

## 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
  - $\beta$ -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)

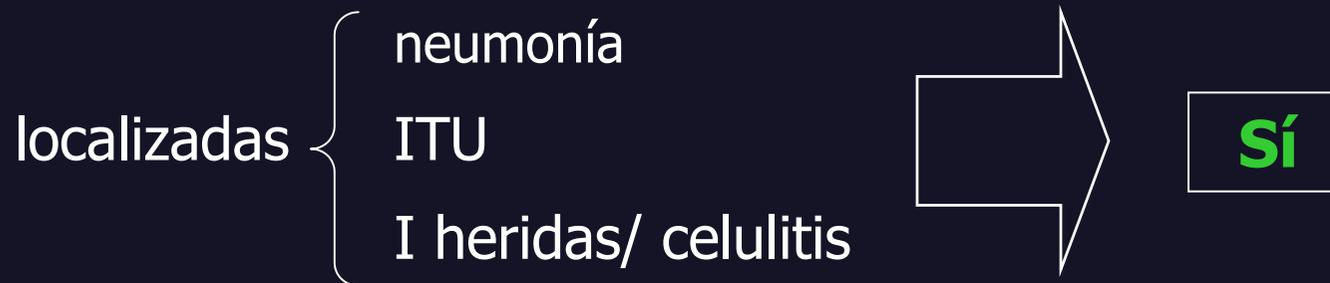
- 1 ¿Está indicado un antibiótico basándose en los hallazgos clínicos?
- 2 ¿Se han obtenido, examinado y cultivado muestras clínicas adecuadas?
- 3 ¿Qué microorganismos tienen mayores probabilidades de ser los causantes de la infección?
- 4 Si se dispone de múltiples antibióticos para tratar al microorganismo 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 (metecilina)
  - 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  $\beta$ -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