

Farmacología antiinfecciosa

José Luis Ortiz Belda

Departamento de Farmacología

Universitat de València



ANTIBIÓTICOS

- Principios generales del tratamiento antimicrobiano.
- Antibióticos. Clasificación y descripción por grupos.
- Uso de antibióticos en situaciones especiales.

Farmacología antiinfecciosa

- Busca la *eliminación total* de *organismos infectantes*, sin dañar las células infectadas. Aprovecha diferencias bioquímicas entre microorganismos y células del hospedador. Terapia más efectiva que otras en cuanto a reducción de mortalidad y morbilidad.
- Los fármacos deberán alcanzar *concentraciones eficaces pero no tóxicas*.
- Su actividad viene definida por el *espectro antibacteriano, antivírico, etc.*
- Consecuencia del uso de antiinfecciosos se pueden desarrollar *resistencias*, con consecuencias personales y medioambientales.

Antimicrobianos: situación actual

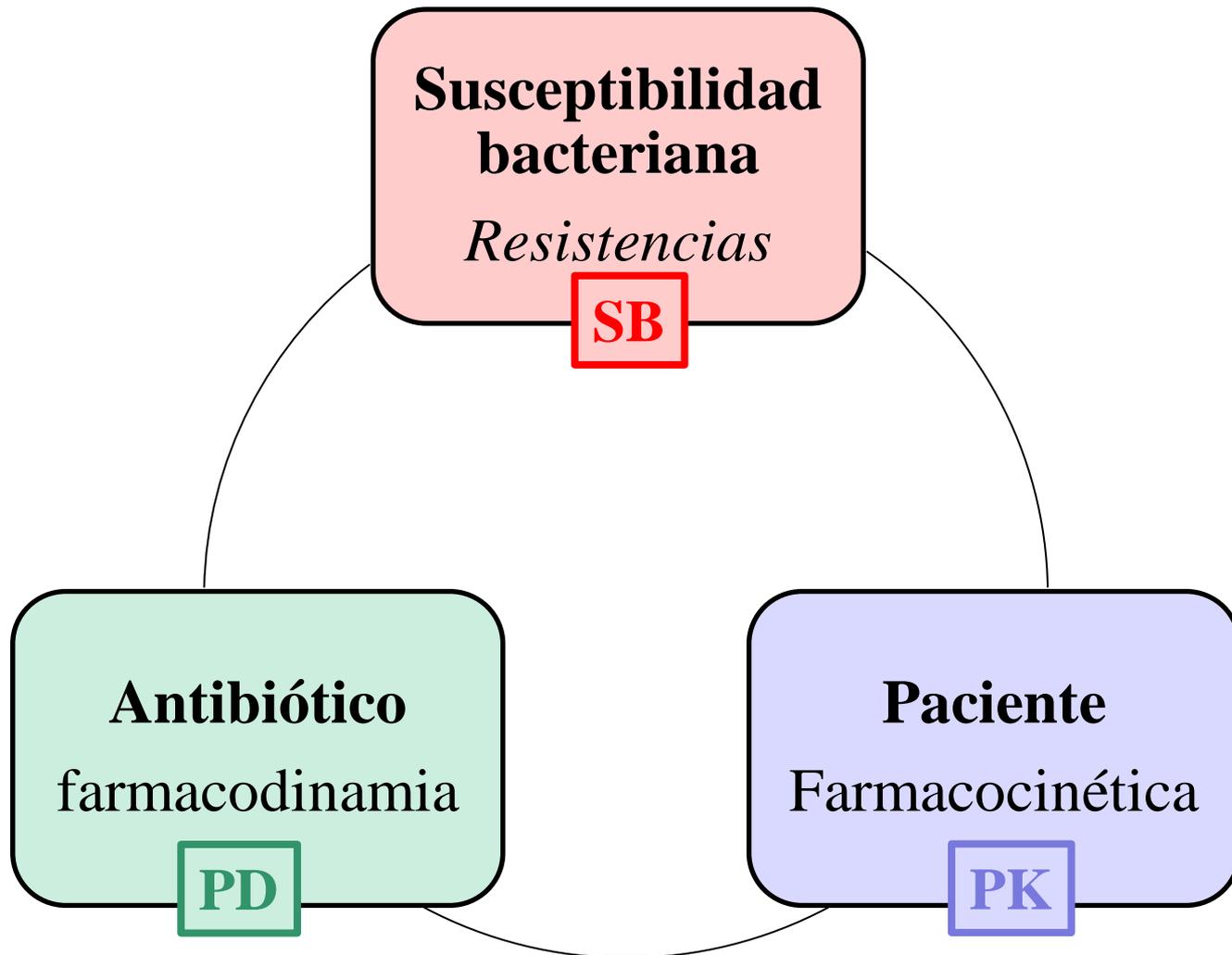
- Los antibióticos nuevos son pocos, y la mayoría derivados de antibióticos existentes con resistencias consolidadas. Es previsible la rápida aparición de resistencias a los Ab. nuevos.
- Escasa I+D por escasa rentabilidad económica.
- Mala utilización en terapéutica y falta de regulación (venta libre en internet, sector alimentario mayor consumidor de antibióticos).
- OMS (abril 2021) En la actualidad mueren al menos 700.000 personas por enfermedades resistentes. En 2050 podrían ser 10 millones.
- La falta de antimicrobianos eficaces repercutirá en trasplantes, remplazo de articulaciones, intervenciones oncológicas y sobre la atención en recién nacidos y niños pequeños.

Antimicrobianos y profesionales sanitarios

- **Dificultad** para conocer en profundidad un grupo amplio y heterogéneo de fármacos con diferentes espectros de actividad, efectos adversos, farmacocinética, indicaciones clínicas y aparición de nuevas resistencias. Esta incertidumbre propicia el efecto del marketing de la industria farmacéutica sobre las prescripciones.
- Una de cada dos prescripciones es **inadecuada**:
 - Uso excesivo de antibióticos de amplio espectro.
 - Uso “defensivo” en viriasis (gripe, faringitis, etc)
 - Prescripción de antibióticos de reserva y costosos.
- Necesidad de **Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)** y de educación sanitaria de la población.

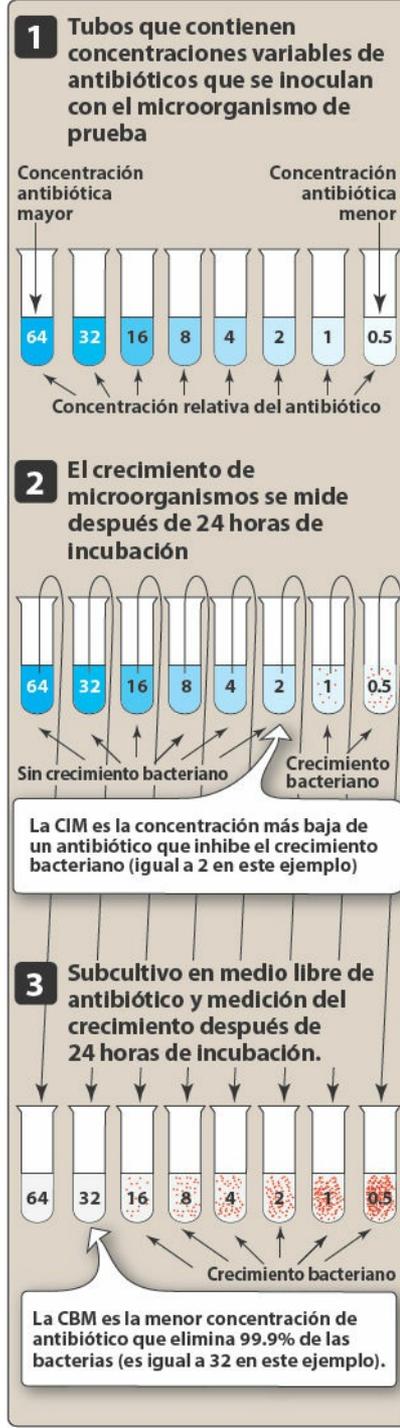
Eficacia de la terapéutica antibiótica

Factores determinantes

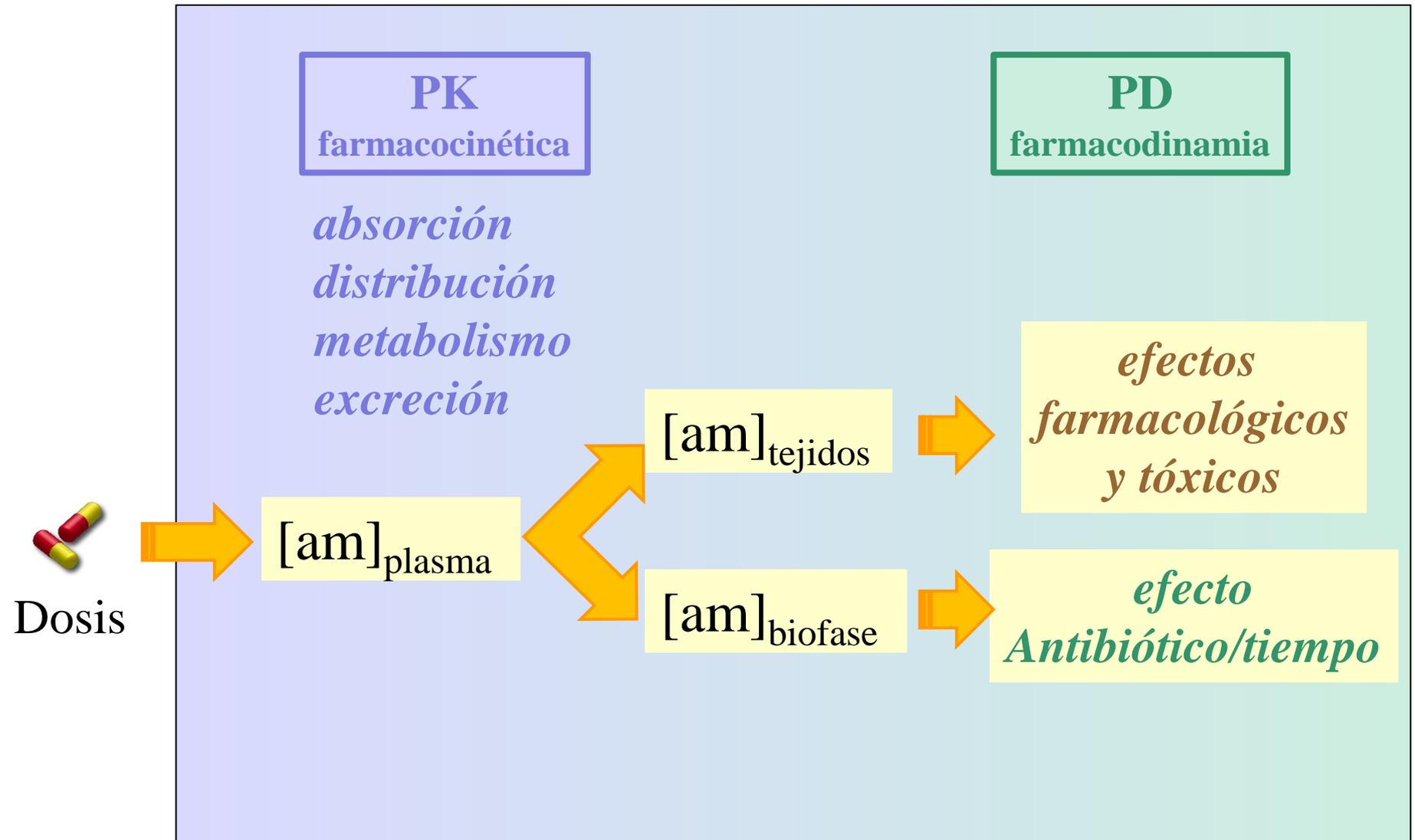


Susceptibilidad a los antimicrobianos

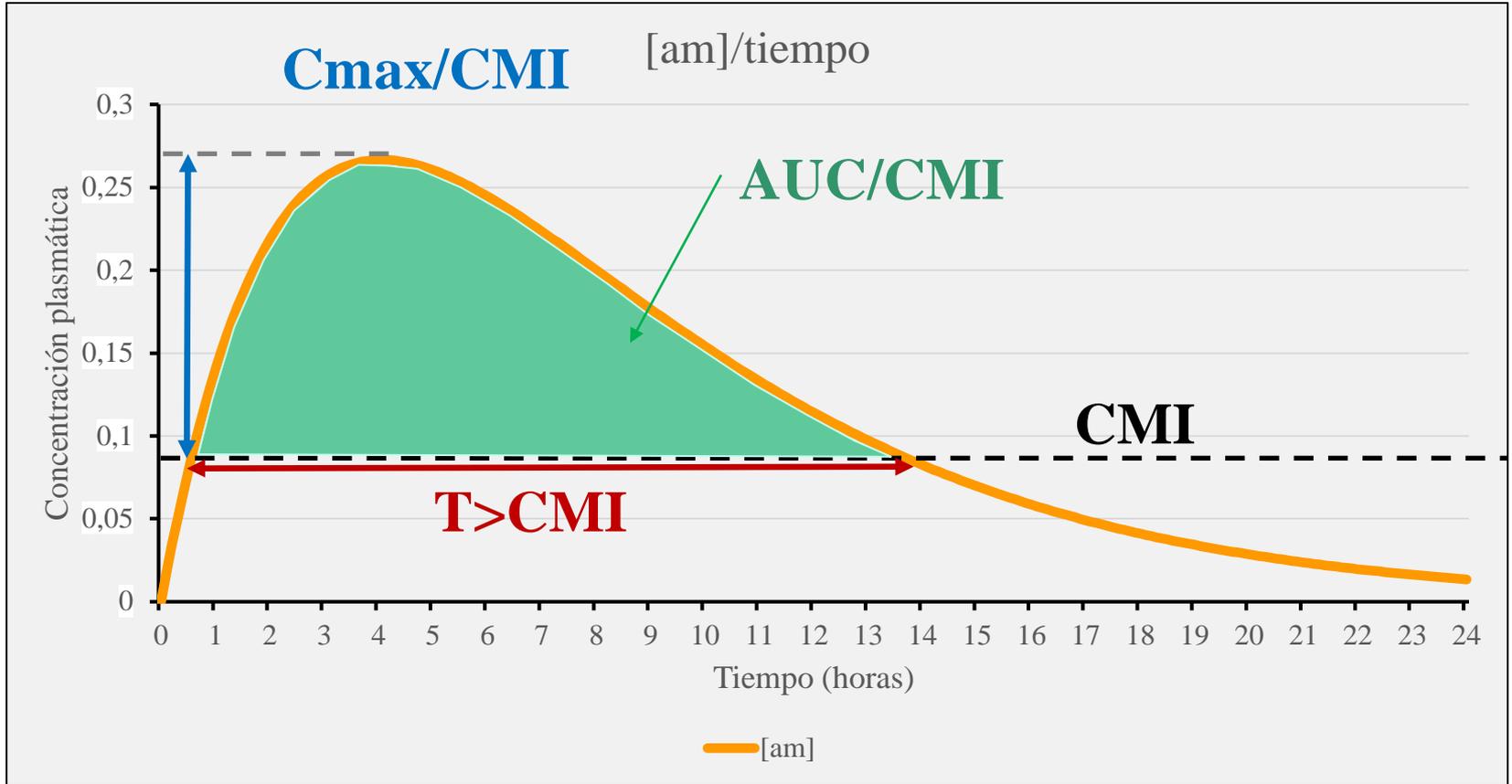
- La **Concentración Mínima Inhibitoria (CMI o MIC)** menor concentración antimicrobiana que previene el crecimiento visible de un microorganismo.
- **Concentración Mínima Bactericida (CMB)** concentración más baja de un agente antimicrobiano que resulta en la declinación de 99.9% en el recuento de colonias.
- **MIC** y **MBC** orientan acerca de la sensibilidad de una bacteria frente a un antibiótico (Cepas sensibles / intermedios / resistentes).
- Objetivo **superar la MIC *in vivo***.



Farmacología de los antimicrobianos



Determinantes de eficacia



Acción extracelular

Síntesis de pared celular

Cicloserina
Bacitracina
 β -Lactámicos
Glucopéptidos

Membrana celular
Polimixinas

Replicación del ADN

Quinolonas
Nitroimidazoles

ARN-polimerasa
ADN-dependientes
Rifamicinas

Acción intracelular

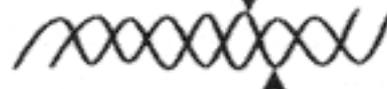
Ác. folínico



Ác. fólico

PABA

ADN



ARN



Ribosomas

Metabolismo del ácido fólico

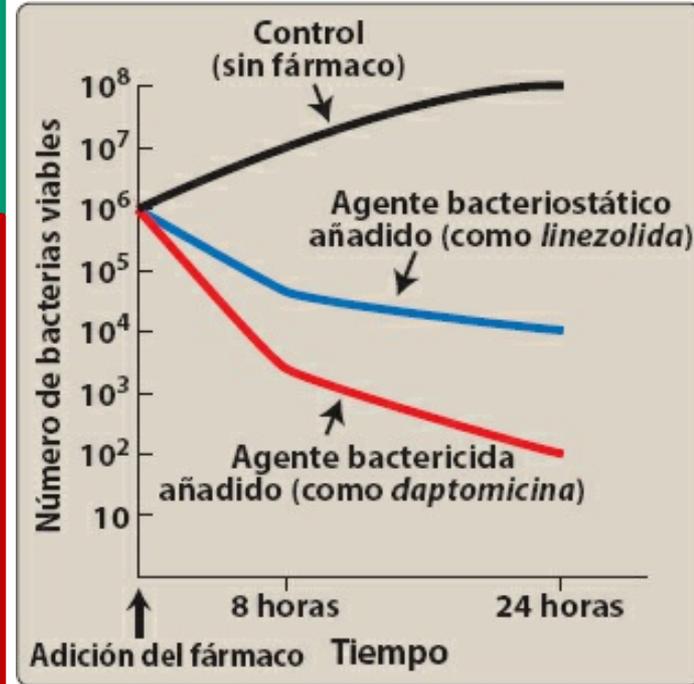
Trimetoprima
Sulfamidas
Sulfonas

Síntesis de proteínas

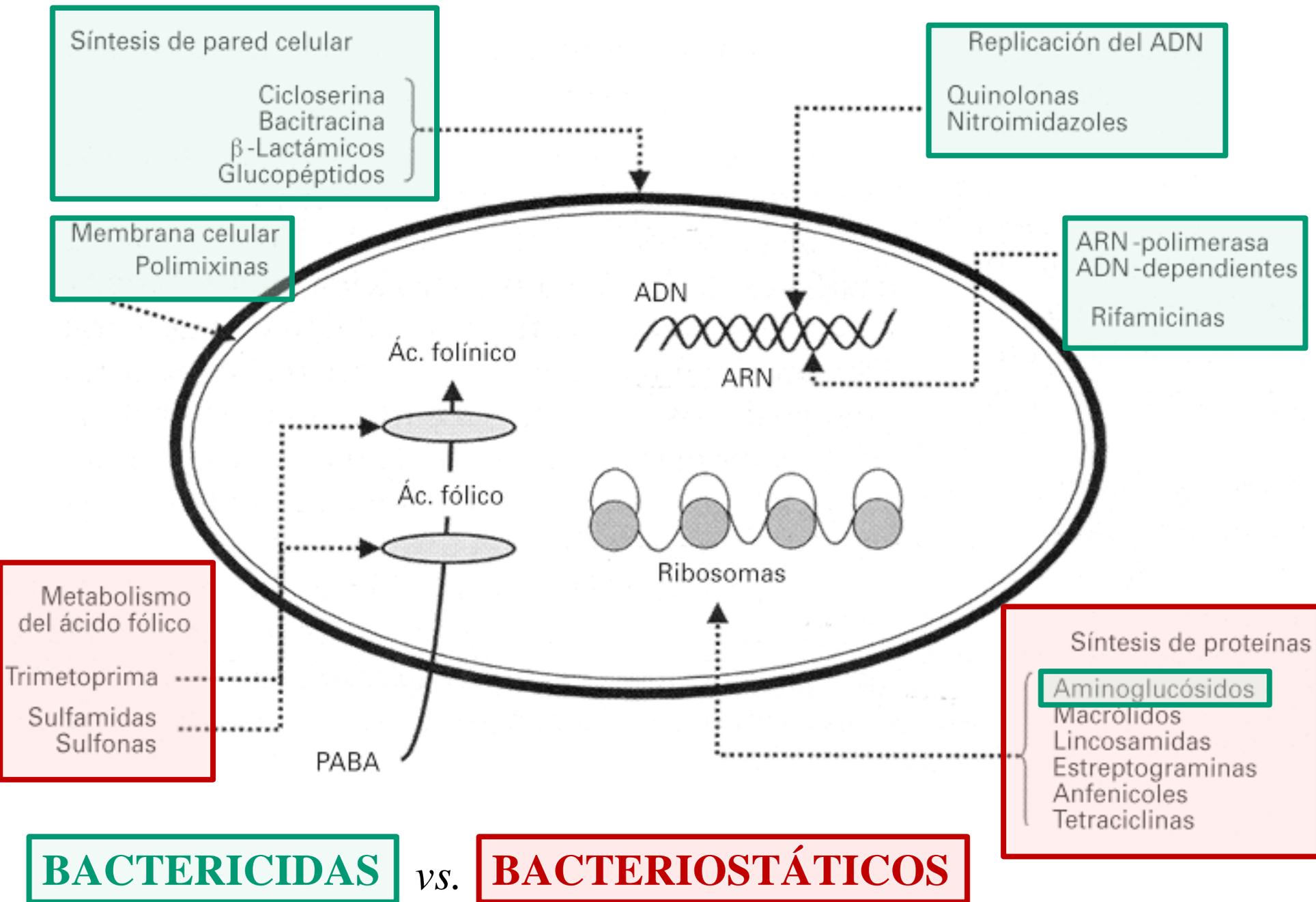
Aminoglucósidos
Macrólidos
Lincosamidas
Estreptograminas
Anfenicoles
Tetraciclinas

Según su actividad antibacteriana

- **Bactericidas:** producen la muerte bacteriana. En general, fármacos que tienen actividad sobre la pared celular y la ácidos nucleicos.
- **Bacteriostáticos:** Inhiben el crecimiento y replicación bacterianos. La eliminación de las bacterias depende de las defensas del huésped. En general, fármacos que tienen actividad sobre la síntesis de proteínas y ácido fólico.



Algunos fármacos pueden presentar actividad bacteriostática o bactericida dependiendo de la cepa bacteriana o de la dosis utilizada



Agentes bactericidas**Agentes bacteriostáticos**

Aminoglucósidos

Cloranfenicol

Bacitracina

Clindamicina

Antibióticos betalactámicos

Etambutol

Daptomicina

Macrólidos

Fosfomicina

Nitrofurantoína

Antibióticos glicopéptidos

Novobiocina

Isoniazida

Oxazolidinonas

Ketólidos

Sulfonamidas

Metronidazol

Tetraciclinas

Polimixinas

Tigeciclina

Pirazinamida

Trimetoprim

Quinolonas

Rifampicina

Estreptograminas

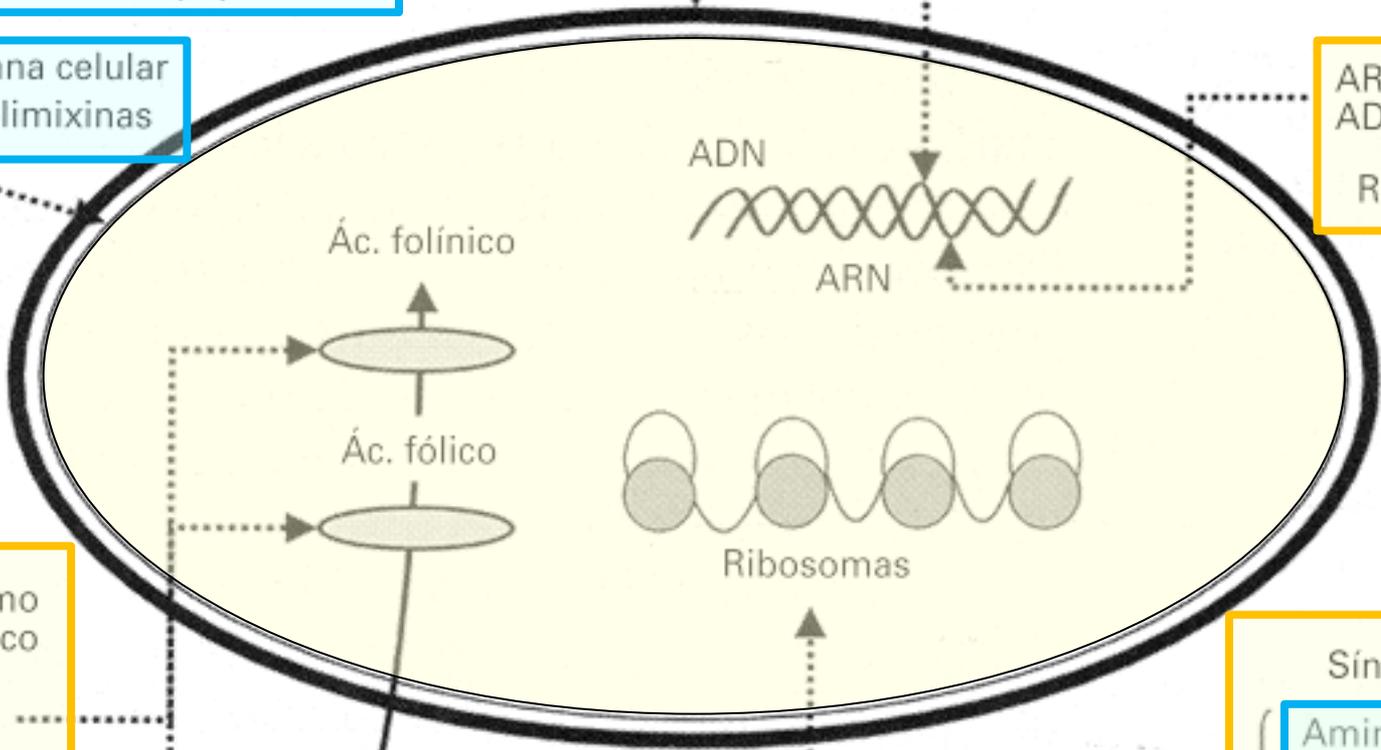
HIDROSOLUBLES

Síntesis de pared celular
Cicloserina
Bacitracina
β-Lactámicos
Glucopéptidos

Replicación del ADN
Quinolonas
Nitroimidazoles

Membrana celular
Polimixinas

ARN-polimerasa
ADN-dependientes
Rifamicinas



Metabolismo del ácido fólico
Trimetoprima
Sulfamidas
Sulfonas

Síntesis de proteínas
Aminoglucósidos
Macrólidos
Lincosamidas
Estreptograminas
Anfenicoles
Tetraciclinas

LIPOSOLUBLES

HIDROFÍLICOS

- Aminoglucósidos:
Amikacina, gentamicina
- β -lactámicos: Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactam
- Glicopéptidos: vancomicina
- Lipoglicopeptidos:
Dalbavancina, telavancina
- Lipopeptidos: Daptomicina
- Colistina
- Fosfomicina

LIPOFÍLICOS

- Fluorquinolonas:
ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina.
- Lincosamidas: Clindamicina
- Macrólidos: azitromicina, claritromicina
- Metronidazol
- Oxazolidinonas: Linezolid, tedizolid
- Rifamipicina

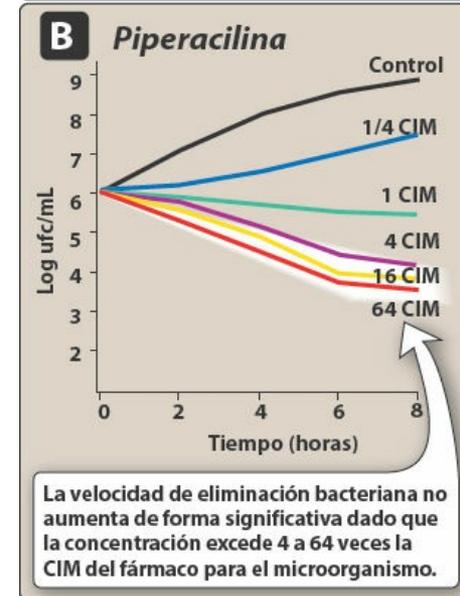
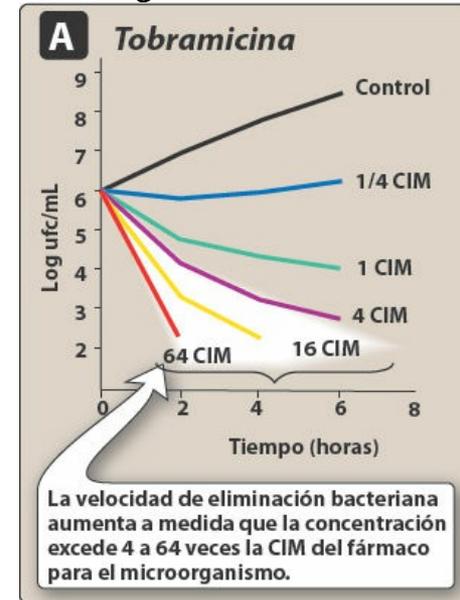
Características farmacocinéticas antibióticos

Fármaco	Absorción oral	Distribución	Metab./Elimin.	Efec. CYP450
Penicilinas	Amox, ampic, cloxac.	Limitada	Eliminación renal	No
Cefalosporinas	Algunas	Limitada	Eliminación renal	No
Carbapenemes	No	Limitada	Eliminación renal	No
Monobactámicos	No	Limitada	Eliminación renal	No
Glucopéptidos	No	Amplia	Eliminación renal	No
Macrólidos	Sí	Amplia	Metabolismo amplio	Inhibidor
Ketólidos	Sí	Amplia	Metabolismo amplio	Inhibidor
Lincosamidas	Sí	Amplia	Metabolismo amplio	No
Tetraciclinas	Sí	Amplia	Metabolismo moderado	No
Aminoglucósidos	No	Limitada	Eliminación renal	No
Cloranfenicol	Sí	Amplia	Metabolismo amplio	Inhibidor
Isoxazolidinonas	Sí	Amplia	Metabolismo moderado	No
Daptomicina	No	Limitada	Eliminación renal	No
Quinolonas	Sí	Amplia	Metabol. (Levoflox. renal)	Inhibidor
Sulfam.-Trimetoprim	Sí	Amplia	Metabolismo moderado	Trimet. inhibidor
Rifampicina	Sí	Amplia	Metabolismo amplio	Inductor
Estreptograminas	No	Amplia	Metabolismo amplio	Inhibidor
Tigeciclina	No	Amplia	Elim. biliar/fecal	No
Fosfomicina	Sí	Amplia	Eliminación renal	No

Relación entre actividad bactericida y concentración del antibiótico en el lugar de la infección

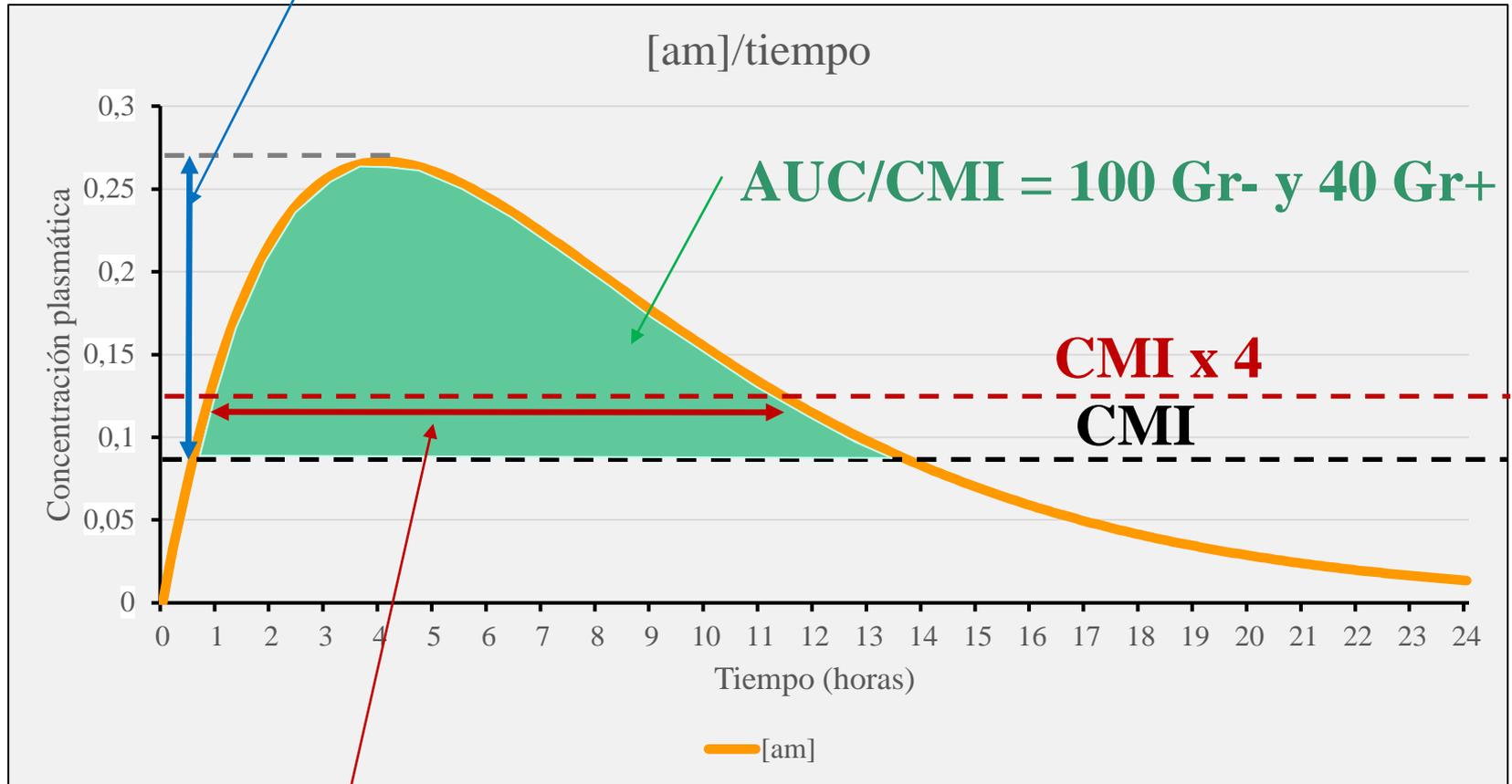
A. Antibióticos con acción dependiente de la concentración (p. ej., aminoglucósidos o quinolonas): La actividad bactericida aumenta con el aumento de la concentración de antibiótico respecto a la concentración mínima inhibitoria (**C_{max}/MIC**): *la C_{max} es lo que importa, la persistencia por encima de MIC tiene menos relevancia*. Efecto bactericida no saturable: *el efecto sigue aumentando cuando aumenta la concentración.*

B. Antibióticos con acción dependiente del tiempo (p.ej., β -lactámicos, glucopéptidos): La eficacia del tratamiento depende del tiempo en que la concentración de antibiótico supera la MIC (**$T > MIC$**). Efecto bactericida saturable: *el incremento de la concentración mas allá de 4 a 6 veces la MIC no aumenta la muerte microbiana*). Estos fármacos deben mantenerse por encima de la MIC durante la mayor parte del intervalo entre las dosis.



Objetivos de eficacia

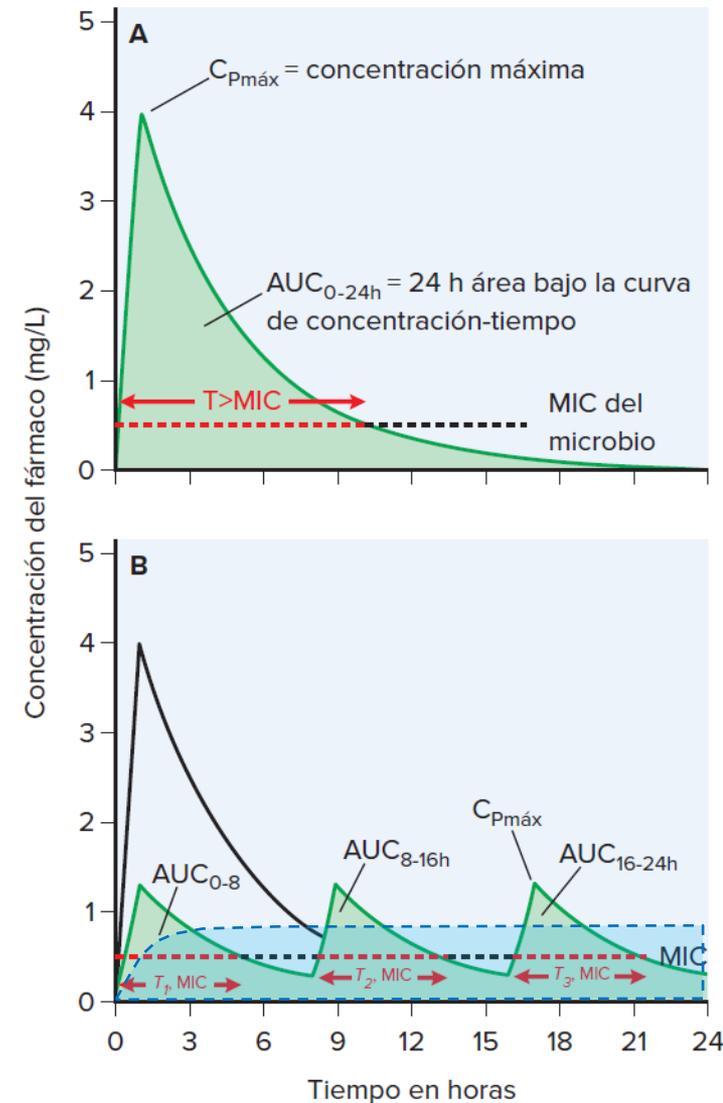
$C_{max}/CMI=10$



$T > CMI \approx 100\%$ en inmunodeficiencias

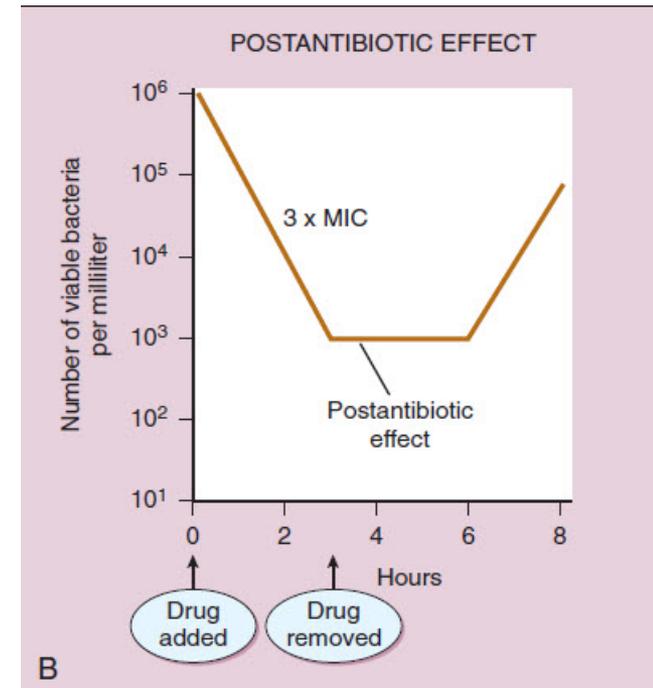
Pauta de dosificación óptima de antibióticos

- Optimización PK/PD: el perfil concentración/tiempo determina la eficacia del antibiótico.
- En ambas figuras (A y B) la dosis y el AUC es la misma (**AUC/MIC**).
- En A la relación C_{\max}/MIC es superior: Óptimo para aminoglucósidos. A menudo son fármacos con *Efecto Posantibiótico (PAE)* de larga duración.
- En B el tiempo la C_p está más tiempo por encima de MIC (**T>MIC**). Dosificación óptima para β -lactámicos. **Mejor con infusión continua.**
- Algunos abcos.: **Eficacia** \leftrightarrow **AUC/MIC**



Efecto posantibiótico

- **Efecto posantibiótico (PAE):** tiempo que persiste la supresión de la proliferación bacteriana después de que las concentraciones del antibiótico caigan por debajo del MIC.
- La duración del PAE es mayor *in vivo*, y depende de tiempo de exposición, concentración del Abco [Abco], pH, etc.
- PAE prolongado permite alargar el intervalo de dosificación



Abcos. tiempo dependientes

β -lactámicos

- Eficacia según % T>MIC y según duración PAE.
- 20-40% T>MIC: bacteriostático. 40-70% T>MIC: bactericida.
- Si PAE corto 100% T>MIC o bacteria agresiva 100% T>4-5xMIC

Vancomicina

- PAE depende de [Abco]: 2-4xMIC \rightarrow \uparrow PAE hasta 2 h.
- Mejor predictor: AUC/MIC. Óptima AUC/MIC \geq 400 (15-20 mg/L)

Linezolid

- PAE mínimo.
- Mejor eficacia: AUC/MIC \geq 80-120 y 85-100% T>MIC

Tigeciclina (tetraciclina)

- Mejor predictor: AUC/MIC \geq 18

Abcos. concentración dependientes

Aminoglucósidos

- Efecto bactericida rápido y PAE prolongado (2-4 y hasta 8 h).
- Máxima actividad bactericida: $C_{max}/MIC \geq 10$.
- También efecto máximo con $AUC/MIC \geq 80-100$

Quinolonas

- En general eficacia: $C_{max}/MIC \geq 10$ y $AUC/MIC \geq 100$
- Levofloxacinó: $C_{max}/MIC \geq 10$
- Ciprofloxacino $AUC/MIC \geq 125$. Bacteriemia por enterococos ≥ 250

Propiedades **farmacodinámicas (PD)** y **farmacocinéticas (PK)**

Dosificación óptima

Eficacia antibacteriana máxima

PK

Datos farmacocinéticos de antimicrobianos
obtenidos en ECA en fases I y II

En situaciones especiales (fisiológicas o
patológicas) se producen cambios importantes
en la farmacocinética de antimicrobianos que
pueden llevar a dosificaciones subóptimas

FRACASO TERAPÉUTICO

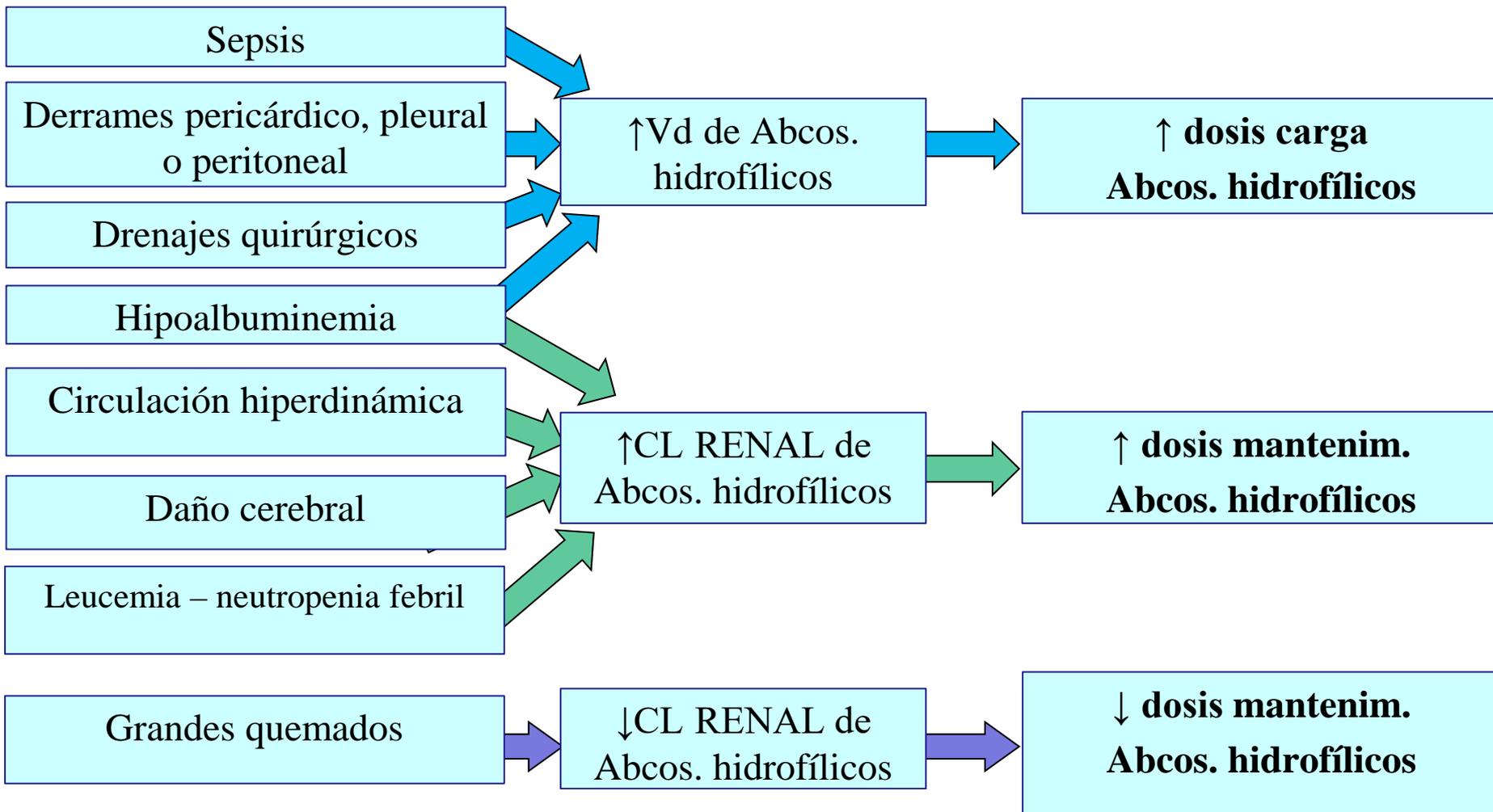
MUERTE
PACIENTE CRÍTICO

APARICIÓN DE
RESISTENCIAS

PROCESO PATOLÓGICO

Cambios

Ajustes necesarios



Los cambios de Vd y CL tienen menor repercusión sobre **Abcos. Lipofílicos** y normalmente **no requieren ajustes de dosis**.

*Cambios en la farmacocinética de los antibióticos inducidos por **enfermedad crítica***

Antibióticos hidrofílicos:

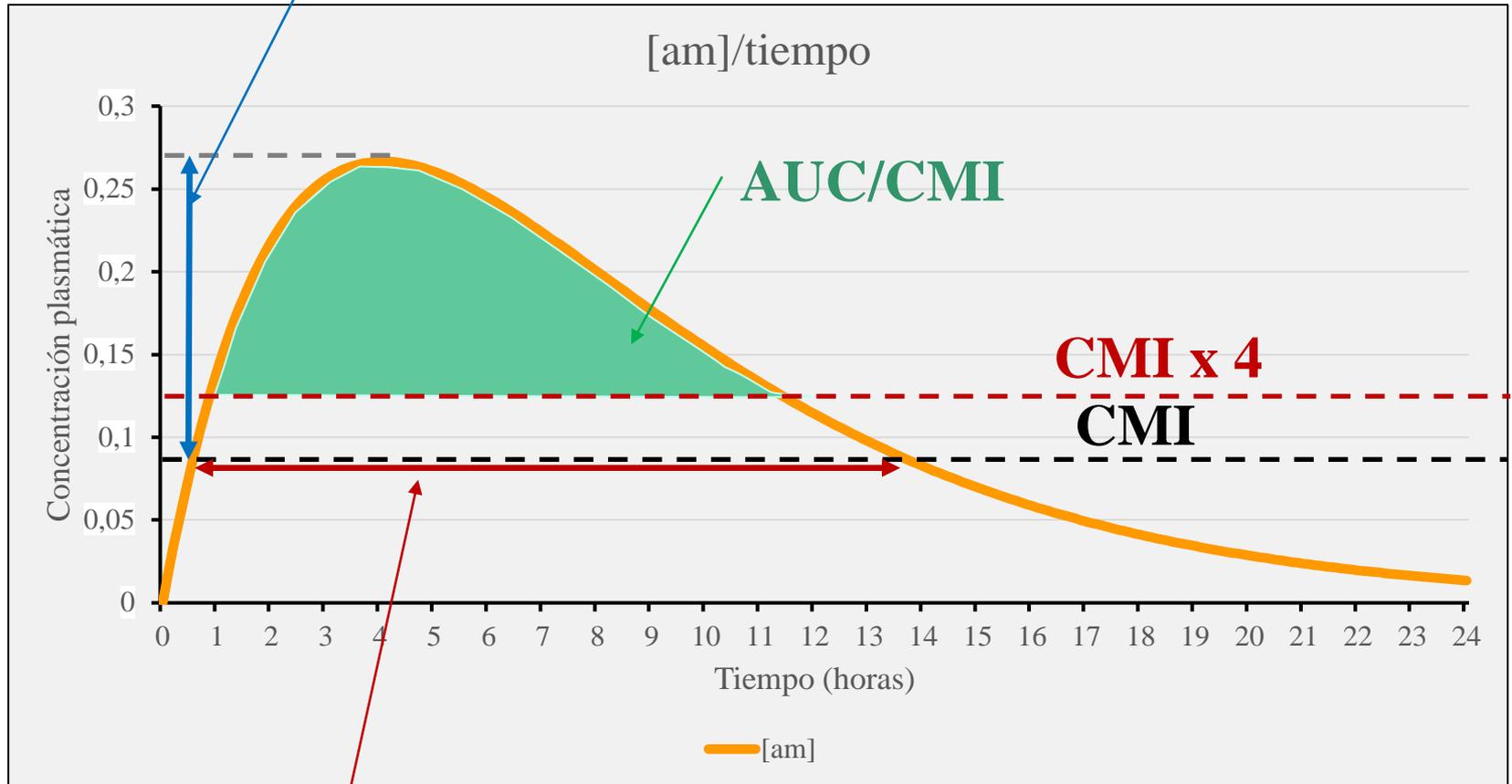
- Vd pequeño, compartimento extracelular, si se expande (derrames, edemas, etc.) la concentración plásmatica disminuye. Es necesario aumentar dosis de carga.
- Eliminación renal se correlaciona con aclaramiento de creatinina, y la dosis de mantenimiento se ha de ajustar según CrCL determinado diariamente.

Antibióticos lipofílicos:

- Vd grande, compartimentos extra e intracelular, si la concentración plasmática disminuye el fármaco intracelular que puede difundir hacia el compartimento extracelular y corregir dichas diluciones.
- Poca eliminación renal. Fundamentalmente metabolismo hepático, que se mantiene a salvo en enfermedad terminal. Normalmente no se requieren ajustes de dosis de mantenimiento.

Ejemplo de curva y parámetros de eficacia en condiciones normales

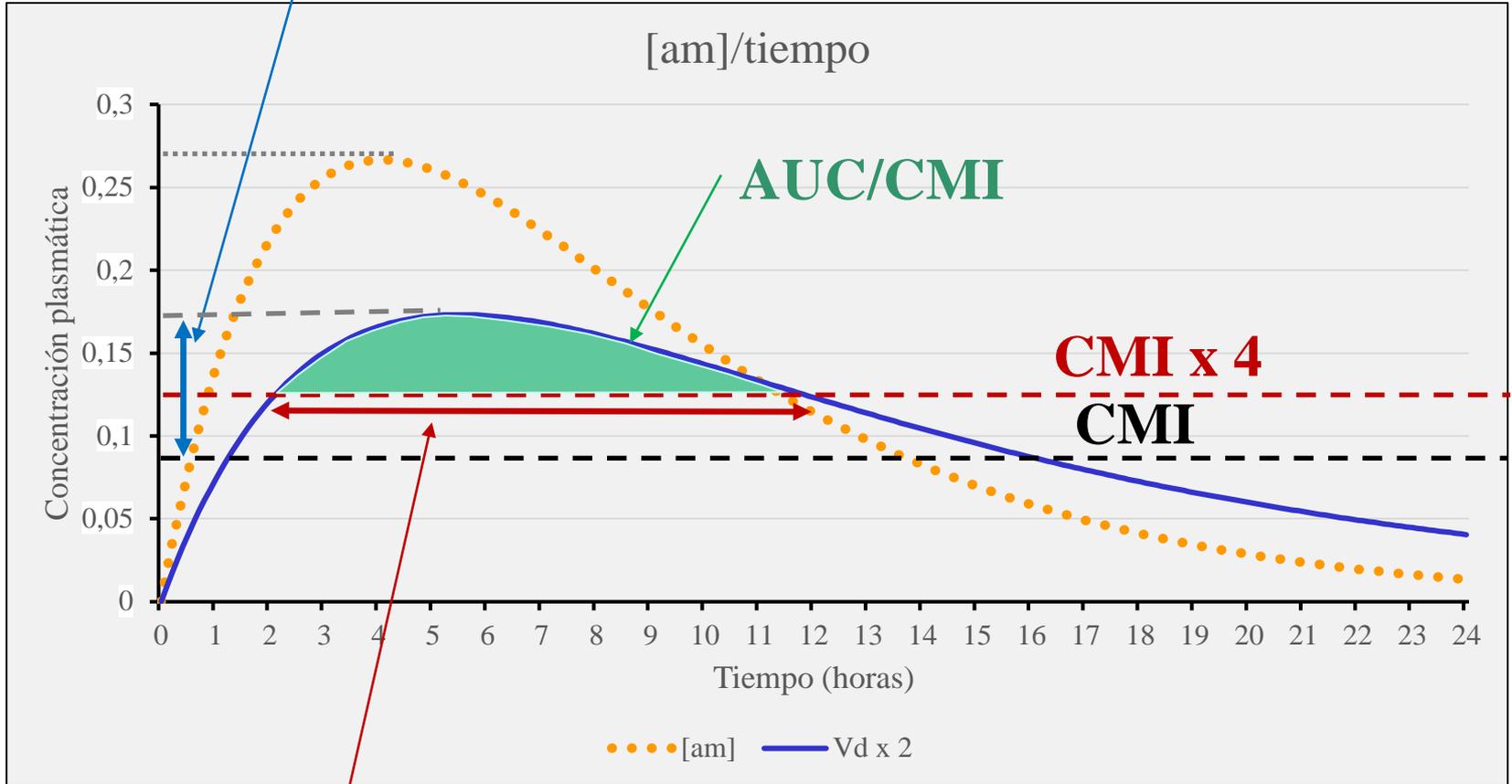
C_{max}/CMI



T > CMI

Alteraciones farmacocinéticas: $V_d \times 2$

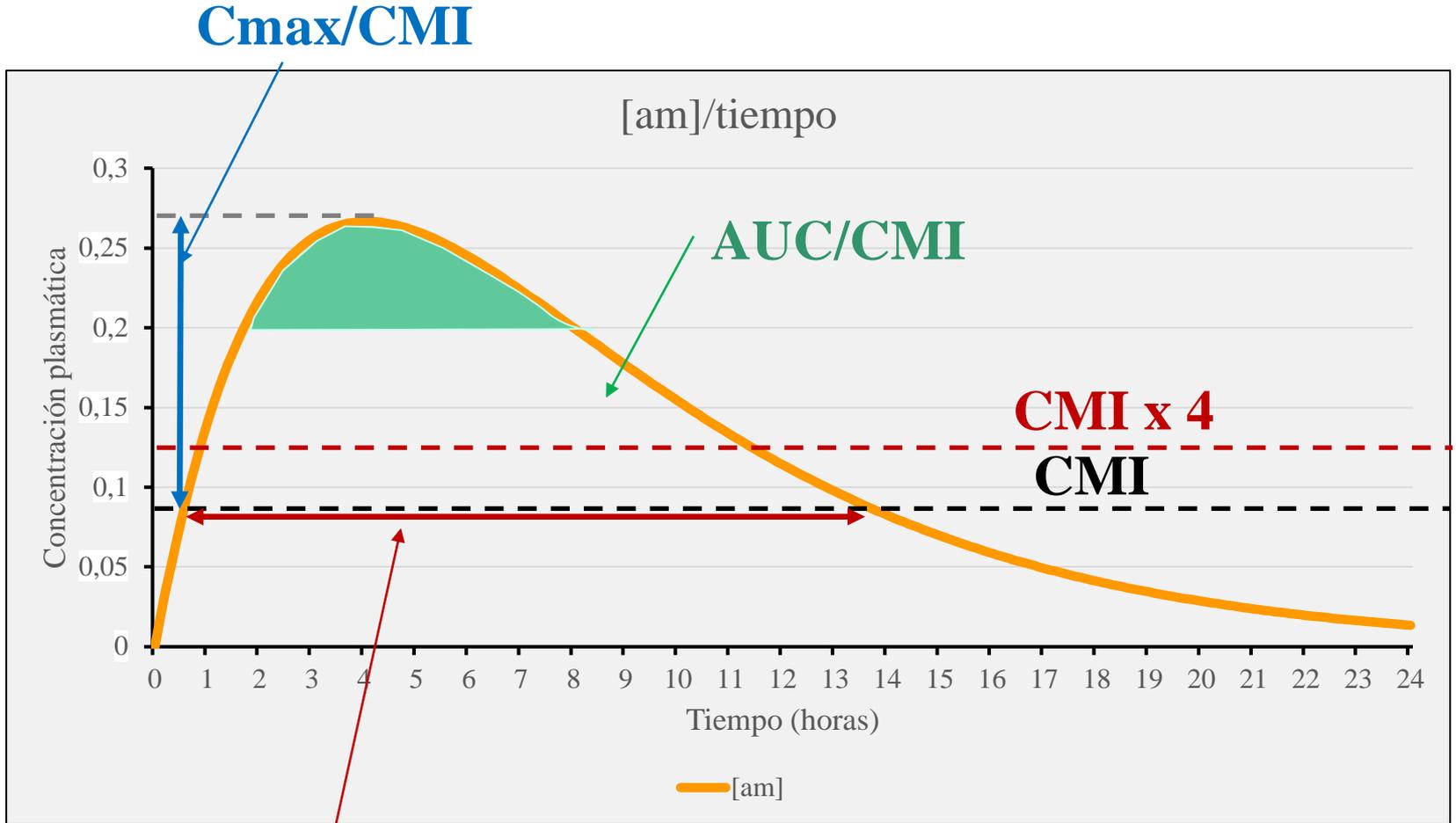
C_{max}/CMI



$T > CMI$

Menor exposición

Bacterias más resistentes



$T > CMI$

Menor exposición eficaz

Monitorización de niveles plasmáticos

- Aminoglucósidos
- Glicopéptidos
- Quinolonas
- Beta-lactámicos
- Daptomicina
- Linezolid
- Colistina

Resistencia bacteriana

- Resistencia natural:
 - por carecer del sitio de acción del antibiótico
 - porque el sitio de acción es inaccesible.
- Resistencia adquirida: consecuencia de:
 - evolución y adaptación de las bacterias,
 - capacidad para compartir su información genética.
- Origen de la resistencia:
 - Mutaciones.
 - Bacterias productoras de antibióticos.
- El abuso de antibióticos: selección de cepas resistentes.
- Movilidad de los genes de resistencia: plásmidos.

Mecanismos generales de resistencia a antibióticos

- *Bloqueo del transporte de antibiótico*, p.ej. fosfomicina.
- *Modificación enzimática del antibiótico*, p.ej. cloranfenicol.
- *Expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo*, p.ej. tetraciclinas, β -lactámicos.
- *Modificación del sitio de acción del antibiótico*, p.ej. macrólidos.
- *Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibitorio*, p.ej. trimetoprima.



PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS 2019-2021



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y SEGURIDAD SOCIAL



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

“

El consumo total de antibióticos en salud humana se redujo en España un

7,2 %

entre 2015 y 2018.

.....

“

En el área veterinaria, las ventas de antibióticos han registrado una reducción del

32,4 %

entre 2014 y 2017.

.....



Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.

Cassini A¹, Högberg LD², Plachouras D², Quattrocchi A², Hoxha A², Simonsen GS³, Colomb-Colinat M⁴, Kretzschmar ME⁵, Devleeschauwer B⁶, Cecchini M⁷, Ouakrim DA⁷, Oliveira TC⁷, Struelens MJ², Suetens C², Monnet DL²; Burden of AMR Collaborative Group.

+ Collaborators (65)

DALY: disability-adjusted life-years

DALYs per 100 000 population

<50 50-99 100-149 150-199 200-249 >250

Carbapenem colistin resistance >40% of total DALYs

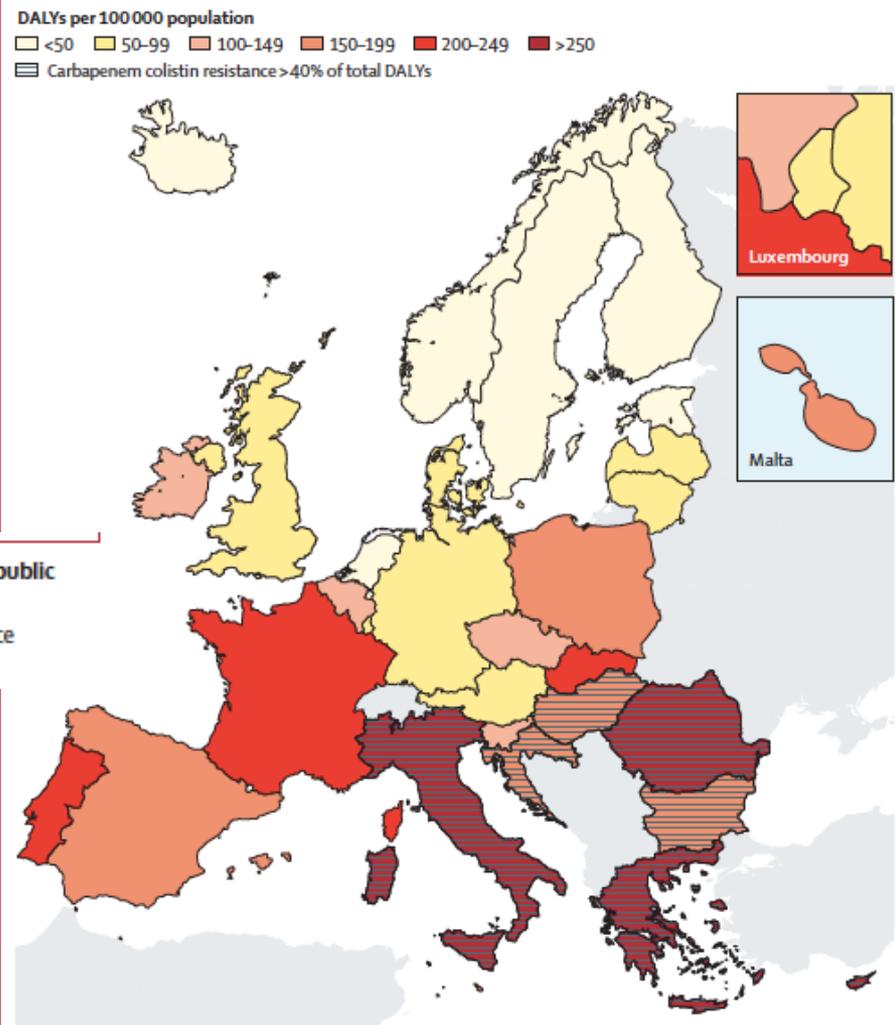
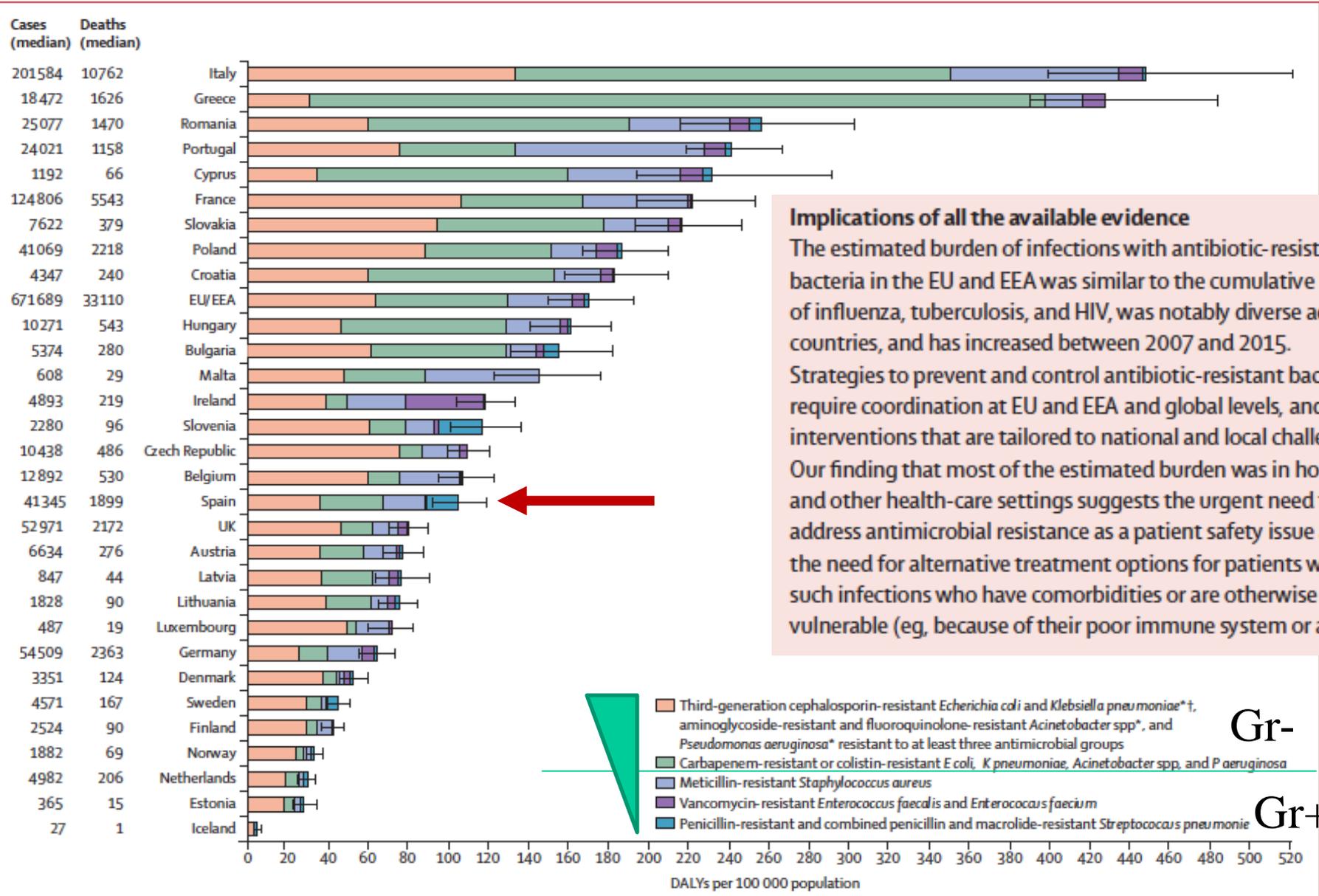


Figure 4: Model estimates of the burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs per 100 000 population, EU and European Economic Area, 2015. Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALYs=disability-adjusted life-years.



Gr-
Gr+

Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015
 Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised to limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. * Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* (88.6%) and *K pneumoniae* (85.3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β -lactamase.⁹



Third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae**†, aminoglycoside-resistant and fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter* spp*, and *Pseudomonas aeruginosa** resistant to at least three antimicrobial groups

Gr-

Carbapenem-resistant or colistin-resistant *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp, and *P. aeruginosa*

Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*

Penicillin-resistant and combined penicillin and macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Gr+

- *E. coli* y *K. pneumoniae* R^{tes} a cefalosporinas de 3^a genⁿ
- *Acinetobacter* spp. R^{tes} a aminoglucósidos y fluoroquinolonas
- *P. aeruginosa* R^{tes} a ≥ 3 antibióticos (MDR)
- *E. coli* y *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa* R^{tes} a carbapenem o colistina
- *Staphylococcus aureus* R^{te} a meticilina SARM / MRSA
- *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* R^{tes} a vancomicina
- *Streptococcus pneumoniae* R^{te} a penicilina y pen+macrólido



Profesionales / Vigilancia /
Mapas de Consumo



Consumo Antibióticos
Sector Comunitario

Extrahospitalario

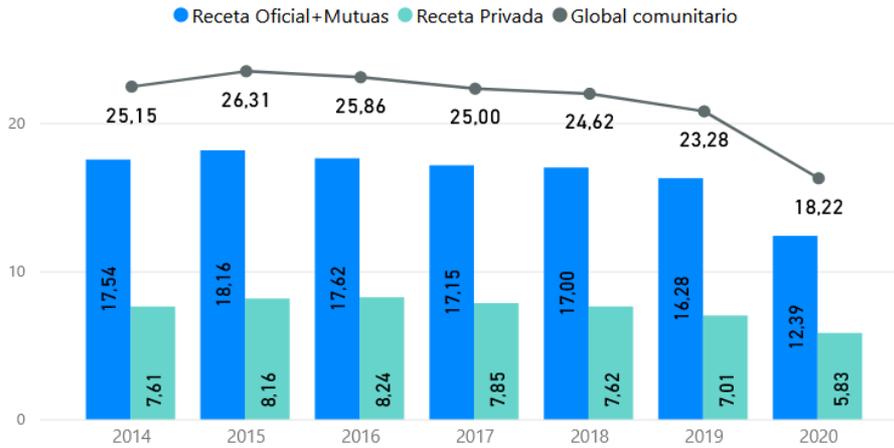


Consumo Antibióticos
en Hospitales



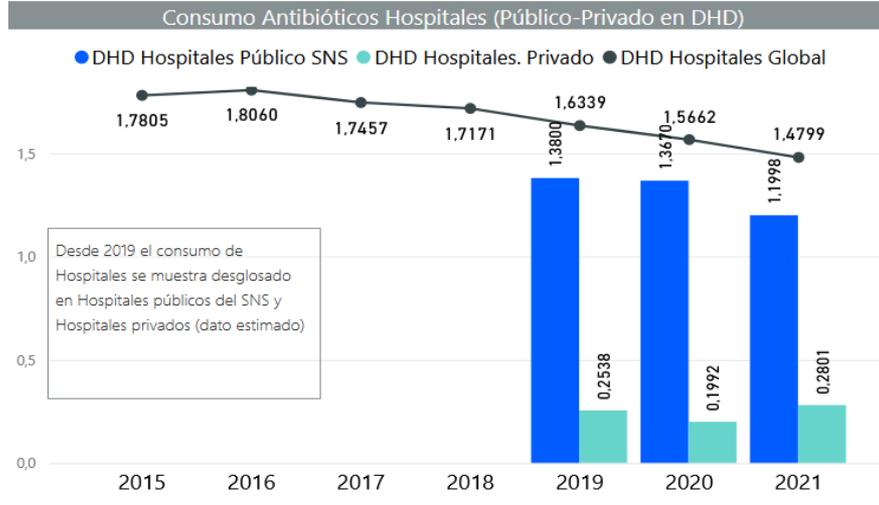
Consumo Antibióticos
Sector Comunitario
por Comunidades
Autónomas

DHD en sector comunitario de J01



Consumo Antibióticos Sector Comunitario por Comunidades Autónomas (2020)





Consumo Antibióticos Sector Hospitalario por Comunidades Autónomas (2021)



¡los más usados!

- De la información anterior sobre consumo ambulatorio y hospitalario se puede deducir que los antibióticos más ampliamente utilizados y que suponen aprox 90% del total, sobre todo extraH:
- **BETA-LACTAMICOS**
 - amoxicilina ± clavulánico
 - cefuroxima
- **FLUORQUINOLONAS**
 - ciprofloxacino y levofloxacino
- **MACRÓLIDOS:** azitromicina y claritromicina
(*TETRACICLINAS: doxiciclina*)

Programa de optimización de uso de antibióticos (PROA)

- Objetivos ámbito hospitalario:
 - **Adecuar diagnóstico-tratamiento** y seguimiento de las resistencias
 - Mejorar el manejo de las bacteriemias
 - Optimizar el manejo de las infecciones en el **paciente crítico**
 - Optimizar el manejo de **infecciones** de especial relevancia en el **ámbito hospitalario** por su difícil manejo
- Objetivos ámbito comunitario:
 - **Adecuar diagnóstico-tratamiento**, muy relevante en procesos infecciosos que no requieren tratamiento antibiótico y de alta prevalencia
 - Adecuar el tratamiento antibiótico en infecciones no graves, potenciando el uso de **antibióticos de espectro reducido**
 - Adecuar la **duración** de los tratamientos, potenciando pautas cortas en aquellos procesos indicados.

Terapéutica antimicrobiana

- Sospecha de infección: ¿vímica? ¿**bacteriana**?...
- Obtener muestras para microbiología.
- Tratamiento empírico: elegir antibiótico más eficaz frente al germen más probable (foco infección, historia clínica) valorando la posibilidad de asociaciones.
- Identificado microbio y susceptibilidad, elegir fármaco:
 - Con espectro más estrecho, menos tóxico, menos costoso.
 - En función del sitio de infección:
 - Vía de administración, dosis y duración del tratamiento.
 - Difícil acceso: tener en cuenta distribución (paso de barreras, liposolubilidad, tamaño de molécula, etc.)
 - Bactericida mejor en inmunodeprimidos (alcoholismo, diabetes, SIDA, malnutrición, etc) e infecciones como endocarditis.

Consideraciones farmacocinéticas fisiológicas

- **Paso de barreras:**

Concentración de antibiótico en el sitio de la infección: SNC (BHE) y próstata, testículos, placenta, humor vitreo.

- *Liposolubilidad*: aumenta el paso de BHE. En meningitis la inflamación aumenta la permeabilidad de la BHE.
- *Peso molecular*: cuanto menor es mejor penetra la BHE
- *Unión a proteínas plasmáticas*: cuanto más fármaco libre mejor penetra la BHE.

- **Edad:**

- Prematuros y neonatos, menor función renal y metabólica. Se normaliza con la edad. Sulfamidas desplazan bilirrubina de unión a p.p. (*kernicterus*).
- Feto y primer infancia: Tetraciclinas depósito en huesos y dientes.
- Ancianos: menor función renal y hepática (↑ toxicidad) y menor secreción ácido-gástrica (↑ absorción algunos antibióticos).

Consideraciones farmacocinéticas fisiológicas

- **Embarazo:** Información teratogénica (clas. FDA)
- **Lactancia.**
 - ↑ concentración en leche que en plasma de bases (eritromicina, metronidazol...)
 - Suspender lactancia si posible toxicidad en lactantes.
 - Insuficiencia renal. En fármacos que se pueden acumular: niveles plasmáticos.
 - Insuficiencia hepática: precaución en fármacos con metabolismo hepático.
 - Alteraciones circulatorias: pueden limitar la llegada del antibiótico.

Cambios farmacocinéticos en enfermos graves

- **Insuficiencia renal:** En fármacos que se pueden acumular conviene monitorizar niveles plasmáticos.
- **Insuficiencia hepática:** precaución en fármacos con metabolismo hepático.
- **Alteraciones circulatorias:** pueden limitar la llegada del antibiótico.

Programa de optimización de uso de antibióticos (PROA)

Medidas prácticas para el uso adecuado de antibióticos (1/2)

- **Preferible la vía oral a la parenteral.** Salvo excepciones (absorción incierta, enf. Grave...).
- **Acortar la pauta** de forma segura:
 - Ttos cortos son más seguros, económicos, menor riesgo de resistencia y menos efectos adversos. Ejemplos: NAC (5 d), agudización EPOC (5 d), Neumonía asoc a ventilación mecánica (8 d), Inf intraabdominales (3-7 d), Inf urinarias complicadas no graves (7 d) e Inf ORL (7 d).
 - La profilaxis antibiótica quirúrgica no debe prolongarse de manera innecesaria.
 - **No se recomienda acortar pauta en** inmunodepresión grave, infecciones muy graves, por bacterias multirresistentes o en infecciones con localizaciones de difícil acceso para los antibióticos.
- **No infradosificar:** concentraciones subinhibitorias favorecen la aparición de resistencias.

Programa de optimización de uso de antibióticos (PROA)

Medidas prácticas para el uso adecuado de antibióticos (2/2)

- **Terapia secuencial:**

- Cambio de vía de administración de un antibiótico de v. parenteral a v. oral
- Evita complicaciones por la vía IV (bacteriemia, flebitis..). Reduce estancia.
- Contraindicada la conversión precoz a tto oral en infecciones graves, difícil acceso de Ab o con bacterias multirresistentes.
- Se puede realizar con el mismo Ab o uno con espectro equivalente.

- **Desescalada** tratamiento antibiótico:

- Tras tto empírico inicial con amplio espectro, ajuste de tto guiado por antibiograma, para optimizar y reducir el espectro antibiótico.
- Se puede aplicar en ausencia de antibiograma si evolución clínica favorable.

- Optimización farmacocinética y farmacodinámica (**PK/PD**)

- Ej.: Aminogucósidos en dosis única diaria mayor efectividad y menor riesgo
- Ej.: β -lactámicos en infusión continua o perfusión extendida (3-4 h).

DECÁLOGO DEL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

1. Usar cuando es necesario
2. Usar el/los antimicrobianos apropiados para el agente(s)
3. Usar el/los antimicrobianos apropiados para el huésped en cuestión
4. Usar la dosis adecuada
5. Usar la vía adecuada
6. Tratar por el tiempo apropiado
7. Usar idealmente el agente de espectro más específico
8. Usar el producto menos tóxico: efectos adversos e interacciones
9. Usar el producto menos inductor/ seleccionador de resistencia
10. Usar el producto de menor costo posible

Combinaciones de antibióticos

- **Preferible:** un antibiótico solo. Menor riesgo de superinfecciones, resistencias y toxicidad.
- **Se asocian** antibióticos en las siguientes situaciones:
 - Para impedir la aparición de *resistencias* a antibióticos. Ej.: TBC
 - Como terapéutica inicial o infección de origen desconocido: pueden *ampliar el espectro*.
 - En infecciones mixtas. Ej.: abscesos intraabdominales.
 - Para *reducir la toxicidad* (↓dosis de cada fármaco). Ejemplo: flucitosina + anfotericina B (nefrotóxica) en micosis sistémicas.
 - Añadir efecto no-antimicrobiano: ej.: antiinflamatorio de macrólidos.
 - Producción de *sinergias*.
- **No se asocian** si se puede producir *antagonismos*.

Asociaciones de antibióticos

- **Sinergias:**

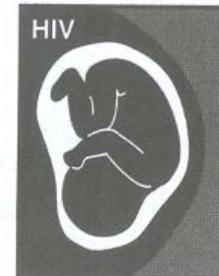
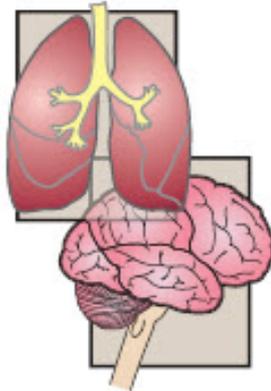
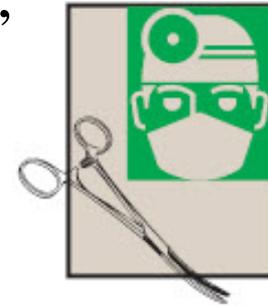
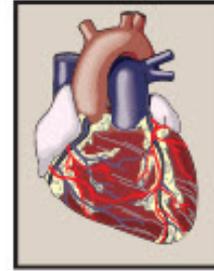
- Bloqueo de pasos sucesivos de una secuencia metabólica. Ej.: trimetoprim + sulfametoxazol.
- Inhibición de la inactivación enzimática. Ej.: inhibidores de β -lactamasas + β -lactámicos, como amoxicilina-clavulánico.
- Intensificación de la captación del antimicrobiano por la bacteria. Ej.: penicilinas + aminoglucósidos.

- **Antagonismos:**

- Asociación bactericidas-bacteriostáticos. Ej.: tetraciclinas + penicilina
- Inducción de la inactivación enzimática . Ej.: inductores de β -lactamasas (imipenem) + β -lactámico hidrolizable (piperacilina).
- Inactivación química: administrar conjuntamente dos fármacos en la misma infusión. Ej.: penicilinas+aminoglucósidos.

Profilaxis con antiinfecciosos

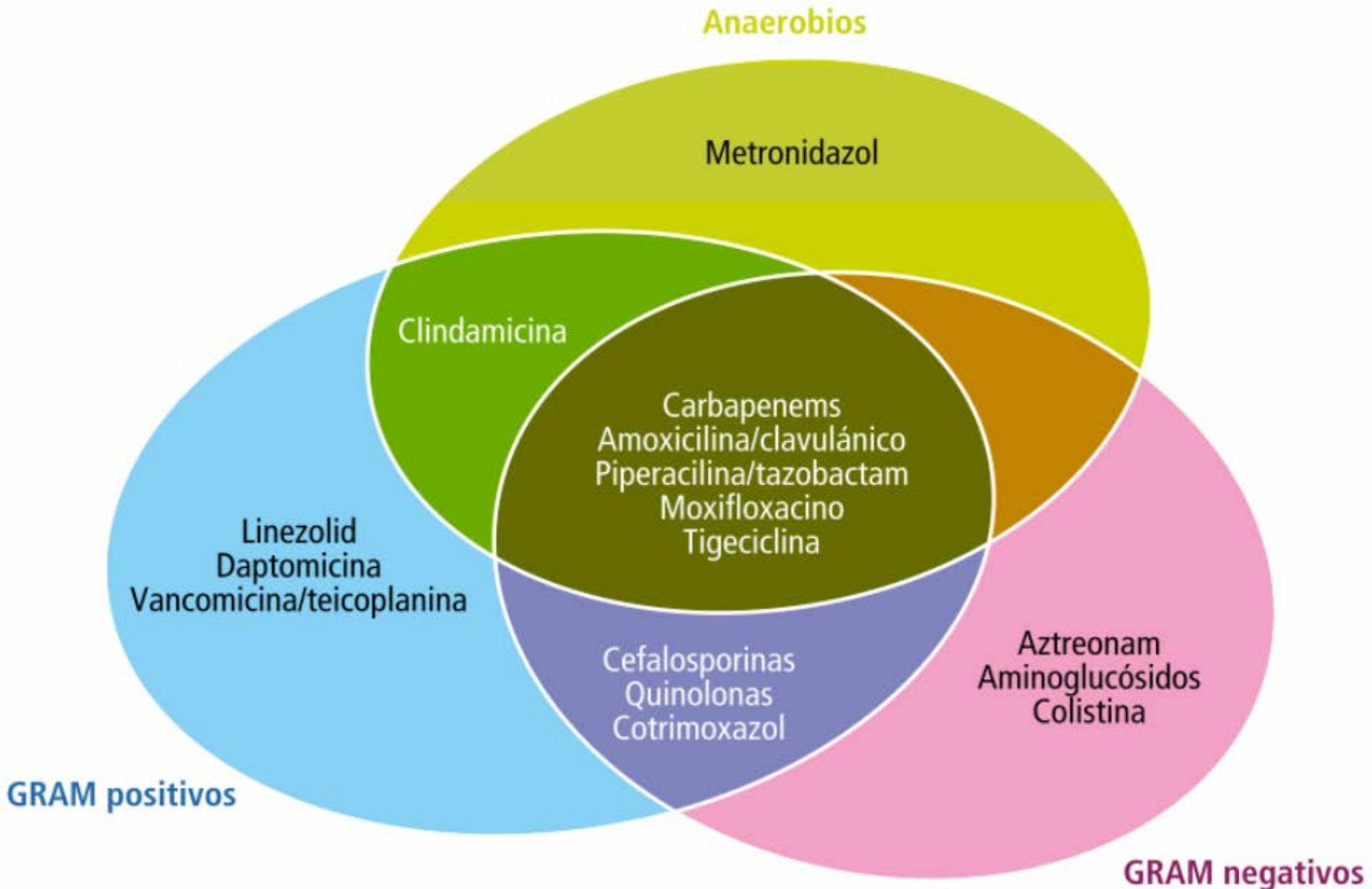
- En las siguientes situaciones:
 - Pacientes inmunodeprimidos.
 - Evitar reagudizaciones en pacientes crónicos.
 - Evitar acceso de gérmenes a zonas estériles, desde zonas con flora saprofita.
 - En intervenciones quirúrgicas.
 - En pacientes de alto riesgo.
 - Evitar recaídas de infecciones graves.
 - Evitar infecciones en personas expuestas.
- El uso exagerado puede conllevar la aparición de resistencias y toxicidad.



Antibacterianos

- **afectan 'pared' (≠membrana) de la célula bacteriana**
 - β-lactámicos: penicilinas / cefalosporinas / monobactámicos (*aztreonam*) / carbapenemes (*imi/mero/ertapenem*)
 - glicopéptidos (*vancomicina, teicoplanina, dalbavancina*) / lipopéptidos (*daptomicina*) / polimixinas (*colistimetato/polimixina B*) / fosfomicina
- **afectan ADN bacteriano**
 - quinolonas/fluoroquinolonas (*cipro/moxi/levo/nor/ofloxacino*) / nitrofurantoina / nitroimidazoles (*metroni/tinidazol*)
- **afectan síntesis proteína bacteriana**
 - aminoglucósidos (*estrepto/genta/tobra/neo/kanamicina/amikacina*) / tetraciclinas (*tetra/doxi/mino/tigeciclina*) / cloranfenicol / macrólidos (*eritro/claritro/azitro/josa/espira/mideca/roxi/telitromicina*) / lincosamidas (*clinda/lincomicina*) / oxazolidinonas (*line/tedizolid*) / estreptograminas (*quinu/dalfopristin*) / ácido fusídico
- **afectan metabolismo bacteriano**
 - sulfamidas (*sulfadiazine, sulfametoxazol*) / trimetoprim (+sulfametoxazol = cotrimoxazol)

Cobertura antibiótica de Gr+, Gr- y anaerobios



Clasificando antibióticos...

- OMS: WHO EML para uso óptimo...
EML: Essential Medicines List (2017 20th Adult & 6th children's list)
- be **AWaRe**
Lancet January 2018; 18:18-20 (Sharland et al on behalf of the 21st WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines)
- **Access/Watch/Reserve** groups of antibiotics
- ACCESS: antibióticos 1^a & 2^a opción en tto empírico de la mayoría de infecciones comunes
- WATCH: antibióticos con alto potencial de resistencia cuyo uso como 1^a & 2^a opción debe ser limitado a un pequeño n^o de procesos y pacientes; y
- RESERVE: antibióticos a usar como última opción de tto ('last resort')

Access

Amoxicillin

Amoxicillin and clavulanic acid

Ampicillin

Benzathine benzylpenicillin

Benzylpenicillin

Cefalexin or cefazolin *1^a gen*

Chloramphenicol

Clindamycin

Cloxacillin

Doxycycline

Gentamicin or amikacin

Metronidazole

Nitrofurantoin

Phenoxymethylpenicillin

Procaine benzylpenicillin

Spectinomycin *no CIMA/AEMPS*

Sulfamethoxazole and trimethoprim

Core access antibiotics

Azithromycin

Cefixime *3^a gen O*

Cefotaxime *3^a gen P*

Ceftriaxone *3^a gen P*

Ciprofloxacin

Clarithromycin

Piperacillin and tazobactam

Meropenem

Vancomycin

* Antibiotics that are
also in the Watch group

Watch

Anti-pseudomonal penicillins with beta-lactamase inhibitor
(eg, piperacillin and tazobactam)

Carbapenems or penems (eg, faropenem, imipenem and cilastatin,
meropenem)

Cephalosporins, third generation (with or without beta-lactamase inhibitor;
eg, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone)

Glycopeptides (eg, teicoplanin, vancomycin)

Macrolides (eg, azithromycin, clarithromycin, erythromycin)

Quinolones and fluoroquinolones (eg, ciprofloxacin, levofloxacin,
moxifloxacin, norfloxacin)

Reserve

Aztreonam

Cephalosporins, fourth generation (eg, cefepime)

Cephalosporins, fifth generation (eg, ceftaroline)

Daptomycin

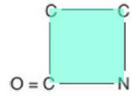
Fosfomycin (intravenous)

Oxazolidinones (eg, linezolid)

Polymyxins (eg, colistin, polymyxin B)

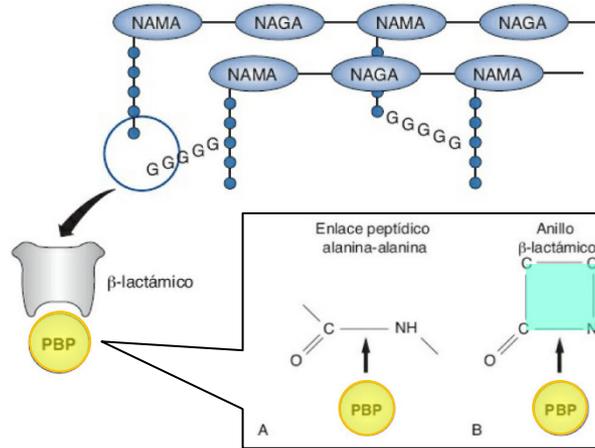
Tigecycline

Antibióticos β -lactámicos



Penicilinas	Cefalosporinas	Carbapenemes	Monobactámicos

Las PBP reconocen y catalizan enlaces entre dos subunidades de peptidogano



MEC. DE ACCIÓN:
El anillo β -lactámico simula el enlace peptídico. La PBP intenta catalizar el anillo β -lactámico, lo cual provoca su inactivación.

Inhibición de síntesis de pared bacteriana

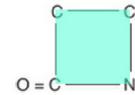
LISIS OSMÓTICA DE LA BACTERIA

BACTERICIDAS en fase de crecimiento activo.
Antagonismo con bacteriostáticos

HIDROSOLUBLES. ACCIÓN BACTERICIDA DEPENDIENTE DEL TIEMPO $T > MIC$

Inhibidores de β -lactamasas (sin acción bactericida propia)

Antibióticos β -lactámicos



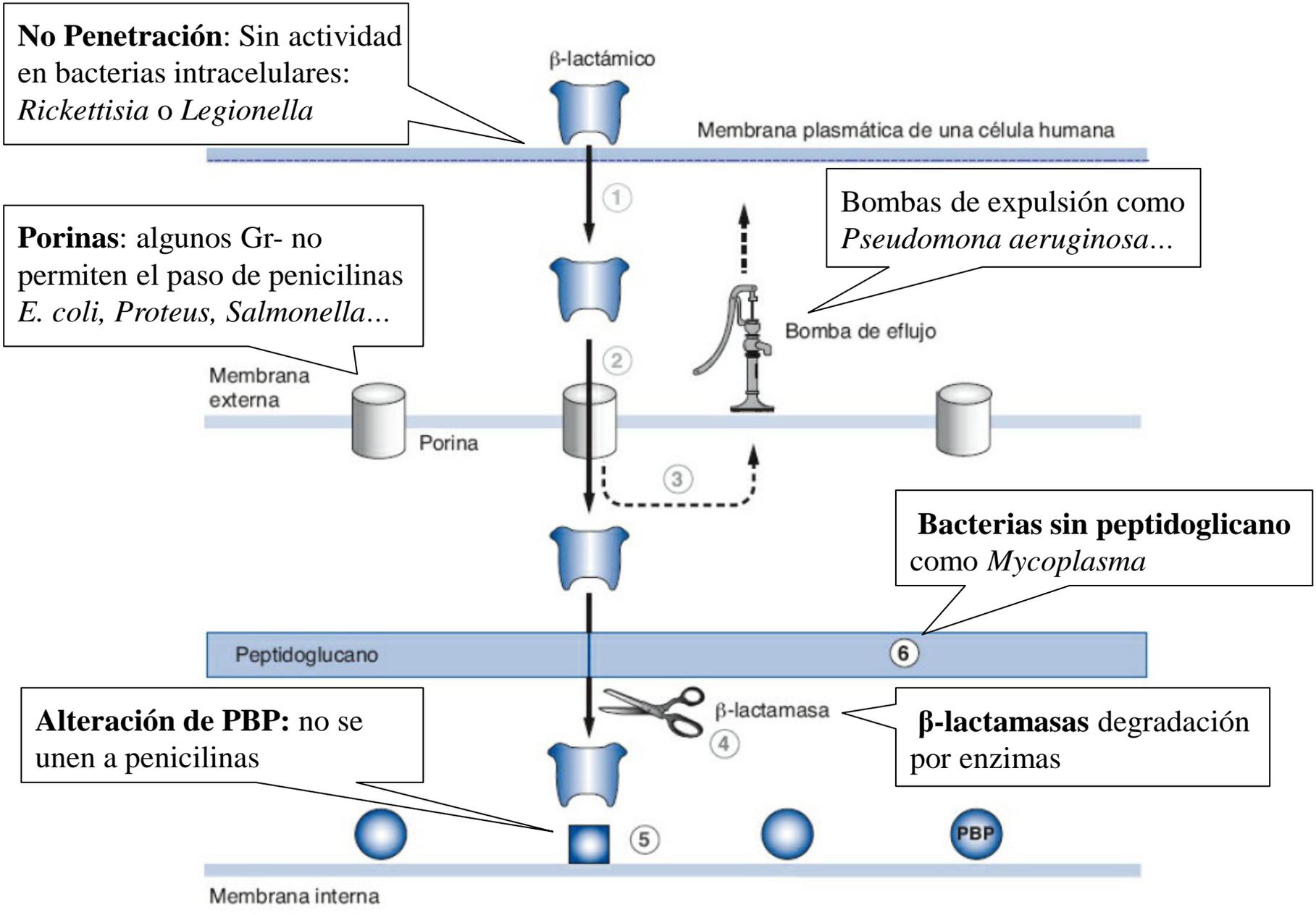
Penicilinas	Cefalosporinas	Carbapenems	Monobactámicos

TODOS LOS β -LACTÁMICOS:

- Pueden causar REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD desde erupciones cutáneas leves, hasta fiebre medicamentosa, nefritis intersticial aguda y anafilaxia.
- Existe SENSIBILIDAD CRUZADA (posiblemente por similitudes entre las cadenas laterales).
- Todos producen CONVULSIONES en concentraciones altas. Ajustar dosis en casos de insuficiencia renal.
- Todos CARECEN DE ACTIVIDAD frente a *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Casi todos carecen de actividad frente a MRSA (*Methicilin Resistant Staphylococcus Aureus*), a excepción de ceftarolina.

Antibióticos β -lactámicos

Mecanismos de resistencia bacteriana



Penicilinas

Penicilinas naturales

Penicilinas
antiestafilocócicas

Aminopenicilinas

Penicilinas
antipseudomonas

Combinaciones con inhibidores de β -lactamasas

Mejor actividad
frente a estafilococos

Mejor actividad
frente a Gram -

Penicilinas naturales

- **Penicilina G sódica** (IV o IM) 4-6 veces/día (vida media corta).
- Formulaciones de acción prolongada (sólo IM):
 - **Penicilina G-procaína** (diaria) y **Penicilina G-benzatina** (semanal).
- **Penicilina V** (fenoximetilpenicilina): vía oral. Poco utilizada.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA:

Buena: **Sífilis** (*Trep. pallidum*), **Estreptococos** (*S. pyogenes* y algunos *S. pneumoniae*) y **tétanos** (*Clostridium spp.*, excepto *Cl. difficile*).

Moderada: Enterococos. Sensibilidad variable *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

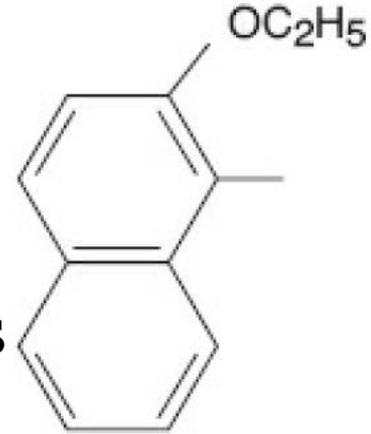
Pobre: Casi todo lo demás. No son sensibles bacilos Gr-.

Son de elección en sífilis y faringitis o endocarditis por estreptococos.

No son una buena elección como terapéutica empírica.

Penicilinas antiestafilocócicas

- Cloxacilina, nafcilina, oxacilina.
- Las cadenas laterales voluminosas evitan la unión de β -lactamasas estafilocócicas, pero también la capacidad de penetrar en bacterias (menor actividad frente a estreptococos y enterococos).



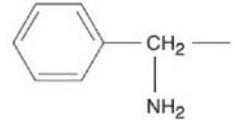
ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA:

Buena: MSSA (*Methicilin Sensible Staphylococcus Aureus*)
y algunos MSSE (*Methicilin Sensible Staphylococcus Epidermidis*).

Deficiente o nula: MRSA, bacilos Gr-, Enterococos, anaerobios.

Aminopenicilinas

- Espectro extendido (Gr+ y Gr-). Mejor penetración a través de porinas por grupo amino.
 - **Ampicilina:**
 - Administración oral (pobre biodisponibilidad) e IV (preferible)
 - Elección: *Listeria monocitogenes* y *Enteroc. faecalis*. (*E. Faecium resistente*).
 - **Amoxicilina:**
 - Buena absorción oral y buena tolerancia.
 - Con inhibidores de β -lactamasas recuperan actividad frente a bacterias resistentes por β -lactamasas.
 - **Ampicilina + sulbactam**
 - **Amoxicilina + ácido clavulánico**. No indicado en faringitis estreptococica (*S. pyogenes* no produce β -lactamasas).
- Indicado como **tratamiento empírico extrahospitalario** de amplio espectro (Gr+, Gr- y anaerobios), en infecciones respiratorias y también urinarias (si hay resistencias a otros antibióticos).



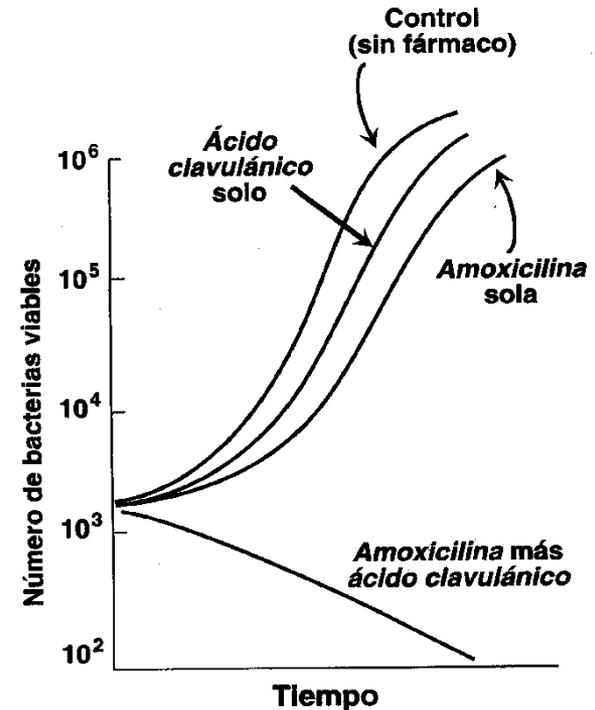
Penicilinas antipseudomonas

- Espectro amplio igual que penicilinas pero con actividad frente a pseudomonas.
- Susceptibles a β -lactamasas, se usan siempre asociados a inhibidores de β -lactamasas:
 - **Ticarcilina + Clavulánico:** IV, no en embarazadas.
 - **Piperacilina + tazobactam:** IV.

Indicada como tratamiento empírico hospitalario en neumonías nosocomiales, infecciones intra-abdominales, en diabéticos y úlceras.

Inhibidores de las β -lactamasas

- **Ácido clavulánico, Sulbactam, Tazobactam.**
- Carecen de actividad antibacteriana propia, pero recuperan la sensibilidad perdida penicilinas asociadas (No potencian la actividad, ni amplían el espectro antibacteriano).
- No inactivan BLEE y AmpC (*Enterobacter, serratia, citrobacter, providencia, morganela*). Los carbapenémicos y cefalosporinas + inhibidores de β -lactamasas pueden ser útiles)

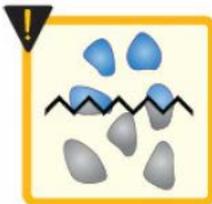
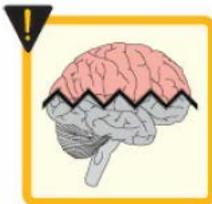
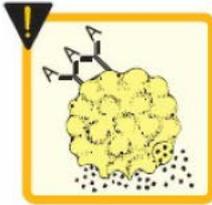


Penicilinas: Farmacocinética

- **Absorción:**
 - Vía parenteral (IV preferible a IM).
 - Absorción oral: amoxicilina, ampicilina (↓biodisp.), cloxacilina.
- **Distribución:**
 - Amplia (pleura, pericardio y líquido sinovial).
 - No penetran en ojo, próstata y SNC (escaso paso a través de BHE, salvo en meningitis).
 - Pasan la barrera placentaria, pero no son tóxicos excepto ticarcilina.
 - Pasan a la leche materna.
- **Eliminación renal:**
 - Ajustar dosis en casos de insuficiencia renal.

Penicilinas: Reacciones adversas

- Hipersensibilidad:
 - Desde erupciones cutáneas, angioedema, hasta shock anafiláctico.
 - Posible alergia cruzada entre penicilinas y cefalosporinas (~10%).
 - Es posible la desensibilización en casos necesarios (ej.: neurosífilis)
 - Descartar falsas alérgicas (Serv. Alergia).
- Amoxicilina y ampicilina pueden originar exantemas (no alérgicos) prescrito en infec. Virales (falsa alergia).
- Alteraciones gastrointestinales por alteración flora bacteriana:
 - Diarreas por sobreinfección (incluido *clostridium difficile*).
 - Interacciones farmacológicas con anticoagulantes (↓ vit. K), digoxina (*Eubac. lentum*), anticonceptivos (↓ circ. enterohepática).
- Nefritis intersticial por hipersensibilidad.
- Hepatotoxicidad (↑ reversible de transaminasas).
- Alteraciones hematológicas: neutropenia, anemia hemolítica.
- Neurotoxicidad: Encefalopatía con mioclonias y convulsiones cuando se alcanzan concentraciones altas.

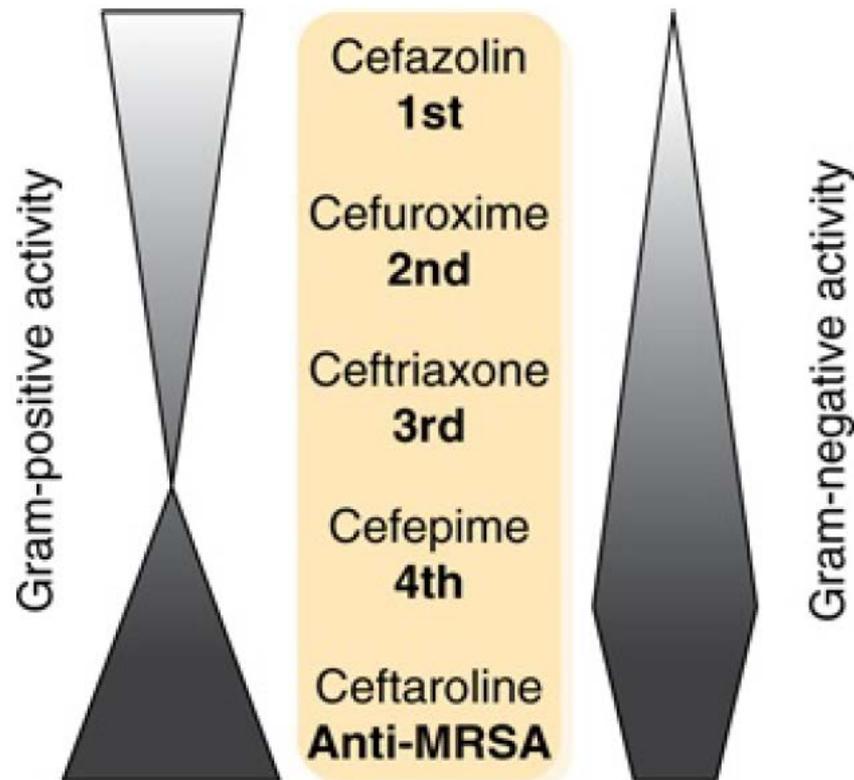


Penicilinas: espectro antibacteriano

	pen G	cloxacilina	ampi amoxi	piperacilina
Gram +				
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	++	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	++	+	++	++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++	-	++	++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	-	++	++
Gram -				
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-	++
<i>Enterobacter spp.</i>	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	+	+
<i>Klebsiella spp.</i>	-	-	-	++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	-	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	++
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	++

β -lactámicos: Cefalosporinas

- Generaciones correlación con espectro antibact. (alguna excepción).
- Aumento progresivo actividad en Gr- aerobias.
- En Gr+ variable (5^a gen. más potentes, SARM y enterococos).
- Resistencia a β -lactamasas mayor que penicilinas.



Cefalosporinas de primera generación

- Oral: Cefadroxilo y **Cefalexina**
- Parenteral: **Cefazolina**
- Activas frente a cocos Gr+; Algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*
- No activas: enterococos, anaerobios, MRSA y pseudomonas
- Uso en profilaxis quirúrgica, y en infecciones de la piel por estafilococos MSSA y estreptococos.

Cefalosporinas de segunda generación

- Oral: Cefaclor y **Cefuroxima**
- Parenteral: **Cefuroxima, Cefoxitina y Cefotetán**
- Gr+ como 1^a gen. Más activas contra Gr- *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *Haemophilus infl.*
- Activ. moderada de cefoxitina y cefotetán en Gr- anaerobios.
- No activas contra pseudomonas
- Indicadas en sinusitis, otitis e infecciones respiratorias bajas.

Cefalosporinas de tercera generación

- Oral: **cefixima**
- Parenteral: **cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima**
- Menos activos en GR+ que 1ª gen. Muy activos contra enterobacilos Gr-, *H. Influenzae* & *N. gonorrhoeae*. Ceftazidima algo activa contra *Pseudomonas aeruginosa*.
- Susceptibles a β -lactamasas AmpC (enterococos).
- Cefotaxima y ceftriaxona indicadas en meningitis , infecciones gonocócicas, salmonelosis e infec. respiratorias bajas.
- Tto. empírico en sepsis en inmunodeficientes.

Cefalosporinas de cuarta generación

- Parenteral: **cefepima**
- Mayor actividad contra *P. aeruginosa*. Más activo frente a Gr+ que 3^a generación.
- Mayor resistencia a β -lactamasas

Cefalosporinas de quinta generación

- Parenteral: **ceftarolina, ceftobiprol**
- Activos frente a SARM y SERM. Ceftobiprol activo contra *P. aeruginosa*.
- Tto. infec. piel, NAC y endocarditis

Cefalosporinas+inhib. β -lactamasas

- Amplían el espectro frente a bacterias resistentes.
- Inhiben β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), β -lactamasas AmpC y carbapanemasas de *K. pneumoniae* (KPC)

Ceftazidima-avibactam

- Infecciones hospitalarias: intraabdominal e ITU por Gr- sin otras opciones terapéuticas.

Ceftolozano-tazobactam

- Actividad reforzada contra *P. aeruginosa*.
- Infecciones intraabdominales e ITU por Gr-

Cefalosporinas: Reacciones adversas

- Reacciones de hipersensibilidad (cruzadas con penicilinas).
- Nefrotoxicidad (cefaloridina)
- Dolor via i.m. y tromboflebitis por vía i.v.
- Intolerancia al alcohol (cefminox, cefamandol y cefoperazona)
- Hemorragias por hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones plaquetarias (cefoperazona y cefamandol).
- Neurotoxicidad (cefepima).
- Sobreinfecciones (diarrea & *C. difficile*).

β -lactámicos: Carbapenems

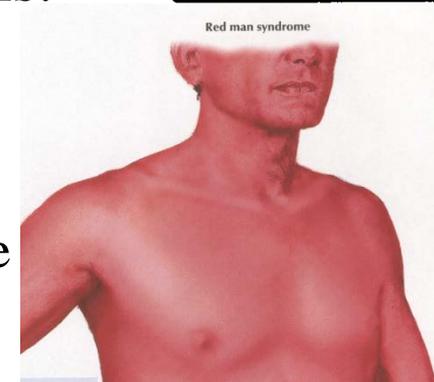
- Acceden a través de porinas especiales de Gr- por **tamaño pequeño y carga eléctrica**. Mayor resistencia a β -lactamasas y afinidad por amplia gama de PBP.
- **Imipenem, meropenem, doripenem:** muy amplio espectro
ertapenem: amplio espectro, menor activ. Gr+ aerobios, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterococcus spp.*
- Meropenem y ertapenem susceptibles a metalobetalactamasas.
- IV / imipenem + **cilastina** (inhibe degradación en riñón por dihidropeptidasas)
- Indicaciones: infección grave de etiología múltiple o desconocida incluyendo septicemia / USO HOSPITALARIO. ANTIBIÓTICOS DE RESERVA.
- **RAM:** neurotoxicidad (convulsiones), más común con imipenem sobre todo en meningitis (alt. BHE). Vigilar función renal.
- Nuevos: meropenem+vaborbactam, imipenem+relebactam.

β -lactámicos: Monobactámicos

- **Aztreonam**
- Escasa alergia-cruzada con penicilinas
- Activo: **bacterias Gr-** incluyendo *P. aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*
- No es activo contra Gr+ o anaerobios.
- Resistente a mayoría de β -lactamasas (**único beta-lactámico Rte a metalobetalactamasas***)
- IM o IV
- Indicaciones: Igual que aminoglucósidos pero sin otonefrotoxicidad

Glucopéptidos: Vancomicina

- **Acción:** bactericida por inhibir la síntesis de péptido-glicano (similar a β -lactámicos pero más lenta).
- **Espectro:** Grampositivas, elección en SARM. Baja incidencia de resistencia.
- **Farmacocinética:** Hidrosoluble. vía IV. No se absorbe vía oral. Distribución amplia. Pasa BHE en meningitis. Eliminación por orina. Ajustar dosis en IR.
- **RAM:**
 - Fiebre, exantemas y flebitis local.
 - Sind. del hombre rojo por liberación de histamina. Se puede prevenir con infusión IV lenta. Tto antihistamínicos.
 - Ototoxicidad (a veces irreversible) y Nefrotoxicidad (reversible). Evitar asociación con aminoglucósidos.
- Interacciona en solución con cloranfenicol, corticoides, meticilina y heparina.
- **Indicaciones:** IV en infec. por *s. aureus* y VO en colitis por *Clostridium difficile* (no se absorbe).
- **TEICOPLANINA:** vía IM o IV. Menor nefrotoxicidad.

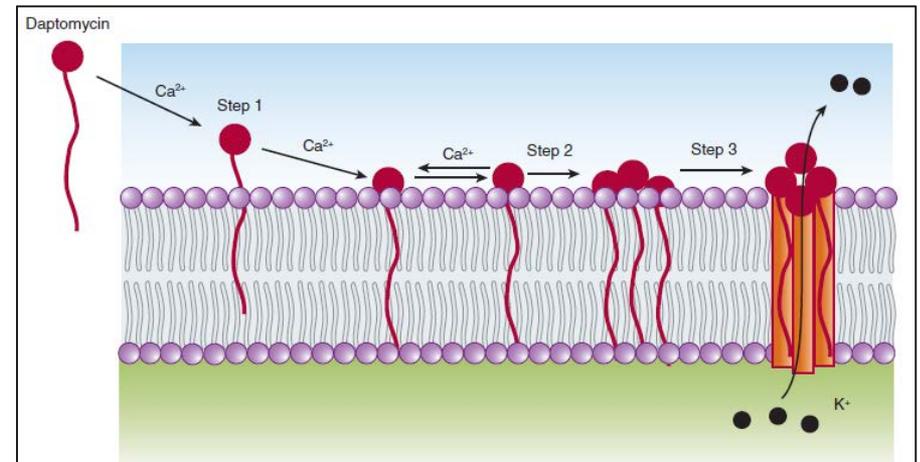


Lipoglucopeptidos: Telavancina, Dalbavancina, Oritavancina.

- Derivados semisintéticos de la Vancomicina
- Dos mecanismos de acción:
 - Como vancomicina, inhibe la síntesis de la pared celular
 - Altera el potencial de membrana de la célula bacteriana y aumenta la permeabilidad de la membrana.
- $t^{1/2} = 8$ h. Administración i.v.
- Posiblemente teratógeno.
- Tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Lipopépticos: Daptomicina

- Espectro similar a la vancomicina. Activa frente a enterococos y SARM, mayor actividad que vancomicina.
- Se une a la membrana a través de su cola lipídica, mediada por Ca^{2+} , formando complejos con rápida pérdida de potasio y muerte celular.



- IV / vida-media 8 h
- Se elimina por vía renal.
- Puede causar miopatía (\uparrow CPK).
- Indicada en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en adultos. Endocarditis por SARM. Sepsis.
- No debe utilizarse en neumonía, porque el surfactante pulmonar antagoniza la daptomicina.

Polimixinas

- Las más utilizadas Polimixina E (**colistina**) y Polimixina B (tópica).
- **Mec. de acción:** bactericida, desestructurando la membrana (lisis).
- **Espectro:** gramnegativos, *Pseudomonas* y algún *Proteus*.
- No **absorción** oral (útil en infec. GI). Admin. IV, intratecal o tópica. No atraviesan barreras.
- **Biotransformación** en un 50%. Eliminación por orina en forma activa. Vida media 4-8 h.
- **RAM:** alteran la permeabilidad de la membrana de céls. eucariotas.
 - Nefrotoxicidad reversible
 - Neurotoxicidad (vértigos, parestesias, etc) y bloqueo neuromuscular.
 - Irritación local y por vía oral superinfección por grampositivos y hongos.
- **Indicaciones:** Infec. por *Pseudomonas* (meningitis, bacteriemias). Inhalación en exacerbaciones de fibrosis quística. Activa frente a bacterias multirresistentes: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, y *K. pneumoniae*, y productoras de carbapenemasas.

Fosfomicina

- **Mec. de acción:** Bactericida en fase de crecimiento. Inhibe la síntesis de la pared bacteriana.
- **Espectro:** amplio, especialmente Gr+. También Gr- y anaerobios. En monoterapia, aparecen fácilmente resistencias por alteración del transporte de membrana.
- Presenta **sinergismo** con β -lactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos y tetraciclinas.
- **Absorción** oral incompleta.
- Buena **distribución** por el organismo, excepto SNC.
- **Eliminación** por orina, donde se concentra 100 veces.
- **Indicaciones:** ITU. Infec. piel, respiratorias, meningitis y sepsis en asociación con daptomicina o imipenem.

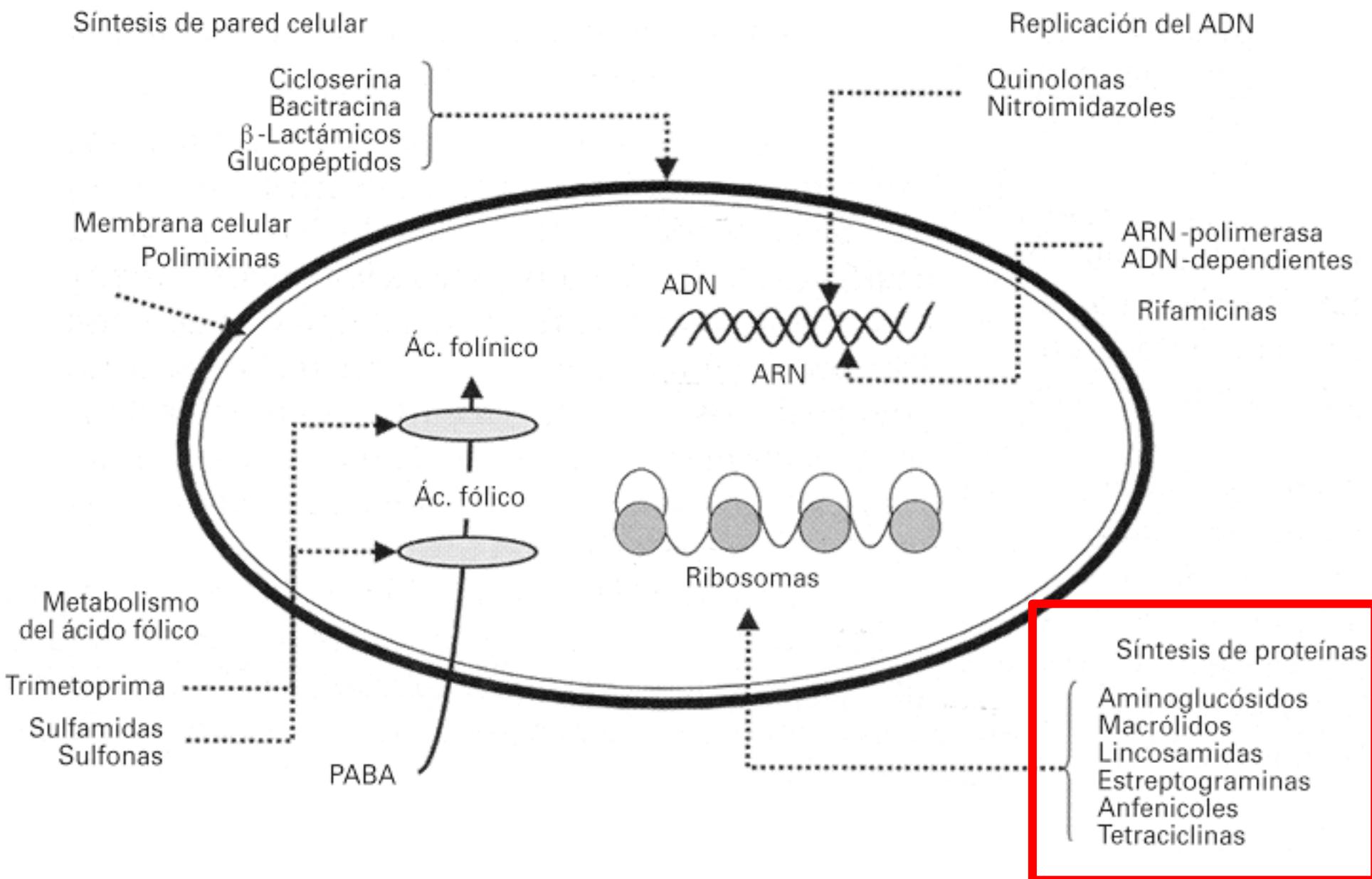
Antibióticos polipeptídicos

Bacitracina

- **Mec. de acción:** Bactericida. Inhibe la síntesis de la pared bacteriana.
- **Espectro:** grampositivos y algunos gramnegativos.
- **Absorción** escasa por vía oral.
- **Indicaciones:** infec. locales (vía tópica u oral en infec. GI).

Tirotricina

- **Mec. de acción:** Bactericida. Agente ionóforo.
- Antibiótico de uso exclusivamente local sobre piel y mucosas.
- Activo frente a grampositivos y algunos gramnegativos.



Síntesis de proteínas

- Aminoglucósidos
- Macrólidos
- Lincosamidas
- Estreptograminas
- Anfénicoles
- Tetraciclinas

Aminoglucósidos

Amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, neomicina.

- Bactericidas. Inhiben/alteran síntesis proteica.
- Espectro: Gr- aerobios. Alguna Gr+. No activo en anaerobios.
- **PK:** Hidrosolubles. vía IV. No absorción oral, uso tópico. No pasan BHE, ni próstata. Se concentran en riñón y oído interno. Se eliminan por orina. Ajustar dosis en IR. Monitorizar NP para dosificación.
- **RAM:** Oto y nefrotoxicidad (se potencia por diuréticos de asa y vancomicina). Bloqueo neuromuscular.
- Indicaciones:
 - Gentamicina: Septicemia por G- aerobios. Tto endocarditis por enterococos, estreptococos y estafilococos. Sinergia con β -lactámicos y vancomicina.
 - Tobramicina: Infec. respiratoria en bronquiectasias y fibrosis quística (más activo frente a *Pseudomonas*).
 - Paromomicina y neomicina: oral en infec. Intestinal.
 - Amikacina: en casos de resistencia a otros AGs (menor susceptible a enzimas)

Espectinomicina

- **Mec. de acción:** Bacteriostático. Inhibe síntesis proteica uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma.
- **Espectro:** Grampositivos y gramnegativos. Útil frente a *Neisseria gonorrhoeae*.
- **Absorción** nula por vía oral. Administración i.m.
- **Distribución** mala.
- **Eliminación** por orina inalterada, donde se concentra 8-10 veces.
- **RAM:** dolor en sitio de inyección. Prurito, escalofríos y náuseas.
- **Indicaciones:** infección gonocócica resistente en pacientes alérgicos a penicilina

Macrólidos

Eritromicina, claritromicina, azitromicina, fidaxomicina

- Bacteriostáticos (bactericidas según germen, concentración...). Acción tiempo-dependiente. Importante efecto posantibiótico.
- Inhiben síntesis proteica en ribosoma (fracción 50S).
- Resistencia por bomba de eflujo, hidrólisis bacteriana, modificación del sitio de unión (**Resistencia cruzada** entre macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B).

Farmacocinética:

- Eritromicina inestable ácido (cubierta entérica o estolato). Claritromicina y azitromicina buena absorción oral.
- Muy liposolubles. Altas concentraciones en tejidos, próstata, amígdalas, pulmón, riñón y en macrófagos alveolares. No en SNC.
- Metabolización hepática, primer paso importante si insuf. hepática. Inh. P-450: ↑ cumarinas, carbamazepina, tacrólimus, ciclosporina...
- Eliminación: eritromicina por bilis y fecal, claritromicina por orina.

Macrólidos: Uso clínico

- **Eritromicina:** Amplio espectro (Gr+, anaerobios y algunos bacilos Gr-). Espectro similar a penicilinas se usan como alternativa en alérgicos. Utilizado en neumonías atípicas (*Mycoplasma* y *Legionella*). Infección por *Chlamydia trachomatis*. Gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*. Profilaxis y tto de ‘tos ferina’ (*B. pertussis*) y difteria (tb. portadores). Infección por *Mycobacterium avium* en SIDA. Eritrasma (*Corynebacterium minutissimum*)
- **Azitromicina:** menor actividad que eritromicina contra bacterias Gr+. Más activa contra *H. influenzae*
- **Claritromicina:** Mayor actividad que eritromicina. Erradicación *H. pylori*
- **Telitromicina** activa contra *S. pneumoniae* penicillin- y eritromicina-resistente.
- Toxoplasmosis: espiramicina, azitromicina, claritromicina
- **Las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) suelen ser resistentes**

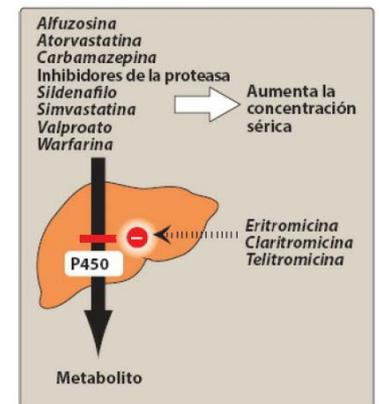
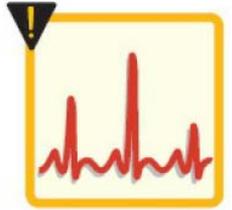
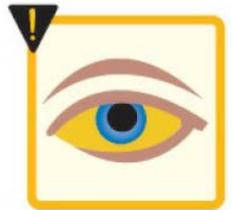
Administración oral:

- 3-4 v/d: eritromicina, josamicina, espiramicina.
- 2 v/d: claritromicina, telitromicina, roxitromicina.
- 1 v/d: azitromicina.
- 2 v/d: **fidaxomicina**, no se absorbe, tto de colitis pseudomembranosa (*Cl. difficile*).

Macrólidos: efectos adversos

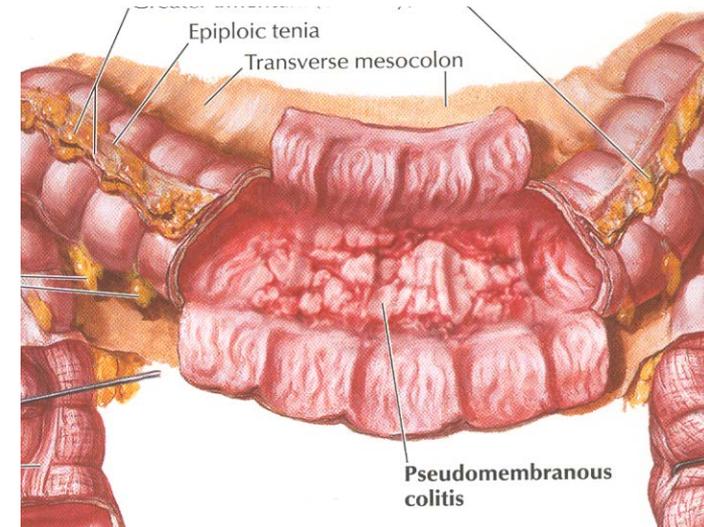
- En general, poco tóxicos.
- Epigastralgia con eritromicina, menos frecuente con los nuevos macrólidos.
- Por vía i.v. produce tromboflebitis.
- El estolato de eritromicina puede producir:
 - en niños: estenosis hipertrófica del piloro
 - Ictericia colostática (ttos largos, desaparece tras suspensión)
- Puede aparecer prolongación del QT (riesgo de taquicardia ventricular polimorfa).
- Ototoxicidad (eritromicina y azitromicina).
- Interacciones: Potencian los efectos de fármacos metabolizados por cit. P-450).

AEMPS & EMA: restricción uso **telitromicina** por empeoramiento **miastenia gravis** (riesgo vital) y otros adv: pérdida transitoria de consciencia, trastorno transitorio visión, y disfunción hepática grave.

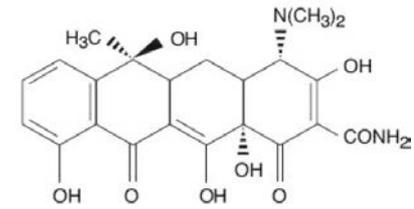


Lincosamidas: clindamicina

- **Mec. de acción:** inhibición de síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50S ribosomal (mismo sitio que macrólidos y cloranfenicol).
- **Espectro:** anaerobios Gr+ y Gr-. Infec. por *bacteroides fragilis*. Ineficaz frente a Gr- aerobios.
- **Absorción:** oral. Buena difusión, pasa a placenta pero no a SNC.
- **Biotransformación** hepática en metabolitos activos (ajustar dosis en casos de insuficiencia hepática). Eliminación por orina (10%).
- **RAM:**
 - Diarrea (colitis pseudomembranosa 20% tto prolongados) tto: *vancomicina o metronidazol + colestipol o colestiramina para adsorber la enterotoxina*
 - Náuseas, vómitos y dolor abdominal.
 - Alteraciones de la función hepática.
 - Reacciones alérgicas.

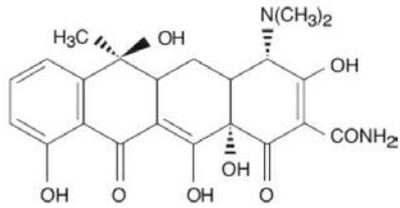


Tetraciclinas



Tetraciclina, minociclina, doxiciclina.

- Antibióticos bacteriostáticos. Inhiben sínt. proteínas (ribosoma 30S).
- Amplio espectro, muestra cierta actividad frente a algunos Gr+, Gr-, anaerobios y espiroquetas. Su mayor valor es su actividad frente **ricketsias, clamidias, micoplasmas y amebas.**
- Se utiliza en brucelosis, cólera, rickettiosis, fiebre Q, tularemia, enf. de Lyme, granuloma inguinal y ETS por clamidias. También se usa en acné, paludismo (profilaxis y tto), sífilis, yersiniosis, gastritis y úlcera péptica (*H. Pylori*).
- Aparición frecuente de resistencias, principalmente por bombas de eflujo y presencia de proteínas que impiden su unión al ribosoma.

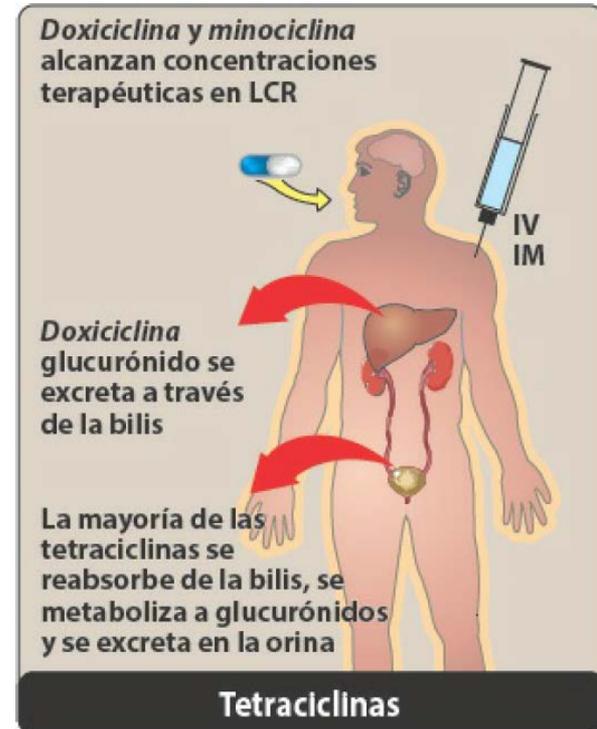
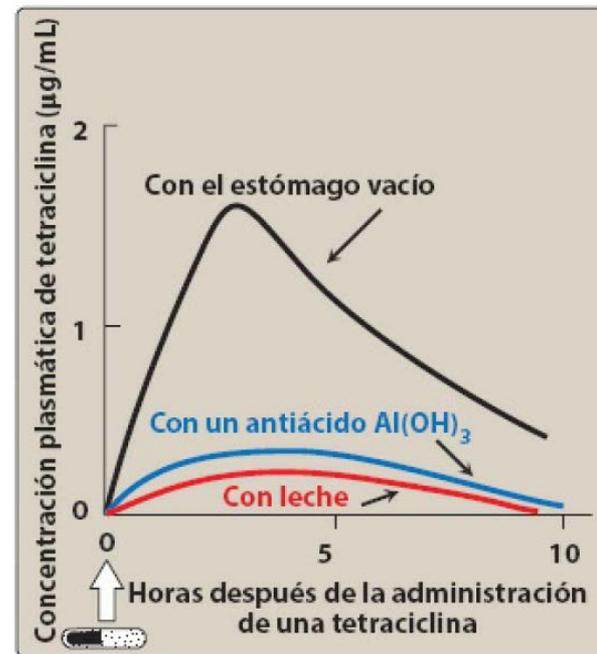


Tetraciclina

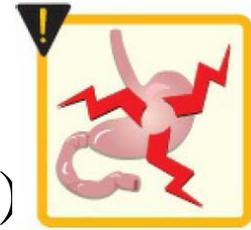
Farmacocinética

Tetraciclina (hidrosoluble), minociclina y doxiciclina (liposolubles)

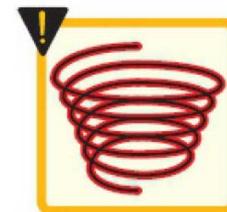
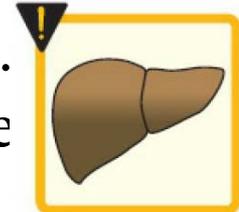
- Biodisponibilidad: disminuye en presencia de cationes metálicos (formación de quelatos), sobre todo tetraciclina
- Tetraciclina: retención en hueso y dientes.
- Atraviesan BHE, B. placentaria y pasan a leche materna.
- Se concentran en hígado y bilis, sufren recirculación enterohepática.
- Minociclina activa frente a meningococo en lágrimas y saliva.
- Eliminación por biotransformación hepática y por orina (contraindicadas en IR).



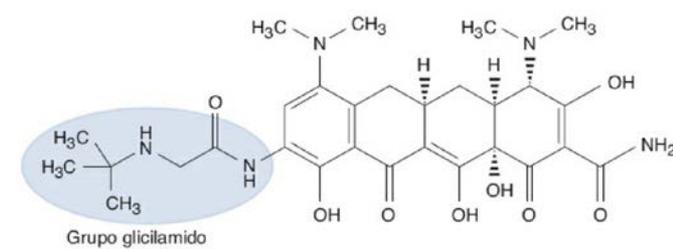
Tetraciclinas: *Reacciones adversas*



- **Por irritación:** vía oral (náuseas, vómitos, pirosis, epigrastralgia). i.v. (tromboflebitis); i.m. (dolor local)
- **Por sobreinfección:** En la luz intestinal (*Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococos*, etc.)
- **Alteraciones dentarias:** por depósito; hipoplasia del esmalte y coloración parda. Durante embarazo en fetos y niños hasta 5 años.
- **Alteración temporal del crecimiento óseo:** por depósito.
- **Tox. Hepática:** Infiltración grasa del hígado. Aumenta e riesgo en embarazadas, pacientes con I.R. y con tetraciclinas liposolubles.
- **Tox. Renal:** Balance nitrogenado negativo, agrava I.R. previa.
- **Fototoxicidad.**
- **Vértigos y acúfenos** (minociclina).
- **Contraindicadas durante el embarazo y en niños menores de 8 años.**



Glicilciclinas: Tigeciclina



- El **grupo glicilamido** evita las resistencias a las tetraciclinas: ser reconocida por bombas de eflujo y proteínas protectoras de ribosomas.
- Distribución amplia por los tejidos. Se elimina vía hepática. Baja concentración en orina. Su baja concentración en sangre ($\uparrow Vd$) y en orina desaconseja su uso en sepsis e ITU.
- Uso de RESERVA. Espectro antibacteriano amplio. Activa contra Gr+ incluso resistentes a meticilina y vancomicina. Activa contra Gr- multirresistentes, pero no *Pseudomonas*. Muy buena actividad en atípicas (\sim tetraciclinas). Buena actividad frente anaerobias (pero inferior a carbapenemes y piperacilina-tazobactam).
- Indicada en infecciones intraabdominales y de partes blandas. Comparte indicaciones con tetraciclinas.
- FDA recomienda su uso cuando tto alternativos no son adecuados.

cloranfenicol

- Inhibe síntesis de proteínas (50S). Bacteriostático.
- **Amplio espectro**, activo contra muchos cocos Gr+ (aerobios y anaerobios) y bacterias Gr-. Múltiples resistencias.
- PK: Muy liposolubles. Oral y parenteral. Difunde bien por todos los tejidos. Pasa BHE, B. placentaria y a leche materna. Biotransformación hepática P-450 (interacciones). En orina <10%.
- **Efec. adversos: TOXICIDAD MEDULAR: posible anemia aplásica irreversible** (mortal). Síndrome gris del recién nacido. Neurotoxicidad (neuritis óptica).
- **USO DE RESERVA. Infecciones riesgo vital sin alternativa.** Útil en fiebre tifoidea y peste, brucelosis y en meningitis por *Haemophilus*, por neumococos o meningococos en alérgicos a penicilina.
- AEMPS: sólo tópico
- también disponible: **tianfenicol**

OXAZOLIDINONAS: linezolid, tedizolid

- **Acción:** bacteriostático Inhiben la síntesis de proteínas, unión a 50S y bloquea ensamblaje con 30S y la síntesis. No resistencia cruzada con otros antibióticos, sí entre las oxazolidinonas (mutación 23S de RNA ribosómico).
- **Espectro:** *Gram+*: *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Legionella*. *Mycobacterium*.
- **PK:** Oral 100%. IV. Metab. Hepática. En orina sin modificar 30%.
- **RAM:** Bien tolerado. Puede producir decoloración de lengua, foliculitis, cefalea, náuseas, vómitos o estreñimiento. Algún caso de mielosupresión (tto prolongados). Interacción con ISRS e IMAO. Retinopatía reversible tras supresión de tto.
- **Indicaciones:** uso restringido a infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Neumonías nosocomiales y NAC por *Legionella* y micobacterias.

TEDIZOLID

- Es más potente. Activo frente a cepas resistentes a linezolid
- Menor número de dosis y menor duración de tto.
- Menor incidencia de mielotoxicidad y no interacciones con IMAO.

ESTREPTOGRAMINAS: quinupristina y dalfopristina

- Se administran asociados por efecto sinérgico. Inhiben la síntesis proteica de forma irreversible a diferentes niveles.
- Actividad frente: *SARM*, *SERM* y *Enterococcus faecium*.
Uso en neumonía atípica (*M. pneumoniae*, *Legionella spp.*). Inactivo frente a Gr-.

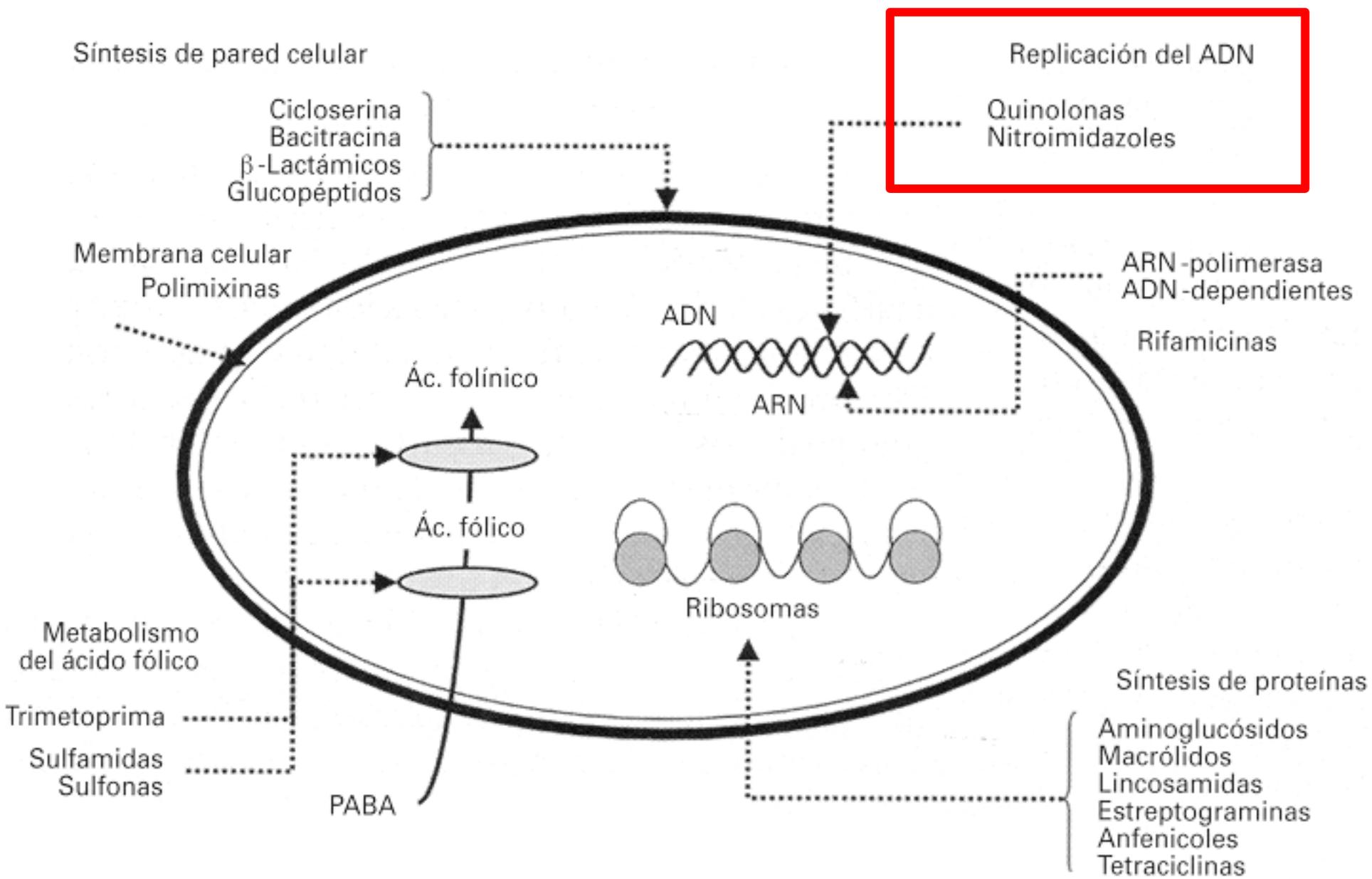
PK: Administración i.v. por infusión. Distribución tisular buena, excepto SNC. Penetran activamente en macrófagos (concentraciones 30-50 veces las del plasma).

Metabolización por CYP450 (interacciones).

- RAM: dolor, inflamación y flebitis punto de infusión.
Artralgias y mialgias. Alteraciones GI e hiperbilirrubinemia.

Ácido fusídico

- **Mec. de acción:** bacteriostático. Inhibe la síntesis proteica, alterando los procesos de translocación.
- **Espectro:** Gr+, SARM. Rápido desarrollo de resistencias
- **Administración** VO, IV y tópica.
- **Distribución** por todo el organismo, excepto SNC. unión a p.p. 97%.
- **Biotransformación** parcial y eliminación por heces.
- **RAM:** epigastralgias, diarrea. Erupciones cutáneas.
- **Indicaciones:** infecciones estafilocócicas resistentes a otros antibióticos. Uso en osteomielitis.



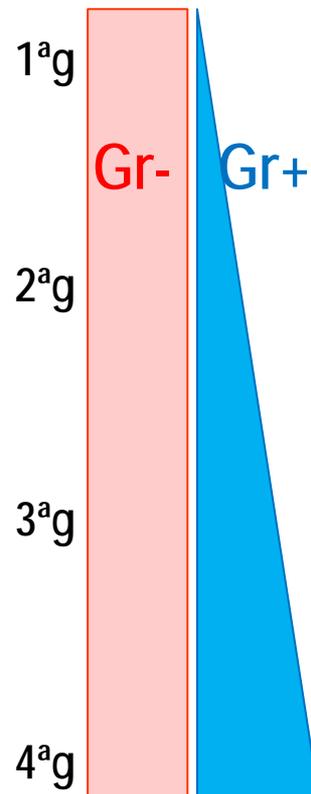
Quinolonas

- Bactericidas. Inhiben la ADN-girasa y topoisomerasa IV bacterianas interfiriendo en la síntesis del ADN.
- Resistencias cruzadas intragrupo de diferente intensidad, según número de mutaciones en genes que codifican estas enzimas. También por bomba de eflujo, cruzada con otros antibióticos.
- Resistencias en aumento por gran utilización clínica.

Clasificación por generaciones:

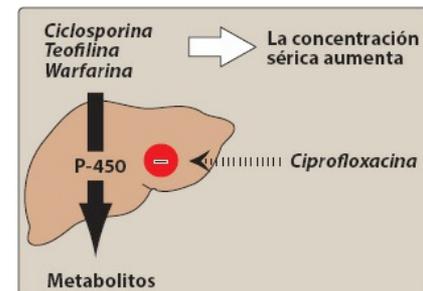
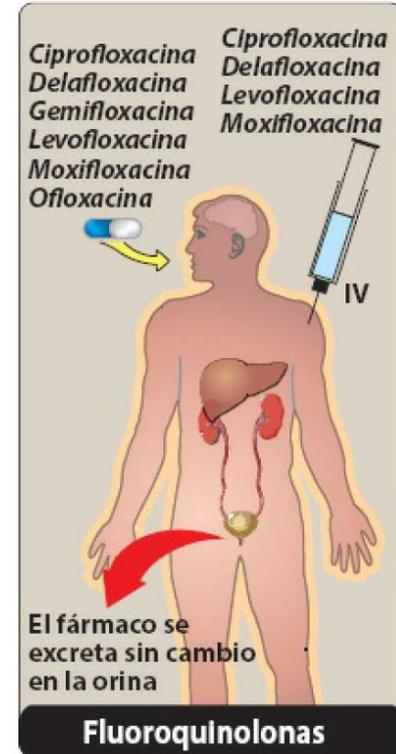
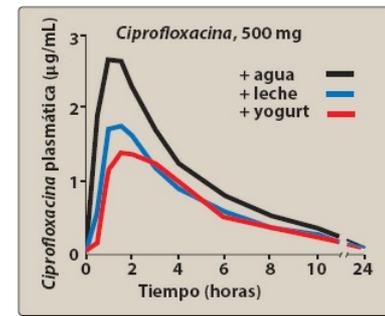
- 1ª gen. (No Fluorquinolona): Ác nalidíxico, Oral. En ITU por Gr-. No en Gr+. Uso reducido
- 2ª gen.: **Ciprofloxacina**. Activa frente a Gr- aerobias, especialmente Pseudomona aeruginosa. Poca actividad en Gr+ (no usar frente a *Streptococcus pneumoniae*). También activa contra bacterias atípicas y algunas micobacterias. No son de elección en ITU recurrentes por resistencias.
- 3ª gen.: **Levofloxacina**. Activa frente a Gr-, aunque menos que ciprofloxacina. Más activa frente Gr+, útil en infecciones graves por Streptococcus pn (tb resistentes a pen.) activa en intracelulares (Legionella, micobacterias, clamidias y micoplasmas)
- 4ª gen.: **Moxifloxacina**. Mejora la actividad frente a Gr+, y es activa en anaerobios.

3ª y 4ª generación se denominan “quinolonas respiratorias”



Fluorquinolonas: Farmacocinética

- Buena absorción oral, aunque puede ser interferida por lácteos, antiácidos o metales. Levofloxacin y moxifloxacin biodisponibilidad >90%.
- Se alcanzan niveles plasmáticos eficaces en infecciones sistémicas sólo con fluorquinolonas.
- Distribución: Unión a pp 20-85%. Concentración es superior a la plasmática en muchos tejidos, mucosas bronquial y gástrica, riñón, líquido sinovial, esputo, saliva o útero, y también en macrófagos y polimorfonucleares.
- Las fluorquinolonas pasan a SNC, placenta y leche.
- Eliminación renal, ajustar dosis en IR (excepto moxifloxacin, eliminación hepática).
- Ciprofloxacina inhibe P-450 puede ↑NP de teofilina, warfarina, ciclosporina, sildenafil, zolpidem, etc.



Fluorquinolonas: Reacciones adversas

- Escasas y de carácter leve.
- Molestias gastrointestinales: náuseas, , vómitos, diarrea, dispepsia y dolor abdominal.
- Alteraciones hematológicas: leucopenia.
- Alteraciones de la función hepática (aumento transaminasas).
- A nivel renal: aumento de creatinina y cristaluria
- Alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones. Neuropatía periférica.
- Artropatía y tendinitis (no administrar durante crecimiento o embarazo).
- Reacciones alérgicas: prurito, urticaria y fotosensibilidad.
- Prolongación del espacio QT del ECG.



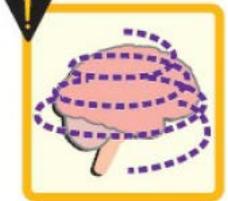
Náusea



Diarrea



Cefalea



Mareo



Convulsión



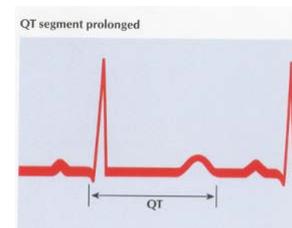
Neuropatía periférica



Rotura del tendón



Fototoxicidad



Fluoroquinolonas: uso clínico

Efectivas x oral contra infecciones x Gr- pero su uso intensivo e indiscriminado ha producido muchas cepas resistentes

- **infecciones urinarias (ITU) complicadas**, particular^{te} x *P. aeruginosa* (**cipro**) y otros bacilos resistentes Gr- (**nor**: *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* excepto *Pseudomonas*) / **uretritis**, a pesar ↓susceptibilidad gonococos / **prostatitis** (buena penetración tisular) / profx perquirúrgica en urología (ofloxacino)
- **gastroenteritis** incluy *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Campylobacter*
· profx de diarrea del viajero (norfloxacino)
- norfloxacino: profx ‘peritonitis bacteriana espontánea’
- infecⁿ ginecológica & metronidazol x su baja activ contra anaerobios
- **otitis** externa invasiva x *P. aeruginosa*
- infecciones **respiratorias** x aerobios Gr-;
NAC x neumococo (*Streptococcus pneumoniae*: levo y moxi) y atípicos (*Legionella pneumophila*: levo y moxi; algo cipro) / fibrosis quística, especial^{te} exacerbaciones x *P. aeruginosa*
- **osteomielitis** x (pral^{te}) Gr-
- erradicación de *Salmonella* en portadores
- fiebre **tifoidea** (*Salmonella typhi*)

Nitrofurantoína

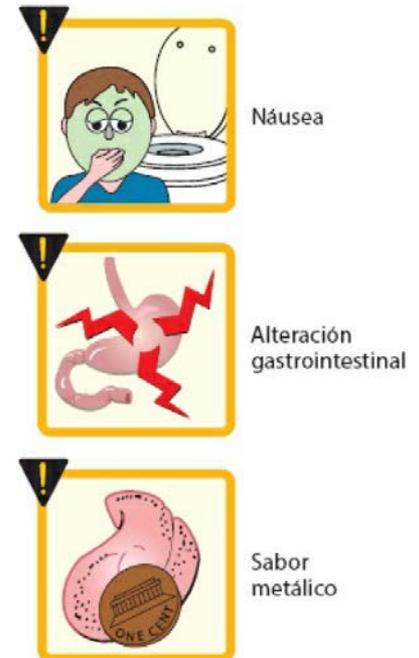
- Conversión dentro de la bacteria a productos reactivos que reaccionan con ribosomas e interrumpen síntesis de proteínas, ARN y ADN.
- Activo contra mayoría cocos Gr+ y *E. coli.* /
- Pocas resistencias adquiridas y no resistencia cruzada.
Resistencias: *Pseudomonas spp.* and muchos *Proteus spp.*
- Tratamiento de ITU no complicadas. No usar en pielonefritis, concentración tisular insuficiente.
- **PK:** Adm.: VO. Eliminación por orina. No en IR.
- **Ef. Adversos:**
 - Anorexia, náuseas y vómitos.
 - Neuropatías y toxicidad pulmonar.
 - Anemia hemolítica en deficiencia de G6PDH.
 - Reacciones de hipersensibilidad.

Metronidazol

- En **anaerobios y protozoos** (no aerobios), una oxirreductasa forma un metabolito con radicales libres que dañan el ADN.
- De elección en abscesos (cerebrales, abdominales...) y vaginosis. Actividad buena contra Gr+ y Gr- anaerobias incluyendo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*, *Gardnerella vaginalis*. Activo contra colitis pseudomembranosa (*C. difficile*). Actividad moderada n *Helicobacter pylori*.

Efectos adversos:

- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos y diarrea. Sabor metálico. Rara vez hepatitis y pancreatitis.
- Neurológicos: neuropatía periférica, confusión y convulsiones.
- Efecto antabús con ingesta de alcohol.



Síntesis de pared celular

Replicación del ADN

Cicloserina
Bacitracina
 β -Lactámicos
Glucopéptidos

Quinolonas
Nitroimidazoles

Membrana celular
Polimixinas

ARN-polimerasa
ADN-dependientes

Rifamicinas

Ác. fólico

ADN

ARN

Ác. fólico

Ribosomas

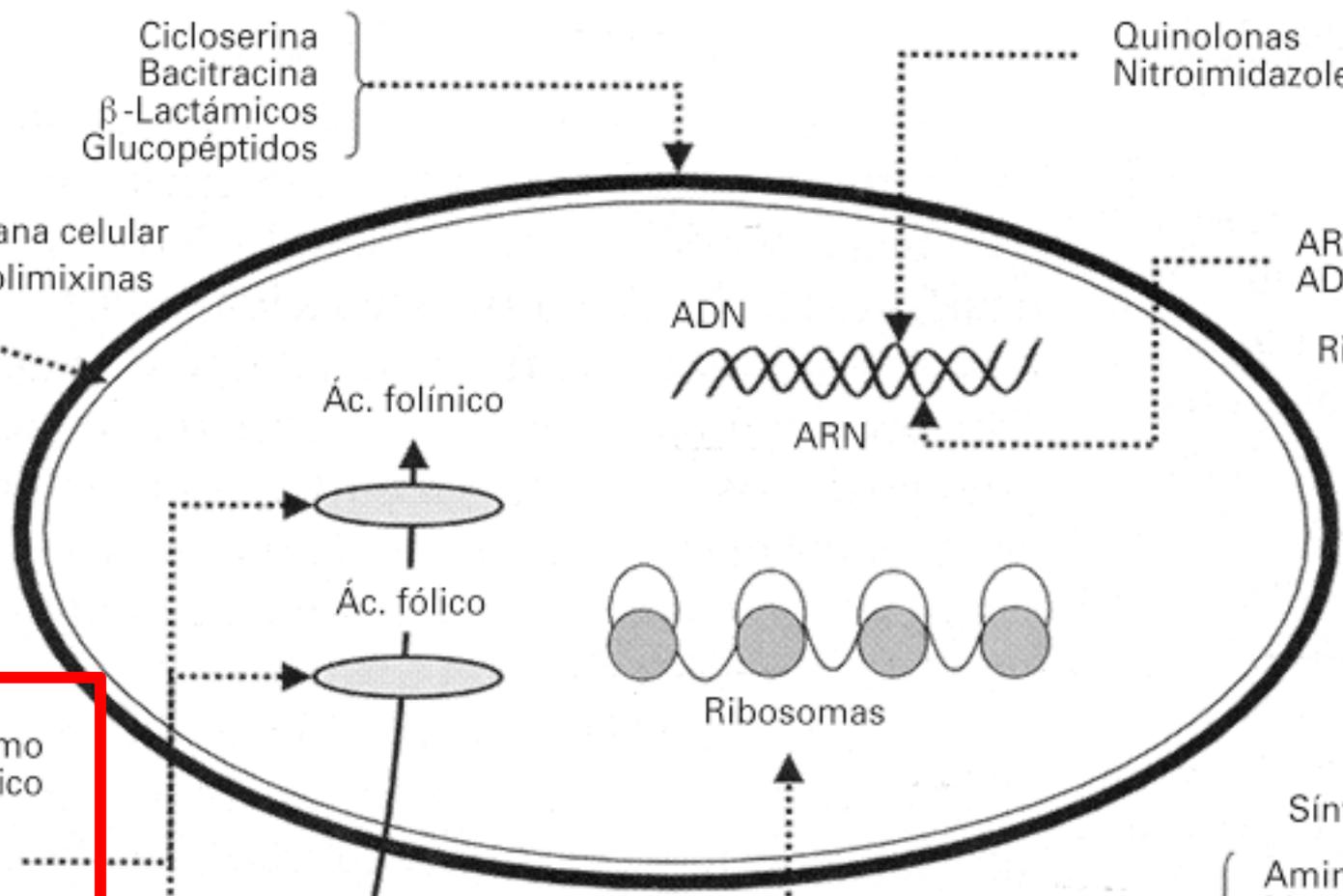
Metabolismo
del ácido fólico

Síntesis de proteínas

Aminoglucósidos
Macrólidos
Lincosamidas
Estreptograminas
Anfenicoles
Tetraciclinas

PABA

Trimetoprima
Sulfamidas
Sulfonas



Sulfamidas

Sulfametoxazol (SMX) + trimetoprim (TMP) (cotrimoxazol)

Acción: Análogos de PABA (sulfametoxazol) y de dihidrofolato (trimetoprim) inhiben en dos puntos la cadena de formación de tetrahidrofolato, con menor formación de desoxinucleótidos y ADN.

Efecto: bacteriostático de amplio espectro (Gr+ y Gr-). Aunque muchas cepas inicialmente susceptibles presentan resistencias. Indicados en ITU no complicada, otitis e infecciones respiratorias. Elección en *Pneumocystis jirovecii* (neumonía en SIDA), *Toxoplasma gondii* (**pirimetamina-sulfadiazina**). Tb actividad moderada: *Shigella*, *chlamydia*, *Nocardia*.

PK: VO. Amplia distribución (pasan barreras, próstata, líquido pleural, sinovial...). Eliminación: SMX hepática y TMP por orina.

Ef. Adversos: Hipersensibilidad. Alt hematológicas y hemólisis por déficit de G6PDH. Alt. GI y hepáticas, fototoxicidad, kernicterus.

Contraind.: Embarazo, prematuros y neonatos. Déficit de G6PDH.

Quimioterapia antituberculosa

Clasificación de los fármacos antituberculosos

Principales o de primera línea:

- Isoniazida
- Rifampicina
- Etambutol
- Estreptomina
- Pirazinamida

Secundarios o menores:

- Capreomicina
- Kanamicina
- Etionamida
- Ácido paraminosalicílico (PAS)
- Cicloserina

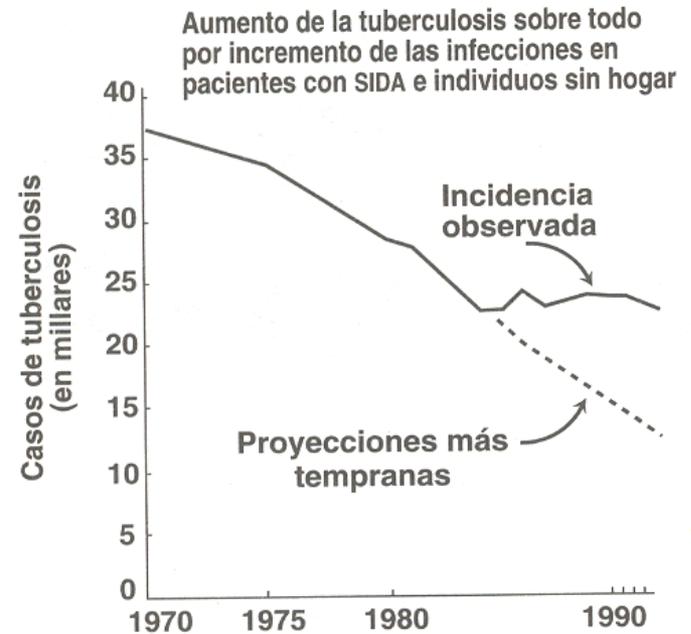


Figura 33-2

Incidencia de los nuevos casos de tuberculosis.

Isoniazida (H)

- **Mec. de acción:** Bactericida (en fase de crecimiento) y bacteriostático (en reposo). Inhibe la síntesis de ácidos micólicos de la membrana: incapacidad para crecer y dividirse, y pérdida de viabilidad.

Actividad específica frente a *M. tuberculosis*.

- **Actividad antibacteriana:** Base de los regímenes de administración, nunca se administra sola por la aparición de resistencias.

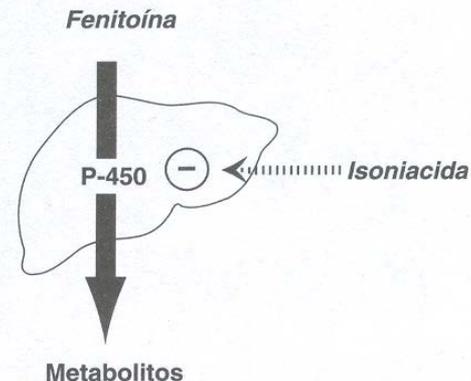
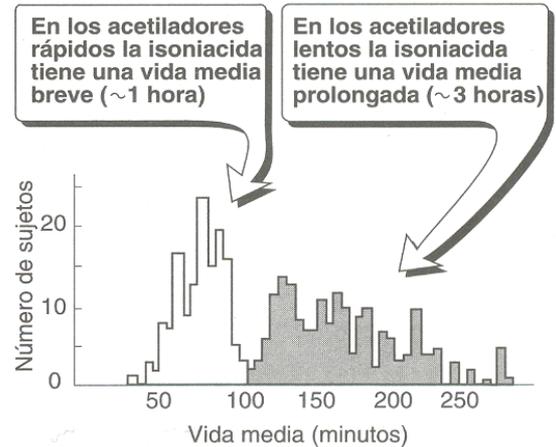
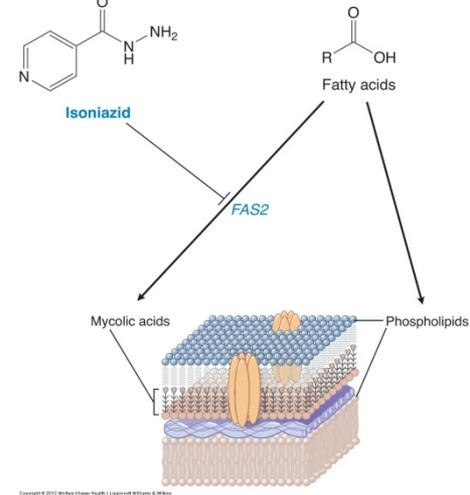
- **Farmacocinética:** Buena absorción oral (90%). Sufre fenómeno de primer paso. Distribución tisular buena. Metabolización por acetilación.

- **RAM:** Fármaco poco tóxico. Alteración hepática: hepatitis. Incidencia aumenta con edad, alcohol o fármacos hepatotóxicos.

Alt.neurológicas: en SNP y SNC (por depleción de piridoxina).

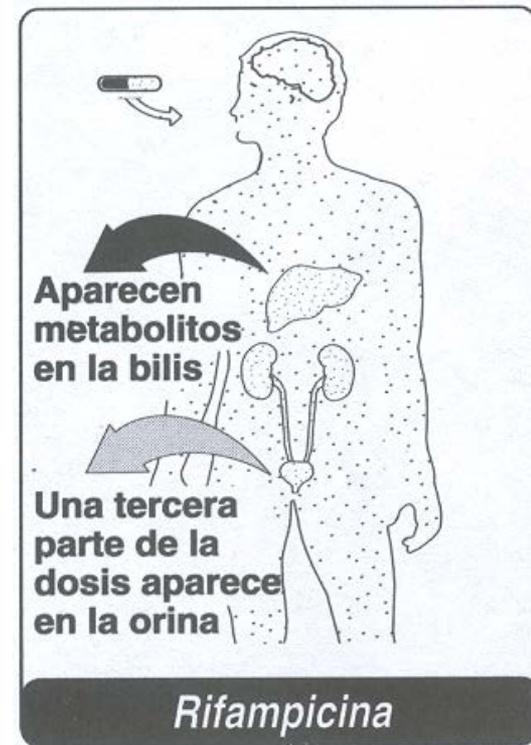
Otras: erupciones, fiebre, alt. Hematológicas.

- **Interacciones:** inhibe el metabolismo de fenitoína.



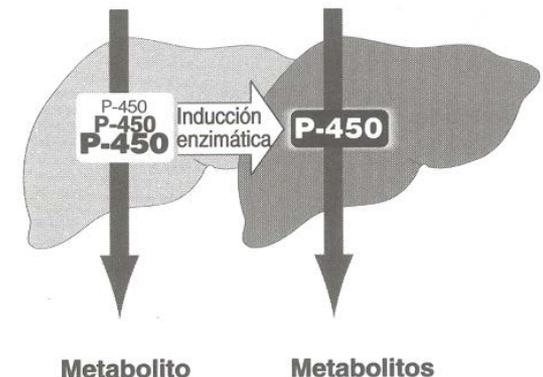
Rifampicina (R)

- **Activ. antibacteriana:** Amplio espectro, micobacterias y bacterias Gr+ y Gr-. Fácil aparición de resistencias. No dar en monoterapia.
- **Mec. de acción:** Se fija a la ARN-polimerasa suprimiendo el inicio de la formación de ARN.
- **Farmacocinética:** Buena absorción oral (90%). El alimento interfiere en la absorción. Difunde bien a tejidos y líquidos corporales. Pasa BHE y a placenta. Metabolización por desacetilación. Autoinductor de su propio metabolismo. Eliminación intacta (50%) por bilis y orina.
- **RAM:** Bien tolerado. Molestias digestivas, musculares y articulares. Disfunción hepática (en alcohólicos y fármacos hepatotóxicos). Alt. neurológicas. Alt. inmunológicas. Líquidos corporales teñidos de rojo o naranja.
- **Interacciones:** inductor del metabolismo de corticoides, esteroides, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes, etc.
- **Otros derivados:** Rifabutina, rifapentina.
- **Uso clínico:** TBC y otras micobacteriosis. SARM. Legionella. Profilaxis de meningitis.



Anticonceptivos orales
Warfarina
Prednisona
Digitoxina
Quinidina
Ketoconazol
Propranolol
Clofibrato
Sulfonilureas

Rifampicina



Etambutol (E)

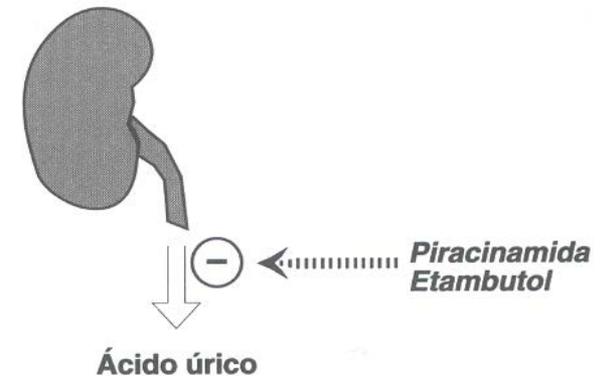
- Activo frente a micobacterias en fase de crecimiento.
- Bacteriostático. Retrasa la aparición de resistencias a otros tuberculicidas.
- **Farmacocinética:** Biodisponibilidad por vía oral 80%. Excreción por vía renal.
- **RAM:** Poco tóxico. Reacciones de hipersensibilidad. Neuritis retrobulbar. Hiperuricemia.

Streptomycin (S)

- Acción bacteriostática sobre bacilos de localización intracelular.
- Aparece resistencia con rapidez si se administra como fármaco único
- Otros aminoglucósidos: **Kanamycin** y **amikacin**: solo en caso de resistencias

Pirazinamida (Z)

- **Mec. de acción:** desconocido. Bactericida sobre bacilos de **localización intracelular** dentro de macrófagos. Como fármaco único se desarrollan rápidamente resistencias.
- **Farmacocinética:** Buena absorción oral. Distribución por todos los tejidos, incluso LCR. Metabolización por hidrólisis. Eliminación de metabolitos por orina.
- **RAM:**
 - Hepatotoxicidad
 - Hiperuricemia
 - Malestar, artralgias, fiebre erupción cutánea, alt. Digestivas y fotosensibilidad.



Antituberculosos de segunda línea

Ácido Paraaminosalicílico

- **Mec. de acción:** Bacteriostático. Compite con el PABA en la síntesis de folatos. En asociación con isoniazida y estreptomina retrasa la aparición de resistencias.
- **Farmacocinética:** Buena absorción oral. Se distribuye por todos los tejidos. Pasa mal la BHE. Metabolización por acetilación y excreción por orina.
- **RAM:**
 - Frecuentes, aunque leves.
 - Molestias gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad

Tto de TB pulmonar activa

- **Pauta de 6 meses (elección; tasa curación ≈70%):**
2HRZE seguidos de 4HR
2m (inducción):
isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol
+ 4m (consolidación): isoniazida+rifampicina
- Si ABG dem Sdad a todos, se puede retirar etambutol
- **Pauta de 9 meses: 2HRZE+7HR**
(si Rx muestra cavitación Thx o cultivo esputos+ a los 2 meses)
- existen pautas **intermitentes** (dosis mayores & ↓ la frecuencia admⁿ pero mayor tox y el control del cumplimiento ha de ser más riguroso aún) y **alternativas** si Rcias o intolerancia; y
 - pautas para situaciones especiales (embz, i renal...)
- preparados **combi**: HRZE (Rimstar[®]) y HR (Rifinah[®]) y otros

Quimioprofilaxis de TB pulmonar

- orientada a aumentar respuesta inmunológica (vacunación BCG) o impedir progresión de infección latente (quimioprevención secundaria) o prevención primaria en sujetos expuestos
- **1ª elección: ISONIAZIDA (H) x 6 - 12 meses**
- pautas alternativas de menor duración (**rifampicina 4 meses** o H & R 3 meses; mejor adherencia) y en situaciones especiales (pediatría, embarazo)

Guías OMS 2019 Tratamiento MDR/RR-TB.

Clasificación de Fármacos para Regímenes Prolongados

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin <i>or</i> moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <i>or</i> terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^e	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
	Imipenem–cilastatin <i>or</i> meropenem ^g	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin (<i>or</i> streptomycin) ^h	Am (S)
	Ethionamide <i>or</i> prothionamide ⁱ	Eto Pto
	<i>P</i> -aminosalicylic acid ⁱ	PAS

fármacos en TBC resistentes

Fluorquinolonas

- levofloxacino y moxifloxacino: alternativas a 1ª línea de tto si está indicado o no hay tolerancia a otros ttos o MDR-TB

Bedaquilina

- Inhibe la bomba de protones de la Sintasa de ATP de M. tuberculosis
- Actividad BACTERICIDA Y ESTERILIZANTE

Linezolid

- Inhibe Síntesis Proteica de M. tuberculosis
- Actividad BACTERICIDA Y ESTERILIZANTE

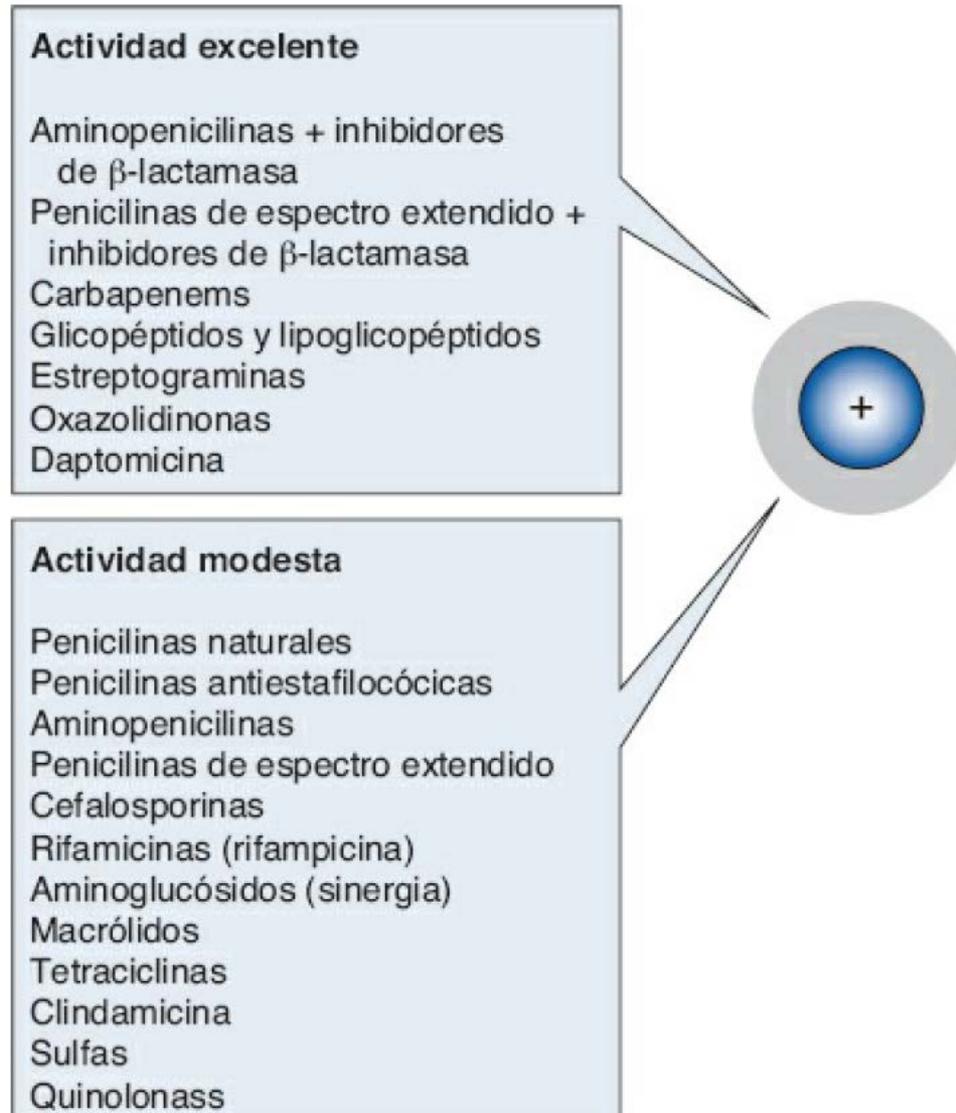
Pretomanid

- Inhibe la biosíntesis del ácido micólico. En anaerobiosis, actúa como un veneno respiratorio después de la liberación de óxido nítrico.

Quimioterapia antileprosa

- *lepra paucibacilar*: **rifampicina**: activa contra *Mycobacterium leprae* + **dapsona** (relacionada con sulfamidas; *disponible en Hospital*)
- *lepra multibacilar*: rifampicina + dapsona y **clofazimina**
- alternativas: si no puede tomar rifampicina se administra clofazimina más dos de entre los siguientes fármacos: FQ (levo/moxi/ofloxacino) o tetraciclinas (minociclina) o macrólidos (claritromicina)
- todos activos x vía **oral**

Antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas aerobias



Antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas aerobias

Actividad excelente

Penicilinas de espectro extendido
+ inhibidores de β -lactamasa
Cefalosporinas de tercera, cuarta
y quinta generación y
cefalosporinas + inhibidores
de β -lactamasa
Carbapenems
Monobactams
Aminoglucósidos
Colistina
Quinolonas

Actividad modesta

Aminopenicilinas
Aminopenicilinas + inhibidores
de β -lactamasa
Penicilinas de espectro extendido
Cefalosporinas de segunda
generación
Macrólidos
Tetraciclinas
Sulfas



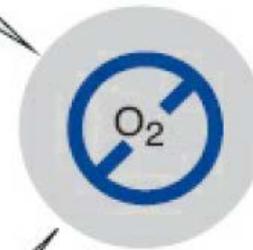
Antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias anaerobias

Actividad excelente

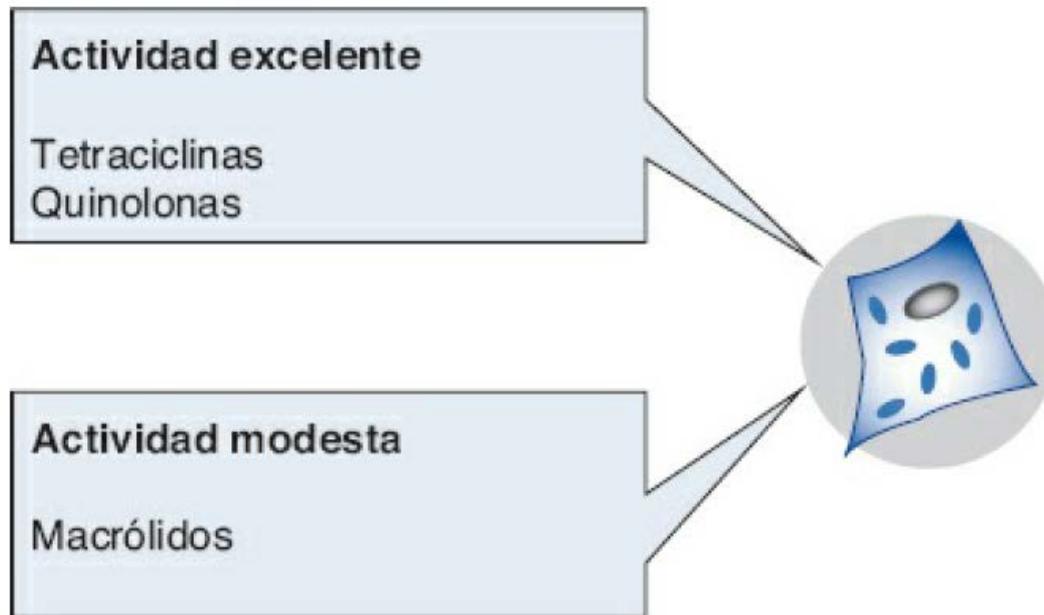
Aminopenicilinas + inhibidores de β -lactamasa
Penicilinas de espectro extendido + inhibidores de β -lactamasa
Carbapenems
Metronidazol
Cloranfenicol

Actividad modesta

Penicilinas naturales
Aminopenicilinas
Penicilinas de espectro extendido
Algunas cefalosporinas de segunda generación
Vancomicina
Tetraciclinas
Clindamicina
Daptomicina



Antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias atípicas



Patógenos prioritarios para I+D de nuevos antibióticos (OMS; 2017)

- **Prioridad 1: CRITICA**

- resistentes a **carbapenemas**: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productora de BLEE

- **Prioridad 2: ELEVADA**

- SARM y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina; *H. pylori* rta a claritromicina; *Salmonellae* y *Campylobacter* spp. resistentes a Fluorquinolonas; *N. gonorrhoeae* resist. a Fluorquinolonas y cefalosporinas

- **Prioridad 3: MEDIA**

- *Str. pneumoniae* resistente a penicilina; *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina; *Shigella* spp. resistente a Fluorquinolonas.

Tratamiento cocos Gr+ resistentes

- *glicopéptico*: **vancomicina** (1ª elección; IV) / incluy **SARM** (teicoplanina IM o IV, menos ef adv que vancomicina)
- *lipopéptido*: **daptomicina** / (bacteriemia y endocarditis) / incluy **SARM**
- *oxazolidinona*: **linezolid** / **tedizolid** / neumonía, infec partes blandas / incluy SARM
- *estreptograminas*: **quinupristina/dalfopristina** / incl **SARM** & algunas vancomicina-resistentes (*E. faecium*, no *faecalis*) / menor uso x flebitis y resistencias de estafilococos
- *tetraciclina*: **tigeciclina** / incl **SARM** y **vancomicina-resistentes** / infec. intraabdominales y de partes blandas
- *cefalosporinas 5ªgen*: **ceftarolina** y **ceftobiprol** / incl **SARM** / neumonía, piel y partes blandas
- *glicopéptido*: **dalbavancina** / **teicoplanina** / incl **SARM**

Tratamiento anaerobios

- **metronidazol** (buena primera opción)
- **clindamicina** (buena actividad Gr+ anaerobios)
- **moxifloxacino** (quinolona de mayor actividad en anaerobios)
- **tigeciclina**: útil en infec. intraabdominales nosocomiales
- **betalactámicos**: pen G y V / amoxi-clavulánico / ampicilina-sulbactam / piperacilina-tazobactam / 2ªG:cefoxitina/cefminox / carbapenemas
- **cloranfenicol** (en desuso por toxicidad)

antipseudomonas

- *cefalosporinas*:
 - ceftazidima (3^agen) / cefepima (4^agen)
 - multi-resistentes: ceftazidima+avibactam
ceftolozano-tazobactam
 - *cefiderocol* (nueva cefalosporina aún no comercio)
- *carbapenemas* (imi/mero; excepto ertapenem)
- **piperacilina-tazobactam**
- *monobactam*: **aztreonam**
- *FQ*: **ciprofloxacino** (oral) [↑ resistencias]
- *AG*: **tobramicina, amikacina**
- *polimixinas*: **colistina** (iny/inh) (en multi-R^{tes})

Gr- multi-resistentes (BLEE incluy AmpC)

- *Enterobacteriaceae* Gr- (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*...)
BLEE y AmpC betalactamasas
- *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*
- ITU complicadas, NAC, NAH (nosocomial), bacteriemias / septicemias, infec^{ns} intrabdominales complicadas...
- **1ª elección empírica: carbapenemes**
- *Si es ITU no complicada/comunitaria: fosfomicina*
alternativas: nitrofurantoina / AG
- **alternativas** a las carbapenemas (estudiar sensibilidad):
 - piperacilina-tazobactam
 - ceftolozano-tazobactam
 - ampicilina-sulbactam
 - colistina IV
 - tigeciclina

Infecciones del tracto respiratorio (1/2)

- >50% consultas Atención Primaria.
 - tracto superior: gralmente procesos víricos autolimitados
 - neumonías, gralmente bacterianas
- no sustituir automáticamente amoxi por amoxi/clavu en las infecciones respiratorias (la resistencia adquirida del neumococo no está mediada por betalactamasas)
 - sustituir sólo si amoxi fracasa a las 48-72 h o existe infección por enterobacilos o por Gr- (*H. influenzae*)
- evitar macrólidos en infecciones respiratorias de supuesta etiología neumocócica dada la alta prevalencia de resistencias en *Str. pneumoniae*. Sólo si alergia a betalactam o infección respiratoria de etiología atípica (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydochila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*)
- **faringoamigdalitis**: gralmente vírica; si *Str pyogenes* betahemolítico tipo A (EBHGA; no productor de betalactamasas): pen V o amoxi 10 d (macrónico si alergia a penicilina pero control por resistencias)

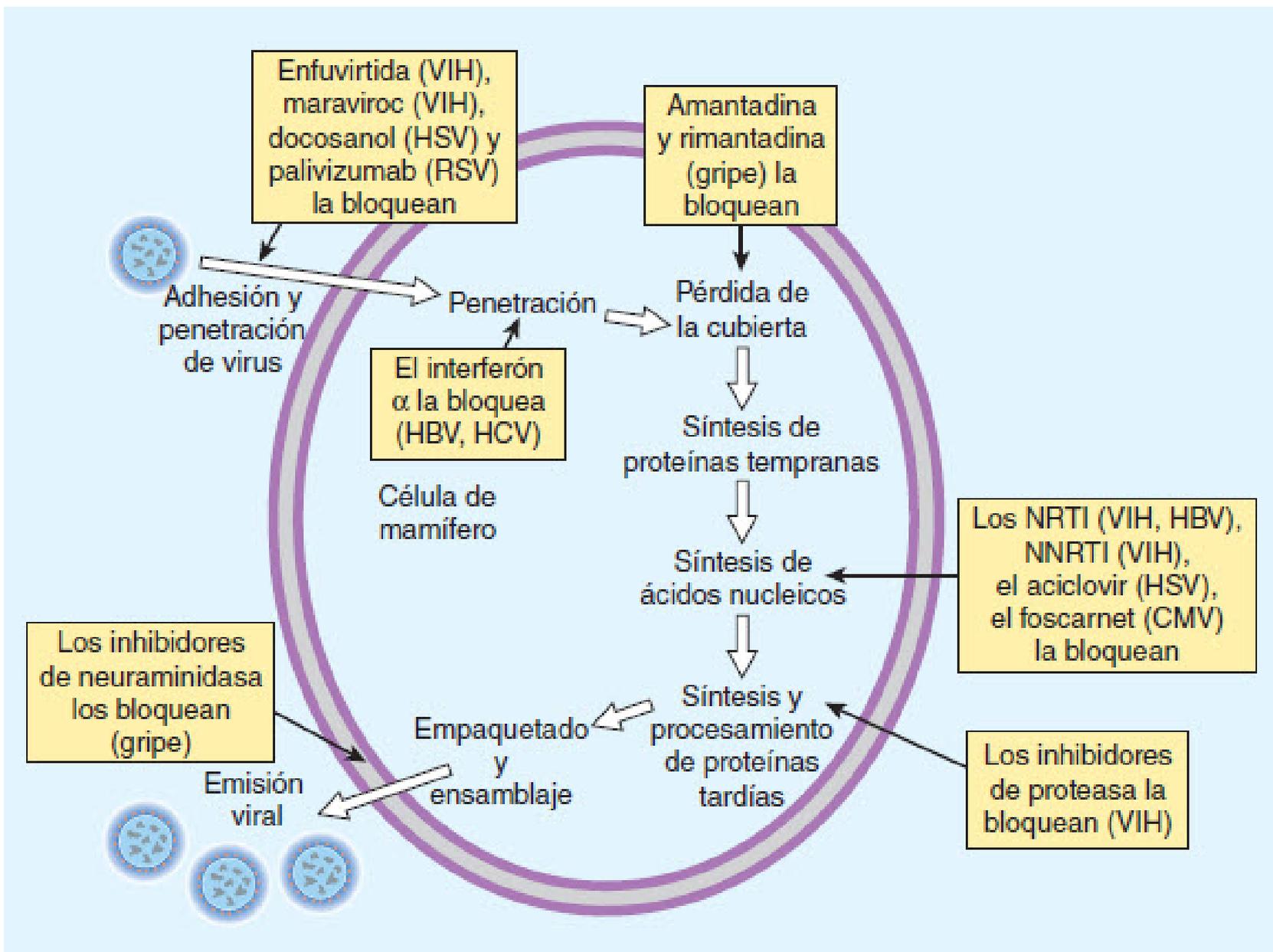
Infecciones del tracto respiratorio (2/2)

- **bronquitis aguda** sin signos de alarma ni coMb: sin ABcos
- **exacerbación EPOC**: si criterios Anthonisen (disnea/esputo): amoxi/clavu 7d (levofloxacino si sospecha *P. aeruginosa*)
- **NAC leve-moderada**: dosis altas de amoxi (1g/8h) (macrólidos sólo si sospecha de atípicos: *Mycoplasma*, *Legionella*, *Coxiella* (ganado), *C. psittaci* (loros) VO/7-10d
- NAC leve-moderada >65 años, coMb (cardiopatía, neumopatía, Db, alcoholismo, neo, is...): amoxi/clavu/8h (alternativa si riesgo de Gr-: levofloxacino)
- **NAC moderada-grave**: FQ (levo,moxi) o amoxi/clavu & macrólido si sospecha *L. pneumophila* (H; IV/VO; 10-14d)
- **en NAC siempre control evⁿ a las 48-72h y duración corta 5-7d si buena evⁿ (sin fiebre) o larga (7-10d) si mala**
- **otitis media aguda**: AB^{cos} en niños <2años y niños/adultos con stl grave (fiebre>39°C): amoxi dosis alta (80-90mg/kg/d); si hay *H. influenzae* productor de betalactamasas: amoxi/clavu

Infecciones tracto urinario (ITU)

- **bacteriuria asintomática:** AB^{co} no recomentado (excepto embarazada o previo a cirugía urológica)
- **tto empírico ITU** basado en conoc^{to} R^{cias} locales (si *E. coli* Rte: no FQ)
- **cistitis agudas no complicadas: fosfomicina**, dosis única 3g (alternativas: nitrofurantoína 100mg/12 h durante 5 días; cefuroxima (250mg/12 h 5 días); cotrimoxazol; norfloxacino; ciprofloxacino; cefixima)
- **profx cistitis recurrente mujer:** fosfo 3g cada 10 días durante 6-12 meses
- evitar FQ en ITU no complicadas y cistitis recurrente mujer (alta R^{cia} *E coli*)
- **ITU complicada:** Antibiograma y pautas largas (7-14d); si no se puede esperar: amoxi/clavu o FQ o cefalosporinas evitando AB^{cos} cuya R^{cia} a *E coli* (pral uropatógeno) >20% (R^{cias} de *E. coli* a FQ 35%)
- **pacientes sondados:** no se recomienda profx AB^{ca} de manera sistemática salvo complicaciones o antecedentes
- **ITU niños >3m con fiebre:** cefa 3^agen o amoxi/clavu o cefa 2^agen dur: 7-10d
- **ITU pediátrica afebril:** amoxi/clavu o cefa 1^a ó 2^a gen en pauta corta (3-5d) y fosfo (>6años)
- **ITUs niños <3meses:** medio hospitalario por ser potencialmente graves

ANTIVÍRICOS



Fases de la replicación de virus y posibles sitios en que actúan los antivirales

FASE DE LA REPLICACIÓN

CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS

Penetración en la célula

Adherencia

Señuelos de receptores solubles, anticuerpos antirreceptores, inhibidores de proteínas de fusión

Penetración

Pérdida de la cubierta

Antagonistas de conductos iónicos, estabilizadores de cápside

Liberación del genoma viral

Transcripción del genoma viral^a

Transcripción del RNA mensajero viral

Inhibidores de la DNA polimerasa viral, RNA polimerasa, transcriptasa inversa, helicasa, primasa o integrasa

Replicación del genoma viral

“Traducción” de proteínas virales

Interferones, oligonucleótidos no codificantes, ribozimas

Proteínas reguladoras (fase temprana)

Inhibidores de proteínas reguladoras

Proteínas estructurales (fase tardía)

Modificaciones después de traducción

Desdoblamiento proteolítico

Inhibidores de proteasa

Miristoilación, glucosilación

Ensamblado de componentes del virión

Interferones, inhibidores de las proteínas de ensamblado

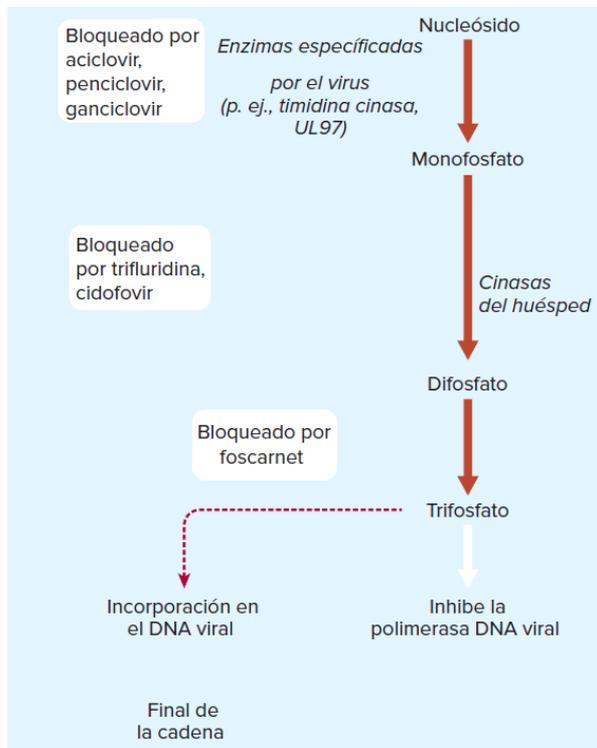
Liberación

Inhibidores de neuraminidasa, anticuerpos contra virus, linfocitos citotóxicos

Gemación, lisis celular

^a Depende de la estrategia de replicación específica que posee el virus, pero para una parte del proceso se necesita una enzima específica del virus.

Antiherpéticos



- Inhibidores selectivos de la timidin-cinasa viral, impiden la fosforilación de nucleosidos y la DNA polimerasa viral.
- Activos frente a virus herpes simple (VHS-1, VHS-2) y virus varicela zoster (VVZ).
- No erradican el virus, que permanece en estado latente. Recurrencias frecuentes.

- **Aciclovir:** VO (biod.5-30%) (5v/d), IV, tópico en piel y ojos.
- **Valaciclovir** (profar. aciclovir): biod. oral 4 veces superior (2v/d).
- **Famciclovir:** VO (biod.70%) (3v/d).
- **RAM:** GI, afectación renal reversible y neurotoxicidad.
- **Indicaciones:**
 - VHS-1,2: queratitis via tópica, Encefalitis con aciclovir IV.
 - VVZ: tratar varicela en adultos y Herpes-zoster, inmunodeprimidos vía IV,

FÁRMACOS CONTRA CITOMEGALOVIRUS

Ganciclovir

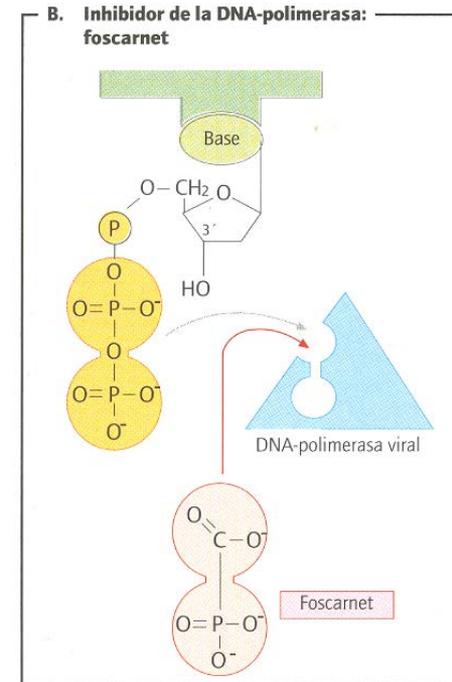
- Activo frente a **CMV**, VHS-1, VHS-2, VVZ y VEB
- El Ganciclovir trifosfato inhibe la síntesis de ADN viral.
- Biodisponibilidad oral baja 6-9%. Se emplean dosis altas.
- **Valganciclovir** biod. oral 4 veces superior
- Distribución amplia. Vd 0,7 l/kg. Pasa la barrera placentaria (no dar en embarazo) y se elimina por leche materna. Excreción renal.
- RAM
 - **Depresión medular reversible.**
 - Otros: fiebre, erupciones, alt. neurológicas y gastrointestinales
- Indicaciones: Retinitis por CMV e infecciones por CMV en inmunodeprimidos

Cidofovir

- Amplio espectro: **CMV**, VHS-1, VHS-2, VVZ y VEB, Poliovirus, Papiloma, Pox y adenovirus
- RAM: muy nefrotóxico.
- Inicaciones: Retinitis por CMV y papilomavirus.

Foscarnet

- Antiviral amplio espectro: VHS1-2, VVZ, **CMV**, VEB, VIH
- Inhibe la ADN- y RNA-polimerasas virales (unión directa, no requiere fosforilación). Inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH.
- Sólo por vía parenteral. Se elimina por orina. El 30% se deposita en la matriz del hueso.
- RAM: Nefrotoxicidad con necrosis tubular aguda. I.R. hasta en un 27% (hidratar). Acción quelante alteraciones electrolíticas: $\downarrow\text{Ca}^{2+}$, $\downarrow\text{Mg}^{2+}$, y $\downarrow\text{K}^{+}$. Convulsiones, cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, diarrea, úlceras en mucosas.
- Indicaciones: CMV (graves), VIH. VHS y VVZ resistentes.

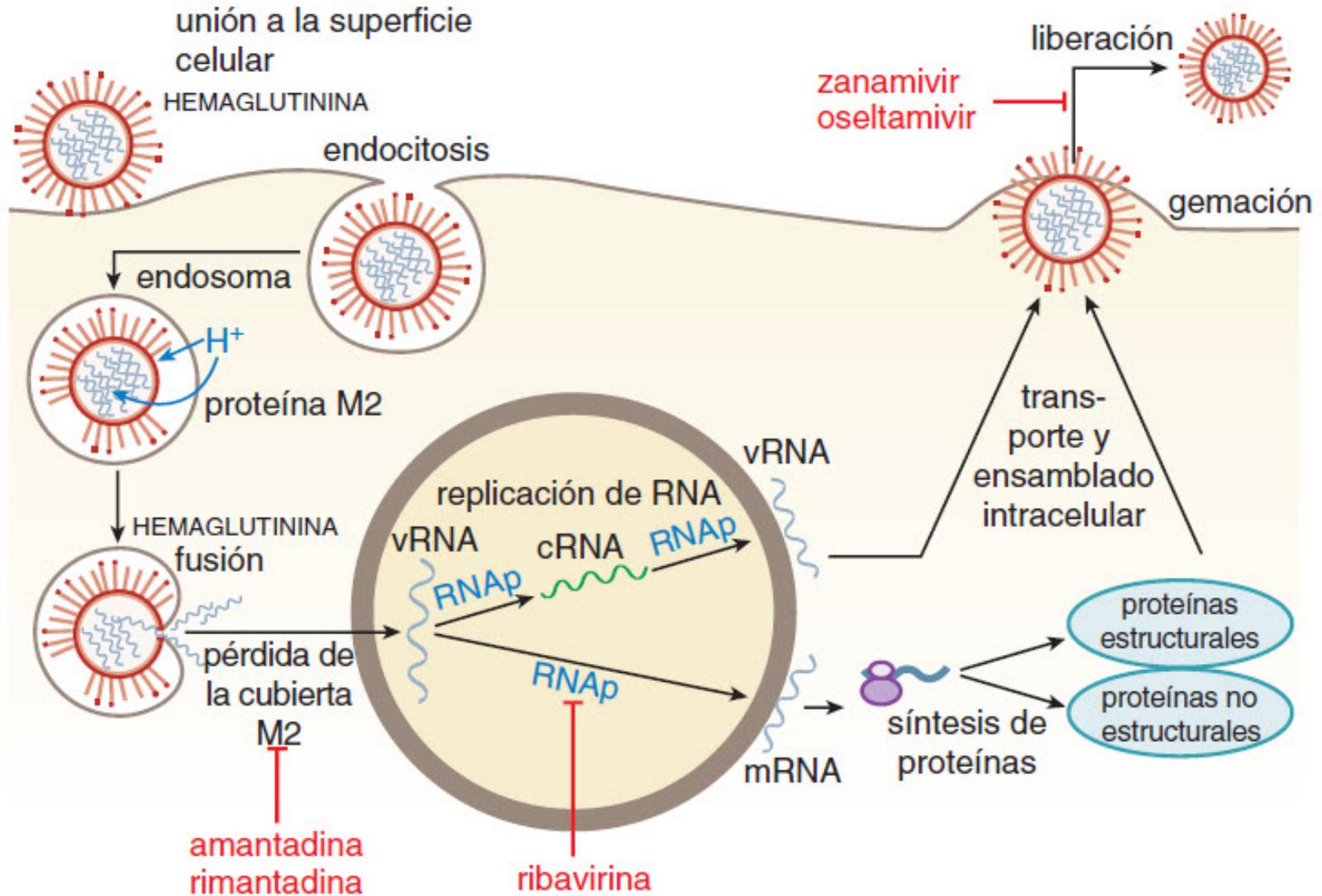


Brivudina

- Análogo de timidina. Activa frente a VHS-1 (no VHS-2) y CMV.
- Tto herpes zoster en inmunodeprimidos.
- Interacciones (riesgo mortal) con antineoplásicos con 5-fluorpirimidinas como %-fluoracilo, capecitabina y tegafur)

FÁRMACOS CONTRA VIRUS DE LA GRIPE

B



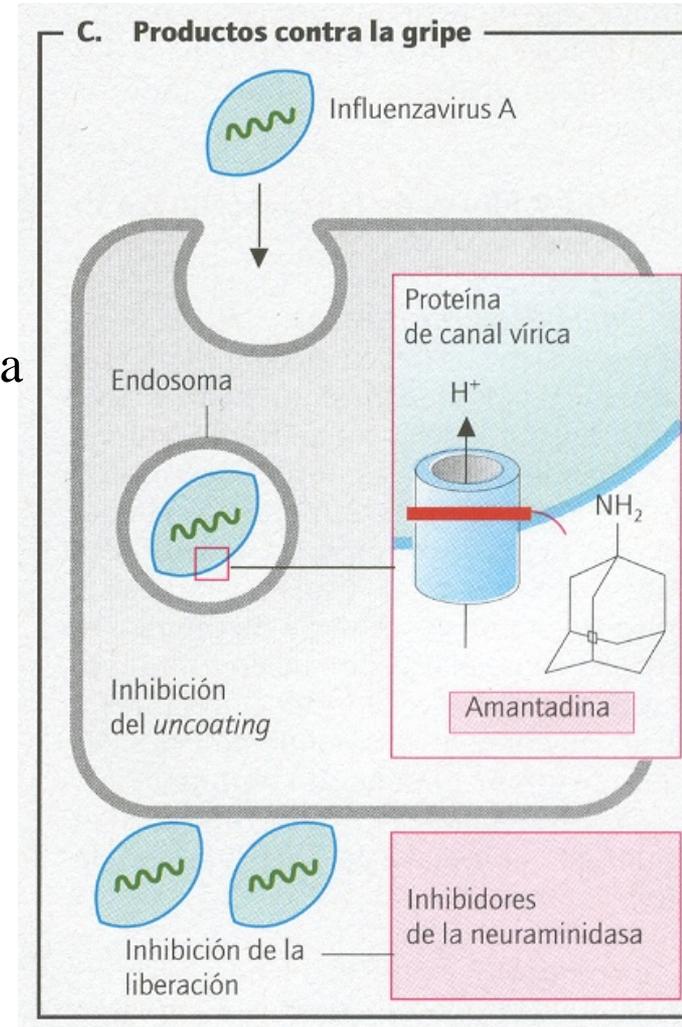
AMINAS TRICÍCLICAS (ADAMANTANOS)

Amantadina y Rimantadina

- Actividad frente al virus Influenza tipo A y rubeola
- Mecanismo de acción: Bloqueo de la decapsidación tras la entrada en la célula (bloqueo canal M2) e inhibición de la transcripción primaria del ARN.
- Absorción oral (85-95%), no se metaboliza, se excreta por orina (90%)

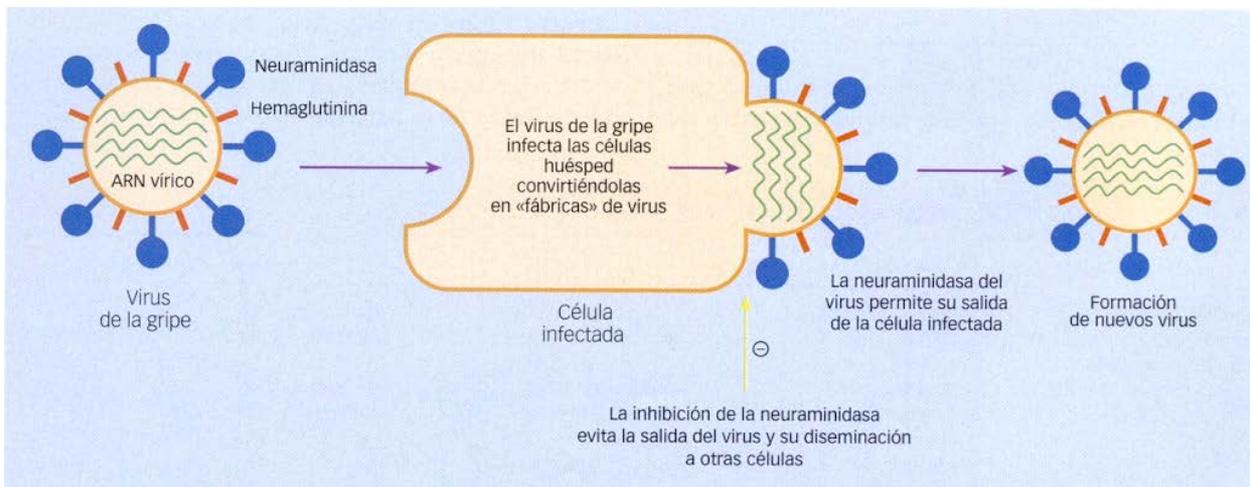
Reacciones adversas:

- Toxicidad neurológica (5-10%), más frecuentes en ancianos: dificultad de concentración, confusión, ansiedad, temblores, insomnio.
- Aparición de *livedo reticularis*, hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual.
- Capacidad teratógena.



Zanamivir, Oseltamivir

- Inhibidores de la neuraminidasa que favorece la liberación desde células infectadas de las nuevas partículas víricas formadas y facilita el acceso del virus a céls. epiteliales.
- Acción extracelular reduciendo la liberación de viriones infecciosos de la gripe de células epiteliales del aparato respiratorio.
- Biodisponibilidad oral de oseltamivir 79% y de zanamivir 2% se administra intranasal o inhalatoria con buena actividad antivírica.
- Buena tolerancia y sin efectos adversos.
- Se ha de administrar antes de que transcurran 48 horas del comienzo de los síntomas.



Pavilizumab

- Anticuerpo monoclonal humanizado activo frente al virus sincitial respiratorio. Indicado en niños prematuros o con cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar.
- Reduce la disminución de hospitalizaciones y necesidad de oxígeno complementario.
- RAM: infec. tracto respiratorio superior, fiebre y reacción en sitio de inyección.

ANTIVIRALES DE AMPLIO ESPECTRO: RIBAVIRINA

- Nucleósido sintético de la guanosina. Antiviral de amplio espectro: virus ADN y ARN. Virus de la influenza A y B.
- Mecanismo de acción todavía no está bien establecido. Inhibe formación de Gaunosin trifosfato. Inhibe la RNA-polimerasa.

Farmacocinética:

- Buena absorción oral (35-50%). En **aerosol** se logran concentraciones plasmáticas similares y mayores concentraciones en secreciones bronquiales. Por vía I.V. (aumenta 10 veces).
- Se acumula en hematies (aumenta 100 veces) con una $t^{1/2} = 40$ días.
- Se elimina por metabolismo intracelular y excreción renal.

Reacciones adversas:

- Por vía inhalatoria, tolerancia buena.
- Por vía oral e I.V., anemia normocítica normocrómica.
- En ttos prolongados: alteraciones gastrointestinales y neurológicas.
- Teratógeno.

Indicaciones:

- Hepatitis C asociado a interferón. Se ha utilizado frente a COVID-19.
- Infec. Respiratorias: VRS en niños, Influenza A y B (en 24 h iniciales).

HEPATITIS VIRAL CRÓNICA

- virus hepatitis tipo A, B (**VHB, DNA virus**), C (**VHC, RNA virus**), D, E, F y G
 - clínicamente relevantes A, B y C
- evidencia serológica de infección x VHB se encuentra en $\approx 30\%$ de la población mundial
- prevalencia infecciones x **VHB** 2.000 millones de personas, >300 millones con hepatitis crónica (riesgo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma)
- prevalencia infecciones x **VHC** < VHB
150-180 millones (2-3% pobl gral)
incidencia anual de 3-4 millones de nuevos casos
En España, prevalencia 1,2-1,7% = 500.000 a 1 millón (>50% pts trasplante hepático es x Hepatitis C)

tto de infección crónica por VHB (1/2)

- vacuna eficaz (tres dosis repartidas de los 0 a 6 meses de vida o a los 11-13 años para los vacunados en este periodo)
- suero anti-hepatitis B para no vacunados / admin <1sem post-posible contagio / repetir dosis 1mes después
- no hay tto farmacológico en hepatitis B aguda (se resuelve espontáneamente).
- infección crónica: persistencia de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y otros marcadores a los 6 meses post infección aguda.
- iniciar tto antivírico si evidencia de infección activa crónica

tto de infección crónica x VHB (2/2)

- medición de VHB ADN permite monitorizar eficacia tto y detectar aparición de resistencias.

ANTIVÍRICOS PREFERIDOS

- **IFN α -2a** pegilado durante 48-52 sems
 - alcanza seroconversion en $\sim 1/3$ de casos
- mayor potencial antivírico:
 - análogos nucleosidos como **entecavir** (ETV) y análogos nucleotidos como **tenofovir** (TDF)
 - mínima aparición de resistencias
 - tto usualmente de por vida (recidiva post-cese tto)

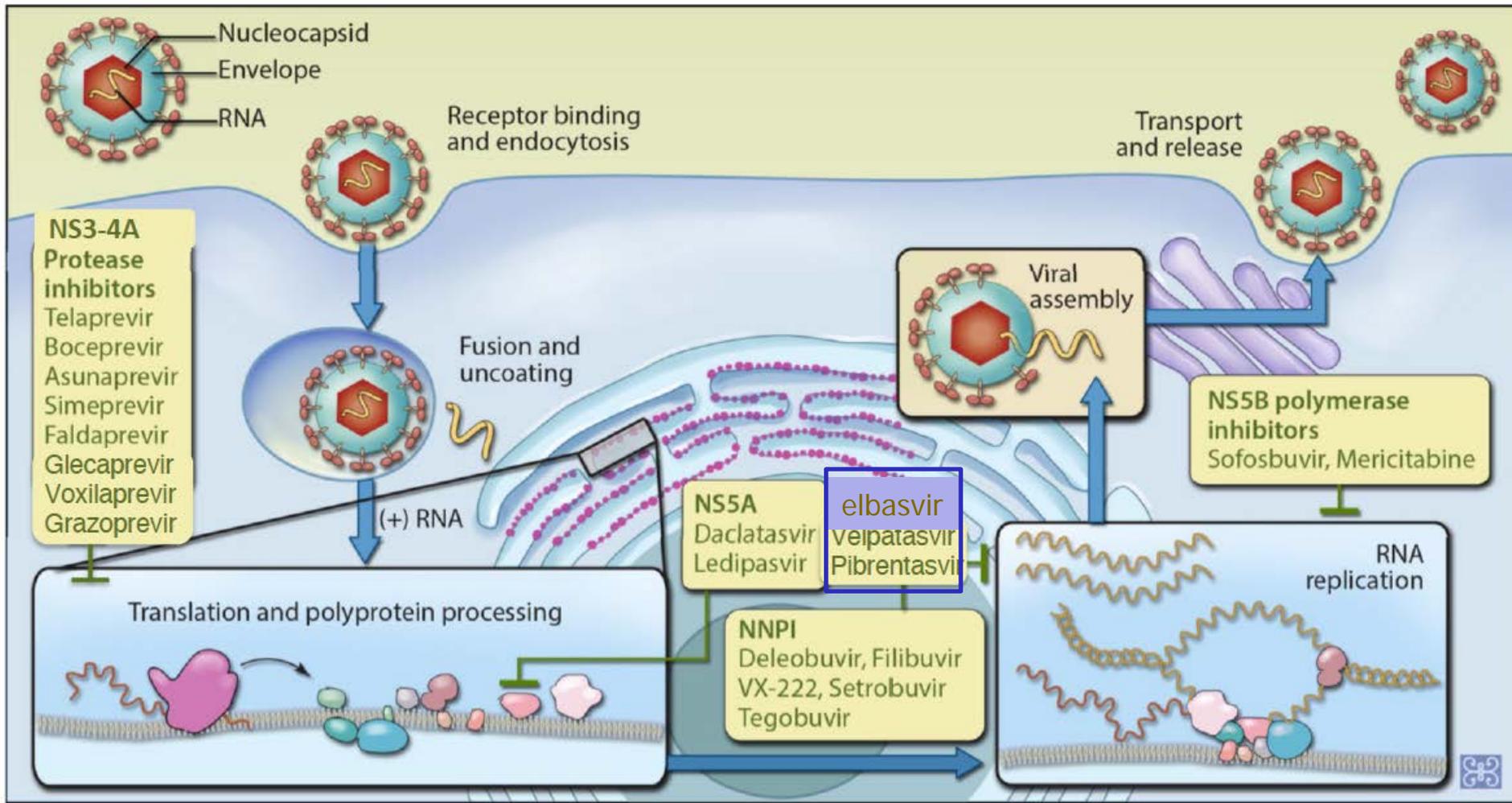
ANTIVÍRICOS NO-PREFERIDOS

- lamivudina, adefovir, telbivudina (resistencias)

tto de hepatitis C crónica

- obj: erradicación de VHC. Sin tto: $\approx 85\%$ de infectados desarrolla infección crónica y de éstos hasta $\approx 30\%$ \rightarrow cirrosis
- **Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C** (3 de julio de 2018)
- La introducción de los tratamientos con antivirales de acción directa ha revolucionado el tto de la infección por VHC consiguiendo tasas de curación $>95\%$ (respuesta viral sostenida: negativización de la viremia en la semana 12 de tto con pruebas función hepática normales y mejoría/desaparición de la fibrosis hepática en pacientes sin cirrosis) con ttos de corta duración, buena tolerancia, y aplicables a la casi totalidad de pacientes infectados. La determinación del genotipo no es necesaria si se utilizan combinaciones pangénóticas.

virus de la hepatitis C (VHC)



Guía AEEH tto infección x virus **hepatitis C**

- En 2018 el tratamiento de cualquier paciente con infección por virus hepatitis C debe basarse en la utilización de **antivirales de acción directa**

- **PANGENOTYPIC DRUG COMBINATION:**

- **SOF/VEL** **sofosbuvir/velpatasvir** (Epclusa[®])
- **GLE/PIB** **glecaprevir/pibrentasvir** (Maviret[®])

- **GENOTYPIC SPECIFIC DRUG COMBINATION:**

- **LDV/SOF** **ledipasvir/sofosbuvir** (Harvoni[®])
- **EBR/GZR** **elbasvir/grazoprevir** (Zepatier[®])
- en virus resistentes: **sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (Vosevi[®])

Guía AEEH tto infección x virus hepatitis C

- SOF sofosbuvir / VEL velpatasvir / GLE glecaprevir / PIB pibrentavir / LDV ledipasvir / EBR elbasvir / GZR grazoprevir

<i>Pacientes no cirróticos</i>					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	naives	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (RNA-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naives	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	naives	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	naives	12 sem	8-12 sem **	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem **	No	No
Gen 4	naives	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	naives	12 sem	8 sem	12 sem	No
	experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	naives	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

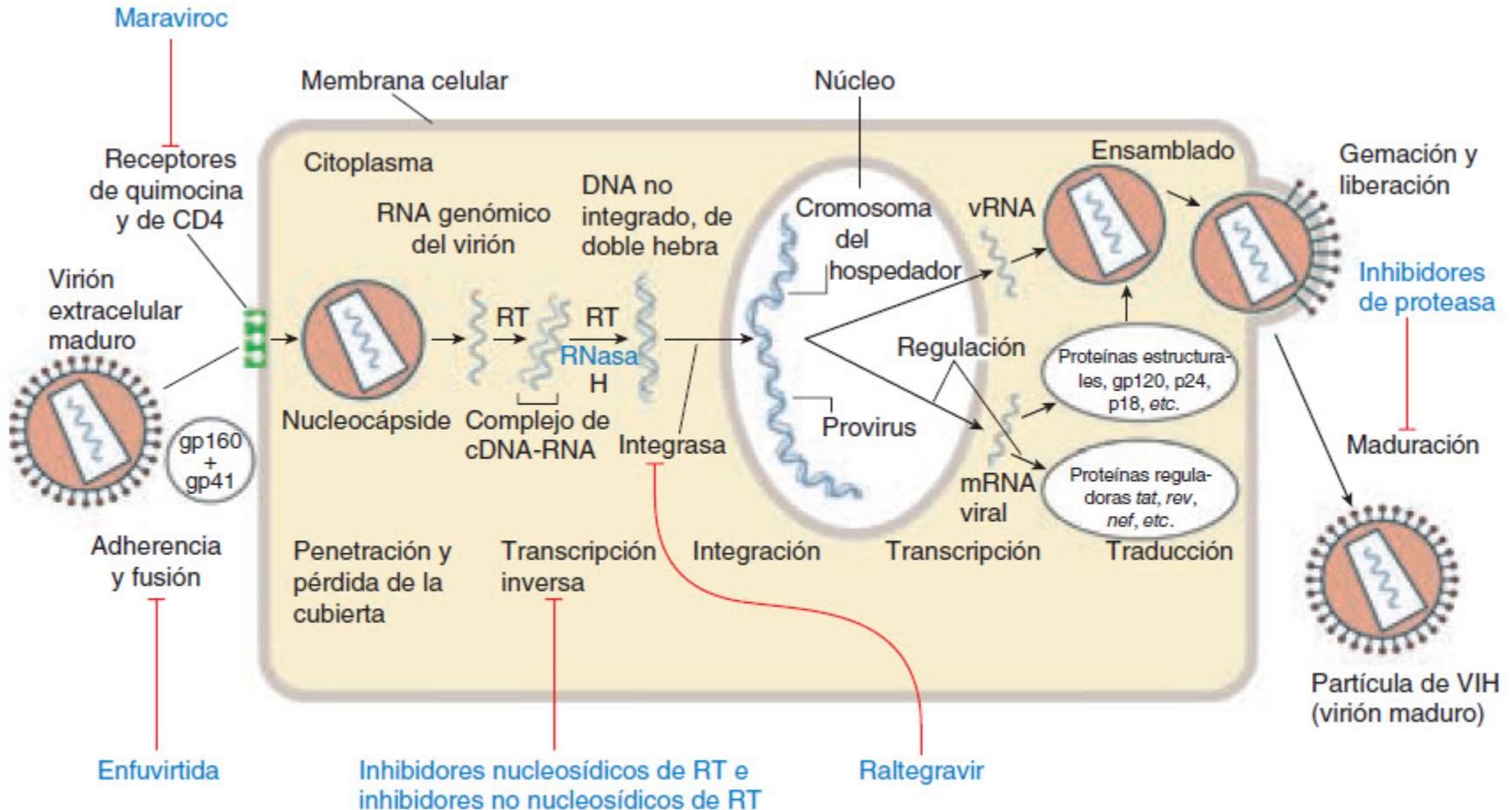


Figura 59-1. Ciclo de réplica de VIH-1 en que se destacan los sitios de acción de los antirretrovirales disponibles hoy día. En azul se muestran los antirretrovirales que se distribuyen hoy día. Clave: RT, retrotranscriptasa (transcriptasa inversa); cDNA, DNA complementario; mRNA, RNA mensajero; RNasa H, ribonucleasa H; gp120 + gp41, dominios extracelular e intracelular, respectivamente, de la glucoproteína de cubierta. (Con autorización de Hirsch y D'Aquila, 1993.)

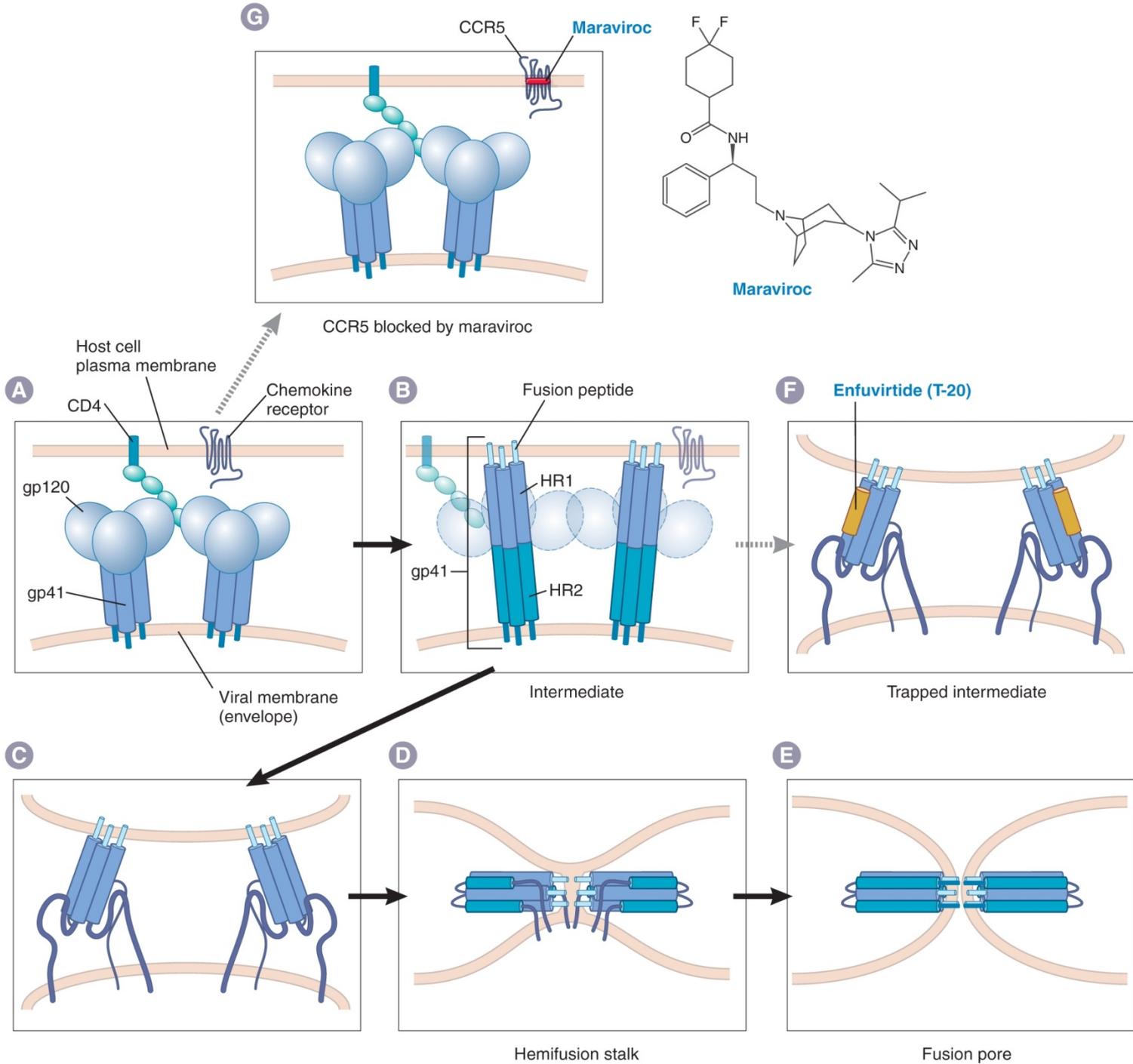
fármacos activos en infección por VIH

- inhibidores de la transcriptasa inversa
 - **ITIAN**: análogos de nucleós(t)idos: **zidovudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir**. *Rápido desarrollo de resistencias. Buena abs. oral.*
 - **ITNN**: no nucleósidos: nevirapina**, efavirenz*, etravirina, rilpivirina**, doravirina. **Abs. oral variable e incompleta. **Buena abs. oral.*
- **IP**: inhibidores de la proteasa: atazanavir, **darunavir**, lopinavir, fosamprenavir, saquinavir, tipranavir. *Resistencias. Absorción oral variable.*
IP/p: potenciados con ritonavir o cobicistat
- inhibidores de la fusión: enfuvirtida. *Resistencias. Vía sc cada 12 h.*
- **INI**: inhibidores de la integrasa: **raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir**. *Resistencias. Absorción oral.*
- inhibidores del co-receptor CCR5: maraviroc. *Resistencias escasas. Absorción oral parcial.*

INHIBIDORES DE LA ENTRADA DE VIRUS

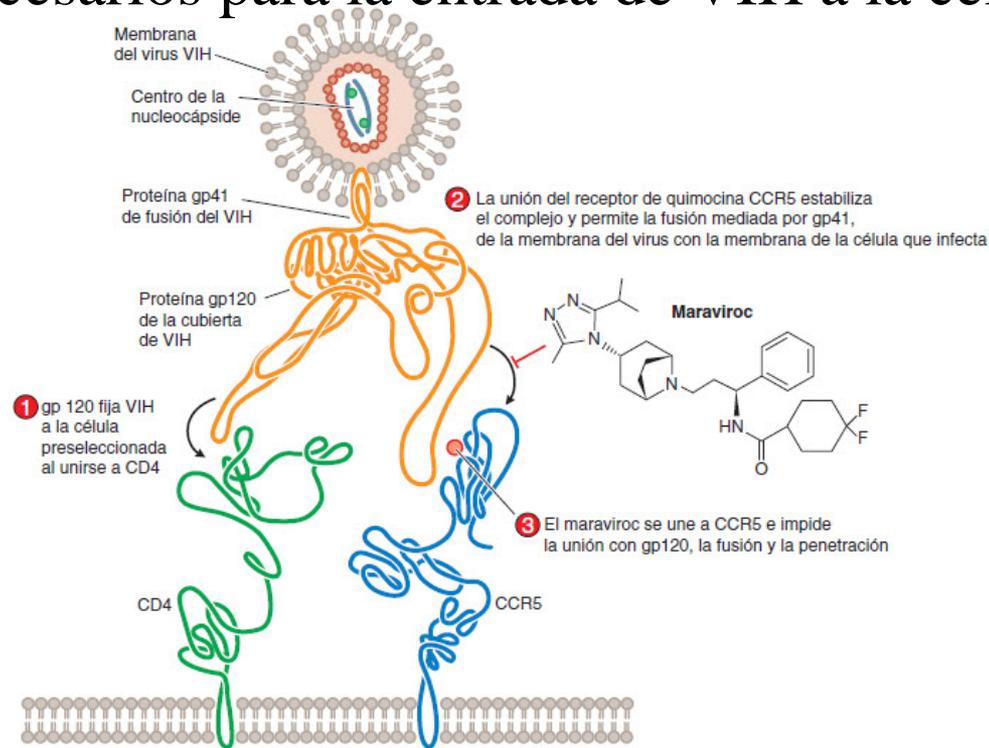
- **ENFURVIRTIDA:**
 - Péptido sintético, inhibidor de la fusión, que bloquea la entrada a la célula. Se une a la subunidad gp41 de la glucoproteína de la envoltura vírica evitando la fusión de las membranas vírica y celular.

Fármaco	Clase	Dosis de adulto recomendada	Recomendaciones de administración	Efectos adversos característicos	Comentarios
Enfuvirtida	Inhibidor de la fusión	90 mg subcutáneos cada 12 h	Almacenar a temperatura ambiental como polvo; refrigerar una vez reconstituida	Reacciones en el sitio de inyección local, reacción de hipersensibilidad	



INHIBIDORES DE LA ENTRADA DE VIRUS

MARAVIROC: Se une de forma específica y selectiva a CCR5 uno de los dos receptores necesarios para la entrada de VIH a la célula CD4+.



Fármaco	Clase	Dosis de adulto recomendada	Recomendaciones de administración	Efectos adversos característicos	Comentarios
Maraviroc	Inhibidor CCR5	300 mg c/12 h; disminuya la dosis a 150 mg c/12 h con inhibidores de CYP3A y aumente a 600 mg c/12 h con inductores ³ de CYP3A		Dolor muscular y articular, diarrea, trastornos del sueño, ↑ enzimas hepáticas	Véase nota 4 al pie del cuadro para medicamentos que deben administrarse con precaución. Evite la rifampicina

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

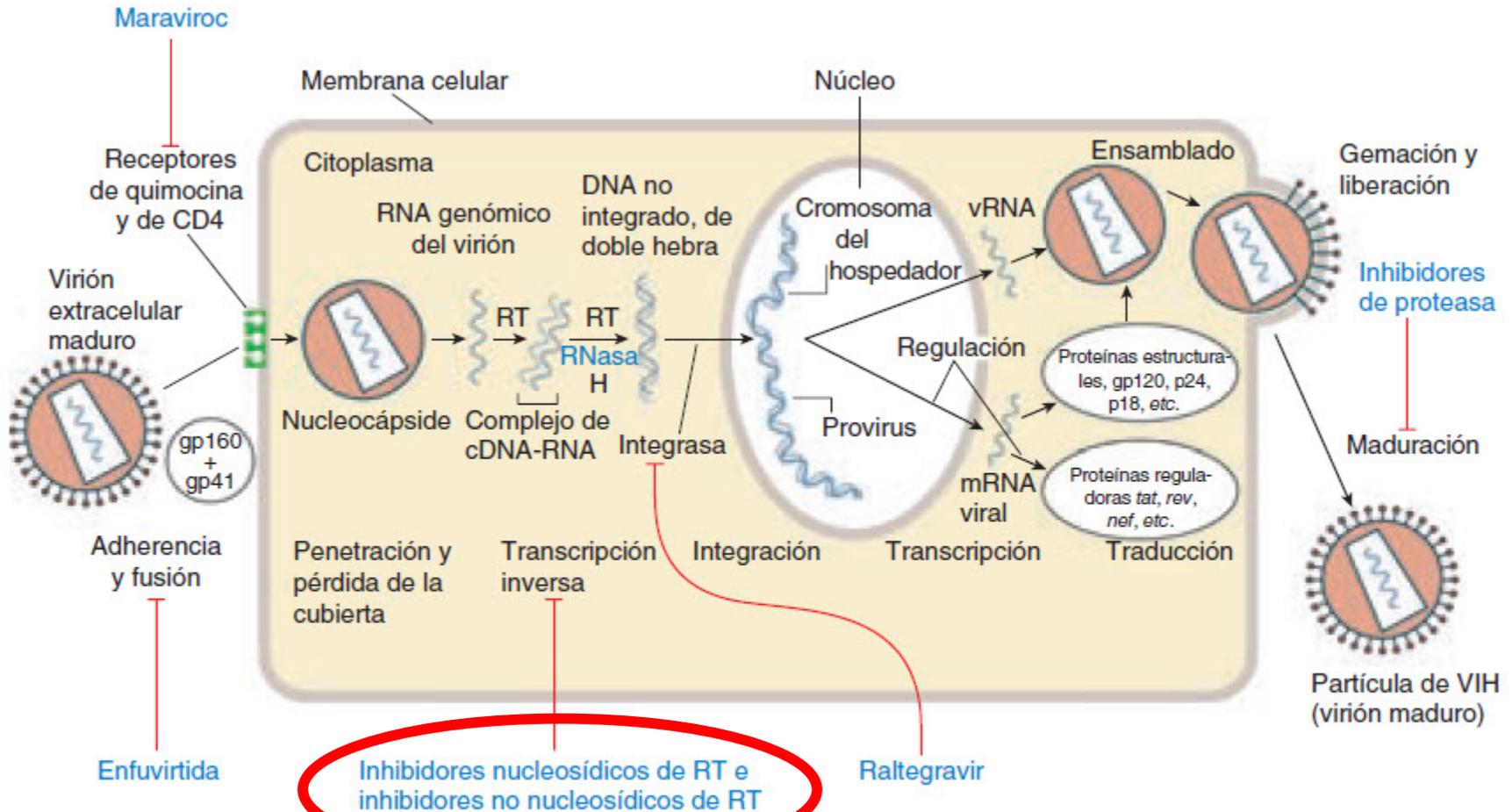
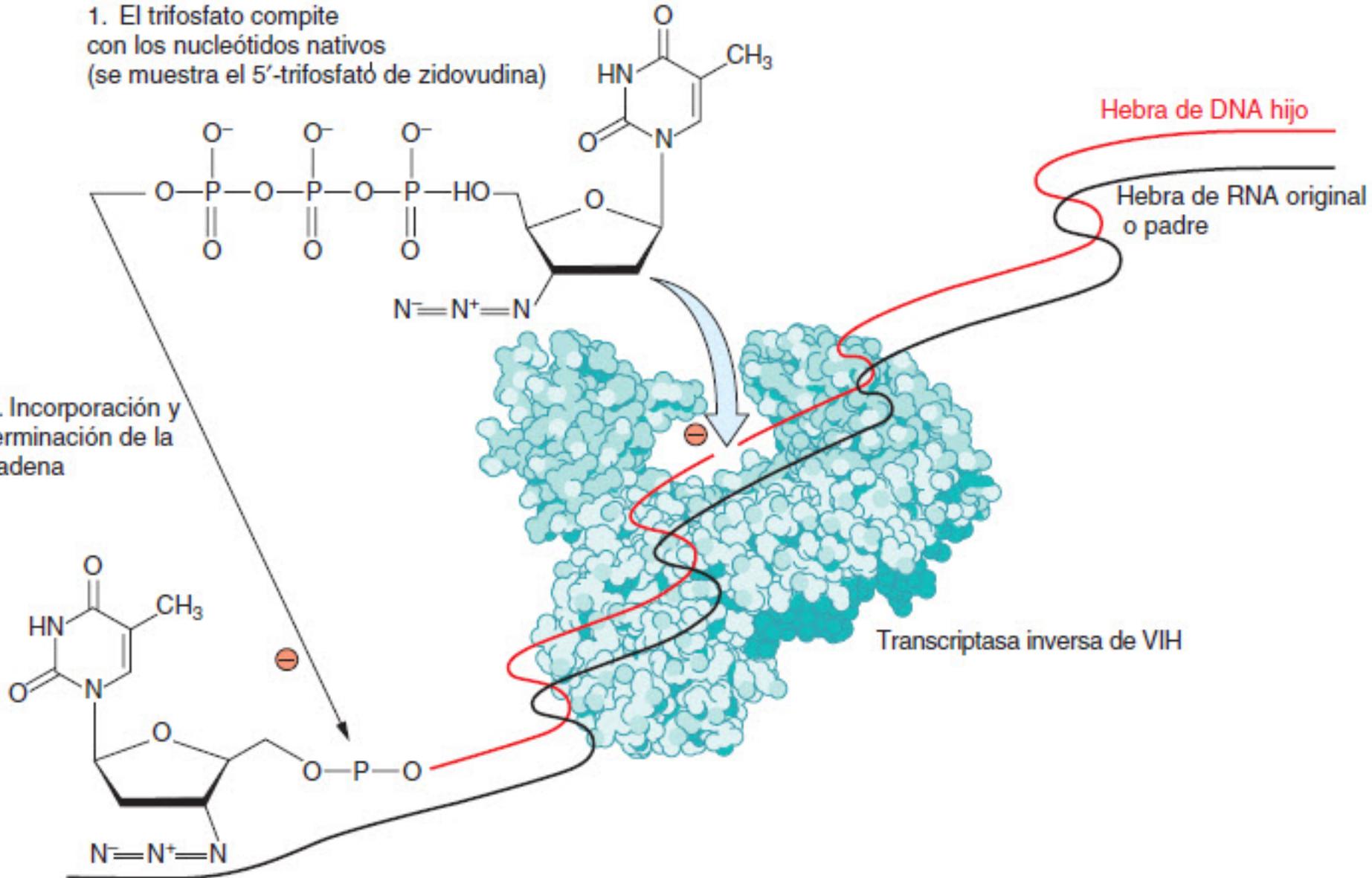


Figura 59-1. Ciclo de réplica de VIH-1 en que se destacan los sitios de acción de los antirretrovirales disponibles hoy día. En azul se muestran los antirretrovirales que se distribuyen hoy día. Clave: RT, retrotranscriptasa (transcriptasa inversa); cDNA, DNA complementario; mRNA, RNA mensajero; RNasa H, ribonucleasa H; gp120 + gp41, dominios extracelular e intracelular, respectivamente, de la glucoproteína de cubierta. (Con autorización de Hirsch y D'Aquila, 1993.)

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEÓSIDICOS

1. El trifosfato compete con los nucleótidos nativos (se muestra el 5'-trifosfato de zidovudina)



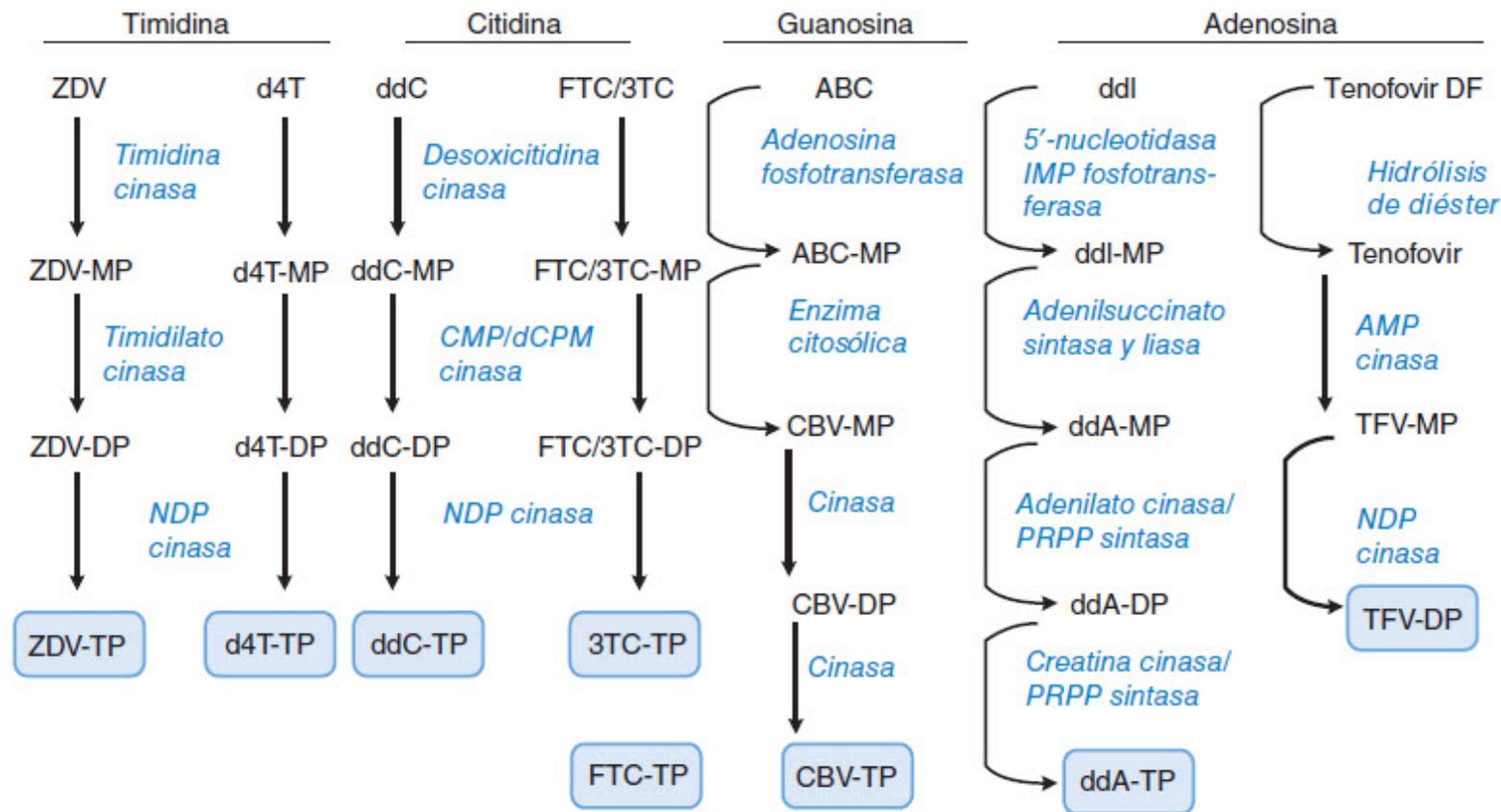


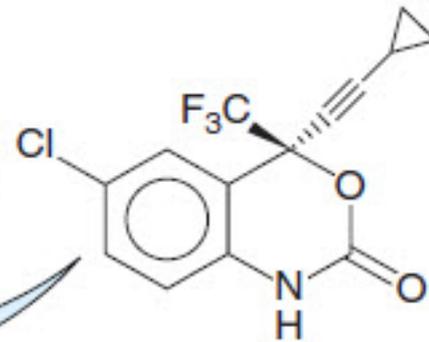
Figura 59-3. Activación intracelular de inhibidores análogos nucleosídicos de la retrotranscriptasa. Se muestran los fármacos y los anabolitos fosforilados, en abreviaturas; se señala el nombre completo de las enzimas encargadas de tal conversión. En el recuadro azul se incluye el anabolito retroviral activo de cada fármaco. Clave: ZDV, zidovudina; d4T, estavudina; ddC, didesoxicitidina; FTC, emtricitabina; 3TC, lamivudina; ABC, abacavir; ddI, didanosina; DF, disoproxilo fumarato; MP, monofosfato; DP, difosfato; TP, trifosfato; AMP, monofosfato de adenosina; CMP, monofosfato de citidina; dCMP, monofosfato de desoxicitidina; IMP, 5'-monofosfato de inosina; PRPP, fosforribosilpirofosfato; NDP, nucleósido difosfato. (Con autorización de Khoo et al., 2002. Copyright © Elsevier.)

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDICOS

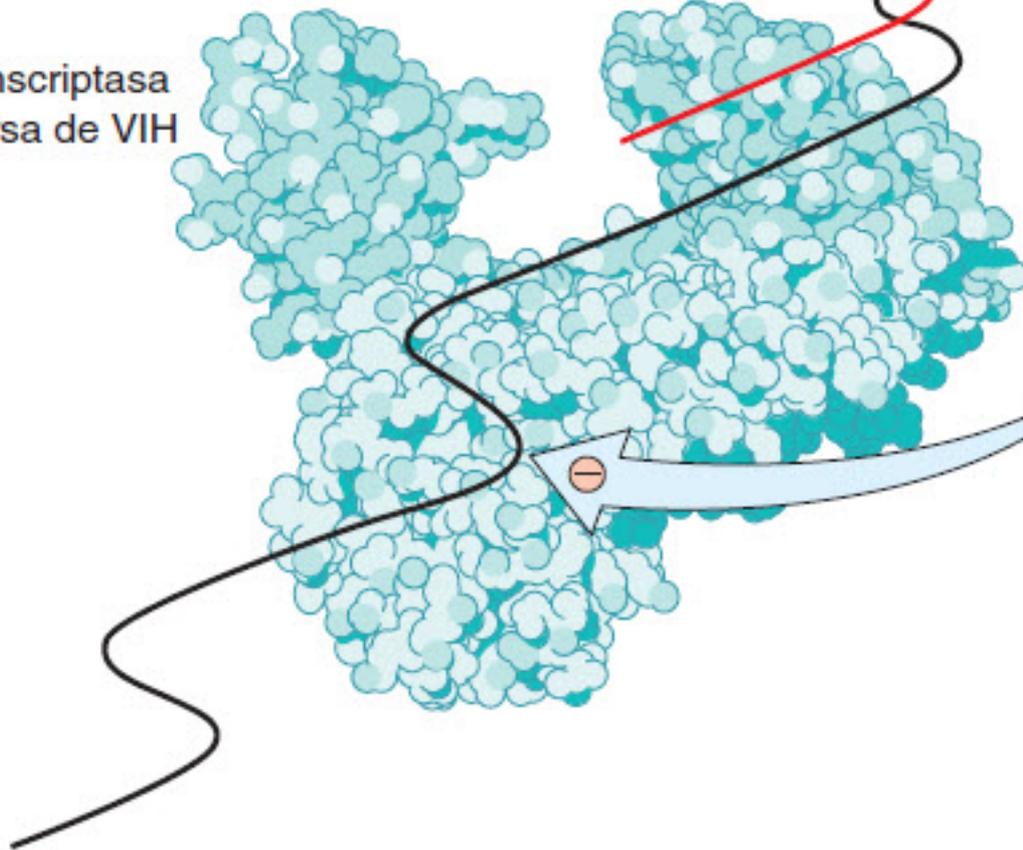
Cadena hija de DNA

Cadena del RNA del progenitor

Transcriptasa inversa de VIH

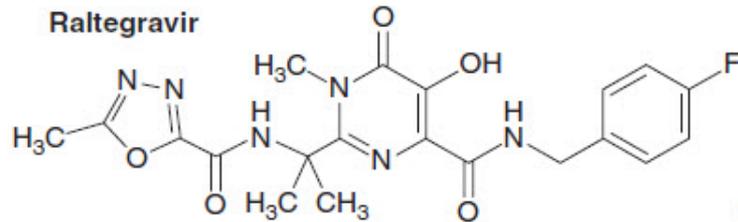


El *efavirenz* se une a un sitio no esencial distante del sitio de la catálisis enzimática

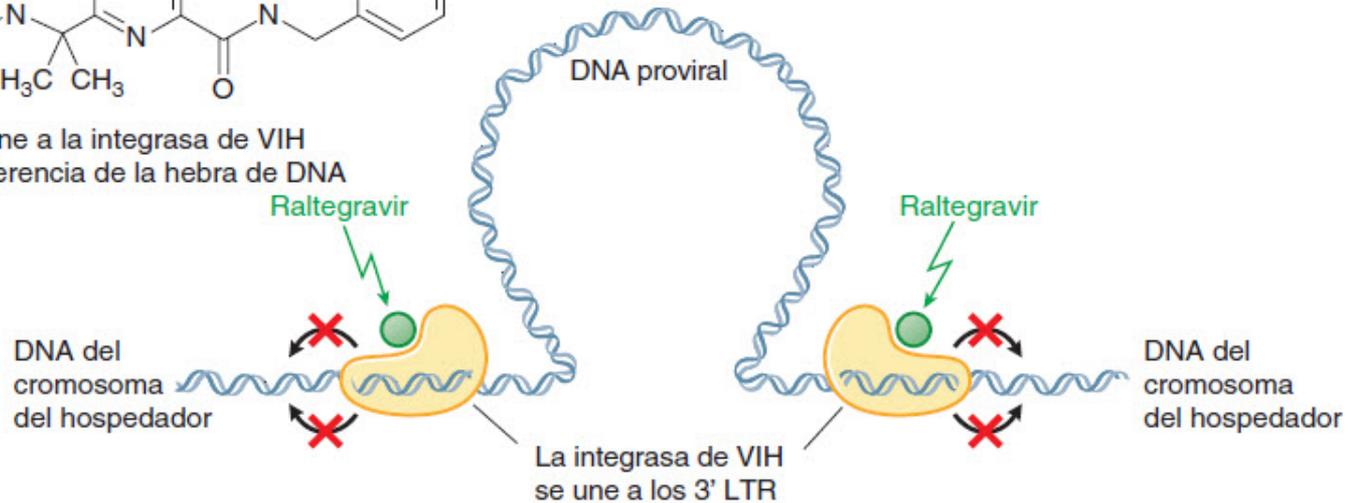


INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

- **RALTEGRAVIR:** Es un análogo de pirimidinona que se une a la integrasa, enzima indispensable para la replicación de VIH-1 y VIH-2.



El raltegravir se une a la integrasa de VIH e impide la transferencia de la hebra de DNA



FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

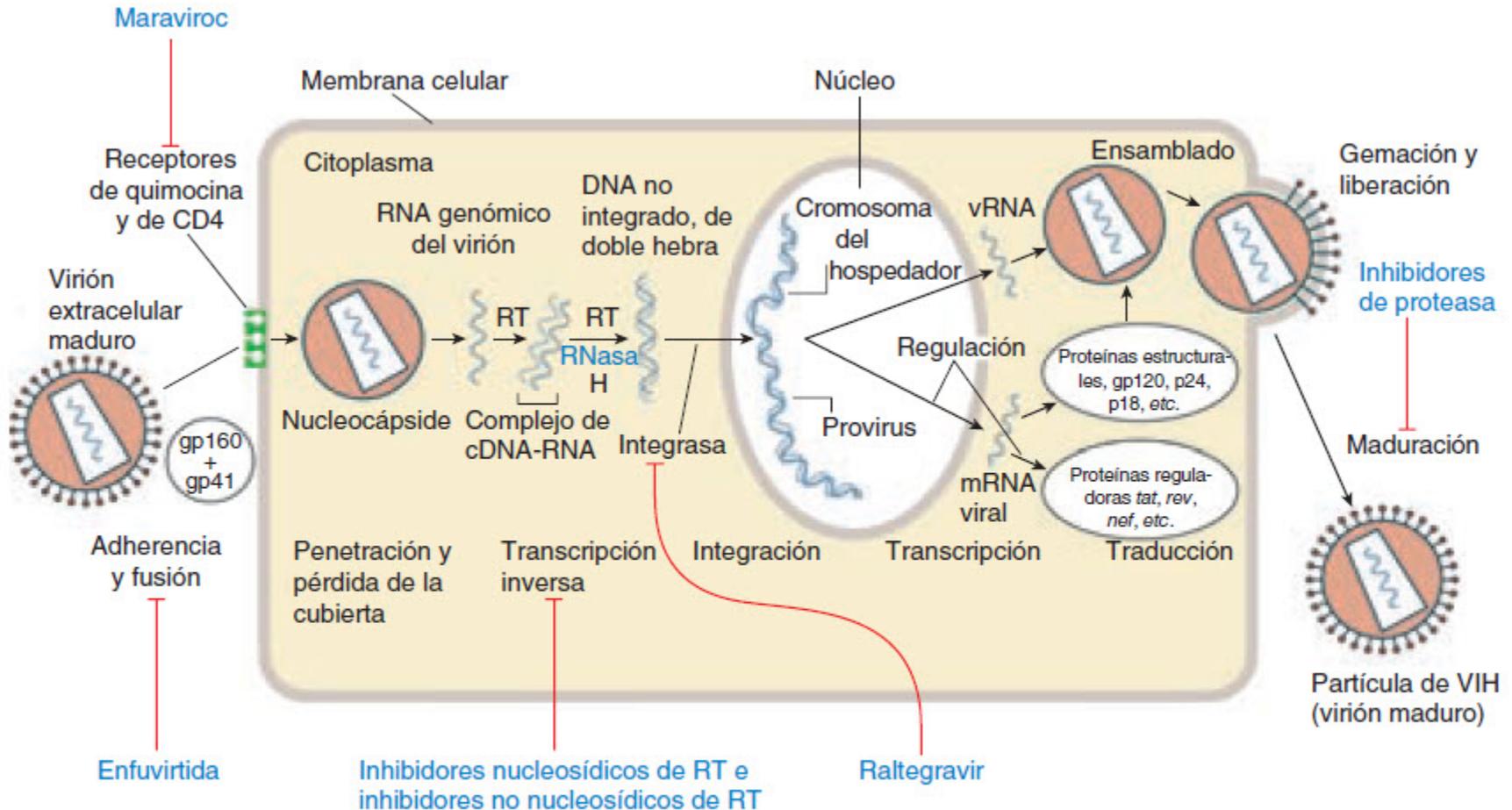


Figura 59-1. Ciclo de réplica de VIH-1 en que se destacan los sitios de acción de los antirretrovirales disponibles hoy día. En azul se muestran los antirretrovirales que se distribuyen hoy día. Clave: RT, retrotranscriptasa (transcriptasa inversa); cDNA, DNA complementario; mRNA, RNA mensajero; RNasa H, ribonucleasa H; gp120 + gp41, dominios extracelular e intracelular, respectivamente, de la glucoproteína de cubierta. (Con autorización de Hirsch y D'Aquila, 1993.)

GESIDA (actualización julio 2020)

<http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/>

Información Institucional Patrocinios Patrocinadores Enlaces de Interés Noticias Monografías

 **GeSIDA**
GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC

Grupo de Estudio de la SEIMC integrado por profesionales sanitarios cuyos objetivos son promover y difundir la investigación y docencia en el ámbito de la infección del VIH con el fin de conseguir una asistencia de calidad

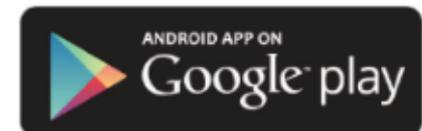
Área de socios 
 [Hacerse socio](#)

Inicio Docencia **Guías clínicas** Investigación Boletín Congresos Indicadores de calidad Congress Tv

Descárgate nuestra App

Guías clínicas GeSIDA

Consensuadas por especialistas para mejorar tu práctica diaria



GUÍAS CLÍNICAS

Antirretroviral Vigentes ▼

GESIDA (actualización julio 2020)

<http://gesida->



SECRETARÍA GENERAL
DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL
DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD
E INNOVACIÓN
SECRETARÍA DEL PLAN
NACIONAL SOBRE EL SIDA

[al-vigentes/](#)

Información Institucional



Inicio Docencia



Área de socios

Hacerse socio



DOCUMENTO DE CONSENSO DE GeSIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

(ACTUALIZACIÓN 2020)

PANEL DE EXPERTOS DE GeSIDA Y
PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA

APP ON
Google play

able on the
Store

GUÍAS

Antirretroviral Vigentes ▼

Terapia antirretroviral (TAR)

- **Objetivo:** conseguir la máxima y más duradera supresión permanente de la replicación del VIH para limitar el desarrollo de resistencias y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad, mejorar la calidad de vida del paciente, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH
- **iniciar tto individualizado basado en**
 - manifestaciones **clínicas**
 - **nº lic CD4+** (indicador de estado inmunológico)
 - **carga viral plasmática (CVP):** sirve para monitorizar respuesta al tto
 - **objetivo terapéutico: < 50 copias/mL**
 - presencia de otras coMb
 - alelo HLA-B*5701: riesgo HSdad a ABC

CUANDO INICIAR EL TAR

Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH-1 tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, con o sin sintomatología y con independencia del número de linfocitos T CD4+.

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios‡
<i>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas</i>		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	-ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo -DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. -No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF**	- DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	RAL+FTC/TAF*	-RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas
	DTG/3TC	- No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ menor de 200/ μ L - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB

ABC: abacabir (ITIAN)

BIC: bictegravir (II)

DTG: dolutegravir (II)

FTC: emtricitabina (ITIAN)

RAL: raltegravir (II)

TAF: tenofovir alafenamida (ITIAN)

3TC: lamivudina (ITIAN)

tto de la infección x VIH

- **combinación** fcos esencial x rápida aparición de cepas **resistentes**
 - regímenes más frec^{te} usados:
 - **2 análogos nucleósido (ITIAN)**
emtricitabina + tenofovir o
lamivudina + tenofovir o
lamivudina + abacavir / **combinado** con
 - un **inhibidor de proteasa (IP)** (doravirina)
o un **inhibidor de integrasa (INI)** (dolutegravir, raltegravir o bicitegravir)
o un **no-nucleósido (ITNN)** (e.g. efavirenz)
 - una **dosis baja de ritonavir** es a menudo **añadida** al IP (**boosted protease therapy**) para prolongar su acción x inhibir su metabz x CYP3A4 y simplificar la dosificación/posología.
 - estas combinaciones se conocen como: **highly active / combined antiretroviral therapy HAART / cART**
- regímenes complejos que requieren adherencia del paciente y valoración cuidadosa del progreso de la supresión viral (seguimiento)

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios‡
<i>Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</i>		
INI	EVG/c/FTC/TAF	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF**	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*, ***	-Existe la combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas.
	RPV/FTC/TAF*	-No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. -Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. -Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. -Se debe tomar siempre con una comida.

DRV/c: darunavir/cobicistat
 DRV/r: darunavir/ritonavir
 DOR: doravirina
 EVG/c: elvitegravir/cobicistat
 FTC: emtricitabina
 RPV: rilpivirina
 TAF: renofovir alafenamida

Factores que condicionan el éxito del TAR

- **La falta de adherencia es la 1ª causa de fracaso TAR:** regímenes de **comprimido único** con la combinación requerida es la estrategia más eficiente para mejorar la tolerabilidad e incrementar la adherencia
- **Efectos adversos inmediatos:** conocidos, se pueden anticipar y controlar (GI, cutáneos, neuropsicológicos). Explicar al paciente actitud a tomar. Controlar su presencia. Se pueden tratar síntomas o cambiar los fármacos.
- **Efectos adversos tardíos:** menos conocidos y previsibles. Potencian los síntomas de enf. crónicas asociadas al envejecimiento, y afectan al funcionamiento de órganos. Individualizar tto en función de la presencia de enfermedades crónicas que los FAR puedan afectar.

Tabla 7. Frecuencia reportada y tipo de reacciones adversas sobre el sistema nervioso central de los antirretrovirales disponibles*

	Efavirenz	Rilpivirina	Etravirina	Doravirina	Raltegravir	Elvitegravir	Dolutegravir	Bictegravir
Cefalea	++	+++	+++	++	++	++ (Genvoya®) +++ (Stribild®)	+++	++
Mareos	++	+++	-	++	++	++ (Genvoya®) +++ (Stribild®)	++	++
Insomnio	++	+++	++	++	++	++ (Stribild®)	++ (Tivicay®) +++ (Triumeq®)	-
Alteraciones del sueño (no insomnio)	++	++	++	++	+	++	++	++
Astenia/Fatiga	++	-	++	++	++	++ (Genvoya®) +++ (Stribild®)	++ (Tivicay®) +++ (Triumeq®)	
Depresión	++	++	-	+	++	+	++	++
Ideación suicida	+	-	-	+	+	+ (Stribild®)	+	+
Ansiedad	++	-	++	+	+	-	++	+
Alteración de concentración o atención	++	-	+	+	+	-	-	-
Temblor	+	-	+	-	+	-	-	-
Alteración de coordinación o equilibrio	++	-	-	-	-	-	-	-
Hiperactividad	-	-	-	-	++	-	-	-
Alucinaciones	+	-	-	-	-	-	-	-
Convulsiones	+	-	+	+	-	-	-	-
Dísgeusia	-	-	-	-	+	-	-	-

Nota: *Según la ficha técnica más reciente disponible en www.ema.europa.eu. Frecuencia de efectos adversos: +++, >10%; ++, 1-10%; +, 0.1-1%.

Infección por VIH-2

- Iniciar tto tan pronto como sea posible. Monitorizar clínica, CD4 cada 6-12 meses y CVP.
- Tto inicio: 2 ITIAN + 1 INI
- Tto alternativo: sustituir INI por IP/p (lopavir, darunavir o Saquinavir)
- Contraindicados: ITINN, miraviroc (inh CCR5) o enfuvirtida (inh fusión).

EMBARAZO

El objetivo del TAR es conseguir y mantener CVP indetectable durante el mayor tiempo de gestación posible, especialmente 3^{er} trimestre y parto.

Tabla 11. Recomendaciones sobre el uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

	Recomendados	Alternativos*	No recomendados (salvo que no exista otra alternativa)
ITIAN	Lamivudina Abacavir ¹ Tenofovir ² disoproxilo ² Emtricitabina	Zidovudina ³	Didanosina Estavudina ⁴ Tenofovir alafenamida ⁵
ITINN		Rilpivirina ⁶ Efavirenz ⁷	Nevirapina Etravirina ⁵ Doravirina ⁵
IP/r**	Atazanavir/r ⁸ 300/100 ⁹ QD Darunavir/r, 600/100 BID ¹⁰	Lopinavir/r, 400/100 BID ¹¹	Fosamprenavir/r Saquinavir/r, 1000/100 BID
Inhibidores de la entrada y la fusión			Enfuvirtida ⁵ Maraviroc ⁵
INI	Raltegravir 400 c/12 h.	Dolutegravir en el segundo y tercer trimestre	Elvitegravir ⁵ Dolutegravir, en el primer trimestre (ver texto) Bictegravir ⁵

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19



GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO	Ausencia de síntomas.	Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo¹: Vigilancia telefónica activa diaria. Resto de pacientes: auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de dexametasona.
LEVE	Síntomas respiratorios y (todos): <ul style="list-style-type: none"> No disnea Frecuencia respiratoria < 22 SatO₂ basal ≥ 94% 	Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo^{1,2}: Vigilancia telefónica activa diaria. Resto de pacientes: auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública. Tratamiento sintomático (preferentemente paracetamol).	No	Recomendación en contra del uso de dexametasona.
MODERADA o GRAVE	Síntomas respiratorios y (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> Disnea FR >22 rpm SatO₂ basal < 94% Pacientes leves de alto riesgo¹ sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. 	Ingreso Hospitalario: <ul style="list-style-type: none"> SatO₂/24h inicialmente, después según situación clínica. RX tórax. Análítica: Hemograma y bioquímica, Ferritina, D-dímero, Proteína C reactiva, Procalcitonina. Valorar: <ul style="list-style-type: none"> Muestras microbiológicas para investigar infección bacteriana. Troponina. IL6 basal y en caso de cambio clínico. Scores pronósticos². TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso. 	Tratamiento sintomático (preferentemente paracetamol). Oxigenoterapia si precisa ³ . Profilaxis tromboembólica⁴. Considerar tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos ⁵ .	Dexametasona⁶ Tocilizumab⁷ + Dexametasona Remdesivir⁸	Recomendada si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ > 94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad. Recomendado: <ol style="list-style-type: none"> Añadir tocilizumab si fallo clínico de la dexametasona. Inicio simultáneo en pacientes con saturación de oxígeno <92% (basal o con O₂ de bajo flujo) y PCR >75 mg/dL. Ha demostrado impacto en reducción de la mortalidad. Recomendado si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ > 94%. No disminuye mortalidad. En un ensayo clínico doble ciego disminuyó tiempo hasta la recuperación. Solo en pacientes con duración de síntomas de hasta 10 días.
CRÍTICA	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	Ingreso en UCRE o UCI		Tocilizumab + Dexametasona Remdesivir	Ha demostrado impacto en disminución de la mortalidad. No iniciar Remdesivir. Continuar Remdesivir si se ha iniciado antes de la progresión a situación crítica.

Papel de los corticosteroides en pacientes con COVID-19

Evidencia disponible

- Los corticosteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con COVID -19.
- El beneficio de los esteroides sistémicos:
Dexametasona>Hidrocortisona>metilprednisolona

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con formas graves de COVID-19 al tener un impacto global positivo en la supervivencia de estos pacientes: beneficio máximo si ventilación mecánica y baja saturación O₂ (juzgar si EPOC, evolución).
- Se recomienda preferentemente el uso de dexametasona (más utilizado).
- Se recomienda preferentemente el uso de dosis bajas de corticosteroides sistémicos: dexametasona de 6 a 7,5 mg/día o hidrocortisona de 160 a 200 mg/día.
- Se recomiendan duraciones de tratamiento de entre 7 y 14 días.
- Se deben monitorizar los niveles de glucosa independientemente de si el paciente padece o no diabetes.

Fundamento del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Beneficio vs riesgo.

El tocilizumab inhibe la IL-6 y podría disminuir el componente inflamatorio asociado mejorando el pronóstico de los pacientes.

Evidencia disponible:

- Reduce el objetivo compuesto de necesidad de ventilación mecánica/muerte en pacientes con COVID-19
- Reduce la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos en un estudio aleatorizado.
- Se ha asociado a menor tasa de infección (respecto a placebo) en ECA. Reduce a la mitad la duración de la ventilación mecánica.
- Ha demostrado beneficio en estudios observacionales describiendo la situación de vida real de los pacientes COVID-19 que presentan hiperinflamación.
- ***No ha demostrado disminución significativa de la mortalidad en 4 ECA.***

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de tocilizumab concomitantemente con dexametasona en los pacientes con Sat O₂ <92% (basal o con O₂ de bajo flujo) y PCR >75 o si el paciente necesita O₂ de alto flujo, VNI o VM. Se recomienda también su uso en pacientes con empeoramiento a pesar del tratamiento con dexametasona.

Papel del remdesivir en pacientes con Covid-19

Remdesivir es el primer antiviral aprobado por la EMA y la FDA para tratar la COVID-19. Autorizado en España. No está recomendado por la OMS para tratar el Covid-19, con evidencia débil.

Evidencia disponible:

- Remdesivir acelera el tiempo hasta la recuperación clínica en hospitalizados con neumonía Covid-19: 29% más rápido.
- Mayor beneficio pacientes que requieren oxígeno de bajo flujo (<15L/m) para mantener saturación >94%
- En pacientes con neumonía COVID-19 que requieren oxígeno pero no ECMO ni ventilación mecánica, igual eficacia en 5 que en 10 días.
- Remdesivir no ha demostrado beneficios en mortalidad.
- Remdesivir tiene un perfil de efectos adversos comparable a placebo.

Recomendaciones:

- Indicado en pacientes que requieran oxígeno a bajo flujo (<15 L/m), siempre que el paciente lleve menos de 10 días desde el comienzo de los síntomas.
- Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con eFG<30 mL/min y elevación de transaminasas ($\geq 5 \times$ LSN), y no debe iniciarse en pacientes con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica o ECMO.
- La duración de tratamiento en general debe ser 5 días.

REMDESIVIR

- Análogo nucleósido de la adenosina que se convierte en nucleósido trifosfato activo que se incorpora a las cadenas de ARN viral. Provoca la terminación prematura de la síntesis de ARN viral mediante la **inhibición de la ARN polimerasa**.
- Se desarrolló inicialmente como tratamiento para el **ébola**.
- Inhibe la replicación de coronavirus humanos en cultivos de tejidos de células epiteliales respiratorias humanas (SARS-CoV en 2002, MERS-CoV en 2012 y SARS-CoV-2 en 2019).

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

FARMACOS OPCIONALES PARA EL TRATAMIENTO COVID-19

TRATAMIENTO	EVIDENCIA. POSIBLE INDICACIÓN
Baricitinib ¹	Preferiblemente en el contexto de EECC y en combinación con Remdesivir. Considerar administrar baricitinib si existe contraindicación para corticoides y/o tocilizumab.
Plasma de convalecientes	El plasma de convalecientes (una dosis de 250 ml, con título IgG frente a spike >1:1000) se puede considerar para el tratamiento de pacientes COVID-19 con todos estos criterios: (a) Edad >74 años o 65-74 y alguna condición de riesgo (hipertensión, diabetes, obesidad (IMC>30), insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral isquémico, insuficiencia cardiaca con FE<40%), EPOC; (b) temperatura 37,5°C o más o sudoración o escalofríos + al menos un síntoma respiratorio o general, ambos de menos de 72 horas de duración ; y (c) ausencia de: insuficiencia respiratoria grave (taquipnea <29 pm o saturación O ₂ 93<% u otro criterio de ingreso o condición basal grave), con el objetivo de evitar la progresión a insuficiencia respiratoria grave ² . En otras circunstancias no ha demostrado beneficios hasta el momento.

1 Kalil, A.C., et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

· Dosis: 4mg /día durante 14 días (2 mg/día si filtrado glomerular <60ml/min)

2 Libster, R. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 610-618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>

FARMACOS DESACONSEJADOS PARA EL TRATAMIENTO COVID-19

FÁRMACO	CRITERIO
Hidroxicloroquina	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia incluyendo su uso precoz ^{1,2,5}
Hidroxicloroquina + Azitromicina	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia ³
Lopinavir/ritonavir	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia ^{4,5}
Interferón	En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia ⁵
Ac monoclonales: Casirivimab, Imdevimab o Bamlanivimab para pacientes hospitalizados	En EECC aleatorizados en paciente hospitalizados no han mostrado eficacia. ^{6,7,8} Desaconsejados en pacientes hospitalizados

1 Tang, W., et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*, 369, m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

2 Boulware, D.R., et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 517-525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>

3 Cavalcanti, A.B., et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>

4 Cao, B., et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282> RECOVERY trial: https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf

5 Pan H et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 384, 497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

6 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf

7 <https://www.regeneron.com/casirivimab-imdevimab>

8 Lundgren, J.D. et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2033130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>

Baricitinib¹

Preferiblemente en el contexto de EECC y en combinación con remdesivir. Considerar administrar baricitinib si existe contraindicación para corticoides y/o tocilizumab.

1 Kalil, A.C., et al. *Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19*. New England Journal of Medicine, 384(9), 795–807.

• Dosis: 4mg /día durante 14 días (2 mg/día si filtrado glomerular <60ml/min).

Plasma de convalecientes

El plasma de convalecientes (una dosis de 250 ml, con título IgG frente a spike >1:1000) se puede considerar para el tratamiento de pacientes COVID-19 con todos estos criterios:

(a) Edad >74 años o 65-74 y alguna condición de riesgo (hipertensión, diabetes, obesidad (IMC>30), insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral isquémico, insuficiencia cardíaca con FE<40%), EPOC; (b) temperatura 37,5°C o más o sudoración o escalofríos + al menos un síntoma respiratorio o general, **ambos de menos de 72 horas de duración**; y (c) ausencia de: insuficiencia respiratoria grave (taquipnea <29 pm o saturación O₂ 93% u otro criterio de ingreso o condición basal grave), con el objetivo de evitar la progresión a insuficiencia respiratoria grave². En otras circunstancias no ha demostrado beneficios hasta el momento.

2 Libster, R. et al. *Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults*. New England Journal of Medicine, 384(7), 610–618.

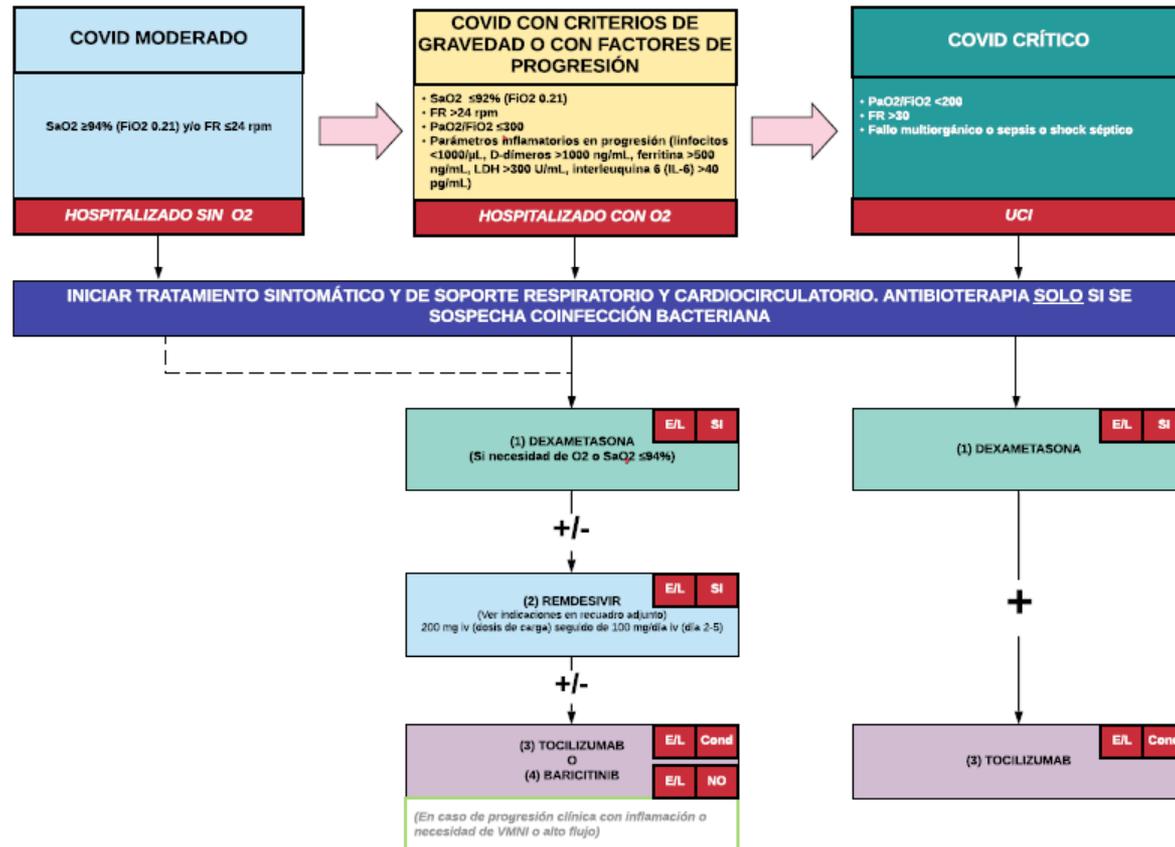
BARICITINIB

- La fase clínicamente severa se acompaña de un aumento de los niveles de interferones α y β e IL-6, transducidos vía **JAK-STAT**.
- Uno de los reguladores conocidos de la endocitosis de este virus es la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (**AAK1**). Si se inhibe AAK1, se interrumpe el paso del virus a las células y el ensamblaje intracelular.
- Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JaK)1 y JaK2, que podría reducir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias al inhibir la vía JaK1/Jak2. Ambas quinasas inician la transducción de la señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor, además de estar implicadas en la transducción de la señal de otras citoquinas. Por tanto, **podrá tener un papel potencial para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar.**
- Baricitinib, además **podría reducir la endocitosis viral** mediada por el receptor al inhibir la AAK1 [2].

Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021

MANEJO TERAPÉUTICO HOSPITALARIO DEL PACIENTE AFECTO DE COVID-19



(1) CORTICOIDES vía oral o IV
• Dexametasona 6 mg/día*
• Hidrocortisona 100 mg/12 horas
• Prednisona 40 mg/día
• Metilprednisona 32 mg/día
*En España equivale a dexametasona fosfato ampollas de 7.2 mg

(2) INDICACIONES DE REMDESIVIR:
• Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo
• Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7-10 días de síntomas
• Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los siguientes criterios:
• Frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm
• SpO2 ≤ 94% en aire ambiente
• PaO2/FIO2 < 300

NO DEBERÁ ADMINISTRARSE EN LOS SIGUIENTES CASOS:
• Pacientes con enfermedad grave que precisen ventilación a alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva o ECMO
• Enfermedad hepática grave: ALT o AST ≥ 5 veces el límite normal
• Pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min) o en hemodiálisis o diálisis peritoneal
• Necesidad de dos inotrópicos para mantener tensión arterial.
• Evidencia de fallo multiorgánico

(3) TOCILIZUMAB
1ª dosis en 60 min vía IV. Considerar repetir a las 12-24 h si no mejora
• >90 kg: 800 mg
• 66-90 kg: 600 mg
• 41-65 kg: 400 mg
• < 40 kg: 8 mg/kg

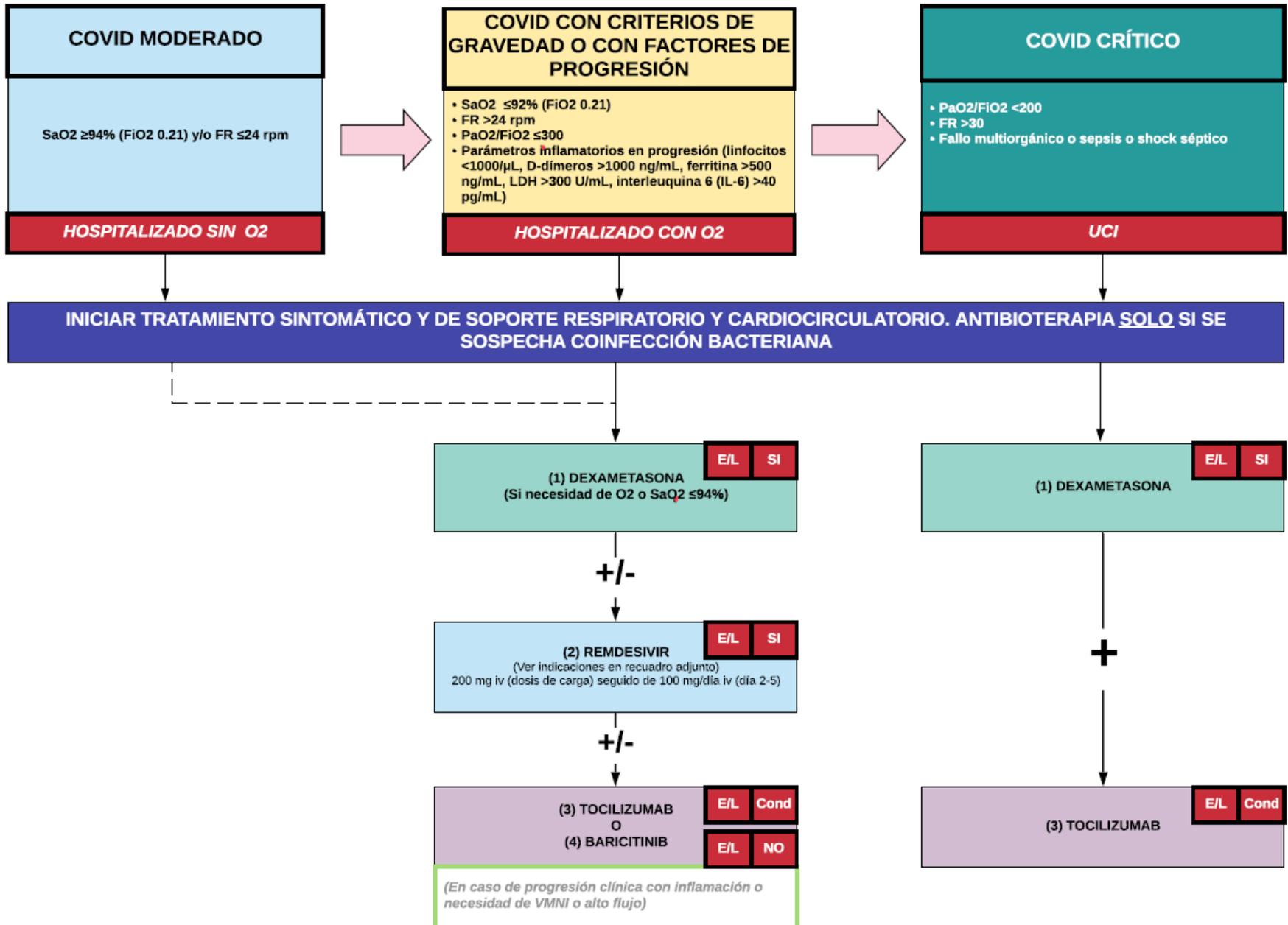
(4) BARICITINIB 7-14 días o hasta el alta VO
• 4 mg si FG > 60 ml/h
• 2 mg si FG 30-60 ml/h
• 1 mg si FG 15-30 ml/h
• FG < 15 ml/h: contraindicado

EIL Embarazo o Lactancia **Cond** Condiciona

NIVEL 1. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA RIESGO ESTÁNDAR	NIVEL 2. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA ALTO RIESGO	NIVEL 3. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE
<p>Nivel 1 (riesgo bajo). Pautar HBPM a dosis profilácticas en todos los pacientes que ingresan:</p> <ul style="list-style-type: none"> < 90 kg de peso: enoxaparina 40 mg/día o bemparina 3500 UI/día vía sc > 90 kg de peso: enoxaparina 60 mg/día o bemparina 5000 UI/día vía sc SI IMC >40 kg/m2: enoxaparina 40 mg/12 h vía sc Si hay insuficiencia renal (ClCr<30 ml/min): enoxaparina 20 mg/día o bemparina 2500 UI/día vía sc 	<p>Nivel 2 (riesgo alto). Paciente con uno o más de los siguientes factores: >7 días microrrelajado en UCI, persistencia de D-dímeros elevados o relevados con normalidad o mejoría de otros parámetros de inflamación, o trombocitosis >600.000 o TVP previa u otros factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 40 mg/12 h vía sc SI IMC >40kg/m2: enoxaparina 60 mg/12 h vía sc Ajustes: ClCr <30 ml/min o trombopenia <50.000 reducir la dosis un 50%. Trombopenia <25.000 suspender <p>Considerar profilaxis tromboembólica extendida al alta durante 30 días si el riesgo hemorrágico es bajo</p>	<p>Nivel 3 (anticoagulación terapéutica). Indicada en sospecha de TVP y TEP hasta descartar el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enoxaparina 1 mg/kg/12 h vía sc Fondaparinux 7.5 mg/día vía sc (10 mg si peso >100 kg) Ajustes: ClCr <30 ml/min o trombopenia <50.000 reducir la dosis un 50%. Trombopenia <25.000 suspender

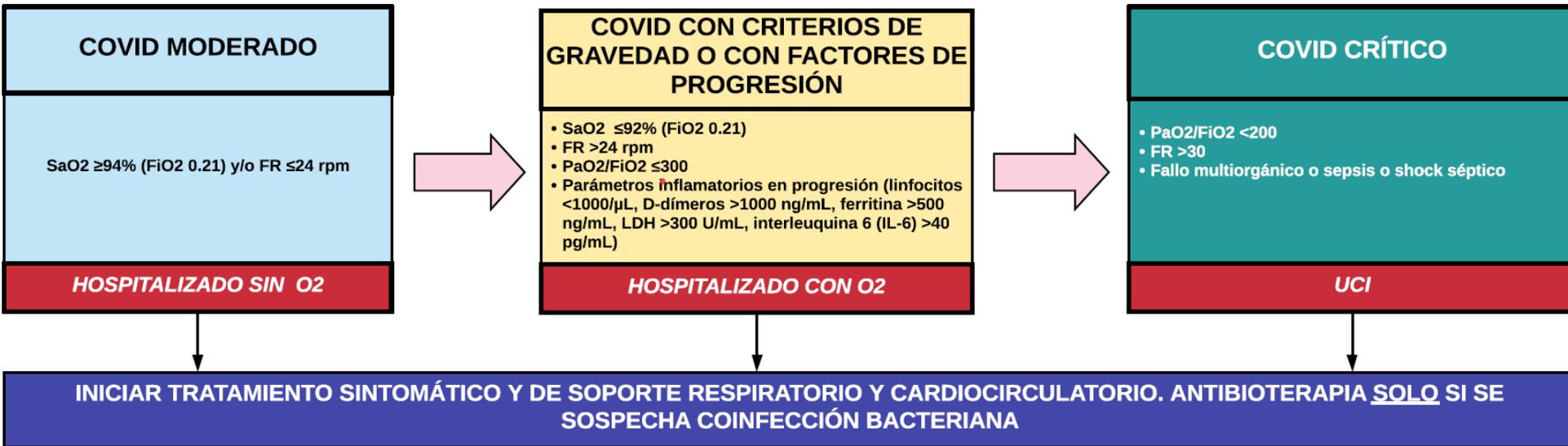
Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021



Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021



Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021



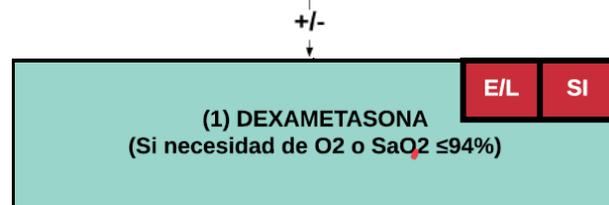
INICIAR TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE SOPORTE RESPIRATORIO Y CARDIOCIRCULATORIO. ANTIBIOTERAPIA SOLO SI SE SOSPECHA COINFECCIÓN BACTERIANA

Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021



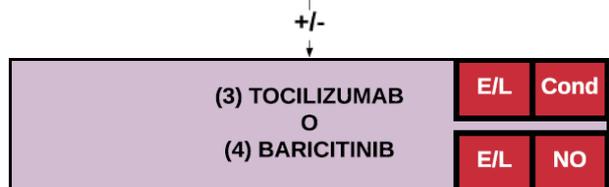
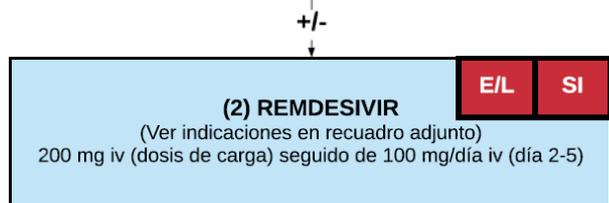
INICIAR TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE SOPORTE RESPIRATORIO Y CARDIOCIRCULATORIO. ANTIBIOTERAPIA SOLO SI SE SOSPECHA COINFECCIÓN BACTERIANA



(1) CORTICOIDES vía oral o IV

- Dexametasona 6 mg/día*
- Hidrocortisona 100 mg/12 horas
- Prednisona 40 mg/día
- Metilprednisolona 32 mg/día

*En España equivale a dexametasona fosfato ampollas de 7.2 mg



(En caso de progresión clínica con inflamación o necesidad de VMNI o alto flujo)

E/L Embarazo o Lactancia

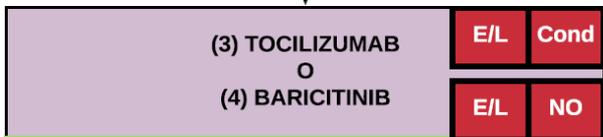
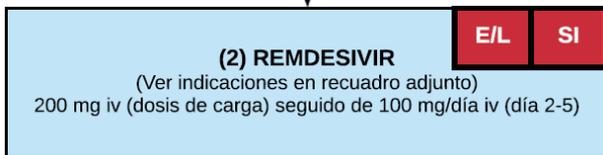
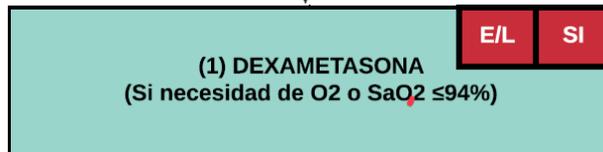
Cond Condicional

Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021



INICIAR TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE SOPORTE



(En caso de progresión clínica con inflamación o necesidad de VMNI o alto flujo)

(2) INDICACIONES DE REMDESIVIR:

- Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7-10 días de síntomas
- Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los siguientes criterios:
 - Frecuencia respiratoria \geq 24 rpm
 - SpO2 \leq 94% en aire ambiente
 - PaO2/FiO2 < 300

NO DEBERÁ ADMINISTRARSE EN LOS SIGUIENTES CASOS:

- Pacientes con enfermedad grave que precisen ventilación a alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva o ECMO
- Enfermedad hepática grave: ALT o AST \geq 5 veces el límite normal
- Pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min) o en hemodialisis o diálisis peritoneal
- Necesidad de dos inotrópicos para mantener tensión arterial.
- Evidencia de fallo multiorgánico

E/L

Embarazo o Lactancia

Cond

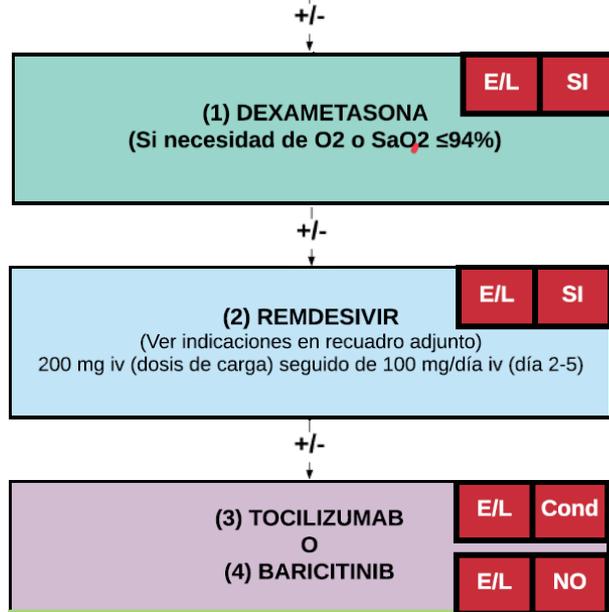
Condicional

Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

Hospital La Fe. 6/6/2021



INICIAR TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE SOPORTE RESPIRATORIO Y CARDIOCIRCULATORIO. ANTIBIOTERAPIA SOLO SI SE SOSPECHA COINFECCIÓN BACTERIANA



(En caso de progresión clínica con inflamación o necesidad de VMNI o alto flujo)

(3) TOCILIZUMAB

1^a dosis en 60 min vía IV. Considerar repetir a las 12-24 h si no mejora

- >90 kg: 800 mg
- 66-90 kg: 600 mg
- 41-65 kg: 400 mg
- < 40 kg: 8 mg/kg

(4) BARICITINIB 7-14 días o hasta el alta VO

- 4 mg si FG > 60 ml/h
- 2 mg si FG 30-60 ml/h
- 1 mg si FG 15-30 ml/h
- FG < 15 ml/h: contraindicado

E/L

Embarazo o Lactancia

Cond

Condicional

Manejo hospitalario del paciente afecto de Covid-19

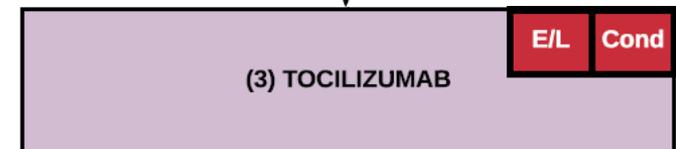
Hospital La Fe. 6/6/2021



INICIAR TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE SOPORTE RESPIRATORIO Y CARDIOCIRCULATORIO. ANTIBIOTERAPIA SOLO SI SE SOSPECHA COINFECCIÓN BACTERIANA



+



Fármacos desaconsejados para el tratamiento COVID-19

Hidroxicloroquina

En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia incluyendo su uso precoz^{1,2,5}

Hidroxicloroquina + Azitromicina

En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia³

Lopinavir / Ritonavir

En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia^{4,5}

Interferón

En EECC aleatorizados no ha mostrado eficacia⁵

Ac monoclonales: Casirivimab, Imdevimab o Bamlanivimab para pacientes hospitalizados

En EECC aleatorizados no han mostrado eficacia.^{6,7,8} Desaconsejados en pacientes hospitalizados

MANUAL DE ANTIBIÓTICOS



3.ª EDICIÓN ALAN R. HAUSER

ANTIBIOTICS SIMPLIFIED

FOURTH
EDITION

Jason C. Gallagher | Conan MacDougall

Andrew A. Udy
Jason A. Roberts
Jeffrey Lipman *Editors*

Antibiotic Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill

△ Adis