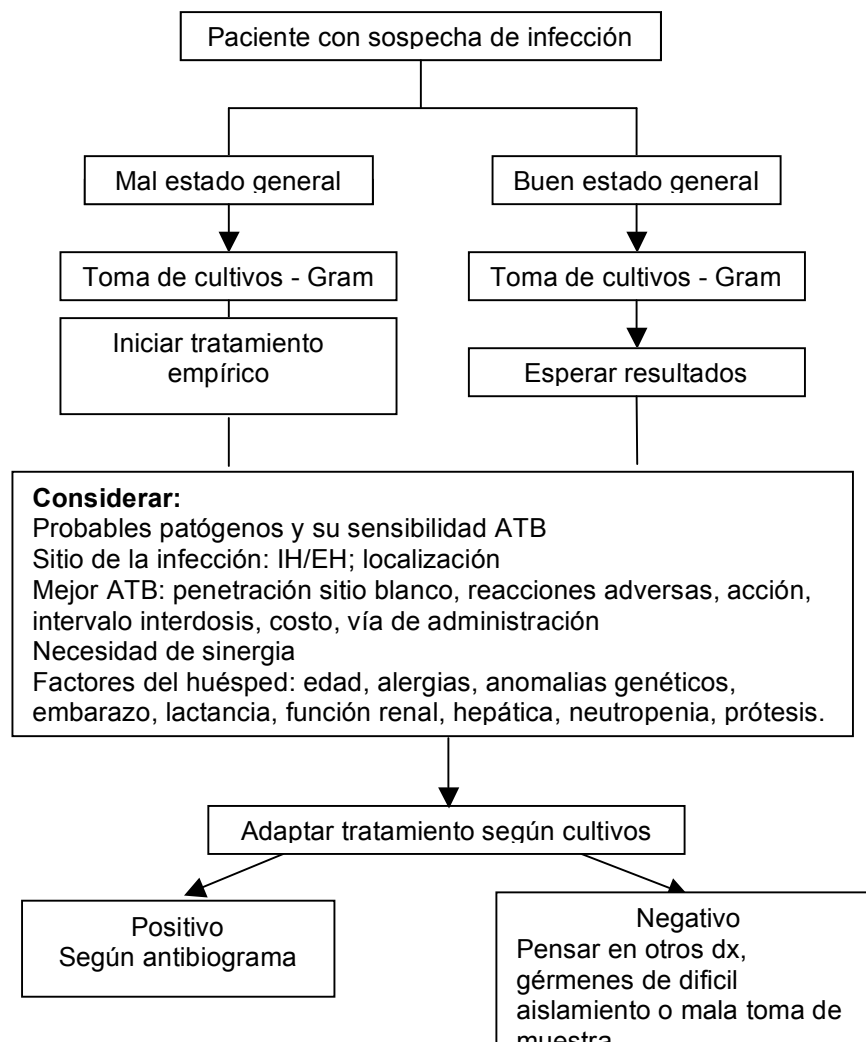
Dentro de las infecciones adquiridas en la comunidad, *N. gonorrhoeae* ,*Salmonella ssp* y *Shigella ssp* , son gérmenes con aumento de resistencia . *S. pneumoniae* resistente a penicilina, *H influenzae* y *Branhamella* resistentes a ampicilina son otro ejemplo de la emergencia de cepas resistentes.

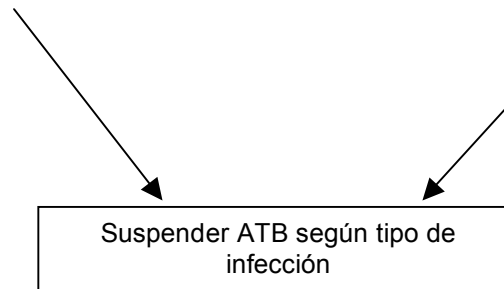
Algunos conceptos de resistencia:

Metilino u OXA resistencia (*S.aureus*): resistencia a todos los B lactámicos.

Betalactamasa de espectro extendido (BLEE): resistencia a todos los B lactámicos excepto carbapenems y combinaciones con inhibidores de b lactamasas.

Carbapanemasas (metalobetalactamasas, KPC): resistencia a todos los B lactámicos.





### Factores de riesgo para la emergencia de gérmenes resistentes

- uso y abuso de antibióticos, tanto el uso inapropiado de los mismos, uso durante períodos de tiempo mayores a los requeridos, uso indiscriminado en animales.
- Características microbiológicas, como la capacidad de intercambio de material genético y mutación; reservorios, resistencia intrínseca, y la habilidad de algunos patógenos de sobrevivir en superficies inanimadas.
- Aspectos ambientales, como por ejemplo las instituciones geriátricas y hogares de todo tipo malnutrición, malos hábitos higiénico dietéticos, aspectos conductuales (ADEV, promiscuidad sexual, etc ), debilitamiento del sistema de salud y de la infraestructura en salud .
- Otros factores que contribuyen son los viajes internacionales, los pacientes bajo tratamientos inmunosupresores; múltiples procedimientos invasivos y la introducción de cuerpos extraños.

### Características de los principales grupos antibióticos

#### Beta lactámicos

- **Mecanismo de acción:** Los beta lactámicos son un grupo de ATB que actúan inhibiendo la formación de la pared celular bacteriana en su tercera etapa, bloquean la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina PBP. La síntesis de peptidoglicanos disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digerida por enzimas autolíticas. Son bactericidas, con actividad tiempo dependiente. Activos solo en fase de crecimiento bacteriano. Efecto postantibiótico de 2 hs frente a cocos positivos y menor o inexistente frente a BGN. La eficacia clínica se correlaciona con la obtención de un tiempo de persistencia de ATB libre, por encima de la CIM, en torno al 50% del intervalo interdosis.
- Mecanismo de resistencia a los b lactámicos:
  - 1) **Modificación de las PBP**
  - 2) Inactivación por b lactamasas excretadas al medio extracelular (BGP) o contenidas en el espacio periplásmico (BGN) codificadas en plásmidos o cromosomas, inducibles o constitutivas.
  - 3) Disminución de la permeabilidad por reducción de las porinas de la pared bacteriana.
- **Clasificación :**

**Penicilinas**  
**Monobactamos**  
**Carbapenemos**  
**Cefalosporinas**  
**Inhibidores de beta lactamasas**

#### Penicilinas

Las penicilinas se pueden dividir en cinco clases en base de actividad anti-bacteriana.

Las diferencias dentro de una clase son principalmente farmacológicas aunque un compuesto en una clase puede ser más activo que otro.

#### Espectro :

<b>Penicilina</b>	
Naturales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococos</i> ,</li> <li>• BGP</li> </ul>
-penicilina G ( bencil ) ( sódica , potásica )	( <i>Corynebacterium, bacillus anthracis , listeria</i> )
-penicilina G procaína	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocos gram neg aeróbios</li> </ul>
-penicilina G benzatínica	( <i>excepto B fragilis,</i>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anaerobios (<i>clostridium</i> , <i>bacteroides</i>, <i>actinomices</i>),</li> <li>• <i>treponema pallidum</i> ,</li> <li>• <i>leptosira</i>.</li> </ul>
Aminopenicilinas -ampicilina -amoxicilina	+ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococos</i></li> <li>• <i>H influenzae</i></li> <li>• BGN de la comunidad (Excepto <i>Klebsiella</i> spp.)</li> </ul>
Carboxipenicilinas <u>Antipseudomonal</u> -carbenicilina -ticarcilina	+ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas</i></li> <li>• <i>Proteus indol</i> positivos</li> </ul>
Ureidopenicilinas <u>Antipseudomonal</u> -azlocilina -apalcilina -piperacilina	+ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>klebsiella</i> ( potenciado por AMG )</li> </ul>
Penicilinas isoxasólicas* -metcilina -nafcilina -oxacilina	+ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus</i></li> </ul>

### Espectro Antimicrobiano de las Penicilinas

<b>Infecting Organism</b>	<b>Penicillin of Choice</b>	<b>Alternative Acceptable Penicillin</b>	<b>Frequency of Resistance to Penicillins (%)</b>
<b>Gram-positive cocci</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	G	V	20-25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	G	V	None
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	G	Ampicillin	None
Viridans streptococci	G		10-20
<i>Streptococcus bovis</i> (D)	G		Rare
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicillin	Mezlocillin	10-20
<i>Staphylococcus aureus</i> (non-penicillinase producing)	G	Penicillinase resistant	Rare <sup>†</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (penicillinase producing)	Penicillinase resistant		95% <sup>‡</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant)	None	None	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Penicillinase resistant		80 <sup>‡</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin resistant)	None	None	100
<b>Gram-negative cocci</b>			
<i>Neisseria meningitidis</i>	G	Ampicillin <sup>Rx</sup>	Very rare
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	G	Ampicillin <sup>Rx</sup>	1-40
<b>Gram-positive bacilli</b>			
<i>Bacillus anthracis</i>	G		None
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	G		None
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin <sup>Rx</sup>	G	None
<b>Anaerobic species</b>			
<i>Peptostreptococcus</i>	G	Ampicillin <sup>Rx</sup>	None
<i>Actinomyces israelii</i>	G	V	None
<i>Prevotella melaninogenica</i>	G	C, T	10
<i>Fusobacterium</i> spp.	G	Ampicillin <sup>Rx</sup>	1-10
<i>Bacteroides fragilis</i>	M, P Azlocillin		75
<i>Clostridium</i> spp.	G	Ampicillin <sup>Rx</sup>	<1
<b>Gram-negative bacilli</b>			
<i>Haemophilus</i> spp.	Ampicillin <sup>Rx</sup>		5-30



<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin <sup>Rx</sup>		30
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicillin <sup>Rx</sup>		<5
<i>Salmonella typhi</i>	Ampicillin <sup>Rx</sup>		20
<i>Salmonella</i> , other spp.	Ampicillin <sup>Rx</sup>		20
<i>Klebsiella</i> spp.	None		95
<i>Enterobacter</i> spp.	M, Piper, Ticar		70
<i>Citrobacter freundii</i>	Mezlocill, P, T		80
<i>Proteus</i> , indole-positive spp.	M, P, T		20
<i>Serratia</i> spp.	M, P, T		90
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A, P, T		20-30
<i>Pseudomonas</i> , other spp.	None		95
<i>Acinetobacter</i> spp.	T	A, G, P	50
<i>Providencia</i> spp.	M, P, T		20-30
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	None		95
<b>Other organisms infrequently encountered</b>			
<i>Erysipelothrix</i> spp.	G	Ampicillin <sup>Rx</sup>	None
<i>Pasteurella multocida</i>	G	Ampicillin <sup>Rx*</sup>	Rare, <1
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	G		None
<i>Spirillum minus</i>	G		None
<i>Treponema pallidum</i>	G		None

### Farmacocinética

Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	Eliminación renal ( % )	Concentración en LCR ( % de la plasmática )	Dosis
<b>Penicilina G</b>	Parenteral Intramuscular	60 %	30 minutos	75 % activo	2-6	1.4 – 2.4 millones de UI c/ 2-6 hs
<b>Penicilina V</b>	Oral	80 %	45 minutos	40 % activo	---	0.25-0.5g cada 6 hs
<b>Ampicilina</b>	Oral y parenteral	20 %	60-75 minutos	25 – 40 % activo	8-13	1-2 gr cada 4-6 hs
<b>Amoxicilina</b>	oral	20 %	60-75 minutos	70 %	5-10	0.25 – 0.5 gr cada 8 hs
<b>Ticarcilina</b>	parenteral	45-50 %	60-90 minutos	-----	9	3 gr cada 4 –6 hs
<b>Piperacilina</b>	parenteral	21-50 %	50-75 minutos	50-70 % activo	15	3-4 gr cada 4-6 hs

Flebitis, hipersensibilidad, desde reacciones leves hasta anafilaxia (reacción cruzada con cefalosporinas 20%). Exantema morbiliforme. Vasculitis.

Trastornos gastrointestinales, principalmente, náuseas, vómitos y diarrea.

Nefritis intersticial.

Irritabilidad neuromuscular. Convulsiones. Meningitis aséptica.

Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, alt. agregación plaquetaria, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia. Coombs directa positiva. Alteraciones de la coagulación con las ureidopenicilinas

Hipo / hiperkalemia.

Aumento de transaminasas y FAL.

Fiebre.

Los efectos adversos aumentan luego de 2 semanas de tratamiento.

### Efectos adversos

Interacciones:

Exantema en pacientes que toman Ampicilina + allopurinol. Disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales. Aumentar la concentración sérica de Metotrexato por inhibir su eliminación. El probenecid, Indometacina, AAS (3-4g), y Sulfpirazona pueden bloquear la secreción tubular de penicilinas. Penicilinas + Aminoglucósidos= sinérgicos. (En el mismo frasco se inactivan)

**Inhibidores de la B Lactamasa**

Estos son el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Poseen una actividad antibacteriana débil (excepto *Acinetobacter spp.* en donde son muy activos). Son inhibidores potentes de muchas b lactamasas codificadas por plásmidos clase A (penicilinasas) y algunas cromosómicas. En general forman un sustrato suicida intermediario estable que deja inactiva la enzima. La actividad antibacteriana de la combinación inhibidor antibiótico está determinada por el espectro del b lactámico acompañante.

Todas se utilizan para infecciones mixtas bacterianas, como las infecciones intraabdominales, obstétricas, ginecológicas, tejidos blandos y huesos. Su uso más extendido son en las OMA, NAC y peritonitis.

Droga	Absorción	Vida media serica	Eliminación renal (%)	Concentraciones en tejidos	Dosis	Efectos adversos
<b>Ac. Clavulánico</b> - Amoxicilina - Ticarcilina	↓espectro ↑potencia  VO, EV EV	1 hs	20-60%	↑ bilis, oído, amígdalas, líq. amniopleural y peritoneal LCR 0.25 ug/ml	125 mg c/8-12hs  250, 500 mg amo + 125 mg clavul c/8 hs 875 mg + 125 mg c/12hs	Piel Diarrea Nauseas
<b>Sulbactam</b> - Ampicilina - Amoxicilina	↑espectro ↓potencia EV	1 hs	70-80%	Líquido interst peritoneal comparable al suero ↓ meninges	0.5 g sulb + 1 g Ampí	↑ TGO TGP
<b>Tazobactam</b> - piperacilina 8:1	↑espectro ↑potencia Ev	1 hs	↑ Se ajusta por la piperacilina	Penetra meninges inflamadas	4.5g c/6hs ev	Idem blactamicos

**Cefalosporinas****Farmacocinética**

Droga	absorción	Unión prot. a	Vida media	Eliminación renal	[LCR] (% de la plasm.)	Dosis	Espectro
<b>Primera gen.</b> Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefadroxilo cefaloridina cefradina	Parenteral Parenteral Oral oral	65-75 % 75-85 % 10-15 % ----	30 minutos 90-120 min. 45-60 min. 80 minutos	65 % 80-100 % 80-100 % 70-80 %	1-5 --- --- ---	0.5-2g.c/4-6h 0.5-1.5g.c/8h 0.25-1g.c/6 h 0.5-1g/12hs	SAMS, <i>streptococcus</i>
<b>Segunda gen.</b> Cefuroxime Cefoxitina  -cefamandol -cefmetazol -cefaclor -cefprozilo	Oral parent. parenteral	30-50 % 70-75 %	1.3 hs 0.8 hs	100 % 90 %	5-10 1-30	0.75-1.5 g/8 hs 1-2g.c/4-6 hs	<i>E.coli,</i> <i>klebsiella</i> <i>proteus,</i> <i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> Cefoxitina: <i>B fragilis</i>
<b>Tercera gen.</b> Cefotaxime Cefoperazon Ceftazidime Ceftriaxona Cefixime	Parenteral Parenteral Parenteral Parenteral oral	30-50 % 80-90 % 17 % 80-95 % 67 %	1 h 2 h 1.8 h 8 h 3.7 h	80 % 25 % 75 % 60 % 15-20 %	5-15 3 2-25 3-10 ----	1-2 g.c/4-12h 1-4 g.c/8 h 0.5-2 g.c/8-12 1-2 g.c/12-24 0.2-0.4g.c/12	<i>Enterobacter</i> <i>serratia</i> <i>gonococo</i> +antipseud



<b>cefepoxima</b> <b>cefotetan</b>							
<b>Cuarta gen.</b> <b>Cefepime</b> <b>Cefpiroma</b>	Parenteral parenteral	20 % 10 %	2.1 h 2 h	----	----	1-2g.c/8-12 h 1-2g.c/12 hs	BGN, <i>Pseudomona</i> + <i>Actividad</i> <i>idem CFL 1°</i>

Hipersensibilidad. Flebitis en el sitio de inyección  
Diarrea. Nauseas, vómitos, dolor abdominal. Colitis pseudomembranosa. Colestasis (ceftriaxona y cefoperazona )  
Agranulocitosis Anemia. Positivización de la prueba de Coombs. Eosinofilia. Trombocitopenia  
Coagulopatía por interferencia con la vitamina K (cefoperazona )  
Insuficiencia renal.  
Síndrome disulfirámico (ceftazidime y cefoperazona).

### Monobactamos

Droga	absorción		Vida media	Eliminación renal	[LCR] (% de la plasm.)	Dosis	Espectro
<b>Aztreonam</b>	Parenteral Intramusc	Actua bien a PH ↓, buena en abscesos	1.3 - 2.2 h	58-74 %	Buena	1-2 g C/6-8 horas.	BGN aerobios, incluyendo <i>pseudom</i>

Efectos adversos (muy raros)

Flebitis  
Erupción cutánea  
Trastornos gastrointestinales  
Nefritis intersticial (rara)  
No da reacción cruzada con los B lactámicos.

### Carbapenemos

Droga	absorción	Unión prot.	a	Vida media	Eliminación renal	[LCR] (% de la plasm.)	Dosis	Espectro
<b>Imipenem</b>	Parenteral	No		1 h	Activa	Buena	500 -1 g c/6 hs EV	gram positivos y
<b>Meropenem</b>	Parenteral	No				Muy buena	1-2 g c/ 8hs EV	negativos aerobios y anaerobios

Resistentes: SAMR y algunas cepas de *B. cepacia* y *Stenotrophomona*.

Farmacocinética :

El imipenem es hidrolizado en el túbulo renal, con su rápida inactivación por lo que se combina con cilastatina para inhibir éste proceso. Meropenem mejor para pacientes con antecedentes de convulsiones o patologías que pudieran provocarlas.

Efectos Adversos

Hipersensibilidad  
Trastornos gastrointestinales  
Fiebre  
NTA  
Trastornos hematológicos  
Convulsiones más frecuentemente con imipenem en la insuficiencia renal (disminuye el umbral convulsivo), y asociado a ciclosporina, teofilina o ganciclovir.





### Doripenem

Principalmente enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *SAMS* y *anaerobios*.

Dosis: 500mg c/8 hs EV.

EA: cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, flebitis, rash, aumento de transaminasas.

Principal uso: mismo espectro de imipenem/meropenem. Mantendría sensibilidad en algunas cepas de BGN multirresistentes.

### Ertapenem

Espectro:

Principalmente enterobacterias productoras de BLEE, *SAMS* y *anaerobios*.

Características:

No resuelve todos los microorganismos problemas ya que presenta actividad disminuida en *P. aeruginosa* y *A.baumannii*.

Sirve para tratamiento empírico inicial de infecciones de la comunidad (>95 % de susceptibilidad)

Buena utilidad en infecciones intrabdominales, pélvicas, neumonía extrahospitalaria e ITU.

Excelentes aspectos farmacocinéticas: al poder utilizarse permitiría un tratamiento ambulatorio con externación precoz

## Glucopéptidos

Los glucopéptidos actúan inhibiendo la síntesis de pared sobre la segunda etapa ó de membrana.

Además alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhiben la síntesis de ARN. Efecto bactericida lento, tiempo dependiente sobre población sensible en fase de replicación activa. Efecto postantibiótico moderado.

Mecanismo de resistencia:

- 1) Resistencia natural de los BGN por incapacidad de atravesar la pared.
- 2) Existen cepas de estafilococos resistentes en poco porcentaje
- 3) *Leuconostoc* y *Lactobacillus* son resistente a ambos glucopéptidos

La resistencia inducible se trasmite a través de cassetes, el más frecuente en nuestro medio, VAN A que confiere resistencia a Teicoplanina y Vancomicina, principalmente en los enterococos

Droga	absorción	Unión prot.	a Vida media	Eliminación renal	[LCR]	Dosis	Espectro
<u>Vancomicina</u>	Parenteral	Metab renal	7.5 d	↑ sin alterar	Mala	1 g c/12hs 500 c/6h	Staphylo meticilino S y R
<u>Teicoplanina</u>	Parenteral intramusc	90%	83-168 h	90 %	Regula r	6 mg/k c/12h Carga Y cada 24 h mantenim.	SCN, Strepto, neumo R <i>Corynebacter</i> , <i>Listeria</i> , <i>Clostridium</i> cocos + anaero <i>Enterococos</i> (com AMG ).

### Farmacocinética

Vancomicina: No se absorben por vía oral. Debe ajustarse la dosis al clearance de creatinina y debe medirse vancocinemia (> a 15 ug / ml en infecciones graves). Tiene mal pasaje de barrera hematoencefálica, por lo que en las meningitis puede llegar a administrarse por vía intratecal. Administrarla diluída en 100 ml de SF a pasar en 1 hora lento para evitar la aparición de efectos adversos. Dosis para meningitis 500 mg cada 6 hs iv.

### Efectos adversos



Flebitis. HS. Fiebre escalofríos, rash y eosinofilia  
 Anemia. Leucopenia dosis dependiente. Trombocitopenia  
 Ototoxicidad muy rara.  
 Nefrotoxicidad potenciada por el uso concomitante de otros nefrotóxicos.  
 Síndrome de hombro rojo: erupción pruriginosa en cuello y hombros con y sin hipotensión, durante la infusión.  
 Dolor torácico durante la infusión

#### Interacciones con otros fármacos

La combinación con aminoglucósidos es especial para sinergizar contra cocos gram positivos, incluido el *Enterococo* sensible. La colestiramina los inactiva cuando se administra por VO para tratamiento de diarrea por *Clostridium difficile*.

### **AMINOGLUCOSIDOS (AMG)**

Los AMG actúan alterando la síntesis de proteínas ribosomales; generando proteínas anormales, e inhibiendo la fase de iniciación. (actúan en la subunidad 30 S en la región descodificadora del ARNm). Son los únicos bactericidas del grupo de antibióticos que inhiben la síntesis proteica.

#### **Mecanismos de resistencia:**

**-Intrínseca:** puede ser enzimática o no. Para que los AG entren a una bacteria, debe existir una cadena de transporte activo de electrones suficiente como para generar una diferencia de potencial eléctrico a través de membrana. Por lo tanto, las bacterias anaerobias tienen una resistencia intrínseca.

Las mutaciones del ARNr 16S pueden producir resistencia, ejemplo de esto es el *M. tuberculosis* a la Streptomina. Con respecto a la enzimática intrínseca solo se han visto en la naturaleza.

**-Adquirida:** es la consecuencia de la combinación de una menor captación del fármaco, la actividad de la bomba de eflujo (ej *P. aeruginosa*) o la modificación enzimática del fármaco.

Todos los enterococos tienen resistencia intrínseca a los AG con CIM de 4-256 µg/ml. La resistencia se atribuye al metabolismo anaerobio facultativo de los enterococos, que se traduce al potencial de membrana, y por lo tanto limita la captación del fármaco. La exposición concomitante de los enterococos a un fármaco activo frente a la pared celular, como la ampicilina o la vancomicina, facilita el acceso de los AG a su objetivo ribosómico y su actividad sinérgica clásica.

#### Farmacocinética

Antibiótico	Pico plasmático (horas)	Vida media (horas)	% activo en orina	Dosis total diaria (mg/k)	Intervalo interdosis (hs)
Estreptomina	0.5-1	2.5	50-70	7.5	12
Gentamicina	0.5-1	2-3	80-90	1.7	8
Tobramicina	0.5-1	2-3	80-95	1.7	8
Amikacina	0.5-1	2-2.5	80-95	7.5	12

La administración en monodosis demostró disminuir la nefrotoxicidad en el tratamiento prolongado en pacientes con función renal normal, por ejemplo en el caso de osteomielitis, 5 mg/k/d para la gentamicina y la tobramicina, 6 mg/k/d para la netilmicina y 15 mg/k/d para la Amikacina o Streptomina.

Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	[LCR] (% de la plasm.)	Espectro
Estreptomina	Mala vo <1%	Baja albumina	1.5-3.5hs	baja	BGN TBC
Gentamicina	EV	Baja	1.5-3.5 h	Baja	BGN anaerobias y pseudomona
Tobramicina	Ev	Baja	1.5-3.5 h	baja	Idem
Netilmicina	Ev	Baja	1.5-3.5 h		Idem
Amikacina	Ev	Baja	1.5-3.5 h		Idem
Sisomicina		baja			Idem

Debido a que estas drogas son nefrotóxicas, deben ser ajustadas según la función renal según clearance de creatinina.

Antibiótico	Dosis (mg/k)	Cl cr 50-80 ml/min	Cl cr 10-50 ml/min	Cl cr <10 ml/min
Estreptomina				



<b>Gentamicina</b>	1.7 c/ 8h	60-90% c/ 8-12 hs	30-70% 12-24 hs	20-30% 24-48 hs
<b>Tobramicina</b>	1.7 c/ 8h	60-90% c/8-12 hs	30-70% 12-24 hs	20-30% 24-48 hs
<b>Netilmicina</b>				
<b>Amikacina</b>	7.5 c/ 12 h	60-90% c/12 hs	30-70% c/12-18hs	20-30% c/24-48 hs

Las concentraciones de AMG en secreciones y fluidos son muy bajas, se detectan cifras altas sólo en corteza renal, perilinfa y endolinfa del oído interno, lo que podría explicar su toxicidad. La eliminación es casi completa mediante filtración glomerular

### Efectos adversos

Nefrotoxicidad 0-50%  
 Ototoxicidad coclear 0-62%  
 Bloqueo neuromuscular  
 Embriotoxicidad  
 Náuseas, vómitos, anorexia  
 Hipersensibilidad  
 Neuropatía periférica. Neuritis óptica.

Interacción con otros fármacos: recordar que hay fármacos que aumentan el riesgo de lesión renal: Vancomicina, Teicoplanina, ciclosporina, cisplatino, Anfotericina B, furosemida, CFL, Clindamicina, etc.

### Macrólidos

Los macrólidos actúan sobre la subunidad 50 S ribosomal, inhibiendo la translocación en la síntesis proteica, mediante la inhibición de la elongación. Pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas tiempo dependientes según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de la población bacteriana t la fase de crecimiento. Suelen ser más activos a pH alcalino. Tienen efecto postantibiótico prolongado.

Mecanismos de resistencia:

3 mecanismos de resistencia adquirida:

- 1) Modificaciones estructurales en el lugar de unión del macrólido al ribosoma
- 2) Bombas de expulsión activa
- 3) Desarrollo de enzimas inactivantes (muy raro)

Indicaciones:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAMS ( mejor claritromicina y roxitromicina )</li> <li>• <i>Streptococcus</i>, Neumococo (existe un 20% de resistencia)</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> ( azitromicina y claritromicina )</li> <li>• <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y meningitidis</li> <li>• BGP (no <i>C. Jeikeium</i>)</li> <li>• <i>Mycoplasmas spp</i> ,</li> <li>• <i>Chlamydias spp</i>,</li> <li>• <i>Bordetella spp</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Treponema pallidum</i></li> <li>• <i>Ureaplasma</i></li> <li>• <i>Toxoplasma spp</i></li> <li>• <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• <i>Anaerobios</i> (excepto <i>B. fragilis</i>)</li> <li>• <i>Legionella</i></li> <li>• <i>Borrelia</i></li> <li>• MAC ( claritromicina )</li> </ul>
---	---

### Farmacocinética

Antibiótico	Concentración Máxima ( mg/l)	Pico plasm ( horas )	Vida media ( horas )	Unión a proteínas %	Eliminación renal	Dosis mg / intervalo hs
<b>1-Anillo lactónico de 14 átomos.</b>						
*Eritromicina	4.2	2-4	1.9-2.1	65-90	7.5	500-1000/ 6
*Oleandomicina	0.8	---	1	---	---	500 / 6
*Roxitromicina	6.6-7.9	2.4	13	73-96	50	150-300/ 12-24
*Claritromicina	0.7-1.9	1-2	3-4	42-70	12-14	250-500/ 12
<b>2-Anillo lactónico de 16 átomos</b>						



*Espiramicina	7-8	---	2	30	<10	2-3 gr / día
*Josamicina	0.6-2.5	1	1.5-2	15	<20	500-1000/ 6-12
<b>3-Anillo lactónico de 15 átomos</b>						
*Azitromicina	0.62	2.5	40	40	6-15	500 /24 (día 1) 250/24 (día 2-5)

Todos los macrólidos se administran por vía oral. La eritromicina puede usarse por vía parenteral 1 g c/6h.

#### Efectos adversos

Intolerancia gastrointestinal. Diarrea. Dolor abdominal, náuseas y vómitos. Roxitromicina pancreatitis. Colestasis especialmente en las mujeres embarazadas (estolato de eritromicina). Cefalea. Ototoxicidad. Hipersensibilidad. Flebitis intensa en las administraciones ev. Rush cutáneo. Candidiasis. Alargamiento del QT: Potenciado por hipomagnesemia, hipopotasemia, aztemizol, terfenadina. Aumentan el efecto de la teofilina, carbamacepina, digoxina, ciclosporina y ergotamínicos por bloquear el mecanismo de eliminación a través del citocromo p450. La Rifampicina o Rifabutina aumentan la degradación del macrólido. Disminuir eficacia de los anticonceptivos orales.

### Tetraciclinas

Las tetraciclinas son drogas que actúan a nivel de la subunidad 30 S ribosomal al interferir con la síntesis de proteínas inhibiendo la unión al ARN t por lo que impiden la elongación. Son bacteriostáticas con actividad tiempo dependiente. Son más activas a pH ácido.

Mecanismo de resistencia:

Disminución de la concentración del ATB dentro de la bacteria mediada por plásmidos mediante bombas de salida y protección de los ribosomas.

#### Espectro

<p><i>SAMS y SAMR</i>  <i>Neumococos</i>  <i>S. pyogenes y viridans</i>  <i>Anaerobios, inclusive Bacteroides fragilis</i>  <i>Listeria monocytogenes</i>  <i>Clostridium</i>  <i>Actinomyces spp</i>  <i>Nocardia spp</i>  <i>Neisseria</i>  <i>Brucella spp</i>  <i>Mycoplasmas</i>  <i>Chlamydias</i>  <i>Borrelia spp</i>  <i>Legionella spp</i>  <i>V. cholerae</i>  <i>Rickettsias</i></p>	<p><b>Primera elección</b>  Enfermedad de Lyme ( <i>B. burgdorferi</i> )  Fiebre recurrente ( <i>Borrelia recurrentis</i> )  Brucelosis (asociada)  Granuloma inguinal ( <i>C. granulomatis</i> )  Infecciones por chlamydias  <i>Helicobacter pylori</i> (asociada)  EPI (asociada)  Infección por <i>Pseudomona mallei</i> (asociada AG)  Infección por Rickettsias  Uretritis inespecífica  Síndrome uretral agudo  Cólera  Infección por <i>Vibrio parahemolyticus</i>  Infección <i>V vulnificus</i></p>	<p><b>Alternativa</b>  Acné intenso  Actinomicosis  Anthrax  Campilob fetus  C tetani  E corrodens  Tularemia  Leptospira  Nocardia  <i>P. multocida</i>  <i>P. pseudomallei</i>  <i>T. pallidum</i>  <i>U. urealyticum</i>  Yersinia pestis  Xanthomonas  <i>M. marinum</i></p>
--	---	--

#### Farmacocinética

antibiótico	Biodisponib oral %	Unión a prot- %	Vida media ( horas )	Vd ( litros )	Recuperación urinaria ( % )
<b>Acción corta</b>					
*clortetraciclina	30	47	6	100	18
*tetraciclina	77	65	8	108	60
<b>Acción intermedi</b>					
*demeclociclina	66	91	12	121	39



*metaciclina	58	90	14	76	60
<b>Acción larga</b>					
*doxiciclina	93	93	18	50	42
*minociclina	95	76	16	60	6

Dosis: minociclina 100 mg c/ 12 hs, doxicilina 100 mg c/ 12 hs y tetraciclinas 250-500 mg c/ 6hs.

Intolerancia gastrointestinal  
 Fotosensibilidad  
 Mancha el esmalte dentario y huesos en forma permanente. Calcificación de tejidos  
 Embriotoxicidad  
 Hipersensibilidad cutánea  
 Hepatotoxicidad. Anemia hemolítica y cualquier alteración hematológica. Miopía transitoria.  
 Nefrototoxicidad y empeoramiento de la función renal cuando se los administra con diuréticos.  
 Hipertensión craneal benigna e irreversible.  
 Aumentan el efecto de los anticoagulantes orales, digoxina, litio y metotrexato y la toxicidad de la f enformina y teofilinas.

## Cloranfenicol

Se une en forma reversible a la posición 50S del ribosoma penetrando por un proceso dependiente de energía. Es un agente bacteriostático salvo para *H. influenzae*, *S pneumoniae* y *N. meningitidis* donde tiene poder bactericida. Presenta muy buena absorción por vía oral, metabolismo hepático y excreción renal.

### Farmacocinética y espectro

	Administración	Vida media	Unión a prot	Distribución	
Cloranfenicol	EV, VO, IM.	4.1 h	25-50%	Muy liposoluble y pequeña, gran difusión	Gérmes gram positivos Neisserias Espiroquetas Clamydias Mycoplasmas Bordetella spp

Su uso fue desplazado debido a desarrollo infrecuente de anemia aplásica (1:25000). Su uso quedó limitado a formas tópicas y a casos de meningitis agudas en pacientes con alergia a penicilinas y cefalosporinas.

### Efectos adversos

Anemia y leucopenia reversibles dosis dependientes  
 Anemia aplásica  
 Síndrome del niño gris (cuando se administra a embarazadas y lactantes)  
 Reacciones anafilácticas. Hipersensibilidad  
 Neuropatía periférica. Parestesias. Neuritis óptica.  
 Efecto disulfirámico  
 Prolonga la vida media de los dicumarínicos, fenitoína y clorpropamida.

## Quinolonas

Las quinolonas actúan inhibiendo enzimas implicadas en la replicación y transcripción del ADN (ADN girasa y topoisomerasa IV). Son bactericidas.

Mecanismos de resistencia adquirida:

Mutaciones espontáneas en los genes cromosómicos que alteran las enzimas objetivo o bien modifican la penetración a través de la membrana celular bacteriana. Recientemente se han identificado, en cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, resistencia a las quinolonas mediadas por plásmidos y el producto codificado en el gen qnr ha demostrado proteger a la ADN girasa y a la Topoisomerasa IV de la acción de las quinolonas.

### Espectro



La ciprofloxacina sigue siendo la más potente contra bacterias gram negativas, sin embargo, las resistencias pueden aparecer fácilmente cuando estas quinolonas se usan solas en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* y *Staphylococcus*.

### Farmacocinética

<b>Pharmacokinetic parameter</b>	<b>Norfloxacin<sup>Rx</sup></b>	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Ofloxacin<sup>Rx</sup></b>	<b>Levofloxacin<sup>Rx</sup></b>	<b>Gatifloxacin<sup>Rx</sup></b>	<b>Moxifloxacin</b>
Dosis (mg) VO	400 c 12h	250-500 c 12h	100-400 c12h	500 d	400	400
C <sub>max</sub> (µg/mL) VO	1.5	2.4	4.6	5.7	3.4	4.3
Dosis (mg) IV	-	200-400 c 12	400	500 d	400	400
C <sub>max</sub> (µg/mL) IV	-	3.4-6.7	5.5	5.7	4.5	4.5
Unión a proteínas (%)	-	30	-	24-52	20	39-52
VM (h)	3.3	4	4-5	6-8	6.5	9.5
Disponibilidad Oral (%)	(50)	70	>95	99	96	86-100
V <sub>D</sub> (liters)	-	231	102	102	110	122
Cl <sub>r</sub> (mL/min)	234	358	195	116	153	30
Excreción renal (% de la dosis)	27	40	73	77	77	20

### Factor de multiplicación de la concentración de quinolonas en tejidos corporales, líquidos y células respecto del suero

<b>Localización</b>	<b>Factor de incremento</b>
Tejido prostático	0.9-2.3
Heces	100-1000
Bilis	2-20
Pulmón	1.6-6
Macrofagos y neutrofilos	2->100

### Usos clínicos:

- Infecciones urinarias
- Prostatitis
- Enfermedades de transmisión sexual
- Infecciones digestivas y abdominales
- Infecciones respiratorias
- Infecciones osteoarticulares
- Infecciones de piel y partes blandas

### Interacciones más importantes de las quinolonas

<b>1º Fármaco</b>	<b>2º Fármaco</b>	<b>Efecto</b>
Ácido nalidíxico, oxolínico, pipemídico	alcalinos	Incrementan las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas
Ácido nalidíxico	Anticoagulantes ( warfarinas )	Incremento de la warfarina libre , mayor efecto anticoagulante
Quinolonas orales	*Hidróxido de aluminio *metoclopramida  *probenecid	*Disminuye la absorción de las QN *Aumenta la motilidad intestinal , disminuye el tiempo de vaciado gástrico *disminuye la excreción , aumenta la vida media de las QN
Ácido popemídico, enoxacina, ciprofloxacina	teofilina	Disminuye el aclaramiento de la teofilina, aumenta la vida media.

Efectos adversos

Intolerancia gastrointestinal  
 Cefalea. Mareos. Convulsiones  
 Alteraciones hematológicas  
 Hipersensibilidad. Fotosensibilidad  
 Artritis  
 Colitis pseudomembranosa  
 Tendinitis (más frecuente la Aquiliana). Alteración del cartílago de crecimiento  
 Sobrecrecimiento de *Candida*.  
 Interfiere con el metabolismo de teofilina y dicumarínicos

**Clindamicina**

La clindamicina inhibe la iniciación de síntesis proteica, actuando sobre la subunidad 50 S ribosomal.

Espectro

Anaerobios (cocos gram positivos, bacilos gram negativos no esporulados, *Clostridium* excepto *difficile* y *perfringens*)  
*Bacteroids fragilis*  
 Aerobios cocos positivos (*SAMS*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*. NO cubre *Enterococcus*)  
*Corynebacterium*  
*Pneumocistis carinii*  
*Toxoplasma spp*  
*Plasmodium spp*  
 Clamidas  
*Neisseria spp*  
*Helicobacter spp*

Farmacocinética

Droga	Vida media ( hs )	Vida media en insuf. Renal grave ( hs )	Concentración máxima plasmática	Dosis ( mg )	Intervalo interdosis ( hs )
Clindamicina	2.4	3.4-6	2.5	150-450 oral 150-900 iv	6 hs

Efectos adversos

Diarrea. Colitis pseudomembranosa  
 Hipersensibilidad  
 Flebitis  
 Aumento de transaminasas  
 Ictericia  
 Artralgias  
 Leucopenias

**Indicaciones:** Infecciones situadas fuera del sistema nervioso central, en las cuales el agente etiológico puede ser *B. fragilis* u otros anaerobios resistentes a la penicilina, sobre todo en infecciones pélvicas e intraabdominales.

**Metronidazol**

Profármaco que debe ser activado en los microorganismos sensibles (anaerobios), penetra por difusión y ejerce su acción citotóxica mediante la producción de radicales libres. Actúa alterando la integridad de los ácidos nucleicos, degradando las moléculas de ADN. Presenta efecto bactericida rápido.



	Vías	Distribución	U protein	Metabolismo	VM	Excreción
<b>Metronidazol</b>	EV, VO, rectal, tópico	Bilis, secres. Bronquial, LCR, absceso, Amplio	20%	Hepatico a traves del cit p450	8 h	Riñon 60-80% 6-18% sin cambio

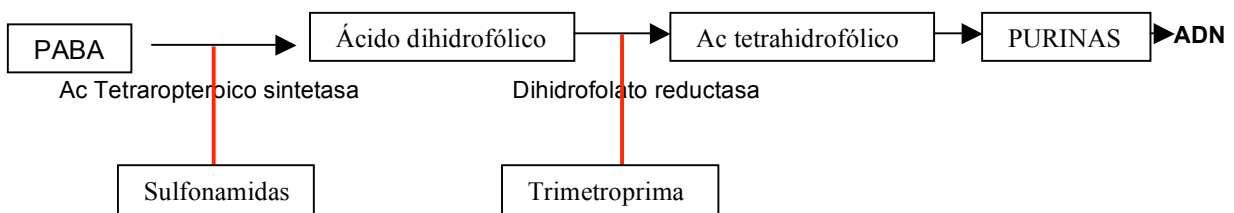
	Dosis	Espectro	Indicaciones
<b>Metronidazol</b>	<b>EV</b> 15 mg/k ataque, 7.5 mg/k cada 6 h o 500 mgc/8 h. Max 4 g/d <b>VO</b> 1-2 g/d em 2-4 dosis <b>Vaginal</b> Óvulos <b>Tópico</b> Cremas	Cocos + Anaerobios (bacteroides fragilis ) Protozoários: tricomonas Microaerófilas: Helicobacter spp Clostridium	Infecciones por anaerobios Enfermedad de crohn y CU Colitis pseudomembranosa Tétanos Erradicación de Helicobacter pilorii Tratamiento de protozoarios (trichomonas , amebas , giardias , criptosporidium , etc )

### Efectos adversos

Sabor metálico  
Intolerancia gastrointestinal  
Cefalea. Encefalopatía. Neuropatía periférica. Convulsiones.  
Síndrome cerebeloso.  
Agranulocitosis  
Efecto disulfirámico  
Aumenta el efecto de dicumarínicos

### Sulfonamidas y Sulfonas

Las sulfamidas inhiben la incorporación del PABA y la trimetoprima inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. El cotrimoxazol es la combinación de 2 drogas que actúan secuencialmente inhibiendo la síntesis de bases de ácidos nucleicos.



### Sulfonamidas:

- Acción corta o media: Sulfisoxazol (ITU), Sulfametoxazol (asoc TMS), Sulfadiazina
- Acción prolongada: Sulfametoxipiridazina, Sulfaméter, Sulfadoxina (paludismo)
- Acción limitada al tubo digestivo: Sukfaguanina, Sulfasuxidina, Sulfatidina, Sulfasalazina (CU)
- Uso tópico: Sulfadiazina argentica (Platsul).

Actividad: Gram +, gram -, Actinomyces, Chlamydia, Plasmodium, Toxoplasma.

La resistencia a sulfonamidas está muy difundida por eso en general se las utiliza asociadas.

Se administran por vía oral salvo Sulfadiazina y Sulfisoxazol que pueden ser iv o sc.

### Trimetoprima

Inhibe la DHFR. Su actividad es principalmente contra los cocos + (excepto *Enterococcus*), BGN excepto la *Pseudomona* y bacterioides. Es resistente a *Treponema pallidum*, TBC, *Micoplasma* y anaerobios.

La asociación produce efecto bactericida contra numerosos gérmenes gram positivos y negativos, excepto *Pseudomona aeruginosa*, *Bacteroides* y anaerobios. Tampoco cubre de forma satisfactoria *Chlamidias* y *neisserias*. De elección para el tratamiento del PCP. Activo contra *Listeria monocytogenes* y algunos hongos. La relación óptima es de 1:20 TMT SMX.

### Farmacocinética

Droga	BD oral %	Unión prot.	Vd l / k	VM	Distrib	Eliminación
<b>Sulfadiazina</b>	95	45%	0.35	17 hs	Buena	62 % renal





<b>Sulfametoxazol</b>	80-90	68%	0.2	10-12 hs	Buena	80 % renal hepática ( acetilación y glucoronidación )
<b>Sulfasalazina</b>	10-15	>95%	<1	10 hs	Buena	----
<b>Trimetoprima</b>	85-90	45%	1.3	9-11 hs	Buena en todos los tejidos	80-90 % renal hepática ( oxidación e hidroxilac)

Usos clínicos: ITU, enfermedad por BGN sensibles, Brucelosis, nocardia, *B. cepacia*, infecciones por *Staphylococcus sp*, meningitis, *Pneumocystis jirovecii*, entre otras.

Dosis:

- TMT SMX 80-400 mg VO (simple)
- TMT SMX 160-800 mg VO (forte)
- TMT SMX 16 mg/ml + 80 mg/ml EV

Efectos adversos

Exantema (más frecuente en pacientes con SIDA)  
Fiebre  
Agranulocitosis. Anemia megaloblástica. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6FD.  
Trombocitopenia  
Aumento de transaminasas y bilirrubina  
Síndrome de Stevens-Johnson  
Insuficiencia renal por depósito de cristales  
Hiperkalemia  
Debe administrarse conjuntamente ácido fólico para prevenir la depresión medular.

## Rifampicina

Actúan inhibiendo la subunidad B de la polimerasa del ARN dependiente del ADN.

	Administ	Penetración	Metab	Eliminac renal	Dosis	Espectro
<b>Rifampicina</b>	VO EV	Alta en todos los tejidos	Hepático	20%	600 mg/d 600 mg/d	SCN y SA <i>Legionella spp</i> <i>H influenzae</i> <i>Neisserias spp</i> <i>Streptococo sp</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Algunas cepas</i> <i>Pseudomona</i> <i>Micobacterias</i>

Efectos adversos

Altera el metabolismo de muchas drogas ya que es inductor enzimático.  
Síndrome pseudogripal  
Tinción de los líquidos orgánicos color rojo-naranja  
Colestasis  
Falla hepática fulminante (cuando se asocia a isoniazida)

Las rifamicinas son inductores potentes del sistema enzimático cromosómico del citocromo P 450. La administración de rifampicina puede producir un aumento en el metabolismo de otros fármacos metabolizados por este sistema.

## Polimixina B y colistina



Las polimixinas son detergentes surfactantes antipáticos que contienen grupos tanto lipofílicos como lipofóbicos. Penetran en las membranas celulares e interactúan con los fosfolípidos de éstas, a las que rompen con rapidez. Son bactericidas muy rápidos dependientes de la concentración y tienen efecto postantibiótico. También se unen a la porción del lípido A de la endotoxina o del lipopolisacárido. La resistencia de las bacterias gram negativas parece estar relacionada con una permeabilidad reducida de la membrana externa. La actividad de las polimixinas disminuye en presencia de cationes divalentes, como calcio y magnesio.

Espectro: bacilos aerobios gram negativos, salvo *Proteus spp.* Escasa actividad frente a *Providencia*, *Burkholderia* y *serratia*.

		VM	Excreción	Distrib en tej
Polimixina B	IM 2.5-3 mg/k/d c/ 4-6h IV 1.5-2.5 m/k/d inf continua o c/12 h Intratecal 5-10 m/d	4.5-6 h	Filtrac glomerular	Baja
Colistimetato (colistina)	IM o IV 2.5-5 mg/k/d c 6-12h No más de 300mg	3 h	Filtrac glomerular	baja

#### Efectos adversos

Hipersensibilidad  
Neurotoxicidad reversible  
Bloqueo muscular  
Parestesias en labios, lengua y extremidades, neuropatía periférica  
Deterioro de la función renal

#### LINEZOLID

Las oxazolidionas son una clase de ATB obtenidos completamente por síntesis orgánica.

La estructura química única del Linezolid hace que sea poco probable la aparición de resistencia cruzada con otros compuestos usados habitualmente.

Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica de las bacterias y es bacteriostático frente a la mayoría de las especies bacterianas. Se cree que el mecanismo de actividad es único y se encuentra relacionado con la inhibición de los pasos más precoces de la síntesis de proteínas. Estos agentes se unen a la subunidad ribosómica 50S en la superficie de contacto con la subunidad 30S, impidiendo la formación del complejo de iniciación 70S. El cloranfenicol y la lincomicina inhiben dicha unión por competitividad, lo que indica que comparten idénticos sitios de unión.

#### Farmacocinética

	Dosis y vías	VM	Metabolismo	Eliminación	Unión a prot	[ LCR]
<b>Linezolid</b>	Vo 400-600 mg c12h IV 600mg c/12h	5.5 h	Oxidativo	Urinaria 85%	31%	1.46-7 ug/ml Buena distribución en tejidos

**Table 31-2. Linezolid: U.S. Food and Drug Administration-Approved Indications for Clinical Use (2003)**

Infections with vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> Including those with associated bacteremia
Neumonía Nosocomial causada por:
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible and -resistant strains)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-susceptible strains)
Uncomplicated skin and skin structure infections caused by:
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible strains only)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Complicated skin and skin structure infections (without osteomyelitis) caused by:
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible and -resistant strains)
<i>Streptococcus pyogenes</i>



<i>Streptococcus agalactiae</i>
Community-acquired pneumonia caused by:
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-susceptible strains)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible strains)

Efectos adversos:

Nauseas, diarrea y vómitos.  
 Cefalea e hipertensión.  
 Insomnio, estreñimiento, exantema y mareos menos 2%.  
 Mielosupresión con tratamientos > 2 semanas.  
 Sme serotoninérgico (fiebre, agitación, alt niveles de conciencia, temblor) en pacientes que recibieron inhibidores serotoninérgicos.  
 Neuropatía óptica y periférica.

**Tigeciclina**

- Derivado semisintético de la minociclina
- CIM 90 2ng/ml
- No cubre: *P.aeruginosa*, *Proteus*
- Bajo clearance renal, eliminación biliar y hepática
- Alto volumen de distribución (42 hs +/-35 hs)
- Dosis 100 mg de ataque y 50 mg c/12 hs. (30')
- Seguridad:
- Bien tolerado. Presentó trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea (moderado a severa)  
 No administración en bolo

Espectro:

MICROORGANISMOS	N° CEPAS	TIGE	IMI	VANCO	DAPTO	OTROS
SAMS	160	0.12	0.06	0.5	0.25	OXA 1
SAMR	165	0.12	>32	1	0.25	OXA 1
<i>Enterococcus S</i>	159	0.12	2	2	2	
<i>Enterococcus VR</i>	147	0.12	>32	2	4	
<i>Enterococcus faecium VR</i>	155	0.12	>32	>32	2	
<i>S.epidermidis MR</i>	155	0.5		2	0.25	
<i>A. baumannii</i>	158	2	16			
<i>Burkholderia cepacia</i>	183	16	>32			LEVO 8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	161	1	>32			
<i>C. freundii</i>	169	0.5	1			CRO >32
<i>E.coli</i>	208	0.5	0.25		CRO 0.06	LEVO >8
<i>E.coli BLEE</i>	169	0.5	0.25			LEVO >8
<i>K.Pneumoniae AmpC</i>	100	2	32		CRO >8	LEVO >8
<i>K.Pneumoniae BLEE</i>	162	0.5	0.5		CRO >32	
<i>Proteus vulgaris</i>	220	4	4			
<i>S. marcescens</i>	160	2	1			LEVO 0.2
<i>P.aeruginosa</i>	160	16 (0.5-16)	16			LEVO >8
<i>S.pneumoniae R penicilina</i>	269	0.06	0.5	0.25	0.12	CRO 2

Ya está aprobado su uso para infección de piel y partes blandas e intraabdominales dirigido por antibiograma.



## Daptomicina

La daptomicina forma oligómeros y se une con la membrana de la célula bacteriana sin penetrar en su citoplasma. Esta alteración provoca despolarización de la membrana. De esta manera, se desencadenan cambios en los mecanismos de síntesis de macromoléculas provocando la muerte celular. Bactericida concentración dependiente.

Espectro: Cocos gram positivos.

Principal uso: Infecciones leves o complicadas de piel y partes blandas por bacterias aeróbicas gram positivas, bacteriemia por S.aureus, incluyendo endocarditis infecciosa derecha por SAMS y SAMR.

No es útil en neumonía ya que el surfactante a nivel alveolar inhibe su actividad.

Dosis: 4-6 mg/kg día EV

Principales eventos adversos: Nauseas, vomitos, diarrea. Anemia. Aumento de CPK.

Interacciones: Administrar con cuidado con estatinas por la potencial rabdomiolisis.

## ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE ANTIVIRALES

### Clasificación

<b>Antivíricos no HIV</b>	<b>Antivíricos anti HIV</b>
<b>Análogos de nucleósidos</b> <b>Antiherpesvirus</b> Aciclovir Famciclovir / penciclovir Ganciclovir Idoxuridina Trifluridina Valaciclovir Vidaravina <b>Amplio espectro</b> Ribavirina <b>Anti Hepatitis B</b> Lamivudina Entecavir Tenofovir Adefovir Telmivudina	<b>Inhibidores de la transcriptasa reversa</b> <b>Análogos nucleósidos</b> Abacavir Didanosina Estavudina Lamivudina Emtricitabina Tenofovir Zidovudina  <b>Análogos no nucleósidos</b> Nevirapina Efavirenz Etravirina
<b>Aminas tricíclicas</b> <b>Amantadina</b> <b>Rimantadina</b>	<b>Inhibidores de proteasa</b> <b>Indinavir</b> Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir Atazanavir Lopinavir Fosamprenavir Tipranavir Darunavir
<b>Análogos de los pirofosfatos</b> <b>Foscarnet</b>	
<b>Interferones</b> <b>Alfa : 2a ; 2b.</b> <b>Beta</b> <b>Gamma</b>	
	<b>Inhibidores de la integrasa</b> Raltegravir



	<b>Inhibidores de la entrada</b> Enfuvirtide Maraviroc
--	--

## Farmacocinética de fármacos antivirales

Fármaco	Pico plasm.(h)	BD oral (%)	Unión a prot. (%)	Vd (l/K)	Vida media (h)	Eliminac. Renal (%)	Dosis(mg) /intervalo (h)	Indicaciones
Aciclovir	1.5-2.5	10-20	12-20	0.6-0.8	2-3	60-80	200-400/4-8 vo ó 5 mg/k/8h iv	Inf. Genital 1º ó recurrente , varicela zoster , neumonía , encefalitis
Didanosina (ddl)	0.15-1.5	40-50	<5	1.0	1-2	40-50	200-250/12	HIV
Estavudina (D4T)	0.5-1	85	<5	0.5	1-1.5	40-50	40 / 12	HIV
Famciclovir	0.5-1.5	77	20	1-1.5	2-2.5	60	200-500/12	Infección genital 1º y recurrente , zoster
Foscarnet	-----	---	<20	1-5	3-7	78-96	60mg/k/8 hs IV	CMV retinitis
Ganciclovir	0.5-1	6	2	0.5-1	2-4	90-100	5 mg/k/12 hs IV	CMV retinitis
Indinavir	1-2	---	60	---	2	10-15	800 / 8	HIV
Lamivudina (3TC)	1-1.5	70-80	<5	1.3	2-3	60-80	150 / 12	HIV
Ritonavir	1-3	----	>98	---	3	<5	600 / 12	HIV
Saquinavir	1-2	----	>98	---	7-12	<5	600 / 8	HIV
Valaciclovir	54-60	----	---	---	3	1	500 / 12	Infección genital 1º y recurrente , zoster
Zidovudina (AZT)	0.5-0.8	60-70	<5	1.5	1-1.5	15-25	200 / 8	HIV

## Bibliografía antibióticos

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084263.htm> (Accessed June 8, 2009).
2. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993; 94:313.
3. Tomasz A. Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 1997; 24 Suppl 1:S85.
4. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 1994; 331:377.
5. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. N Engl J Med 2000; 343:1917.
6. Sabath LD. Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) and second-generation (expanded-spectrum) cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33:407.
7. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. Am J Med 1997; 103:51.
8. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990; 322:141.
9. Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg 1992; 127:83.
10. Wexler HM, Finegold SM. In vitro activity of cefotetan compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:601.
11. Mylan Zagam discontinued: Charges total \$4.7 mil in fiscal third quarter. In: "The Pink Sheet" vol. 63 no. 6. F-D-C Reports, Inc. Chevy Chase, Maryland 2001. p.29.



12. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61:377.
13. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist Updat* 1999; 2:38.
14. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007; 195:1818.
15. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351:797.
16. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:5638.
17. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:629.
18. Pitout JD, Wei Y, Church DL, Gregson DB. Surveillance for plasmid-mediated quinolone resistance determinants in Enterobacteriaceae within the Calgary Health Region, Canada: the emergence of aac(6')-Ib-cr. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:999.
19. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, et al. qnr prevalence in ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2872.
20. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006; 12:83.
21. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis* 1988; 10:699.
22. Novak R, Charpentier E, Braun JS, Tuomanen E. Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. *Mol Cell* 2000; 5:49.
23. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335:1445.
24. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997; 103:51.
25. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1:S85.
26. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94:313.
27. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1107.
28. Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, et al. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 1994; 32:691.
29. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281:517.
30. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2200.
31. Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:435.