

Tema 3. Uso racional de los principales grupos de antibióticos en la comunidad

- 10 preguntas importantes para la selección de un antibiótico (Reese & Betts)
- Grupos a manejar / conocer en A. Primaria
 - β -Lactámicos
 - Macrólidos
 - Quinolonas

Reese RE, Betts RF. Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas. 3ª ed. Madrid. Jarpyo. 1991

Preguntas importantes a contestar de forma habitual antes de seleccionar un tratamiento antibiótico (I)

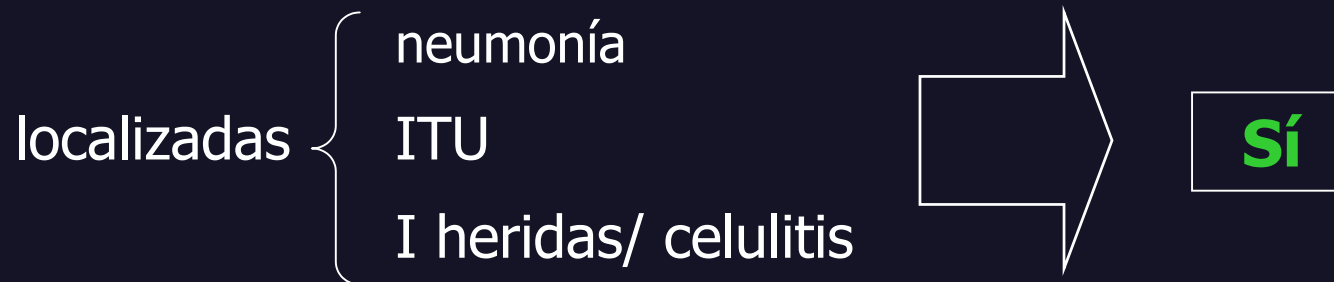
- 1 ¿Está indicado un antibiótico basándose en los hallazgos clínicos?
- 2 ¿Se han obtenido, examinado y cultivado muestras clínicas adecuadas?
- 3 ¿Qué microorganismos tienen mayores probabilidades de ser los causantes de la infección?
- 4 Si se dispone de múltiples antibióticos para tratar al microorganismo probable o conocido ¿cuál de ellos es el mejor para un enfermo en concreto?
- 5 ¿Resulta adecuada una combinación de antibióticos?

Preguntas importantes a contestar de forma habitual antes de seleccionar un tratamiento antibiótico (II)

- 6 ¿Hay consideraciones que se refieran específicamente a los factores del huésped?
- 7 ¿Cuál es la mejor vía de administración?
- 8 ¿Cuál es la dosis adecuada?
- 9 ¿Será necesaria una modificación del tratamiento inicial después de obtener los datos del cultivo?
- 10 ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento? ¿Es probable que aparezcan resistencias durante el tratamiento prolongado?

1 ¿Está indicado un antibiótico basándose en los hallazgos clínicos?

- Las infecciones bacterianas evidentes



- Las infecciones "urgentes"



1 ¿Está indicado un antibiótico basándose en los hallazgos clínicos? (II)

- Enfermedad moderada-grave
 - Febril + neutropénico
 - Sepsis
 - Meningitis
- Fiebre + escalofríos + hipotensión
- ↓ nivel de conciencia



Fracaso

Derivación


1 ¿Está indicado un antibiótico basándose en los hallazgos clínicos? (III)

Considerar variables clínicas

- Sugieren infección bacteriana
 - Fiebre
 - Escalofríos
 - Comienzo rápido de los síntomas
 - Adenopatía aguda dolorosa

pero son “inespecíficas”

2 ¿Se han obtenido, examinado y cultivado muestras clínicas adecuadas?

- En función de la focalidad
- Orientación “juiciosa”
 - Posibilidades “reales” de diagnóstico
 - “Antes” de iniciar tratamiento antibiótico
 - Diagnóstico directo: Gram  Cultivo

3 ¿Qué microorganismos tienen mayores probabilidades de ser los causantes de la infección?

- Edad

Neonato / lactante / infancia / adulto / anciano

- Focalidad

- “Epidemiología”

- Estacionalidad

- Area geográfica

4 ¿Qué antibiótico es el mejor para un enfermo en concreto?

- Historia de “alergias”
- ¿Hay fármaco de elección?
 - Niveles de evidencia A, B y C
- Farmacocinética
- Bactericida vs bacteriostático
- Efectos secundarios
- Costes
 - Directos
 - Indirectos
 - Intangibles

5 ¿Resulta adecuada una combinación de antibióticos?

- Buscar **espectro** ajustado
 - Varía si existe o no identificación
- En A. Comunitaria
 - Unico
 - Logro: inhibidores de β -lactamasas
- Si asociación
 - Sinergia
 - Efectos indeseables

6 ¿Hay consideraciones que se refieran específicamente a los factores del huésped?

- Inmunodeficiencias
 - Congénitas
 - Adquiridas
- Embarazo/ lactancia
- Función hepática
- Función renal

7 ¿Cuál es la mejor vía de administración?

- Infecciones graves
 - Parenteral
- Infecciones leves
 - Vía oral
 - “Variabilidad”
 - Asistencia domiciliaria
 - Equipo
 - Posible vía parenteral

8 ¿Cuál es la dosis adecuada?

- La “menor” que proporcione el efecto deseado
- Ajuste:
 - Edad
 -
 - Individualizado

9 ¿Será necesaria una modificación del tratamiento inicial después de obtener los datos del cultivo?

- Buscar agente de espectro "reducido"
- Minimizar riesgo de sobreinfecciones
- Aún así... "sentido común"
- Conceder importancia a la evolución clínica

10 ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento?

- Acudir a recomendaciones al uso
- Individualizar cada caso
- Potenciar pautas "cortas"

Ej: otitis/ faringitis  5 días

La que garantice cumplimiento y ... curación

10 ¿Es probable que aparezcan resistencias durante el tratamiento prolongado?

- Sí

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (I)

- Mujer, 46 años, en hemodialisis crónica
Le pide a usted consejo porque presenta Escalofríos, malestar, fiebre de dos días de evolución
- Usted preguntaría...
 - No otros síntomas
 - No signos ... salvo herida infectada alrededor del shunt
- ¿Trataría ambulatoriamente?

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (II)

- Derivada a Urgencias:
 - Antecedentes: reacción alérgica a penicilina
 - Exudado de la herida
 - Leucocitosis
-

P 1: ¿Está indicado tratamiento antibiótico?

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (III)

R 1:

- Sí
-

P 2: ¿Se han obtenido muestras?

R2:

- Exudado: Gram → cocos grampositivos
Cultivo
 - Hemocultivos
-

P 3: ¿Microorganismos potencialmente implicados?

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (IV)

R 3:

- Estafilococos: S. aureus y S. coagulasa negativos
 - Estreptococos
-

P 4: ¿Cuál es el mejor tratamiento antibiótico?

R 4:

- Sería una penicilina resistente a β -lactamasas, pero la paciente tuvo una reacción alérgica...
- Vancomicina: Bactericida
 - Seguro en alérgicos a penicilina
 - Eficaz frente a cocos grampositivos

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (V)

P 5: ¿Existe combinación adecuada?

R 5:

- Vancomicina es eficaz
-

P 6: ¿Factores especiales en el huésped?

R 6:

- Sí. Insuficiencia renal
 - La vancomicina se elimina por riñón: reducir dosis y monitorizar niveles
-

P7: ¿Mejor vía?

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (VI)

R 7:

- Vancomicina oral: mal
 - Vancomicina IM: dolorosa
 - Vancomicina IV!!!!
-

P 8: ¿Dosis?

R 8:

- Ver tablas. Ajuste
-

P 9: ¿Debe modificarse el tratamiento tras conocer los resultados de los cultivos?

Caso ilustrativo. Selección de antibiótico (VII)

R 9:

- Cultivo de exudado: *Staphylococcus epidermidis*
 - Hemocultivos: *Staphylococcus epidermidis* (2/3)
 - Continuar con vancomicina
-

P 10: ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento?

R 10:

- Los hemocultivos... son positivos!!!
- Valorar ecocardiograma (posible endocarditis)
- 4-6 semanas

Atención farmacéutica en enfermedades infecciosas. Uso racional de antibióticos.

JM Eiros Bouza
B Hernández Novoa
MP Ortega Lafont
C Labayru Echeverria

Antibióticos betalactámicos

- Grupo de antimicrobianos
 - más numeroso
 - uso más generalizado
- **Ventajas**
 - acción bactericida
 - escasa toxicidad
 - notable eficacia
 - amplio margen terapéutico

Antibióticos betalactámicos

Estructura

- Estructura común anillo: heterocíclico de cuatro átomos (anillo β -lactámico)
- En función de anillos condensados a este núcleo:
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
 - Carbapenemes
 - Monobactamas

Antibióticos betalactámicos

Mecanismo de acción y de resistencia

- **Mecanismo de acción:**
 - bactericida
 - inhibición de la síntesis de pared celular
- **Mecanismo de resistencia:**
 - producción de betalactamasas
 - otros (impermeabilidad, alteración PBPs, expulsión activa)
 - vehiculización: cromosómica o plasmídica

Antibióticos betalactámicos

Espectro de acción

- Grampositivos, gramnegativos, espiroquetas
- Espectro se amplía
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
 - Carbapenemes
 - Monobactamas



Antibióticos betalactámicos

Penicilinas

- Derivan de ac. 6-amino-penicilánico
- Principales grupos
 - Penicilinas naturales (penicilina G)
 - Penicilinas orales (penicilina V)
 - Anti-estafilocócicas (meticilina)
 - Aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina)
 - Anti-pseudomónicas (ticarcilina, piperacilina)

Antibióticos betalactámicos

Penicilinas

Reacciones adversas asociadas a las penicilinas

- **Reacciones de hipersensibilidad:**
 - Reacciones alérgicas inmediatas
 - Reacciones alérgicas aceleradas
 - Reacciones tardías
 - Enfermedad del suero
 - **Molestias gastrointestinales:** disbacteriosis y diarrea
 - **Toxicidad hematológica:** neutropenia reversible, disfunción plaquetaria
 - **Toxicidad a nivel del SNC:** convulsiones y crisis mioclónicas a dosis altas
 - **Toxicidad renal:** reversible
-

Antibióticos betalactámicos

Cefalosporinas

- Derivan de ac. 7-amino-cefalosporánico
- Presencia de diferentes radicales condiciona:
 - espectro, farmacocinética, toxicidad...
- Clasificación
 - 4 generaciones en función de evolución cronológica y ampliación del espectro de acción

Antibióticos betalactámicos

Cefalosporinas. Espectro de acción

- 1ª generación
 - grampositivos (excepto enterococos y SAMR)
 - gramnegativos (excepto Bacteroides, Pseudomonas y algunas enterobacterias)
- 2ª generación
 - amplía espectro frente a **gramnegativos**
- 3ª generación
 - amplía espectro frente a **Bacteroides y Pseudomonas**
- 4ª generación
 - amplía actividad frente
 - a **grampositivos y Pseudomonas**

Antibióticos betalactámicos

Cefalosporinas

Reacciones adversas asociadas a las cefalosporinas

- En general leves e infrecuentes:
 - Reacciones de hipersensibilidad
 - Toxicidad hematológica: leve y reversible (leucocitosis, trombopenia)
 - Alteraciones de las enzimas hepáticas y agravamiento de toxicidad renal preexistente
 - Cefamicinas:
 - Alteraciones de la coagulación
 - Interfieren en el metabolismo del alcohol
-

Antibióticos betalactámicos

Carbapenemes

- Betalactámicos de mayor espectro
- Elevada resistencia a betalactamasas
- Imipenem
 - administración con cilastatina (inh. degradación)
 - mayor actividad frente a grampositivos
- Meropenem
 - mayor actividad frente a gramnegativos
- Uso hospitalario


Antibióticos betalactámicos

Monobactamas

- Único representante: Aztreonam
- Activo sólo frente a gramnegativos
- Uso en infecciones graves por éstos
- No descritas reacc. hipersensibilidad en alérgicos a penicilinas

Antibióticos betalactámicos

Inhibidores de betalactamasas

- Químicamente estructura β -lactámica
- Actividad antibiótica limitada
- Inhiben betalactamasas  uso en combinación con resto de betalactámicos:
 - ampicilina-sulbactam
 - amoxicilina-ac. clavulánico
 - piperacilina-tazobactam

Macrólidos

Estructura

- Anillo lactónico macrocíclico unido a desoxiazúcares o aminoazúcares
- Clasificación en función del número de átomos del anillo macrocíclico

Macrólidos

Clasificación

- Anillo lactónico de **14** átomos
 - Eritromicina
 - Claritromicina
 - Roxitromicina
 - Diritromicina
- Anillo lactónico de **15** átomos
 - Azitromicina
- Anillo lactónico de **16** átomos
 - Espiramicina
 - Josamicina
 - Diacetilmidecamicina

Macrólidos

Eritromicina. Mecanismo de acción

- Inhibición de la síntesis proteica a nivel de la subunidad ribosomal 50S
- Efecto **bacteriostático** pero en función de
 - microorganismo
 - concentración de antimicrobiano
 - tiempo exposición

BACTERICIDA



Macrólidos

Eritromicina. Mecanismo de resistencia

- 1 Disminución permeabilidad
- 2 Modificación diana (mutación - cromosómica)
- 3 Alteración ARN ribosomal (plasmídica)
- 4 Inactivación enzimática
- 5 Expulsión activa (anillos 14 y 15 átomos)

Macrólidos

Eritromicina. Espectro de acción

- Espectro amplio
 - más eficaz frente a grampositivos excepto:
 - 50% Enterococcus
 - 15% Streptococcus pyogenes
 - gramnegativos sensibles:
 - Moraxella, Neisseria, Bordetella, Haemophilus, Legionella, Campylobacter...
 - activos frente a:
 - Treponema, Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma y alguna micobacteria "atípica"

Macrólidos

Eritromicina. Farmacocinética

- Eritromicina base degrada a pH estómago \Rightarrow adm.
 - cubierta entérica
 - sales estables en medio ácido
- Buena distribución
- Eliminación:
 - metabolismo hepático (80%) y eliminación biliar (reabsorción intestinal parcial)
 - renal en forma activa (5%)
 - vida media: 1,5-2 h

Macrólidos

Reacciones adversas

- Elevada seguridad
- Alteraciones gastrointestinales:
 - estimula motilidad intestinal
 - dolor abdominal
 - náuseas
 - vómitos
- Hipersensibilidad cutánea y eosinofilia

Macrólidos

Indicaciones

- Infecciones **respiratorias**
 - elección en infecciones por

{	Legionella
	Mycoplasma
 - buena actividad frente a principales patógenos
- Infecciones **gastrointestinales**
 - elección: Campylobacter jejuni
 - buena actividad: Helicobacter pylori
- Infecciones **genitales**
 - recomendada: U. urealyticum y Chlamydia

Macrólidos

Otros macrólidos. Aportaciones

- **Clarithromicina**
 - M. avium-intracellulare y otras micobacterias “atípicas”
- **Roxitromicina**
 - cierta actividad: Toxoplasma y Cryptosporidium
- **Azitromicina**
 - vida media: 11-14 horas (>40 horas tras 1ª dosis)
 - > actividad: mayoría gramnegativos, espiroquetas y Mycoplasma pneumoniae
- **Josamicina**
 - > actividad: M. hominis y C. jejuni

Quinolonas

Relación estructura-actividad

Control unión
complejo
ADN/girasa



Unión al complejo
ADN/girasa



Unión
topoisomerasas



Quinolonas

Clasificación I

Primera generación

Espectro de acción: enterobacterias y en algunos casos *Pseudomonas aeruginosa*. Escasa actividad frente a grampositivos.

Farmacocinética: absorción oral. Escasa distribución a tejidos.

Indicaciones: infecciones del tracto urinario (ITU) y sigelosis.

Ejemplos: ac. nalidíxico, cinoxacino, ac. pipemídico, ac. oxolínico

Segunda generación

Espectro de acción: mayor actividad frente gramnegativos (*P. aeruginosa* inclusive). Actividad moderada frente a grampositivos.

Farmacocinética: absorción oral. Buena distribución a tejidos. Vida media moderada-larga.

Indicaciones: ITU, infecciones entéricas, ETS, infecciones graves por gramnegativos.

Ejemplos: ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, pefloxacino, lomefloxacino

Quinolonas

Clasificación II

Tercera generación

Espectro de acción: actividad frente a gramnegativos similar o superior a ciprofloxacino. Mayor actividad frente a grampositivos.

Farmacocinética: buena absorción y distribución a tejidos. Vida media larga.

Indicaciones: las mismas que las de segunda generación e infecciones por grampositivos.

Ejemplos: esparfloxacino, gatifloxacino, clinafloxacino, levofloxacino

Cuarta generación

Espectro de acción: similar a las de tercera generación y anaerobios.

Farmacocinética: similar a las de tercera generación.

Indicaciones: las mismas que la tercera generación e infecciones por anaerobios y mixtas.

Ejemplos: moxifloxacino

Quinolonas

Mecanismo de acción y de resistencia

- **Mecanismo de acción**
 - Inhibición de la **síntesis de ác. nucleicos** por unión a complejo ADN-topoisomerasa, impidiendo transcripción ADN
 - Acción rápida y **bactericida**
- **Mecanismo de resistencia**
 - Mutación gen topoisomerasa
 - Alteración acumulación intracitoplásmica:
 - Modificación proteínas membrana externa
 - Expulsión activa

Quinolonas

Reacciones adversas

- Condrototoxicidad
- Convulsiones
- Fototoxicidad
- Cardiotoxicidad
- Cristaluria
- Náuseas y vómitos