

EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS EN TERAPIA INTENSIVA

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

INTRODUCCIÓN

La infección y sus complicaciones continúan siendo las causas más frecuentes de muerte en las unidades de terapia intensiva en los países industrializados. Como consecuencia de ello, el 75% de los pacientes en UTI reciben antibióticos en algún momento de su internación.

Los pacientes críticos se caracterizan por una serie de anormalidades metabólicas e inmunológicas, así como por recibir una polifarmacia que afecta en forma sustancial las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos. Estos pacientes, por otra parte, requieren un empleo particularmente juicioso y adecuado de los antibióticos, especialmente a partir de los datos que demuestran que la aplicación inicial de una pauta de tratamiento efectiva mejora considerablemente el pronóstico de la sepsis y de otras infecciones severas.

Además de las cuestiones relacionadas con la efectividad de la droga, en función del organismo infectante y de su patente de sensibilidad; el empleo óptimo de antibióticos requiere la evaluación de factores del huésped (estado inmunológico, función orgánica, sitio de la infección, etc.) y características de las drogas utilizadas (farmacocinética: absorción, distribución, eliminación; y farmacodinamia: modos de acción, efecto bactericida vs. bacteriostático, curva de muerte, etc.). En adición, otros hechos pueden modificar la selección del antibiótico. En general, el organismo infectante es desconocido en el momento del inicio de la terapéutica. Por tal razón, es necesario tener una orientación etiológica, tomando en cuenta el síndrome clínico y consideraciones epidemiológicas, que incluyen flora local, patente de resistencia a antibióticos, e historia de exposiciones. Muchos factores del paciente también juegan un rol, incluyendo las susceptibilidades individuales (Ej. gérmenes encapsulados en esplenectomizados, *Pseudomonas* en neutropénicos), las reacciones severas a los antibióticos (anafilaxia, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson), y la presencia de disfunciones orgánicas (selección y dosaje de antibióticos).

Por último, a diferencia de lo que ocurre en el ambiente extrahospitalario, la administración de un antibiótico inapropiado en un paciente en UTI generalmente resulta en consecuencias adversas mayores, que incluyen un aumento significativo de la mortalidad (shock séptico, neumonía nosocomial, meningitis) y en la morbilidad (pérdida de válvulas protésicas, de injertos vasculares, etc.). A ello se agrega el problema creciente del desarrollo de resistencia bacteriana, que por su importancia será analizado en un capítulo individual.

CONCEPTOS DE FARMACOCINÉTICA Y DE FARMACODINAMIA

El tratamiento efectivo de una infección establecida requiere del aporte de una cantidad suficiente de droga al sitio local de infección por suficiente tiempo como para obtener la curación.

Puesto que esto no puede ser medido en forma directa, se han establecido una serie de parámetros sustitutos.

Los tests de susceptibilidad clásicos involucran la dilución seriada de soluciones del antibiótico hasta que se produzca el crecimiento del patógeno en estudio. Un organismo es susceptible al antibiótico si la concentración inhibitoria mínima (CIM) es $< 1/16$ o $1/4$ del pico que se pueda conseguir de concentración sérica, o urinaria en caso de un patógeno urinario. Aunque los estudios demuestran que se puede obtener una mejor respuesta a partir del estudio de los exámenes de susceptibilidad a través de una selección del antibiótico guiada por el laboratorio, tales tests no son enteramente predictivos en cuanto a la respuesta clínica. Los fracasos del tratamiento de un organismo aparentemente susceptible pueden producirse si la concentración del antibiótico en el sitio lesional no se equilibra bien con el suero (líquido cefalorraquídeo, bilis, tejido prostático, páncreas, tejido necrótico avascular), si el antibiótico se une considerablemente a las proteínas (ceftriazona), o si el organismo está protegido en forma intracelular de un antibiótico que no penetra a las células (β lactámicos para *Legionella*). A la inversa, un antibiótico que parece tener una actividad relativamente modesta en los tests de susceptibilidad *in vitro* puede ser altamente efectivo clínicamente si logra una elevada concentración en el sitio de acción (macrólidos para *Legionella*).

Aunque los exámenes de susceptibilidad clásicos constituyen el *gold standard*, los exámenes de susceptibilidad más modernos generalmente utilizan una metodología de punto de corte en la cual se mide la inhibición del crecimiento alrededor de un disco impregnado con el antibiótico; o se determina el crecimiento a una concentración específica del antibiótico utilizando un ensayo colorimétrico automatizado. En esta circunstancia, la susceptibilidad es indicada como si/no a una determinada concentración. Los datos de susceptibilidad de acuerdo a puntos de corte no sugieren la superioridad de un antibiótico sobre otro en base a la comparación de dichos puntos de corte, debido a que los mismos sólo sugieren que el organismo se encuentra dentro de un rango determinado de susceptibilidad o resistencia en función de las concentraciones séricas que se pueden obtener.

El empleo de la CIM como un punto final no reconoce el hecho que una proporción sustancial de las bacterias pueden ser inhibidas o muertas aun cuando la CIM sea subterapéutica, debido al efecto postantibiótico (ver luego) o a la disminuida resistencia a la fagocitosis de organismos expuestos recientemente a concentraciones terapéuticas del antibiótico. Por otra parte, la aplicabilidad de estos tests también puede verse limitada por el hecho de que los mismos evalúan la respuesta de los organismos a una concentración constante del antibiótico, mientras que las dosificaciones estándar son intermitentes, resultando en concentraciones variables en el sitio blanco. Este parámetro no puede distinguir entre muerte bacteriana e inhibición del crecimiento bacteriano.

Farmacocinética (PK)

El objetivo de la terapéutica antibiótica es liberar una cantidad apropiada de droga en el sitio de infección para matar al organismo patógeno. En las infecciones graves, la concentración local de la droga debe exceder la CIM para obtener una mayor incidencia de curaciones. Muchos factores pueden afectar la concentración local de la droga, incluyendo la absorción, distribución y eliminación de la misma. Estos factores tienen que ver con las propiedades farmacocinéticas de la droga.

La mayoría de los antibióticos son administrados en UTI por vía intravenosa por tres razones. Primero, muchos antibióticos no son bien absorbidos por el tracto gastrointestinal. Segundo, aún para aquellas drogas con buena absorción intestinal (rifampicina, metronidazol, quinolonas, itraconazol), las condiciones comunes en los pacientes críticos (pobre perfusión digestiva, edema intestinal, ileo, empleo concomitante de antiácidos) pueden comprometer substancialmente la absorción de las mismas. Aun luego de la administración intramuscular, la absorción puede ser incierta debido a hipoperfusión o edema. Finalmente, la administración intravenosa generalmente produce un pico plasmático más elevado que el que se puede lograr por otras rutas. Esto puede ser un componente importante de la eficacia de algunos tipos de drogas (aminoglucósidos, fluoroquinolonas).

La distribución de la droga impacta en forma sustancial en la concentración de la misma en el sitio de infección. La distribución puede ser afectada por el tamaño del individuo, el porcentaje de grasa y el grado de edema. Muchos de estos factores se reflejan en el volumen de distribución (Vd), que resulta de la división de la cantidad de droga administrada (A) por la concentración plasmática (Cp) de la misma. El Vd describe la distribución relativa de la droga dentro de los compartimentos orgánicos. En la UTI, el Vd resulta crítico en pacientes con estados de sobrehidratación: cirróticos, insuficientes renales, insuficientes cardíacos, sépticos, traumatizados y pacientes en anasarca. En estas circunstancias, el Vd puede estar muy aumentado y el nivel sérico de las drogas que primariamente se distribuyen en el espacio extracelular ser marcadamente bajo (ej. aminoglucósidos).

La concentración de droga informada por el laboratorio representa la concentración total del agente, que se encuentra en parte unido a las proteínas (albúmina, glicoproteína ácida-1-alfa, lipoproteína) y en parte como droga libre. Se debe tener presente, sin embargo, que la droga libre o no unida se encuentra en equilibrio con los sitios blanco de los microorganismos, y es la única porción farmacológicamente activa que es responsable de la actividad antimicrobiana. Para la mayoría de los antimicrobianos, la unión a proteínas no es un aspecto significativo, debido a que los mismos se unen escasamente a proteínas. Sin embargo, la ceftriazona, cefoperazona y oxacilina se encuentran altamente unidas a albúmina; y la clindamicina a la glicoproteína ácida-1-alfa. Aunque sólo la droga libre es microbiológicamente activa, la alta unión a proteínas no es necesariamente un inconveniente. Para los β lactámicos tales como la ceftriazona, que es eliminada primariamente por filtración glomerular, la alta unión a proteínas prolonga el tiempo en el cual la concentración sérica permanece por encima de la CIM del microorganismo.

La concentración local del antibiótico, o sea la distribución del mismo, también dependerá del sitio de infección. La vascularización en el sitio resulta de la división del área de superficie vascular por el volumen tisular. Este factor puede ser importante en infecciones del hueso o de los miembros con alteraciones del flujo sanguíneo. En estos casos es necesario un adecuado debridamiento de los tejidos necróticos y la reparación vascular antes de que el antibiótico pueda alcanzar los sitios distales. En forma similar, los antibióticos no alcanzan concentraciones adecuadas en el interior de los abscesos. Esto hace necesario el drenaje para un manejo efectivo. En contraste, las articulaciones, pleura y espacio peritoneal están bien perfundidos, no siendo necesaria la instilación directa de antibióticos.

Algunos órganos, aunque altamente vascularizados, están perfundidos por capilares no fenestrados que permiten la llegada del oxígeno y la remoción del anhídrido carbónico, pero limitan

el movimiento de grandes moléculas incluyendo los antibióticos. Estos órganos son el cerebro, el ojo y la próstata. Para el tratamiento efectivo de las infecciones en estos sitios, los antibióticos deben difundir a través de la membrana endotelial, dependiendo de su solubilidad lipídica, pK de la droga y pH del fluido; o deben ser instilados en forma directa. En el caso de los β lactámicos, sólo se produce la penetración significativa en el líquido cefalorraquídeo en el contexto de una inflamación meníngea aguda. Con meninges no inflamadas, la cantidad de droga que puede cruzar la barrera hematoencefálica resulta insuficiente. Los aminoglucósidos son escasamente solubles en lípidos y no cruzan esta barrera aun en presencia de inflamación meníngea. La penetración de los agentes antimicrobianos en el ojo y en el sistema nervioso central también se complica por la presencia de bombas de eflujo que transportan activamente algunas drogas, en particular los β lactámicos y quinolonas fuera del líquido cefalorraquídeo y los β lactámicos fuera del humor vítreo.

En el sitio de infección, una serie de factores locales pueden alterar la actividad de los antibióticos. En los abscesos, los aminoglucósidos y la eritromicina presentan una actividad disminuida, mientras que la nitrofurantoina y la clortetraciclina tienen una actividad incrementada al pH ácido que existe en los mismos. Los aminoglucósidos no son efectivos contra los gérmenes anaerobios o anaerobios facultativos bajo condiciones anaeróbicas, como ocurre en los abscesos, debido a que la entrada de la droga en el microorganismo involucra un proceso dependiente de oxígeno. Los aminoglucósidos son menos activos a medida que aumenta la concentración de iones calcio. Los aminoglucósidos y la vancomicina son captados e inactivados por el ADN que existe en abundancia en el pus. Los β lactámicos tienen sus propias limitaciones basadas en factores locales. Todos los β lactámicos actúan mejor en células de crecimiento rápido. Los abscesos y otras infecciones establecidas generalmente están ocupados por gérmenes de lento crecimiento, lo que limita la utilidad de estas drogas. En estas circunstancias se requiere realizar un tratamiento prolongado. Las fluoroquinolonas, en contraste, son activas tanto contra gérmenes de crecimiento rápido como contra bacterias estacionarias. En el tratamiento de infecciones mixtas que incluyan *B. fragilis* y otros organismos productores de β lactamasas, estas enzimas pueden ser excretadas en el medio, haciendo que otros organismos residentes susceptibles puedan resistir a la terapéutica con una droga a la cual son sensibles. Los cuerpos extraños también actúan como sitios que protegen a los gérmenes de los antibióticos. Una fina película (*slime*) excretada por las bacterias se une a los mismos y protege a los organismos de la penetración de los antibióticos y de las defensas del huésped incluyendo complemento, anticuerpos y fagocitos.

Aunque la mayoría de las infecciones se producen en el fluido intersticial, algunas (Ej. aquellas causadas por *Salmonella*, *Listeria*, *Chlamydia*, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*) ocurren dentro de las células, y los agentes antimicrobianos efectivos contra estos patógenos deben penetrar al espacio intracelular. Muchos antimicrobianos simplemente difunden al interior de las células, pero otros, tales como la clindamicina, los macrólidos y el linezolid, pueden ser transportados activamente al interior de las células. Otras drogas también son transportadas activamente fuera de las células, por lo que la concentración intracelular refleja el balance entre los procesos de ingreso y egreso. Finalmente, del mismo modo que en el fluido intersticial, factores locales dentro de las células pueden afectar la actividad de las drogas en dicho lugar (Ej. pH, actividad enzimática, nivel metabólico).

La velocidad de clearance de la droga puede afectar la concentración local de la misma. El clearance se define como el volumen de fluido que es desprovisto de la droga por unidad de tiempo. El clearance de una droga generalmente es considerado constante e independiente de la

concentración; sin embargo, el metabolismo y la secreción tubular son factores que pueden alterar esta relación. Los órganos mayores encargados de la eliminación de drogas del organismo son el riñón y el hígado, aunque un número limitado de drogas también pueden ser eliminadas por el pulmón o la piel.

Para las drogas que siguen una cinética de eliminación de primer orden, la vida media ($T_{1/2}$) representa el tiempo requerido para la eliminación del 50% de la dosis desde el organismo. Las alteraciones en la vida media pueden resultar de cambios en el volumen de distribución o en el clearance. Como regla, el pasaje de tres a cuatro vidas medias resulta en >90% de eliminación de la droga, y la eliminación total se produce al cabo de $7 T_{1/2}$. Por esta razón, el intervalo de dosis de una droga habitualmente es tres a cuatro vidas medias. En los pacientes en UTI, la eliminación anormal tiende a prolongar la vida media de los antibióticos, aunque en algunos casos dicha eliminación puede ser más rápida. En ambas situaciones se debe prestar particular atención a los ajustes de dosis y de intervalos de dosificación. Muchos antibióticos (aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, vancomicina, sulfonamidas, anfotericina) son eliminados primariamente por filtración glomerular. La hipoperfusión renal por depleción de fluido intravascular o por estados de shock puede disminuir substancialmente la filtración glomerular. La fase hiperdinámica de los grandes quemados y sépticos sin shock, se puede asociar con un aumento del clearance de filtración glomerular. La pérdida masiva de fluidos a través de las quemaduras también puede asociarse con una sustancial pérdida de aminoglucósidos por la superficie corporal. La mayoría de los β lactámicos, en adición a la filtración glomerular, también presentan un componente sustancial de secreción tubular. La lesión renal también altera el clearance de estas drogas.

Con respecto a la función renal, generalmente no son requeridos ajustes de dosis hasta que el ClCr disminuye a <30% de lo normal. Por debajo de este valor, sin embargo, los niveles séricos de drogas pueden aumentar rápidamente con esquemas de dosis aparentemente normales. Es importante recordar que en los pacientes críticos la creatinina sérica puede subestimar los niveles de ClCr. En estos casos, la administración de cantidades convencionales de antibióticos se puede asociar con una alta incidencia de toxicidad.

Es importante tener presente que los algoritmos para la determinación del ClCr a partir de la creatinina sérica están diseñados para condiciones de estado estable. La mayoría de los pacientes en UTI están en un estado dinámico en el cual la función renal cambia en días o aún en horas, por lo cual la determinación aislada de la creatinina sérica puede ser insuficiente para establecer las dosis de una droga en particular.

El deterioro de la función renal o hepática puede resultar en la acumulación de la droga si el dosaje o el intervalo entre las dosis no se modifican. Los efectos tóxicos pueden producirse como consecuencia del aumento de las concentraciones séricas y tisulares de droga. Por ejemplo, niveles elevados de imipenem, penicilinas o fluoroquinolonas pueden producir convulsiones; altos niveles de aminoglucósidos pueden producir o exacerbar la insuficiencia renal; altos niveles de vancomicina o aminoglucósidos, en particular en combinación, pueden producir deterioro auditivo o vestibular.

La eritromicina, clindamicina, rifampicina y nafcilina son eliminados a través de metabolización hepática. No existe una buena medida para estimar el clearance hepático de una droga. Muchos autores sugieren que no se debe realizar un ajuste sustancial de dosis hasta que la

bilirrubina conjugada no exceda de 5 mg/dl. Los antibióticos que pueden requerir ajuste de dosis en la insuficiencia hepática incluyen la eritromicina, mezlocilina, rifampicina, tetraciclina, isoniacida, clindamicina, cloranfenicol y metronidazol.

La presencia de insuficiencia renal y hepática combinadas exige una adecuada evaluación de la dosis de cualquier antibiótico administrado por vía sistémica. Los agentes tales como la ceftriazona, que tienen un metabolismo mixto, requieren ajustes mínimos de dosis excepto en circunstancias de insuficiencia renal y hepática combinada y severa.

Farmacodinamia (PD)

Como ya se describió, para que un antimicrobiano desarrolle actividad contra un patógeno específico, primero debe penetrar a un sitio de unión apropiado en la bacteria, fijarse en este sitio en una concentración adecuada, y permanecer en el mismo por un tiempo suficiente como para inhibir algún mecanismo vital de la bacteria. La farmacodinamia o la correlación entre la concentración de la droga y el efecto clínico (ej. muerte bacteriana) de una clase específica de antibiótico es, por lo tanto, una integración de dos áreas relacionadas: actividad microbiológica y farmacocinética. A partir de esto se deduce que es incorrecto elegir un antibiótico o régimen antibiótico basado exclusivamente en la actividad microbiológica o en la farmacocinética, sino que debe ser seleccionado y utilizado en base a sus propiedades farmacodinámicas individuales.

Definición de actividad bactericida y bacteriostática. Se entiende por bacteriostático aquel agente que previene el crecimiento de las bacterias, manteniendo a las mismas en su fase estacionaria de crecimiento; y bactericida aquel que mata a las bacterias. Las drogas bacteriostáticas requieren de los mecanismos de defensa del huésped para eliminar a los microorganismos infectantes; si las defensas son inadecuadas (agranulocitosis) o si los mecanismos de defensa no pueden actuar localmente en el sitio de infección (vegetaciones cardiacas en la endocarditis o líquido cefalorraquídeo en la meningitis), los patógenos residuales reanuncian el crecimiento luego de la suspensión de las drogas bacteriostáticas y la infección recae. Las infecciones bacterianas en estas circunstancias requieren el empleo de drogas bactericidas. Las drogas bacteriostáticas son suficientes para la mayoría de las otras infecciones.

En la realidad, no existen dos categorías puras de agentes antimicrobianos. En efecto, los agentes conocidos como bactericidas habitualmente no matan a todos los organismos (en particular si el inóculo es grande) dentro de las 18-24 horas exigidas por el test, y la mayoría de los agentes conocidos como bacteriostáticos matan cierto número de bacterias dentro de las 18-24 horas del test, en general entre el 90 y el 99% del inóculo, pero no el >99,9% como exige la definición de bactericida. La determinación microbiológica *in vitro* de un agente bacteriano como bactericida o bacteriostático puede ser influenciada por las condiciones de crecimiento, la densidad bacteriana, la duración del test y la extensión de la reducción en el número de bacterias. La definición clínica, por su parte, es más arbitraria aún.

La concentración bactericida mínima (CBM) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) continúan siendo los parámetros farmacodinámicos más importantes utilizados para caracterizar la actividad de una droga en el laboratorio clínico. La CIM se define como la mínima concentración de antibiótico que evita que una suspensión clara de 10^5 ufc/ml se enturbie luego de una incubación nocturna; la turbidez habitualmente implica al menos un aumento de 10 veces en la densidad

bacteriana. Debido a que las suspensiones bacterianas claras deben tener una densidad bacteriana de menos de 10^5 ufc/ml, la CIM determinada por el método de dilución también puede ser bactericida.

Si la concentración mínima del antibiótico que evita el enturbiamiento produce a su vez un descenso de la densidad bacteriana desde 10^5 al menos a 10^2 ufc/ml (reducción en el inóculo bacteriano del 99,9%), la CIM que evita el enturbiamiento también es la CBM. Para las drogas bactericidas, la CBM habitualmente es la misma y nunca más de cuatro veces la CIM. En contraste, la CBM de las drogas bacteriostáticas es varias veces más alta que la CIM.

Las guías para realizar los exámenes de determinación de la actividad del antibiótico fueron publicadas en 1999 por el NCCLS. La metodología para la determinación de la CBM incluye un inóculo de $>5 \times 10^5$ cfu/ml, y un volumen de subcultivo de 0,1 ml para predecir adecuadamente si el $\geq 99,9\%$ de las bacterias serán muertas. Aunque una reducción del $\geq 99,9\%$ en la densidad de bacterias viables en un periodo de 18-24 horas es la definición aceptada de bactericida, no existen evidencias de que este nivel de muerte sea predictivo de una mayor utilidad clínica. Se debe tener en cuenta que la extensión del periodo de incubación de 18-24 horas a 36 horas o incluso 48 horas puede cambiar la clasificación de muchos agentes antibacterianos de bacteriostáticos a bactericida, o viceversa.

Las condiciones *in vitro* precitadas son muy diferentes de aquellas esperadas en el lugar de infección, donde el medio frecuentemente es ácido y anaeróbico, y las proteínas tisulares se pueden unir en una cantidad variable a la droga. La CIM y la CBM, que son determinadas en puntos fijos en el tiempo luego de la exposición a concentraciones de la droga que permanecen constantes a través de todo el periodo de incubación, no provén información sobre el curso en el tiempo de los efectos antimicrobianos de los niveles fluctuantes que existen en un paciente tratado con esta droga. En adición, la CIM y la CBM son medidas contra un inóculo bacteriano estándar (10^5 ufc/ml) que no necesariamente se corresponde con la densidad bacteriana en el lugar de infección. El inóculo *in vitro*, por otra parte, se encuentra en la fase exponencial de crecimiento, a diferencia de la mayoría de los organismos en una infección establecida, que se encuentran en una fase quiescente.

La actividad bacteriostática ha sido definida como la presencia de una relación de CBM sobre CIM por encima de cuatro, pero numerosos problemas técnicos y otros factores pueden afectar la determinación de este cociente. Algunos de estos factores pueden tener un gran impacto en la interpretación de las situaciones *in vivo*. Los cultivos en fase estacionaria producen una disminución del índice de muerte en tal medida que la actividad bactericida de ciertos agentes antibacterianos puede ser eliminada. Las condiciones del test de CBM pueden afectar los resultados: se debe transferir una suficiente cantidad de antibiótico en los subcultivos para inhibir el crecimiento de los organismos sobrevivientes; la oxigenación, el pH, y la duración de la incubación o la temperatura pueden afectar los resultados.

Algunos antibióticos de amplio espectro considerados bacteriostáticos pueden exhibir actividad bactericida contra algunas bacterias sobre la base de la determinación *in vitro* de los valores de CBM/CIM. A altas concentraciones, los agentes bacteriostáticos también pueden ser bactericidas contra ciertos organismos susceptibles. Los macrólidos son considerados como agentes bacteriostáticos clásicos, pero pueden demostrar actividad bactericida *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. En forma similar, los agentes antibacterianos que son considerados bactericidas pueden exhibir sólo actividad bacteriostática *in vitro*. A bajas

concentraciones, las drogas bactericidas pueden exhibir sólo actividad bacteriostática. Aunque todas las quinolonas son bactericidas, tienen una concentración única a la cual ejercen este efecto: el efecto paradójico de disminución de la curva de muerte a altas concentraciones probablemente sea el resultado de una inhibición dosis dependiente de la síntesis de ARN. La falta de eficacia en presencia de una carga bacteriana elevada ha sido demostrada *in vivo* para varios agentes bactericidas. Esto incluye la vancomicina y la cefotaxima en la endocarditis experimental debida a bacterias Gram positivas, y la penicilina en la infección experimental con *Clostridium difficile* y *S. pyogenes*.

La CIM es una medida de la potencia de una droga antimicrobiana. Los aislamientos de una especie particular presentan varias CIM; las cepas sensibles tienen CIM relativamente bajas y las cepas resistentes tienen CIM relativamente altas. El punto de corte para la CIM (Ej. la CIM que separa las cepas sensibles y resistentes) tradicionalmente fue seleccionado por su capacidad de separar dos poblaciones distintas, una con una CIM por debajo del punto de corte (susceptible) y otra con una CIM por encima del punto de corte (resistente). Otro atributo del punto de corte fue la correspondencia con los niveles séricos obtenibles con una dosis estándar. Sin embargo, las concentraciones pueden ser más altas que los niveles séricos para las drogas que se concentran en sitios intracelulares o en sitios excretorios, tales como la orina o la bilis; o pueden ser considerablemente más bajas que las séricas en focos excluidos, tales como el líquido cefalorraquídeo, el ojo, la próstata o el centro de un absceso. Por ejemplo, el punto de corte para la susceptibilidad a la azitromicina de 2 µg/ml, es significativamente más alto que el pico sérico habitual de 0,4 µg/ml, que habitualmente es útil para predecir la eficacia contra patógenos intracelulares tales como legionella, micoplasma y clamidia, pero puede ser problemático para patógenos extracelulares, tales como *Streptococcus pneumoniae*. En efecto, la droga se concentra fundamentalmente en sitios intracelulares.

Efecto postantibiótico. Luego de una dosis de drogas bactericidas, el recuento bacteriano puede declinar en la porción inicial del intervalo de dosis cuando los niveles de droga no unida a proteínas exceden la CBM, como resultado tanto de los efectos de la droga como de los mecanismos de defensa del huésped. Cuando los niveles de droga libre caen por debajo de la CBM, pero aun exceden la CIM, el recuento bacteriano puede permanecer estable o continuar declinando como resultado de las defensas del huésped. Con una droga bacteriostática, cuando los niveles de droga están en exceso de la CIM, el recuento bacteriano declina como resultado de los mecanismos de defensa exclusivamente. Cuando los niveles de droga libre disminuyen por debajo de la CIM, cualquier efecto antibacteriano persistente puede ser el resultado de varias causas:

1. Una supresión persistente del crecimiento bacteriano luego de una breve exposición de la bacteria a un agente antibacteriano puede ocurrir aun en ausencia de mecanismos de defensa y se ha denominado efecto postantibiótico;
2. Luego de la exposición al antibiótico, los organismos pueden ser más susceptibles que las bacterias no tratadas a la actividad antibacteriana de los fagocitos, el denominado “efecto postantibiótico por acción de leucocitos”, y
3. Las concentraciones de drogas por debajo de la CIM pueden alterar la morfología bacteriana, disminuir la velocidad de crecimiento bacteriano, y prolongar el efecto postantibiótico. La concentración mínima de droga que

altera la morfología celular ha sido denominada “concentración antibacteriana mínima”.

En un momento dado, los efectos residuales de la droga desaparecen y las bacterias persistentes comienzan a reasumir el crecimiento. La magnitud de crecimiento antes de la administración de la próxima dosis depende en parte del tiempo inherente de replicación del organismo, de los nutrientes disponibles en el tejido lesionado, y de las defensas del huésped. Por ejemplo, en ausencia de mecanismos de defensa, como ocurre en las vegetaciones de la endocarditis y en el líquido cefalorraquídeo en el inicio de la meningitis, los organismos pueden duplicarse cada 20 minutos, similar al tiempo de duplicación durante la fase logarítmica de crecimiento bajo condiciones óptimas *in vitro*.

En forma ideal, la próxima dosis debe ser administrada antes que se produzca un recrecimiento clínicamente significativo, de modo que luego de múltiples dosis el tejido quede libre de bacterias. Si la dosis es muy espaciada, sin embargo, se puede producir un crecimiento bacteriano en la parte final de cada intervalo de dosis, con un fracaso en la eliminación del germen. El tamaño de la población bacteriana residual al final de cada intervalo de dosis, y en última instancia la eficacia del régimen antimicrobiano, dependerá de la interacción entre las bacterias, la droga y los factores del huésped, incluyendo: 1) el tamaño de la población bacteriana inicial – inóculo-, 2) la potencia (CIM y CBM) y características farmacocinéticas del agente antimicrobiano, 3) la magnitud de cualquier efecto bactericida, 4) la presencia de efecto postantibiótico, 5) la velocidad de crecimiento de los organismos persistentes, y 6) la presencia de mecanismos de defensa adecuados.

Gran parte de la capacidad de una serie de antibióticos de lograr buenos resultados con dosis espaciadas en el tiempo se debe a la generación del efecto postantibiótico, durante el cual se produce la supresión persistente del crecimiento bacteriano mientras la concentración del antibiótico es subinhibitoria. Este fenómeno se observa en extensión variable *in vivo* con muchas combinaciones de antibióticos sobre organismos susceptibles. Los agentes con actividad sobre la pared bacteriana, con la excepción de los carbapenemes, tienen un efecto postantibiótico de menos de una hora con los cocos Gram positivos, y no tienen un efecto significativo sobre los bacilos Gram negativos. En contraste, los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, clindamicina, metronidazol, y rifampicina tienden a tener un efecto postantibiótico prolongado contra los organismos susceptibles. Esto se debe a que los mismos inhiben la síntesis proteica de estas bacterias. A pesar de que el periodo de efecto postantibiótico asociado con la inhibición del crecimiento bacteriano no es equivalente a la actividad bactericida, los organismos con crecimiento inhibido tienen una mayor susceptibilidad a la eliminación por las defensas del huésped.

Mortalidad dependiente de concentración y de tiempo. La muerte bacteriana como resultado de la exposición a un antibiótico puede ser clasificada como dependiente de concentración o independiente de concentración (Fig. 1). Aunque el grado de muerte bacteriana producido por un determinado antimicrobiano es función de varios factores, incluyendo el agente seleccionado, el patógeno, y la concentración en el lugar de infección, es generalmente aceptado que el perfil de muerte de un agente es siempre el mismo.

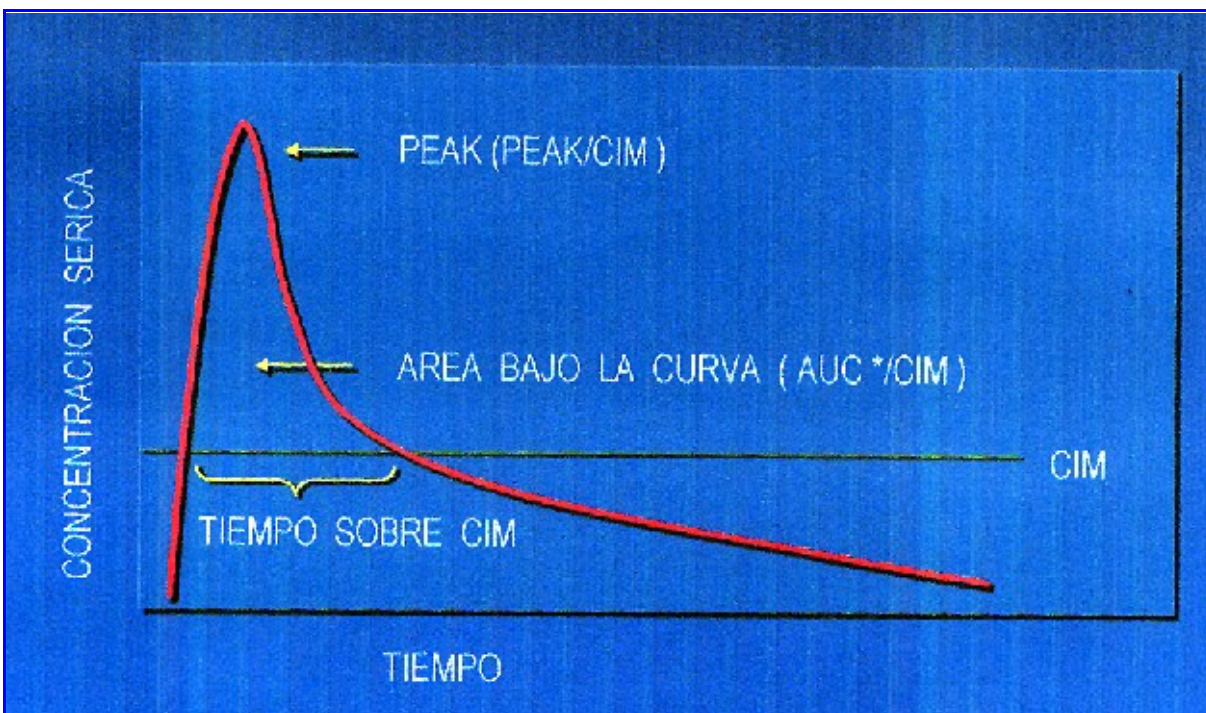


Fig. 1.- Concentración sérica de un antibiótico en función del tiempo. Se observa el valor de la CIM, la curva de concentración, la concentración pico o máxima (C_{max}), el tiempo sobre la CIM, y el área bajo la curva (AUC/CIM).

Las drogas antimicrobianas pueden ser divididas en tres grupos principales en base a características farmacodinámicas que afectan la eliminación bacteriana. El primer grupo son drogas que exhiben una acción bactericida que es dependiente del tiempo y que tiene escasa relación con la concentración de la droga sobre la CIM (antibióticos β lactámicos y vancomicina). Estas drogas tienen una acción bactericida relativamente lenta y un efecto postantibiótico corto o nulo; en esencia, estas drogas matan a las bacterias en forma más eficiente cuando la concentración permanece en exceso de la CIM del patógeno por un porcentaje específico del intervalo de dosis. El segundo grupo incluye drogas que exhiben una acción bactericida dependiente de concentración y un efecto postantibiótico prolongado (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, daptomicina, metronidazol, azitromicina y ketólidos). Tanto la magnitud de la acción bactericida como la duración del efecto postantibiótico de estas drogas son dependientes de la concentración. En consecuencia, la cantidad de droga (Ej. concentración máxima $-C_{max}$) y el área bajo la curva de concentración en relación a la CIM (AUC) más que la frecuencia de dosis, determinan la eficacia de estas drogas. El tercer grupo incluye drogas que son predominantemente bacteriostáticas y que

presentan un efecto postantibiótico moderado a prolongado (macrólidos, tetraciclinas, vancomicina, quinupristina-dalfopristina). Esta patente de actividad es descrita como dependiente del tiempo, con efectos persistentes dependientes de la concentración.

Aunque ni los datos farmacocinéticos ni los valores de CIM solos pueden predecir con exactitud la respuesta bacteriológica en distintos escenarios clínicos, la integración de ambos, que constituye la farmacodinámica, pueden ser utilizados para aproximarse a lo que ocurrirá en la clínica. Desde un punto de vista farmacocinético, la muerte bacteriana puede ser caracterizada matemáticamente. Por ejemplo, el producto de la concentración y del tiempo puede ser reflejado por el término farmacocinético área bajo la curva de concentración/tiempo (AUC). En este sentido, la muerte bacteriana es una función de la AUC de la droga cuando se relaciona con la CIM. La relación de 24 horas AUC:CIM es la correlación farmacodinámica que puede ser utilizada para describir el curso en el tiempo de la actividad antimicrobiana y también para predecir la evolución clínica o microbiológica, e incluso el desarrollo de resistencia.

En ciertas circunstancias, uno de los términos del producto (ya sea la concentración o el tiempo) contribuye de manera tan limitada al proceso de destrucción bacteriana que puede ser ignorado. El parámetro farmacodinámico puede ser simplificado, utilizando la relación C_{\max}/CIM o el tiempo en que la concentración sérica permanece por encima de la CIM ($t > \text{CIM}$). De que manera se produce esta simplificación depende de la patente de actividad bactericida demostrada por el agente (muerte dependiente de concentración o muerte dependiente de tiempo). Para los agentes que matan dependiendo de la concentración (aminoglucósidos, quinolonas) se utiliza la relación 24 horas AUC:CIM o la relación $C_{\max}:\text{CIM}$ para correlacionar con la evolución *in vivo*. Para los agentes que matan dependiendo del tiempo (β lactámicos), la $t > \text{CIM}$ se correlaciona mejor con la eficacia.

Se debe tener en cuenta que para obtener los valores farmacodinámicos descriptos se deben tomar como base las concentraciones de droga libre. La unión a las proteínas es un importante factor que puede modificar la magnitud de los parámetros de farmacocinética/farmacodinamia.

Acción bactericida dependiente de concentración. Los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, metronidazol y anfotericina B exhiben una muerte dependiente de concentración. Con estas drogas, la magnitud de la actividad bactericida es máxima a la C_{\max} . A medida que la concentración de la droga disminuye, la magnitud de la actividad bactericida disminuye. Las dosis elevadas de la droga no sólo aumentan la velocidad de reducción del recuento bacteriano, sino también el periodo de tiempo de exposición de la droga a concentraciones bactericidas. Esta dependencia tanto de la magnitud como de la duración de la exposición a concentraciones bactericidas implica que estas drogas están influenciadas tanto por la C_{\max} como por la AUC; mientras que las drogas con actividad dependiente del tiempo, la magnitud de la actividad bactericida depende solamente del tiempo de exposición a la droga.

Luego de que los niveles de droga en el sitio de infección caen por debajo de la CIM, existe una persistente supresión del crecimiento debido al efecto postantibiótico, la duración del cual es también dependiente de la concentración para los aminoglucósidos y fluoroquinolonas; cuanto más alta sea la concentración de la droga, mayor será la duración del efecto postantibiótico, y menor la población bacteriana residual en el momento de la próxima dosis.

Los regímenes de dosificación efectivos para los antibióticos dependientes de concentración requieren que tanto la AUC:MIC de 24 horas sea al menos 100 a 125 veces para los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas contra los bacilos Gram negativos y 25 a 30 veces para las fluoroquinolonas contra el *S. pneumoniae*, como que la relación C_{max} :CIM para el agente causal sea mayor de 8 a 10. Varios estudios han demostrado que esta relación constituye el valor de predicción más importante de la curación, tanto clínica como microbiológica.

En el caso de los aminoglucósidos, las estrategias de dosificación que maximizan la intensidad de la exposición a la droga, tal como administrar la dosis total diaria en una dosis única cada 24 horas más que administrar dosis menores divididas, maximiza la C_{max} y posiblemente permite una mayor eficacia. Todos los aminoglucósidos tienen farmacocinética similar, pero existen grandes variaciones en la farmacocinética en individuos normales y en ciertas poblaciones de pacientes. Por ejemplo, el volumen de distribución tiende a estar elevado en pacientes críticos y el clearance está aumentado en niños, en pacientes con fibrosis quística, en el embarazo y en el periodo posparto, y está disminuido en la insuficiencia renal. En consecuencia, la medición de los niveles de aminoglucósidos es especialmente importante en el inicio del tratamiento, ajustándose luego las dosis para lograr niveles terapéuticos.

Las quinolonas muestran un perfil bactericida similar, pero la toxicidad de este grupo, en primera instancia la neurotoxicidad con convulsiones, también se relaciona con el pico de concentración. Por esta razón, resulta inapropiado el empleo de dosis elevadas a intervalos prolongados. Cuando no se puede obtener una relación C_{max} :CIM de al menos 10:1 o 12:1, no se debe ignorar la contribución del tiempo de exposición. En esta circunstancia, el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia será la relación 24 horas AUC:CIM. Se debe tener en cuenta que el objetivo farmacodinámico óptimo es específico para cada patógeno.

Acción bactericida dependiente del tiempo. Los β lactámicos matan mejor a las bacterias cuando la concentración de la droga permanece constante por encima de la CIM. La concentración precisa necesaria por encima de la CIM en antibióticos con acción dependiente del tiempo continúa siendo controvertida, y puede depender de factores del huésped. Generalmente se admite que la concentración debe ser cuatro a seis veces la CIM, y por otra parte, existen evidencias que concentraciones elevadas por encima de la CIM aportan poco a la velocidad de muerte bacteriana, e incluso pueden ser contraproducentes. Bajo estas condiciones, la contribución realizada por el pico de concentración es mínima, y la relación entre farmacocinética y muerte bacteriana es sólo función del tiempo en que la concentración permanece por encima de la CIM. Como resultado, el objetivo de la terapéutica con estos agentes será mantener la concentración por encima de la CIM por un periodo lo más largo posible entre el intervalo de dosis. Esta categoría puede ser subdividida en base a que la mayoría de los organismos susceptibles presenten o no un efecto postantibiótico significativo desde el punto de vista clínico. Los carbapenemes demuestran un significativo efecto postantibiótico en organismos susceptibles, mientras que los β lactámicos y el aztreonam no lo tienen.

Puesto que los β lactámicos, el aztreonam y los carbapenemes se distribuyen extracelularmente, la duración de tiempo en que el organismo está expuesto al antibiótico en forma excesiva con respecto a la CIM depende del tiempo en que la concentración de la droga en suero se encuentra por encima de la CIM. Las opciones para lograrlo incluyen la administración de pequeñas fracciones de la dosis total diaria en intervalos frecuentes; el empleo de grandes dosis; el empleo de

drogas con vida media prolongada, tal como la ceftriaxona que tiene una vida media de seis a ocho horas, o el empleo de infusiones intravenosas continuas. Debido a que se requieren aproximadamente cinco vidas medias para obtener un estado estable con la infusión continua, se recomienda la administración de una dosis de carga al inicio de la infusión para obtener una concentración terapéutica inmediata.

Hasta disponer de mayor evidencia clínica, las extrapolaciones de la experiencia animal sugieren que en caso de neutropenia profunda, los niveles de penicilina y cefalosporinas deben exceder la CIM durante 90-100% del tiempo de intervalo entre las dosis para lograr la mayor eficacia clínica contra bacilos Gram negativos y estreptococo; pero sólo por el 50-60% del tiempo en el caso de estafilococo, debido que este es el único organismo sobre el cual las drogas inducen efectos prolongados persistentes. En pacientes no neutropénicos, sólo es necesario alcanzar niveles bacteriostáticos de droga, en cuyo caso los niveles deben exceder la CIM por sólo aproximadamente 20%, 25-30%, y 25-40% de los intervalos de dosis para los carbapenemes, penicilinas y cefalosporinas, respectivamente. Las diferencias en efecto se han atribuido a diferencias en la velocidad de muerte bacteriana, que es rápida con los carbapenemes y lenta con las cefalosporinas. El tiempo en que los niveles de antibióticos deben superar la CIM varía también con las especies bacterianas, siendo menor para el estafilococo, para el cual los β lactámicos tienen un efecto postantibiótico, que para el estreptococo y los bacilos Gram negativos, para los cuales no presentan efecto postantibiótico. En un estudio reciente se ha comprobado que para el caso particular de la *Pseudomonas aeruginosa*, para lograr un éxito microbiológico del 80% si se utiliza cefepime, la concentración del antibiótico debe permanecer 4,3 veces por encima de la CIM por el 83% del intervalo de dosis.

En contraste con los antibióticos que exhiben una muerte dependiente de tiempo pero que no tienen efecto postantibiótico, la infusión continua de antibióticos con una curva de muerte dependiente del tiempo pero que tienen un efecto postantibiótico significativo para los organismos susceptibles no parece modificar significativamente su eficacia.

Aunque existen ciertos datos farmacodinámicos conflictivos en relación a si los glicopéptidos exhiben una actividad predominantemente dependiente del tiempo o de la concentración, estudios que han utilizado un modelo *in vivo* de endocarditis han demostrado que estas drogas exhiben una actividad dependiente del tiempo.

Actividad bacteriostática. Los macrólidos (eritromicina y claritromicina), la clindamicina y las tetraciclinas exhiben una escasa actividad dependiente de la concentración, pero estas drogas producen un prolongado efecto postantibiótico, que permite que las mismas sean efectivas cuando las concentraciones exceden la CIM por menos del 50% del intervalo de dosis. Los efectos antimicrobianos de los azalidos, azitromicina y los ketólidos se han caracterizado como dependientes de concentración. En el caso de la linezolidina, una serie de estudios han demostrado que existen mayores chances de éxito con el empleo de este antibiótico, cuando la concentración plasmática permanece en exceso de la CIM por todo el intervalo de dosis.

Agentes persistentes. Se denominan persistentes a un pequeño número de células (habitualmente menos del 0,1% del inóculo) que son capaces de sobrevivir a los efectos letales de los agentes antimicrobianos. Cuando los persistentes son reevaluados, son tan susceptibles como la cepa parental, y no sobrevive un número mayor de persistentes. Este fenómeno probablemente sea

causado por el hecho de que una pequeña proporción de células en el cultivo están latentes o replican muy lentamente. Debido a que la magnitud de muerte celular inducida por el antibiótico es proporcional a la velocidad de replicación, las células persistentes son muertas muy lentamente. En condiciones de ausencia de replicación, sólo las fluoroquinolonas muestran una significativa actividad bactericida y sólo sobre gérmenes Gram negativos. En bacterias de crecimiento lento, por su parte, sólo tienen efecto bactericida las quinolonas, aminoglucósidos, y carbapenemes, y exclusivamente sobre gérmenes Gram negativos.

Efecto paradójal. El efecto paradójal es un fenómeno poco explicable en el cual la proporción de células sobrevivientes aumenta significativamente a medida que la concentración del antibiótico aumenta por encima de la CBM. Este fenómeno también se conoce como efecto Eagle. Este efecto es particularmente común con agentes activos contra la pared bacteriana, y también se ha descrito con los aminoglucósidos y las quinolonas en gérmenes Gram negativos. Para el caso de los β lactámicos, se ha propuesto que una alta concentración del antibiótico inhibe la síntesis proteica en un grado que impide el crecimiento necesario para que se exprese el efecto letal del mismo.

Efecto inóculo. El efecto inóculo hace referencia a la disminución de la actividad bactericida observada cuando aumenta el tamaño del inóculo. El efecto inóculo para ciertos microorganismos ha sido atribuido a un aumento en la inactivación del antibiótico por enzimas tales como las β lactamasas. Sin embargo, el efecto inóculo está determinado, en su mayor parte, porque en los grandes inóculos las bacterias han alcanzado un estado estable de crecimiento, existiendo escasa replicación activa. Es probable que la fase estacionaria de las bacterias en las vegetaciones valvulares sea en parte responsable de las recaídas luego de la terapéutica, y explica la necesidad de tratamientos prolongados en las endocarditis infecciosas.

Tolerancia. La tolerancia se define como la capacidad de los microorganismos de evadir el efecto letal de un agente antimicrobiano que normalmente es bactericida, sin modificar la actividad inhibitoria. La tolerancia es especialmente común con los agentes activos contra la pared celular, y se han descrito al menos cuatro tipos de tolerancia: persistencia, efecto paradójal, efecto inóculo y presencia de un sistema autolítico defectivo.

La tolerancia fenotípica es un factor importante en la evaluación del efecto bactericida, y se define como la disminución de la susceptibilidad a un agente antimicrobiano que se manifiesta solo bajo ciertas condiciones de crecimiento. La tolerancia fenotípica es una propiedad que tienen virtualmente todas las cepas de bacterias. Debido a que las condiciones de crecimiento son una parte integral de los tests bactericidas y pueden determinar la tolerancia fenotípica, es importante que dichas condiciones *in vitro* sean rigurosamente definidas.

La importancia clínica de la tolerancia es controvertida, en parte debido a la dificultad para definir y determinar la tolerancia en el laboratorio. Los dos estudios clínicos realizados se refieren a bacteriemia estafilocócica y endocarditis, y ambos concluyen que aunque la respuesta clínica en pacientes con endocarditis es menor cuando se tratan infecciones producidas por cepas tolerantes, la evolución final y la mortalidad es igual que en el caso de infecciones con cepas no tolerantes. No hay diferencias en la respuesta clínica asociada con la presencia de tolerancia en los pacientes con bacteriemia que no tienen endocarditis.

PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN EL PACIENTE CRÍTICO

El objetivo de la prescripción de antimicrobianos es lograr una concentración activa efectiva de la droga que produzca la curación clínica, evitando a la vez la toxicidad asociada con el fármaco utilizado. Las concentraciones efectivas de drogas se obtienen cuando se mantienen niveles por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) o de la concentración bactericida mínima (CBM) del organismo infectante por periodos variables del intervalo de dosis.

La respuesta inflamatoria asociada con la enfermedad crítica, en particular la sepsis, involucra la liberación de citoquinas y otros mediadores, daño endotelial y cambios en la permeabilidad capilar. La respuesta de fase aguda produce una disminución rápida de los niveles de albúmina sérica. Incluido en la respuesta global se encuentra el pasaje de fluidos al intersticio, con la creación de un tercer espacio. Durante la sepsis, el volumen minuto cardiaco es alto. Como consecuencia se produce un aumento del clearance de creatinina excepto que se asocie un fallo renal y/o hepático. El deterioro renal y hepático produce una prolongación de la vida media de las drogas, disminución del clearance y acumulación de las mismas. Por ello, la prescripción de antimicrobianos en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica debe tener en cuenta los efectos opuestos del aumento del clearance de drogas y el aumento del volumen de distribución que producen una disminución de la concentración sérica de la droga, y la disfunción orgánica que resulta en el aumento de dicha concentración (Fig. 2). En diferentes estadios del proceso de enfermedad, los requerimientos de antibióticos de los pacientes críticos pueden ser variables, y diferir significativamente de las recomendaciones establecidas para pacientes no críticos.

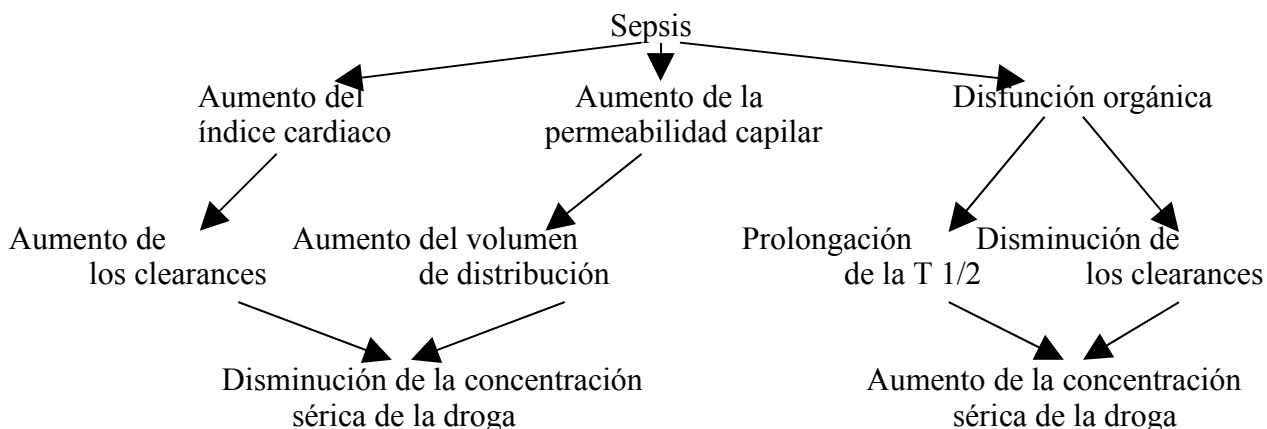


Fig. 2. Efectos de la sepsis en la concentración sérica de las drogas.

EMPLEO DE COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

El uso de múltiples antibióticos es común en las Unidades de Terapia Intensiva. Existen una serie de razones que intentan justificar esta conducta. La más común es que los pacientes en UTI generalmente tienen infecciones graves que deben ser tratadas sobre una base empírica. En esta

circunstancia, el no tratar al organismo causal puede disminuir materialmente la probabilidad de sobrevida. Aunque se dispone de antibióticos de amplio espectro, solo rara vez todos los patógenos probables pueden ser cubiertos en forma efectiva por un agente único. Sin embargo, es muy raro que se requieran más de dos. La sepsis en pacientes neutropénicos representa la mejor situación estudiada en la cual se aconseja el empleo de combinaciones de antibióticos. Una serie de datos de estudios multicéntricos sugieren que la evolución clínica mejora significativamente si los pacientes reciben un plan de terapia empírica de amplio espectro desde el inicio más que esperar hasta la identificación del agente causal. La evolución en tales pacientes mejora claramente si el organismo causal es afectado por el régimen empírico inicial y se asocia con mal pronóstico si no lo es. En neutropénicos, el riesgo de una infección secundaria es suficientemente alto como para que un régimen empírico exitoso deba ser continuado por un tiempo adecuado. En otros casos, sin embargo, el limitar el régimen a un agente único hasta la identificación del organismo es razonable, y además conviene ir acotando la terapéutica en la medida en que se evidencia una mejoría clínica.

Rara vez se justifica el empleo de terapéutica de amplio espectro con múltiples agentes en pacientes no neutropénicos. Un argumento en favor de esta conducta es que los pacientes con infecciones polimicrobianas requieren una cobertura más amplia. Ejemplos comunes incluyen la gangrena sinérgica, las infecciones de cabeza y cuello, la neumonía aspirativa, los abscesos cerebrales, intraabdominales y pélvicos. El argumento probablemente sea legítimo en algunos casos, particularmente en pacientes con abscesos cerebrales o abdominales. Sin embargo, muchos compuestos de última generación (carbapenemes, cefoxitina, piperacilina-tazobactam) logran igual amplitud de cobertura con un agente único. En forma similar, la evidencia sugiere que en general es innecesario tratar a todos los organismos presentes en una infección. Los datos en animales sugieren que es conveniente la cobertura contra anaerobios y gérmenes Gram negativos en pacientes con sepsis abdominal, pero la cobertura contra enterococo ofrece escaso beneficio adicional, excepto en la sepsis biliar.

Otro argumento que favorece el uso de múltiples antibióticos en forma simultánea es que de este modo se previene la emergencia de resistencia. Este fenómeno sólo se ha demostrado en el tratamiento de la tuberculosis. La única excepción bien aceptada de esta regla probablemente sea el empleo de la rifampicina. En el caso del tratamiento de las infecciones por *S. aureus*, el empleo único de rifampicina se asocia con un rápido desarrollo de resistencia, haciendo que esta droga deba ser utilizada en combinación con un segundo agente, en general una penicilina antiestafilocócica. Muchos estudios clínicos y en animales demuestran que la *Pseudomonas aeruginosa* puede desarrollar resistencia a los β lactámicos durante la terapéutica. No es claro si la adición de un aminoglucósido puede prevenirlo, pero ello constituye la base de múltiples recomendaciones sobre la necesidad de doble terapéutica en las infecciones graves por *Pseudomonas*.

La sinergia y el antagonismo en los efectos de los antibióticos no se reflejan en los exámenes estándar de susceptibilidad, y habitualmente requieren realizar curvas de muerte contra tiempo. En ocasiones, sin embargo, la evidencia de sinergismo *in vitro* puede predecir la eficacia clínica. El mejor ejemplo es la asociación necesaria de ampicilina o penicilina con un aminoglucósido para lograr efecto bactericida contra enterococo, en particular en pacientes con endocarditis bacteriana. Los agentes antibacterianos activos contra la pared celular, tales como la penicilina, ampicilina o vancomicina solos, tienen escasa actividad bactericida contra el enterococo; un aminoglucósido solo exhibe una escasa actividad inhibitoria; pero la combinación de un agente activo contra la pared celular con un aminoglucósido resulta en una rápida actividad bactericida. La

sinergia lograda por la combinación se ha atribuido al aumento de la penetración celular del aminoglucósido en presencia de un agente activo contra la pared celular.

Una sinergia *in vitro* entre β lactámicos y aminoglucósidos también puede ser demostrada contra *Pseudomonas aeruginosa*. En tal sentido, la asociación de una penicilina antipseudomonadal con un aminoglucósido es más efectiva que cada uno de ellos en forma independiente para el tratamiento de la sepsis por gérmenes Gram negativos en individuos neutropénicos. No existen evidencias definitivas que sugieran que la evolución de infecciones distintas de la endocarditis o de la sepsis por Gram negativos en neutropénicos pueda ser afectada en forma favorable por una terapia combinada.

Los beneficios potenciales de las combinaciones sinérgicas de antibióticos deben ser aceptados para ciertos pacientes particularmente graves. En esta recomendación se incluye el empleo de combinaciones de β lactámicos/aminoglucósidos en la sepsis grave o shock séptico por *Pseudomonas* o *Enterobacter*, en la neumonía necrotizante por *Pseudomonas*, y en las infecciones rápidamente progresivas por *Staphylococcus aureus*.

Por último, todas las combinaciones corrientes de inhibidores de las β lactamasas con drogas β lactámicas representan ejemplos de sinergia en los cuales el inhibidor es un β lactámico escasamente activo que se une en forma irreversible a la enzima de degradación.

También se pueden utilizar estudios de muerte/tiempo para demostrar interacciones antagónicas de antibióticos *in vitro*, tales como las de penicilina y clortetraciclina contra neumococo. En este caso, el efecto bactericida de la penicilina, que requiere la presencia de organismos en reproducción activa, puede ser convertido en un efecto bacteriostático cuando se combina con la tetraciclina que limita el crecimiento microbiano. Como en el caso del sinergismo, el fenómeno *in vitro* del antagonismo es probable que sea relevante en limitadas circunstancias clínicas en las cuales la actividad bactericida es imprescindible (endocarditis, meningitis, sepsis en neutropénicos, y posiblemente osteomielitis). Las combinaciones de drogas bacteriostáticas y bactericidas (ejemplo ampicilina + cloranfenicol) parece ser efectiva en situaciones tales como la sepsis abdominal en el huésped inmunocompetente. En forma similar, el posible antagonismo entre la anfotericina B y los triazoles se ha debatido, pero no hay datos clínicos de relevancia que soporten esta asunción *in vivo*.

MONITORAJE DE DROGAS

La respuesta clínica del paciente es la evidencia más importante de la eficacia de un antimicrobiano. Sin embargo, los pacientes críticos frecuentemente presentan alteraciones mayores de la farmacocinética de los antibióticos que hacen necesario el monitoraje de las concentraciones séricas de algunos de ellos, especialmente si existen evidencias de que la dosis apropiada de un antibiótico específico mejora la sobrevida.

El monitoraje de las concentraciones séricas de los antibióticos es importante en las siguientes condiciones: a) cuando existe una relación directa entre los niveles séricos y la eficacia o la toxicidad, b) cuando las concentraciones séricas son difíciles de predecir en la población de

pacientes en estudio, y c) cuando el índice terapéutico es bajo (pequeña diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica).

Todos los criterios precedentes se aplican a los aminoglucósidos. La evidencia clínica es claramente sugerente en el sentido de que la mejoría en la sobrevida en la sepsis grave por gérmenes Gram negativos está relacionada con la obtención de niveles séricos terapéuticos (5 a 10 mcg/ml) dentro de las primeras 24 a 48 horas del tratamiento. Otros datos sugieren una mejor sobrevida cuando se obtienen niveles pico elevados. Las recomendaciones estándar sugieren un nivel sérico pico de 6 a 8 mcg/ml para la gentamicina o tobramicina con un nivel en el valle de 0,5 a 1,0 mcg/ml para las infecciones que no comprometen la vida; y de 8 a 10 mcg/ml con un valle de 1 a 2 mcg/ml para las infecciones graves. Sin embargo, las concentraciones de aminoglucósidos son muy difíciles de predecir en los pacientes graves debido a una serie de factores. Estos pacientes tienen un Vd aumentado en comparación con los voluntarios normales. El clearance está disminuido pero puede ir aumentando en el tiempo. En adición, existe una gran variación individual de ambos parámetros. Por último, ambos parámetros progresivamente cambian en los pacientes críticos, con un 90% de pacientes requiriendo un promedio de dos o tres ajustes de dosis durante el curso de la terapéutica.

Si bien se admitía que la vancomicina podía ejercer una toxicidad renal sustancial si los niveles séricos superaban los recomendados, estudios más recientes sugieren una contribución a la lesión renal sólo en el caso de que se utilice con otros agentes nefrotóxicos. Por esta razón, muchos autores no recomiendan la determinación de los niveles de vancomicina en forma rutinaria como método para evitar la toxicidad.

En general, es innecesario y complicado medir los niveles de β lactámicos, excepto en circunstancias muy inusuales, como el caso de pacientes con endocarditis u osteomielitis, en los cuales puede ser recomendable mantener niveles séricos elevados para lograr un buen efecto bactericida en el tiempo.

FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El deterioro clínico o la falta de mejoría y la persistencia de la fiebre y de la leucocitosis en los pacientes críticos generalmente es considerado un fracaso del tratamiento antibiótico. Sin embargo, esto no necesariamente es así. La respuesta al tratamiento puede no ser instantánea. Por ejemplo, en el tratamiento de la erisipela estreptocócica, la fiebre puede continuar por días y la lesión dérmica progresar a pesar de una terapéutica antibiótica apropiada. Una vez que se ha desarrollado una sepsis severa, los síntomas asociados pueden progresar en forma independiente de la erradicación del organismo productor. En adición, las manifestaciones clínicas aparentemente debidas a la infección pueden ser causadas en los pacientes críticos por otras patologías: insuficiencia hepática, fiebre relacionada con drogas o enfermedad maligna, pancreatitis, insuficiencia suprarrenal, etc. Aún en presencia de un fracaso del tratamiento antibiótico, la causa rara vez es un inadecuado espectro de actividad del antibiótico seleccionado. La respuesta raramente mejora adicionando nuevos antibióticos. En forma similar, aunque la superinfección y la emergencia de resistencia han sido bien descritas, las mismas son causas relativamente infrecuentes de un aparente fracaso de la terapéutica.

En adición a un espectro de actividad inapropiado del régimen antibiótico elegido, las causas potenciales de fracaso aparente del tratamiento incluyen un inadecuado nivel hemático del antibiótico, una inadecuada penetración del antibiótico a los sitios blanco, una neutralización o antagonismo de la droga, la presencia de superinfección o una infección secundaria no sospechada, infecciones bacterianas o no bacterianas inusuales, y causas no infecciosas de enfermedad o fiebre con o sin colonización asociada.

Aunque es habitual la búsqueda de organismos no identificados cuando persiste la fiebre o el paciente no responde al tratamiento, esto no es un problema frecuente. En efecto, muchos organismos en los sitios de infecciones mixtas no requieren terapéutica. Por ejemplo, el enterococo rara vez requiere cobertura en la mayoría de las sepsis intraabdominales, excepto en las de origen biliar o en las peritonitis terciarias. La administración de antifúngicos en la sepsis abdominal rara vez es necesaria, aunque esté presente la *C. albicans* en el sitio de infección. En forma similar, en la neumonía asociada con respirador se pueden aislar gérmenes anaerobios en adición a los bacilos Gram negativos y a los cocos Gram positivos, pero los regímenes terapéuticos propuestos no incluyen una cobertura específica contra anaerobios.

Otra causa potencial de fracaso aparente de un régimen apropiado es que la susceptibilidad *in vitro* no se correlaciona con la susceptibilidad *in vivo*. Como ejemplo, el enterococo y el estreptococo pueden exhibir susceptibilidad *in vitro* frente a aminoglucósidos, pero estos son agentes poco efectivos para ser utilizados solos *in vivo*. La rifampicina demuestra una excelente actividad *in vitro* frente a estafilococo, pero los organismos pueden desarrollar rápidamente resistencia *in vivo*. La *Legionella* es sensible a la mayoría de los β lactámicos *in vitro*, pero debido a que estas drogas no penetran en los macrófagos donde se encuentra el organismo, no tienen actividad *in vivo*.

Los niveles inadecuados de antibióticos habitualmente son el resultado de una subestimación de los requerimientos de droga. Los factores contribuyentes incluyen una falta de apreciación del aumentado Vd en los pacientes críticos, y la falta de conocimiento respecto a la relación entre los niveles séricos y los niveles en el sitio de lesión. Las cefalosporinas, por ejemplo, en los tejidos bien perfundidos solo alcanzan niveles aproximadamente del 25% con respecto a los niveles séricos. Los niveles en LCR son aún menores.

La penetración del antibiótico al sitio blanco puede estar dificultada. Esta es una de las causas más comunes de aparente fracaso del tratamiento antibiótico. La inadecuada vascularización de un tejido infectado puede dificultar en forma significativa la llegada del antibiótico. Esto se puede deber a una insuficiencia vascular crónica (úlceras infectadas de los miembros) en cuyo caso la revascularización o el pasaje a una droga con alta penetración es indispensable. Las fluoroquinolonas, clindamicina, metronidazol y rifampicina tienen una excelente penetración, en cambio los aminoglucósidos no. La alteración de la vascularización también puede ser causada por el organismo infectante o sus toxinas (*Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, fascitis necrotizante, y gangrena clostridial), en cuyo caso, es requerido el debridamiento amplio además de la cobertura antibiótica. Los abscesos no tienen un aporte de sangre intrínseco, y la penetración de los antibióticos es muy limitada. Por tanto, los antibióticos rara vez curan los abscesos, siendo necesaria la evacuación quirúrgica.

Aunque el antagonismo entre drogas es una causa inusual de fracaso de la terapia antibiótica, el mismo debe ser considerado. Como regla, cuando se utilizan combinaciones de antibióticos, se debe recurrir a aquéllas bien reconocidas: aminoglucósidos o rifampicina con β lactámicos o vancomicina, eritromicina con β lactámicos. La combinación de agentes bactericidas y bacteriostáticos con espectro similar debe ser evitada, especialmente en meningitis y en infecciones en neutropénicos. Además de esto, los antibióticos deben ser mezclados en el diluyente apropiado y administrados con drogas compatibles.

Otro hecho a descartar en presencia de un fracaso al tratamiento antibiótico es la posibilidad de una infección bacteriana concurrente no reconocida y la posibilidad de superinfección. Todos los pacientes deben ser adecuadamente evaluados a la admisión y reevaluados diariamente. Excepto en circunstancias inusuales, sin embargo, no es necesario realizar cultivos de vigilancia, que no son costo/efectivos. La mayoría de los regímenes antibióticos empíricos son de amplio espectro, y es raro que un patógeno significativo quede sin ser cubierto. Las superinfecciones deben ser descartadas, ya que pueden ocurrir durante el curso de la terapéutica, en especial en los pacientes críticos que reciben tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro, y en pacientes neutropénicos con fiebre prolongada. Los organismos más probables en ambos casos son los bacilos Gram negativos con alta resistencia y los hongos. Los posibles lugares de superinfección incluyen neumonías, úlceras por decúbito, sinusitis bacteriana, infecciones urinarias, sepsis por catéter, infecciones de herida y colitis por *C. difficile*.

La resistencia a múltiples antibióticos se ha convertido en un problema creciente en las unidades de Terapia Intensiva. Debido a su significación, el tema se analiza por separado en un capítulo individual.

POLÍTICA DE EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS EN TERAPIA INTENSIVA

Los objetivos principales de una política de empleo de antimicrobianos en terapia intensiva incluyen el logro de una adecuada eficacia terapéutica y la prevención del desarrollo de patógenos multiresistentes. Aunque se han propuesto una serie de estrategias generales para reducir la presencia de patógenos multiresistentes, la implementación de estas recomendaciones en las UTI requiere de la cooperación de un miembro de la unidad experto en enfermedades infecciosas agudas. Las recomendaciones que permiten un mejor uso de los antimicrobianos en la UTI se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.- Recomendaciones para optimizar el empleo de antimicrobianos en las Unidades de Terapia Intensiva.

1. Los antimicrobianos deben ser utilizados sólo cuando existe una sospecha clínica o microbiológica de infección

2. Se deben obtener muestras de los presuntos tejidos infectados antes de iniciar un tratamiento antimicrobiano.
3. Los regímenes empíricos deben ser seleccionados de acuerdo a protocolos terapéuticos desarrollados por consenso.
4. Se debe exigir una rápida respuesta del laboratorio de microbiología para adaptar el tratamiento.
5. El tratamiento dirigido debe ser seleccionado cuando se reconoce la etiología de la infección.
6. Se debe monitorizar la efectividad del tratamiento.
7. Debe ser controlado el desarrollo de efectos adversos y o la emergencia de agentes multiresistentes.
8. La duración del tratamiento debe ser limitada de acuerdo con la respuesta clínica o microbiológica.
9. Un médico de terapia intensiva debe ser responsable del control y el tratamiento de las infecciones.
10. El cuerpo médico debe reconocer la necesidad de y el seguimiento de guías de política antimicrobiana.

DROGAS ANTIBACTERIANAS

PENICILINAS

Estructura química. Todas las penicilinas tienen un núcleo común, el ácido 6-aminopenicilánico, compuesto por un anillo tiazolidínico (A) y un anillo β lactámico (B), unido a una cadena lateral (R_3).

El núcleo de la penicilina es el elemento estructural fundamental de la actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hacen que se pierda toda acción antibacteriana importante. La cadena lateral es la que rige muchas de las características farmacológicas y de especificidad antimicrobiana de un tipo particular de penicilina.

La penicilina natural, penicilina G, se extrae de cultivos de *Penicillium chrysogenum*. Las penicilinas semisintéticas se preparan por incorporación de precursores específicos en cultivos, por modificación química de una penicilina natural o por adición de cadenas laterales al ácido 6-aminopenicilánico en la posición R_3 .

Clasificación. En el momento actual existen más de 20 derivados penicilínicos en el comercio, los cuales pueden ser clasificados de acuerdo con el espectro antimicrobiano en varias

subclases (Tabla 2). Existen significativas diferencias entre las distintas subclases de penicilinas, en particular en cuanto a su empleo.

Tabla 2.- Clasificación de las penicilinas.

Penicilinas naturales

Penicilina G
Penicilina V
Penicilina procaina

Penicilinas penicilinasas resistentes

Meticilina
Nafcilina
Isoxazolilpenicilinas: oxacilina

Aminopenicilinas

Ampicilina
Amoxicilina

Penicilinas antipseudomonadales

Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina
Ureidopenicilinas: azlocilina, mezlocilina, piperacilina

Combinación con inhibidores de las β lactamasas

Ampicilina + sulbactam
Amoxicilina + clavulanato
Ticarcilina + clavulanato
Piperacilina + tazobactam

Mecanismo de acción. En presencia de penicilina, la pared celular de las bacterias sensibles se desarrolla en forma anormal, lo cual determina la muerte celular. Las penicilinas ejercen su actividad sobre las células en división activa y no tienen efecto sobre microorganismos intracelulares, bacterias latentes o células sin pared celular.

La rigidez de la pared celular bacteriana depende del peptidoglicano, un mucopéptido formado por cadenas lineales de polisacáridos unidos por puentes peptídicos. Las penicilinas y las cefalosporinas actuarían impidiendo la unión por los puentes peptídicos, denominada transpeptidación. Esta explicación del mecanismo de acción de las penicilinas parece ser demasiado simplista para justificar la actividad de estos fármacos.

Además de la inhibición de la transpeptidación, existen otros sitios blanco para la acción de las penicilinas y cefalosporinas, que en forma global se han denominado proteínas de unión a penicilina (PBP), aunque en realidad son proteínas de unión a β lactámicos.

Tanto las bacterias Gram positivas como Gram negativas tienen una serie de PBPs que se hallan asociadas a la membrana celular. Estas proteínas son enzimas que participan de la división de la pared celular, la elongación parietal, la formación de septos y el mantenimiento de la forma celular. Cada especie bacteriana tiene un grupo particular de PBPs, que se numeran en el orden de su peso molecular. La patente de afinidad selectiva de los β lactámicos para las PBPs de diferentes especies bacterianas varía con el agente y provee la base para los efectos distintivos causados por estos antimicrobianos.

Mecanismos de resistencia. Los mecanismos de resistencia a los antibióticos del grupo penicilina incluyen: 1) inactivación por β lactamasas bacterianas; 2) disminución de la permeabilidad de la célula bacteriana a la penicilina, lo cual impide que la droga alcance la PBP apropiada; 3) alteraciones de la PBP que impiden la unión específica a la penicilina; y 4) tolerancia.

Desde el punto de vista clínico, el mecanismo de resistencia adquirida más importante en los gérmenes Gram negativos es la producción de enzimas inactivadoras, denominadas β lactamasas. En el momento actual, el problema mayor lo representan las β lactamasas cromosómicas inducibles, que se han descrito en cepas de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus*. Las β lactamasas desintegran el anillo β lactámico del núcleo penicilánico y forman derivados inactivos.

En el caso de las bacterias Gram negativas un mecanismo alternativo de resistencia es la incapacidad de ciertas penicilinas de atravesar los poros que permiten el acceso a las PBPs, por modificación de los mismos. Esta incapacidad puede ser natural o adquirida, caso este último de la resistencia de ciertas cepas de *Pseudomonas* a los carbapenemes.

Para el caso de los gérmenes Gram positivos, en particular el *S.pneumoniae*, el mecanismo principal de resistencia es la adquisición de PBPs de alto peso molecular con disminuida afinidad por los antimicrobianos. El *S.aureus* resistente a la meticilina, por su parte, lo es por adquisición de una PBP de alto peso molecular, a través de un transposon de un germen desconocido, con una bajísima afinidad por todos los antibióticos β lactámicos.

Farmacocinética. El empleo de cualquier droga exige un conocimiento adecuado de la farmacocinética a los efectos de establecer la mejor vía de administración, dosis, intervalos de dosis y ajustes en función de distintos trastornos orgánicos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, etc.). En la Tabla 3 se indican las variables farmacocinéticas de las distintas penicilinas.

Tabla 3.- Farmacocinética de las penicilinas.

Droga	Vida media (hs) Función renal		Vd (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Biodisponibi- lidad (%)
	Normal	Alterada			
Amoxicilina	0,7-1,4	7-21	0,26	15-25	85
Ampicilina	1-1,8	7-20	0,17-0,31	8-20	50
Azlocilina	1	4-6	0,18-0,19	20-40	
Meticilina	0,4-0,5	4	0,43	35-60	
Mezlocilina	0,8-1,2	2,5-5,4	0,17-0,2	20-46	
Penicilina G	0,3-0,9	6-20	0,2	40-60	
Piperacilina	0,5-1,2	3,3-51	0,18-1,3	20-40	
Ticarcilina	1,1-1,2	16	0,18-0,21	45-60	

Farmacodinamia. Los antibióticos β lactámicos ejercen el efecto bactericida por un mecanismo que es independiente del pico de concentración obtenido. En los β lactámicos, la magnitud de muerte bacteriana es constante en la medida en que se alcance un valor de dos a cuatro veces la CIM. Bajo estas condiciones, la contribución realizada por el pico de concentración es

mínima, y la relación entre farmacocinética y muerte bacteriana depende del tiempo en que la concentración permanece por encima de la CIM ($t > CIM$). Como resultado, el objetivo de la terapéutica con estos agentes será mantener la concentración por encima de la CIM por un periodo lo más largo posible entre el intervalo de dosis. Se ha propuesto que, en ausencia de todo efecto postantibiótico, la concentración plasmática de un β lactámico debe exceder la CIM para el organismo respectivo durante el 90 al 100% del intervalo de dosis. En estos casos, parece lógico administrar la droga por infusión continua.

Las penicilinas y las cefalosporinas requieren un periodo de tiempo más corto por encima de la CIM para ser eficaces contra los estafilococos que contra otros organismos. Ello se debe a que presentan un cierto efecto postantibiótico contra estos gérmenes.

Espectro antibacteriano. Penicilinas naturales. La penicilina G es la droga de elección para infecciones causadas por cocos Gram positivos susceptibles, como *Streptococcus pyogenes* grupo A, *S.agalactiae*, enterococo, *S.viridans*, *S.pneumoniae*, estreptococos anaerobios, peptoestreptococo y estreptococos microaerófilos. El *Enterococcus faecalis* es menos susceptible que los estreptococos. Al momento actual se constata un aumento creciente de las cepas de *S.pneumoniae* resistentes o tolerantes a penicilina y a sus derivados. El estafilococo aureus y los estafilococos coagulasa negativos habitualmente son resistentes a la penicilina.

Los bacilos Gram positivos susceptibles son *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium difteriae*, *Listeria monocytogenes* y la mayoría de los clostridios.

La penicilina G es droga de elección para cocos Gram negativos susceptibles, como *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*. Existen, sin embargo, un número creciente de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a la penicilina.

Aunque algunas cepas de *H. influenzae* son susceptibles *in vitro*, habitualmente se prefiere emplear una aminopenicilina para tratar las infecciones producidas por este bacilo Gram negativo. Se debe tener presente, además, que existe un número creciente de cepas de *H. influenzae* productoras de β lactamasas. Los otros gérmenes Gram negativos, incluyendo *Enterobacteriaceas* y *Pseudomonas*, son resistentes a la penicilina.

Dentro de los bacilos anaerobios Gram negativos, la mayoría de los *Fusobacterium* y de las cepas orofaríngeas de *Bacteroides* son susceptibles. Algunas cepas de *B. melaninogenicus* son resistentes, así como todo el grupo de *B. fragilis*.

Penicilinas resistentes a la penicilinasas. Las penicilinas resistentes a la penicilinasas son activas contra el estafilococo, incluidas las cepas productoras de β lactamasas, y la mayoría de los estreptococos, pero son menos potentes que la penicilina G. El *S. faecalis* es resistente.

Estas drogas sólo son de elección en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos susceptibles. Actualmente existe un número considerable de cepas de *S. aureus* y de *S. epidermidis*, especialmente de origen nosocomial, resistentes a este grupo de penicilinas.

Aminopenicilinas. El espectro antimicrobiano de las aminopenicilinas contra gérmenes Gram positivos es similar al de la penicilina G, pero estas drogas son más activas contra *E. faecalis*

y *L. monocytogenes*. Se deben tener presentes las descripciones actuales de cepas de *E. faecalis* y en especial de *S. faecium* resistentes a ampicilina. Dado que las aminopenicilinas son sensibles a las β lactamasas, la mayoría de las cepas de estafilococos son resistentes.

Los cocos Gram negativos, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, excepto los productores de β lactamasas, son sensibles a las aminopenicilinas.

En forma progresiva están apareciendo cepas resistentes de *H. influenzae*. La aparición de cepas resistentes productoras de β lactamasas ha disminuido significativamente la utilidad de las aminopenicilinas en el tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes Gram negativos.

Penicilinas antipseudomonadales. Existen dos grupos de penicilinas antipseudomonadales: las carboxipenicilinas, que incluyen la carbenicilina y la ticarcilina; y las ureidopenicilinas, que incluyen la mezlocilina, azlocilina y piperacilina. Todos estos derivados son susceptibles a la inactivación por β lactamasas elaboradas por gérmenes Gram negativos.

La actividad antibacteriana de las penicilinas antipseudomonadales es similar contra *S. aureus* y estreptococos, incluyendo los enterococos y el *S. pneumoniae*. Las cepas resistentes a la penicilina son resistentes a estas penicilinas antipseudomonadales.

Este grupo tiene un espectro de acción más amplio contra gérmenes Gram negativos cuando se comparan con la ampicilina. En el grupo de las enterobacteriaceas, la mayoría de las cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Proteus* son susceptibles. Generalmente, la mezlocilina y la piperacilina son los agentes más activos contra este grupo de gérmenes.

Las penicilinas antipseudomonadales son activas contra muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. *In vitro*, el orden decreciente de potencia para los distintos compuestos contra *P. aeruginosa* es piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina y carbenicilina. La mayoría de las cepas de *Acinetobacter* también son sensibles a las penicilinas antipseudomonadales.

Dentro de las bacterias anaerobias Gram negativas, *Fusobacterium* y *Bacteroides*, incluidas muchas cepas de *B. fragilis*, son susceptibles.

Se debe tener presente que muchas cepas de bacilos Gram negativos son resistentes a las penicilinas antipseudomonadales, y que la aparición de resistencia mediada por β lactamasas es muy frecuente. Por lo tanto, es necesario evaluar la susceptibilidad *in vitro* antes de instituir una terapéutica con estos agentes, en particular si se intenta utilizarlos solos. La terapéutica combinada de un aminoglucósido con una penicilina antipseudomonadal es muy recomendable. El sinergismo de esta combinación ha sido demostrado contra muchas infecciones por gérmenes Gram positivos causadas por estreptococo y enterococo, excepto en las cepas que tienen alta resistencia a aminoglucósidos. La combinación también demuestra sinergismo o efecto aditivo contra gérmenes Gram negativos y *P. aeruginosa*, pero no tan consistente como contra gérmenes Gram positivos.

Combinación de penicilinas con inhibidores de las β lactamasas. Los inhibidores de las β lactamasas son sustancias que neutralizan los efectos de las mismas, permitiendo que los antibióticos β lactámicos conserven su espectro de acción, aun en presencia de tales enzimas

inactivadoras. Las drogas en uso al momento actual son el ácido clavulánico, que se asocia con la amoxicilina y la ticarcilina; el sulbactam, que se asocia con la ampicilina; y el tazobactam, formulado con la piperacilina. El clavulanato es producido en forma natural a partir del *Streptomyces clavulgerus*, mientras que el sulbactam y el tazobactam son productos sintéticos relacionados estructuralmente con la penicilina.

Los inhibidores de las β lactamasas se unen al sitio reactivo de las enzimas en una reacción de acilación. Esta reacción es irreversible, resultando en una β lactamasa inactiva. Esta reacción depende de la afinidad de los sitios receptores, del pH, y de la concentración. El tazobactam es el más activo de los inhibidores disponibles, seguido por el ácido clavulánico y el sulbactam. Se ha sugerido que la unión complementaria a diferentes PBP y los efectos subsecuentes sobre la autólisis contribuirían al aumento de la actividad de otras β lactamasas por el clavulanato.

La combinación del inhibidor clavulánico con la ticarcilina y del tazobactam con la piperacilina, en general muestra un significativo aumento de la actividad *in vitro* contra estafilococos meticilino- sensibles, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, y *B. fragilis*. Estos inhibidores no aumentan la actividad del β lactámico contra enterococos o *Pseudomonas*. De estas combinaciones, la de piperacilina-tazobactam en general es más activa contra *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y enterococos. Todas ellas son activas contra las cepas de gérmenes anaerobios *Bacteroides*, incluyendo el *B. fragilis*.

Se debe destacar que el sulbactam tiene actividad intrínseca sobre la mayoría de las cepas de *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glicopéptidos (GISA), y también provee sinergismo con los β lactámicos en otros escenarios.

Reacciones adversas. En la Tabla 4 se citan las distintas reacciones adversas descritas con el empleo de penicilinas.

Tabla 4.- Efectos adversos asociados con la administración de penicilinas.

Neurológicos: convulsiones, irritabilidad neuromuscular, parálisis recurrente

Hematológicos: anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, prolongación del tiempo de sangría

Renales: nefritis intersticial

Hepáticos: ictericia colostática, elevación de las transaminasas

Gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos

Cambios electrolíticos: sobrecarga de sodio, hipokalemia

Reacciones de hipersensibilidad: rash cutáneo, urticaria, fiebre por droga, anafilaxia

El efecto adverso más significativo de las penicilinas son las reacciones de hipersensibilidad, que pueden variar en gravedad desde el rash cutáneo hasta la anafilaxia inmediata. La incidencia de hipersensibilidad a las penicilinas se ha estimado entre el 1 y el 10%. Dentro de los antimicrobianos, estas drogas producen el mayor número de reacciones alérgicas. Cuando ocurre una reacción de hipersensibilidad a una penicilina, se debe presumir que el paciente reaccionará a todas las drogas de esta clase, y el 5 al 10% de los pacientes alérgicos a las penicilinas desarrollan reacciones cruzadas con las cefalosporinas.

En el lugar de inyección intramuscular de las penicilinas puede aparecer dolor e inflamación estéril.

La consecuencia más grave del efecto irritante de las penicilinas se produce a nivel del sistema nervioso central. Las concentraciones muy elevadas de penicilina en el SNC pueden causar convulsiones o incluso una encefalopatía irreversible y fatal. El efecto epileptogénico de los betalactámicos es producido por un antagonismo competitivo sobre el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico.

La lesión renal asociada con el empleo de penicilinas es la nefritis intersticial, caracterizada por fiebre, rash macular, eosinofilia, proteinuria, hematuria, eosinofilia y eventualmente insuficiencia renal aguda. La droga que con más frecuencia produce este fenómeno es la meticilina.

Las penicilinas pueden producir neutropenia, y algunas de ellas, en particular la carbenicilina y la ticarcilina, prolongar el tiempo de sangría por alteración de la agregación plaquetaria.

Vías de administración y dosis. Si bien se dispone de penicilinas para administración oral, la mayoría de estas drogas deben utilizarse por vía intravenosa en los casos de infecciones graves. Las dosis de las distintas penicilinas varían con el agente infeccioso, la gravedad de la infección, el estado de la función renal, la edad y el peso del paciente. En la Tabla 5 se indican esquemas habituales de dosificación.

Tabla 5.- Dosis de penicilinas en administración parenteral.

Droga	Clearance de creatinina			Suplemento en diálisis	
	>50	25-50	10-25	Hemodialisis	Diálisis peritoneal
Amoxicilina	500mg/8 hs	250mg/8 hs	250mg/12 hs	si (1g.postd)	no
Ampicilina	1-2g/4 hs	1-2g/6hs	1-2g/8hs	si	no
Mezlocilina	3g/4hs	3g/8hs	3g/12hs	no	no
Penicilina	2-4MU/4hs	1-2MU/4hs	1-2MU/6-12hs	si	-
Piperacilina	3-4g/4hs	3-4g/8hs	3-4g/12hs	si (1 g.postd)	no
Ticarcilina	3g/4hs	2g/6hs	2g/12-24hs	si	no

Como ya se adelantó, las penicilinas ejercen su efecto letal en función del tiempo en que su concentración persiste por encima de la CIM en el intervalo entre dosis. El empleo de infusiones prolongadas o incluso infusiones continuas permite aumentar el tiempo por encima de la CIM para organismos que tienen una CIM próxima a su punto de corte. Debido a que la mayoría de los regimenes de dosificación intermitentes exceden el criterio del 50% de tiempo por encima de la CIM para la mayoría de los patógenos infectivos, no es llamativo que la mayor parte de los estudios comparativos hayan encontrado resultados equivalentes entre las infusiones continuas e intermitentes.

CEFALOSPORINAS

Estructura química. El núcleo común de las cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporánico. El compuesto es derivado de la cefalosporina C, un producto de fermentación del *Cefalosporium acremonium*.

El ácido 7-aminocefalosporánico está compuesto por un anillo dihidrotiazina y por un anillo β lactámico, y es resistente a las penicilinasas. Este núcleo se ha modificado con distintas cadenas laterales para crear la gran familia de los antibióticos cefalosporínicos. Las modificaciones (R1) en posición 7 del anillo β lactámico se asocian con cambios en la actividad antibacteriana y en la estabilidad a las betalactamasas. Las sustituciones (R2) en posición 3 del anillo dihidrotiazina afectan el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas de las drogas, con pocas modificaciones de la actividad antibacteriana.

La cefoxitina es un derivado cefamicina, que está relacionado químicamente con las cefalosporinas, y el moxalactan, producto de síntesis, posee un núcleo dihidroxioxazina, que lo relaciona químicamente con las cefalosporinas sin pertenecer por su estructura a éstas.

Clasificación. Las cefalosporinas se han clasificado, de acuerdo con el momento de su aparición y el espectro antimicrobiano, en generaciones, de las cuales existen hasta el momento cuatro (Tabla 6).

Tabla 6.- Clasificación de las cefalosporinas.

<i>Primera generación</i>	<i>Tercera generación</i>
Cefalotina	Cefotaxima
Cefazolina	Ceftizoxima
Cefapirina	Ceftriazona
Cefradina	Ceftazidima
Cefalexina	Cefoperazona
Cefadroxil	Cefsulodina
<i>Segunda generación</i>	<i>Cuarta generación</i>
Cefamandol	Cefipime
Cefoxitina	Cefpiroma
Cefuroxima	Cefaclidine
Cefaclor	<i>Cefoperazona más sulbactam</i>

Mecanismo de acción. Las cefalosporinas son primariamente antibióticos bactericidas con un mecanismo de acción muy similar al de las penicilinas. Estos compuestos inhiben el tercer estadio de la formación de la pared bacteriana por unión preferente a una o más proteínas de unión a las penicilinas (PBP).

La actividad intrínseca de una cefalosporina contra una cepa bacteriana particular depende, en parte, de su afinidad de unión a estas moléculas receptoras. Por ejemplo, las cefalosporinas de primera generación tienen una mayor afinidad por las PBPs del estafilococo que los derivados de tercera generación. A la inversa, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación habitualmente tienen mayor afinidad para las PBPs críticas de las Enterobacteriaceas.

Mecanismos de resistencia. Los mecanismos de resistencia a las cefalosporinas son: a) inactivación por β lactamasas bacterianas; b) disminución de la permeabilidad de la membrana celular, que impide el acceso a las PBPs; c) alteración de las PBPs, que impide la unión de las drogas.

Desde el punto de vista clínico, la inactivación por β lactamasas, y en menor medida, la alteración de la permeabilidad, son más importantes en las bacterias Gram negativas. La disminución de la afinidad por las PBPs ocurre con ciertas bacterias Gram positivas, pero no es una causa habitual de resistencia clínica en bacterias Gram negativas.

La resistencia de los estafilococos meticilinoresistentes a las cefalosporinas, así como la falta de actividad de estas drogas contra el enterococo, dependería de su incapacidad de unirse a PBPs específicas.

La resistencia de las Enterobacteriaceae mediada por β lactamasas clase I ha aumentado considerablemente de frecuencia, se ha hecho clínicamente importante, y en general está asociada con el uso previo de cefalosporinas de tercera generación. Las β lactamasas de espectro extendido que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación también se han expandido. Los organismos productores de β lactamasas generalmente presentan multiresistencia, y esto se ha

asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos. Para todos los antibióticos β lactámicos, el tiempo durante el cual la concentración plasmática excede la CIM es el principal factor que determina la actividad bacteriana. Este aspecto farmacodinámico no protege del desarrollo de resistencia, cosa que sí ocurre cuando se emplean antibióticos cuyo mecanismo de acción es dependiente del pico de concentración (aminoglucósidos, quinolonas). Cuando se establece un régimen de tratamiento, es importante tener en cuenta estos aspectos farmacodinámicos a fin de maximizar la posibilidad de suprimir la emergencia de resistencia bacteriana.

Farmacocinética. Solo algunas de las cefalosporinas de primera generación son activas por vía oral, así como algunos productos de tercera generación, que no se utilizan en UTI. La mayoría de las cefalosporinas de segunda y tercera generación son inactivadas en el estómago y tienen una limitada absorción en el duodeno. La administración IV de un gramo de la mayoría de los productos determina un pico sérico entre 42 y 150 $\mu\text{g/ml}$. La vida media de la mayoría de las cefalosporinas es corta, entre 1 y 2 horas, pero la ceftriazona tiene una vida media de 5 a 10 horas, lo que permite su empleo en una sola dosis diaria.

La unión a las proteínas varía entre el 17% para la ceftazidima y el 96% para la ceftriazona. Esta droga, a pesar de ello, logra una buena penetración en los líquidos biológicos, incluido el LCR. Ninguna de las cefalosporinas de primera generación penetra en el LCR. La cefotaxima es la única droga de tercera generación que es metabolizada a una forma biológicamente activa.

Todas las cefalosporinas, excepto la cefoperazona, son excretadas primariamente por el riñón. El 70% de la cefoperazona es eliminado por el sistema biliar. La ceftriazona tiene un mecanismo dual de excreción, con un 40% de eliminación biliar. La cefepime se excreta por el riñón en un 85%, y el resto es metabolizado en compuestos inactivos.

Farmacodinamia. No difiere de la descrita para las penicilinas.

Espectro antimicrobiano

Cefalosporinas de primera generación. Las cefalosporinas de primera generación tienen la mayor actividad *in vitro* contra los gérmenes Gram positivos. Son activas contra la mayor parte de estafilococos, incluyendo los productores de penicilinas. Sin embargo, los estafilococos meticilino resistentes son uniformemente resistentes a todas las cefalosporinas. La mayoría de los estreptococos, incluyendo el *S. pyogenes*, *S. agalactia*, *S. viridans*, *S. pneumoniae* y estreptococos anaerobios, son susceptibles. El enterococo es resistente a todas las cefalosporinas.

Los bacilos Gram positivos susceptibles incluyen el *Clostridium perfringens* y el *Corynebacterium diphtheriae*. La *Listeria* es resistente a todas las cefalosporinas. La mayoría de las cepas de gérmenes Gram negativos hospitalarios son resistentes a las cefalosporinas de primera generación. El grupo *Bacteroides* es también resistente a estas drogas.

Cefalosporinas de segunda generación. La cefoxitina no es una verdadera cefalosporina sino una cefamicina, que presenta un grupo α metoxi en posición 1. No guarda relación en su actividad con las cefalosporinas de segunda generación, pero por su época de aparición se la ha incluido en este grupo. Tiene poca actividad sobre los cocos Gram positivos, siendo las CIM para

estafilococos y estreptococos 5 a 10 veces mayores que para cefuroxima. Tiene poca actividad sobre neumococos y ninguna sobre las cepas con sensibilidad intermedia o resistentes a penicilina.

La droga puede utilizarse para tratar infecciones por bacilos Gram negativos, ya que presenta alta actividad sobre cepas productoras de β lactamasas de espectro amplio y extendido. Sin embargo, es inactiva frente a *Enterobacter spp.*, *Serratia*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*; y su actividad frente a *H.influenzae* es muy pobre.

Tiene una buena actividad sobre anaerobios. Es activa frente a *Clostridium spp.*, excepto *C. difficile*. Más del 85% de las cepas de *B.fragilis* son sensibles, pero ciertas especies de *Bacteroides* que producen infecciones ginecológicas presentan una resistencia cercana al 50%.

Cefalosporinas de tercera generación. Estos antibióticos tienen una mayor potencia y un espectro de acción más amplio contra gérmenes Gram negativos, cuando se comparan con las cefalosporinas anteriores.

La cefotaxima, ceftriazona y ceftizoxima son 100% activas frente a estreptococos β hemolíticos de cualquier grupo. También son altamente activas contra los estreptococos del grupo viridans. Se han descrito algunas cepas de *S.mitis* con sensibilidad disminuida. Los enterococos son siempre clínicamente resistentes. En las infecciones por estafilococo en pacientes críticos las cefalosporinas de tercera generación no tienen indicación. Las tres cefalosporinas anteriores son activas sobre neumococos sensibles a penicilina. En lo referente a neumococos con sensibilidad intermedia o resistencia a penicilina, la cefotaxima y la ceftriazona serían efectivas, pero con cepas con CIM de 4 o más, en pacientes con meningitis o bacteriemia se aconseja el empleo asociadas a glicopéptidos.

La actividad de este grupo frente a bacilos Gram negativos en UTI se encuentra en franca disminución. Para las cepas de *E.cloacae*, *S.marcenscens*, *C.freundii*, *Providencia*, estas drogas no sólo son inactivas sino que inducen cefalosporinasas y actúan como seleccionadoras de resistencia. Carecen de actividad sobre *P.aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Su actividad sobre anaerobios no es destacada.

La ceftazidima es menos afectada por las cefalosporinasas cromosómicas, las cepas inducidas son más sensibles a ceftazidima que a las restantes drogas, pero con las cepas dereprimidas la resistencia es por lo general cruzada. Es la más activa de las cefalosporinas de tercera generación sobre *P.aeruginosa* y tiene poca actividad sobre *Acinetobacter spp.*

Cefalosporinas de cuarta generación. El cefepime es activo a bajas concentraciones contra Enterobacterias no productoras de β lactamasas, y estafilococo meticilino sensible, en este último caso con la misma eficacia que las cefalosporinas de primera generación. Tiene una actividad comparable a la ceftazidima contra *Pseudomonas aeruginosa*, siendo su actividad contra las especies *Acinetobacter* variable. Tiene una excelente actividad contra estreptococos. No tiene actividad contra *B. fragilis* y otros organismos anaerobios, ni contra los gérmenes de la especie enterococo. Las especies *Burkholderia cepacia* y *S. maltophilia* en general se consideran resistentes.

Asociación cefoperazona-sulbactam. La asociación de cefoperazona con sulbactam tiene como objetivo bloquear la acción de las β lactamasas de espectro amplio que pueden hidrolizar a

cefoperazona, así como mejorar su actividad sobre estafilococos, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis* y bacterias anaerobias. Si bien tiene buena actividad sobre bacilos Gram negativos productores de β lactamasas de espectro ampliado, la casi totalidad de las cepas productoras de β lactamasas de espectro extendido son resistentes o presentan un elevado efecto inóculo. Su actividad sobre *P.aeruginosa* es análoga a la de la cefoperazona. Existen cepas de *Acinetobacter spp.* sensibles debido a la acción intrínseca del sulbactam. Tiene buena actividad sobre bacterias anaerobias.

Reacciones adversas. Las cefalosporinas son en general bien toleradas. Las reacciones de hipersensibilidad son los efectos sistémicos adversos más comunes. En su mayor parte se trata de rash cutáneos maculopapulosos que aparecen al cabo de varios días de tratamiento. El rash frecuentemente se asocia con fiebre y eosinofilia. Reacciones más graves, como urticaria, broncoespasmo y anafilaxia son muy infrecuentes. La presencia de reacciones cruzadas con penicilinas alcanza al 5-10%.

Teóricamente, debido a que la estructura química difiere de la de la penicilina, las cefalosporinas tendrían menor posibilidad de desarrollar actividad epileptogénica. Sin embargo, una dosis excesiva puede inducir niveles elevados en sangre, LCR y cerebro, particularmente en pacientes con alteración de la función renal. La incidencia de convulsiones puede alcanzar al 0,3 al 1% de los pacientes tratados. En caso de aparecer convulsiones, se debe considerar la hemodiálisis urgente, que reduce los niveles séricos de la droga y acorta la duración de la toxicidad cerebral.

Con el empleo de cefamandol, cefoperazona, y en particular moxalactam, se han descrito diátesis hemorrágica como consecuencia de hipoprotrombinemia.

Las reacciones gastrointestinales consisten en pirosis, anorexia, vómitos y diarreas. La ceftriazona puede producir una litiasis pseudobiliar. Se han descrito casos excepcionales de colitis pseudomembranosa inducidos por el empleo de cefalosporinas.

Dada la excreción biliar y la elevada concentración en heces de la ceftriazona, es un potente selector de cepas productoras de β lactamasas de espectro expandido o de β lactamasas cromosómicas; así como de la proliferación de enterococos y de *Candida spp.*

Tabla 7.- Dosis recomendadas de cefalosporinas en infecciones graves.

Droga	ClCr >50 ml/kg	ClCr 30-50 ml/kg	ClCr 10-30 ml/kg	ClCr <10 ml/kg	Hemodiálisis
Cefalotina	1-2 gr/4-6 hs	1 g/6hs	1 g/8hs	1 g/12 hs	0,5-2 g postd.
Cefuroxima	1,5-3 gr/8 hs	1,5-3 g/8 hs	750 mg/12 hs	750 mg/24 hs	750 mg postd.
Cefotaxima	1-2 g/6-8 hs	1-2 g/8 hs	1-2 g/8 hs	1-2 g/12 hs	30 mg/kg postd.
Ceftriaxona	1-2 g/12-24 hs	1-2 g/12-24 hs	1-2 g/12-24 hs	Monitorizar	no dializa
Ceftizoxima	1-3 g/8-12 hs	1 g/8-12 hs	1 g/12-24 hs	Monitorizar	-
Cefoperazona	1-2 g/6-12 hs	1-2 g/6-12 hs	1-2 g/6-12 hs	1-2 g/6-12 hs	1 g postd.
Ceftazidima	1-2 g/8-12 hs	1-2 g/8-12 hs	1 g/12 hs	0,5 g/24 hs	15-20 mg/kg post.
Cefepime	1-2 g/12 hs	1 g/24 hs	500 mg/24 hs	250 mg/24 hs	250 mg postd

Vías de administración y dosis. En los pacientes críticos, las cefalosporinas se deben administrar por vía intravenosa. Si bien las dosis varían con la gravedad de la infección en tratamiento, existen algunas recomendaciones que conviene seguir (Tabla 7). Se debe tener presente que, con excepción de la ceftriaxona y la cefoperazona, que presentan una eliminación biliar significativa, las restantes cefalosporinas se eliminan por vía renal, lo cual exige un ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal.

CARBAPENEMES

Estructura química. Los carbapenemes son antibióticos β lactámicos que, en comparación con las penicilinas, se caracterizan por la presencia de un átomo de C unido a un átomo de azufre en posición 1, y una unión no saturada entre los C 2 y 3 en el quinto anillo. Los carbapenemes en uso clínico son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el ertapenem.

Mecanismo de acción. Al igual que los β lactámicos, los carbapenemes actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglicano bacteriano a través de la unión a Proteínas de Unión a Penicilinas (PBP). En las bacterias Gram negativas, los carbapenemes se unen primariamente a la PBP2 y PBP1 (imipenem) o a la PBP2 y PBP3 (meropenem), en oposición a las aminopenicilinas y cefalosporinas, que tienen como blanco principal a la PBP3. El resultado de este modo de acción es que los carbapenemes son bactericidas y causan una lisis rápida de la pared bacteriana. Para el imipenem, que no produce formaciones filamentosas, una ventaja teórica es que cuando se lisa la bacteria, se libera menos endotoxina que cuando se utilizan cefalosporinas.

En las bacterias Gram positivas, los carbapenemes se unen a la PBP2. La unión de los carbapenemes actuales a la PBP2' de las cepas meticilino resistentes de *S. aureus* o de *S. coagulasa* negativos es poco eficiente, aunque existen en investigación productos que obvian este inconveniente.

Mecanismo de resistencia. La mayoría de las β lactamasas de espectro expandido son incapaces de conferir resistencia a los carbapenemes, pero algunos microorganismos producen β

lactamasas especializadas, del grupo de las metalo β lactamasas, mediadas por zinc, que inactivan a estos compuestos. Cepas productoras de estas enzimas existen en las especies *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *C.freundii*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Bacteroides fragilis*, y en virtualmente todas las cepas de *S. maltophilia*. La presencia de una metaloenzima IMP-1 es particularmente frecuente en Japón.

En algunos pocos organismos la resistencia al imipenem se ha asociado con la alteración de las PBP. La resistencia en cocos Gram positivos se debe a la presencia de PBP no sensibles a los carbapenemes. También se han detectado cepas de *P.mirabilis* con estas características.

La resistencia adquirida a los carbapenemes por la *Pseudomonas aeruginosa* habitualmente se debe a la pérdida de una proteína de la membrana externa que forma una porina (proteína D2 y proteína 47kD), a través de la cual los carbapenemes penetran en la pared celular. La resistencia a imipenem se incrementa por este mecanismo en la misma proporción en que aumenta el uso del mismo en UTI. Esta vía de entrada no es utilizada por otros antibióticos beta lactámicos activos contra *Pseudomonas*, por lo cual la emergencia de resistencia por este mecanismo no se asocia con resistencia cruzada.

Por último, se ha descrito una resistencia por aumento del eflujo de meropenem en *P.aeruginosa*. Este mecanismo se asocia con resistencia cruzada con fluoroquinolonas, pero no con imipenem.

Los carbapenemes tienen un alto poder inductor de la síntesis de las β lactamasas tipo I, que si bien no influyen la actividad de los mismos, por cuanto son estables ante estas β lactamasas, pueden inhibir a otros antibióticos si se utilizan en combinación.

Farmacocinética. Los carbapenemes no tienen absorción oral. Aproximadamente el 20% de los mismos circulan unidos a la albúmina, y tienen una buena distribución en la mayoría de los tejidos.

Cuando se administra solo, el imipenem es rápidamente metabolizado por la dehidropeptidasa 1, enzima localizada en el borde rugoso de las células del túbulo contorneado proximal, y como consecuencia, la cantidad de droga activa en la orina es muy escasa. Para evitar tal metabolismo, la droga se administra unida a la cilastatina, inhibidor específico de la dehidropeptidasa. Al evitar el metabolismo del imipenem, la cilastatina aumenta significativamente la cantidad de droga activa en la orina, y al mismo tiempo disminuye la toxicidad renal del antibiótico.

El meropenem es más estable a la dehidropeptidasa 1 que el imipenem y se administra sin cilastatina. Otra ventaja de este compuesto es su alta penetración en el líquido cefaloraquídeo sin efecto proconvulsivante significativo.

El ertapenem contiene un grupo β -metilo en el primer carbono, que lo protege de la hidrólisis y hace innecesaria la administración conjunta con cilastatina. Es el más grande de los tres carbapenemes y exhibe un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (92 al 95%). Esto y su resistencia a la dehidropeptidasa renal le confieren una larga vida media de 3,8 a 4,4 horas, lo que

permite su utilización en una sola dosis diaria. La droga se elimina en un 80% por el riñón a través de filtración glomerular y secreción tubular renal.

Farmacodinamia. Como para el caso de los restantes β lactámicos, la acción de los carbapenemes es dependiente del tiempo de permanencia de la concentración plasmática por encima de la CIM. Sin embargo, a diferencia de otros β lactámicos, los carbapenemes poseen un cierto efecto postantibiótico frente a bacilos Gram negativos, lo que determina que el intervalo entre dosis (de 6 a 8 horas) sea más largo que el que podría derivarse de su vida media. En efecto, se admite que los carbapenemes exhiben un efecto inhibitorio cuando la concentración es mantenida por encima de la CIM por aproximadamente el 33-40% del intervalo entre dosis.

Se debe tener presente, sin embargo, que las CIM para *P.aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* son de 10 a 40 veces más elevadas que las correspondientes a las Enterobacteriaceae. Por tal motivo, en las infecciones producidas por estos dos patógenos deben utilizarse dosis más elevadas, y los intervalos de administración no deben superar las seis horas.

Espectro antimicrobiano. Las cepas con una CIM menor de 1 mg/L para carbapenemes se consideran susceptibles, aquéllas con una CIM mayor de 1 y menor de 8 mg/L de sensibilidad intermedia, y las cepas con CIM mayor de 8 mg/L se consideran resistentes.

Los carbapenemes tienen un espectro antimicrobiano amplio que cubre la mayoría de los gérmenes Gram positivos y Gram negativos, aerobios y anaerobios, cocos y bacilos. Las únicas especies bacterianas que normalmente son resistentes a los carbapenemes son la *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Corynebacterium keikeium*, *Enterococcus faecium*, y algunas otras especies de enterococos.

La Tabla 8 resume la actividad de los carbapenemes contra los principales patógenos. La resistencia adquirida a imipenem se ha constatado especialmente en *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabla 8.- Espectro antimicrobiano de los carbapenemes.

<p>Susceptibles</p> <p><i>Acinetobacter spp</i></p> <p><i>Bacteroides spp</i></p> <p><i>Citrobacter spp</i></p> <p><i>Enterobacter spp</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Fusobacterium spp</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisserias</i></p> <p><i>Proteus-Providencia</i></p> <p><i>Shigella spp</i></p> <p><i>Estafilococos meticilino S</i></p> <p><i>Streptococos</i></p> <p><i>Yersinia enterocolítica</i></p> <p><i>Rhodococcus equi</i></p>	<p>Susceptibilidad intermedia</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Serratia spp</i></p> <p><i>S.aureus (meticilino R)</i></p> <p><i>Staphylococcus spp (meti R)</i></p> <p><i>S.pneumoniae (CIM peni>1mg)</i></p> <p>Resistentes</p> <p><i>Corynebacterium jeikeium</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Pseudomonas cepacia</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
--	---

El imipenem es dos veces más activo que el meropenem sobre cocos Gram positivos y dos veces menos activo en términos de CIM sobre bacilos Gram negativos. Esto último se compensa con la mayor y precoz mortalidad bacteriana observada al realizar curvas de letalidad con imipenem.

El espectro del ertapenem es similar al de los otros carbapenemes, extendiéndose sobre un amplio grupo de patógenos Gram negativos y Gram positivos y anaerobios. Al igual que los otros carbapenemes, las micobacterias de lento crecimiento, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, y ciertos agentes no fermentadores tales como la *Stenotrophomonas maltophilia* muestran resistencia completa. Una distinción importante, sin embargo, es la falta de actividad del ertapenem sobre otros bacilos no fermentadores, en particular las especies *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

Efectos adversos. Todos los antibióticos β lactámicos pueden producir convulsiones si se supera la dosis en relación al peso corporal y a la función renal. Con el imipenem se ha informado un aumento en la frecuencia de convulsiones en los pacientes que han recibido dosis mayores de las recomendadas o que presentan enfermedades previas del SNC. Con el meropenem, las convulsiones no constituyen un problema mayor.

El 4% de los pacientes que reciben imipenem pueden presentar náuseas y vómitos, en particular si la droga se infunde rápidamente.

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad es muy baja, así como la presencia de reacciones cruzadas con otros derivados β lactámicos.

Hasta el 5% de los pacientes pueden presentar aumento de las transaminasas cuando reciben carbapenemes.

Vías de administración y dosis. En pacientes adultos con función renal normal, la dosis recomendada de imipenem-cilastatina varía entre 0,5 g tres veces por día hasta 1 g cuatro veces por día. La droga debe administrarse en infusión intravenosa intermitente en 20 a 60 minutos, utilizando 100 ml de solución salina por cada 0,5 g de droga. Las dosis elevadas son recomendadas para pacientes inmunocomprometidos y para pacientes con infecciones probadas por *P. aeruginosa*. La dosis pediátrica es de 25 mg/kg/dosis cada seis horas para niños entre tres meses y tres años de edad, con una dosis máxima de 2 gramos. En la Tabla 9 se indican las dosis recomendadas en pacientes con deterioro de la función renal.

Tabla 9.- Régimen de dosis para carbapenemes.

Droga	Normal	ClCr 50-80	ClCr 10-50	ClCr < 10	Hemodialisis
Imipenem	0,5-1 g/6-8 hs	0,5-1g/8hs	0,5-1g/12 hs	0,5-1 g/24 hs	7,5 mg/kg postd,
Meropenem	0,5-1g/6-8 hs	0,5-1g/6-8 hs	1 g/12 hs	500 mg/24 hs	7,5 mg/kg postd,

El meropenem se administra en dosis de 0,5 a 1 g cada 6-8 horas en adultos con función renal normal, excepto en pacientes con meningitis bacteriana en la cual la dosis debe ser de 2 g cada ocho horas. La dosis pediátrica es de 10 a 20 mg/kg/dosis cada ocho horas, y en niños con meningitis de 40 mg/kg/dosis cada ocho horas. Se deben realizar ajustes en función del clearance de creatinina en pacientes con disfunción renal (Tabla 8). En presencia de insuficiencia hepática se recomienda no superar la dosis de 1 g cada 12 horas.

La dosis usual de ertapenem es un gramo cada 24 horas. Puede ser administrado por vía intravenosa o intramuscular. Se recomienda reducir la dosis a 500 mg cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal severa y un clearance de creatinina menor de 30 mL/min. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

AMINOGLUCÓSIDOS

Estructura química. El primer aminoglucósido descubierto, la estreptomina (1944) fue aislado del *Streptomyces griseus*. En la actualidad se encuentran en uso clínico, además de la estreptomina, la gentamicina, la tobramicina, la netilmicina, la amikacina, la dibekacina y la arbekacina, todos los cuales son compuestos semisintéticos, excepto la gentamicina y la tobramicina.

Todos los aminoglucósidos, como su nombre genérico lo indica, contienen aminoazúcares ligados a un anillo de aminociclitol por enlaces glucídicos. Todos son policationes y su polaridad es la que explica las propiedades farmacológicas compartidas por todos los miembros del grupo.

Mecanismo de acción. Los aminoglucósidos son agentes antimicrobianos extremadamente activos, en particular contra los bacilos aerobios Gram negativos. Los mismos producen una muerte rápida dependiente de la concentración, su actividad no es afectada por el tamaño del inóculo bacteriano, y es rara la emergencia de resistencia durante la terapéutica.

Los aminoglucósidos difunden pasivamente a través de los poros de la membrana bacteriana externa. Luego son transportados a través de la membrana interna por un proceso de transporte dual: de alta afinidad dependiente de energía, y de baja afinidad dependiente de oxígeno. Una vez en el interior del citoplasma, estas drogas se unen a la subunidad 30S del ribosoma, lo cual determina una falsa lectura de los codones de ARNm. Como consecuencia, se incorporan aminoácidos equivocados en las cadenas peptídicas, produciendo proteínas bacterianas anómalas. Estudios experimentales recientes han mostrado, sin embargo, que el sitio inicial de acción sería la membrana bacteriana externa. El antibiótico produciría fisuras en tal membrana, resultando en la pérdida de contenido intracelular y en el aumento de la captación del mismo. Esta acción rápida en la membrana externa probablemente justifique la mayor parte de la actividad bactericida.

Mecanismos de resistencia. Existen tres mecanismos conocidos por los cuales las bacterias Gram negativas desarrollan resistencia a los aminoglucósidos. Dos de ellos están determinados cromosómicamente; uno es una mutación ribosomal que produce un bajo nivel de resistencia, y que se caracteriza por la disminución de la capacidad de unión a parte de la subunidad 30 S del ribosoma; el otro es una mutación cromosómica que afecta al gen que define el transporte de los aminoglucósidos, y que genera un bajo nivel de resistencia que ha sido descrito en *Pseudomonas* y estafilococo.

El mecanismo de resistencia más frecuente es debido a la acción de un plasmide R que media enzimas que inactivan a los aminoglucósidos. Han sido descritas al menos 12 enzimas de modificación, localizadas en el espacio periplasmático o más probablemente en el citoplasma, y que no son excretadas extracelularmente. Existen 3 acetiltransferasas, 4 adeniltransferasas y 5 fosfotransferasas. Habitualmente el nivel de resistencia es relativamente alto debido a que pocas moléculas no modificadas del antibiótico llegan a los ribosomas. La gentamicina y la tobramicina son susceptibles a la modificación por cinco o seis enzimas, mientras que la modificación enzimática de la amikacina sólo se produce por acetilación del grupo 6' amino. Por tanto, la mayoría de las Enterobacterias resistentes a gentamicina (>80%) y una gran proporción de cepas resistentes de *Pseudomonas* (25 a 85%) son sensibles a amikacina. No existen evidencias que el empleo rutinario de amikacina promueva resistencia a aminoglucósidos.

Farmacocinética. Los aminoglucósidos son absorbidos muy escasamente a nivel del aparato digestivo, de modo que para obtener efectos sistémicos deben ser administrados por vía intravenosa o intramuscular. Los aminoglucósidos se unen muy escasamente a las proteínas, la estreptomycin en un 35% y el resto en menos del 10%. Todos ellos tienen una vida media de dos a tres horas en los sujetos normales, y volúmenes similares de distribución.

La concentración de aminoglucósidos en los tejidos corporales es menor que la correspondiente concentración sérica, excepto en la orina y en el riñón, donde estas drogas se unen al tejido cortical. La penetración en el LCR es inadecuada para el tratamiento de la meningitis en los adultos. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta alcanzando niveles elevados en el feto.

Los aminoglucósidos se eliminan casi exclusivamente por filtración glomerular, y se recupera más del 90% de una dosis única sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. El fármaco acumulado en la corteza renal se excreta lentamente entre 10 y 20 días después de la última dosis. La eliminación de todos los aminoglucósidos por hemodiálisis y diálisis peritoneal es importante; por hemodiálisis se elimina aproximadamente el 50% en 6-8 horas. La eliminación por diálisis peritoneal es menor, pero también es eficaz. En ambos casos se requieren ajustes de dosis.

Un grupo de pacientes presentan farmacocinética atípica de los aminoglucósidos. Los obesos, con gran volumen de grasa en la que no penetran estos antibióticos, deben recibir una dosis en función de su peso ideal, para evitar la sobredosificación si el cálculo se basa en el peso absoluto. En neonatos y en prematuros, con espacio intracelular elevado y sin desarrollo de la función glomerular, se deben utilizar dosis mayores de sostén. Las personas con gran exceso de líquido (ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva) tienen mayor volumen de distribución extracelular y requieren incremento de la dosis de carga. El clearance también es más rápido en el embarazo y en el periodo posparto inmediato.

Los pacientes con quemaduras extensas también necesitan aumento de la dosis porque tienen una elevada pérdida cutánea y renal de aminoglucósidos. Los pacientes con fibrosis quística presentan una gran elevación de la filtración glomerular, y si se utilizan las dosis habituales, los niveles séricos y a nivel pulmonar serán significativamente bajos.

Varios factores tales como los procesos inflamatorios, el aumento de la permeabilidad vascular, la extravasación de fluidos y las pérdidas en un tercer espacio, afectan el volumen de distribución de estas drogas. El Vd de los aminoglucósidos aumenta con la severidad de la enfermedad, medida por el score APACHE II. En pacientes con un escore alto y con función renal normal, se ha comprobado que los niveles en el pico y en el valle de estas drogas son menores de los previstos.

Farmacodinamia. Basado en datos *in vitro* de estudios de muerte bacteriana que han examinado la relación entre la concentración de aminoglucósidos y la CIM, y el área bajo la curva (AUC) con la CIM, se ha establecido que la concentración de aminoglucósidos es un factor más importante que el tiempo sobre la CIM para determinar los efectos farmacodinámicos de muerte celular. Basado en datos experimentales parece ser que es necesaria una relación pico de concentración/CIM de al menos 8:1 a 10:1 para optimizar la actividad bactericida y evitar el crecimiento bacteriano. Los estudios clínicos tienden a apoyar la teoría que una mayor concentración en el pico favorece una mejor evolución. En adición, una relación pico/CIM de al menos 10:1 evitaría la emergencia de cepas resistentes a los aminoglucósidos. Estudios de regresión han comprobado que el parámetro que mejor predice la muerte bacteriana *in vivo* es el $AUC_{24}:CIM$. Una relación de 80 a 100 produce efectos máximos contra una cepa de *E.coli* con una CIM de 1 mg/mL. En la práctica clínica se puede utilizar cualquiera de estos parámetros, aun cuando están influenciados en forma diferente por los factores del huésped.

Estudios evaluando el efecto postantibiótico (EPA) han demostrado que este fenómeno existe *in vitro* para los aminoglucósidos en presencia de bacterias susceptibles. El EPA de los aminoglucósidos se ha relacionado con cuatro factores: a) la cepa bacteriana y su CIM, b) la duración de la exposición, c) la potencia antibacteriana inherente, y d) la concentración relativa del aminoglucósido (cuanto mayor sea la concentración más larga será la duración del EPA). El EPA *in*

vitro para los aminoglucósidos contra los bacilos Gram negativos se encuentra entre dos y cuatro horas, dependiendo del tipo de organismo, de la concentración del antibiótico y de la duración de la exposición al antibiótico. El EPA es reforzado por la presencia de leucocitos (EPA leucocitario).

Actividad antimicrobiana. A pesar de su toxicidad, los aminoglucósidos continúan desempeñando un rol significativo en el manejo de las infecciones graves. De acuerdo a los puntos de corte establecidos en Estados Unidos, los aislamientos con una CIM de 4 µg/ml o menos se consideran susceptibles a la gentamicina, netilmicina y tobramicina, y aquéllos cuya CIM es de 16 µg/ml o menos son susceptibles a la amikacina.

Los aminoglucósidos son activos contra la mayoría de los gérmenes aerobios Gram negativos importantes en clínica, incluyendo *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hafnia alvei*, y la mayoría de las especies de *Acinetobacter*, particularmente cuando se utiliza la amikacina, ya que esta droga es activa contra la mayoría de las cepas que han adquirido resistencia a los otros aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son relativamente inactivos contra las cepas no aeruginosa de *Pseudomonas*, tales como *P. acidovorans*, *P. cepacia*, *P. stutzeri* y *S. maltophilia*. La amikacina también es activa contra *Neisseria* y *Haemophilus influenzae*; otros aminoglucósidos son menos efectivos contra estas especies. Los aminoglucósidos son inefectivos contra *Bacteroides fragilis* y la mayoría de las bacterias anaerobias Gram negativas. La captación de estas drogas por las bacterias es un proceso activo que requiere oxígeno, lo cual no ocurre en condiciones de anaerobiosis.

Contra los organismos Gram positivos, los aminoglucósidos tienen su mayor actividad sobre el estafilococo. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo las cepas resistentes a la penicilina de ambos, son habitualmente sensibles a los aminoglucósidos. Las cepas resistentes a la meticilina, en cambio, también son resistentes a los aminoglucósidos.

El *E. faecalis* es moderadamente resistente a los aminoglucósidos, pero la combinación de gentamicina con un βlactámico o con un glicopéptido, habitualmente produce sinergismo, excepto para las cepas con alto nivel de resistencia a gentamicina (CIM > 2000 µg/ml)

La mayoría de las cepas de *Nocardia asteroides* son resistentes a la gentamicina y sensibles a la amikacina. *Listeria monocytogenes* es moderadamente sensible a gentamicina.

La arbekacina tiene como característica más importante su estabilidad frente a la acción de la enzima bifuncional (APH 2''-AAC 6') que es producida por cepas de estafilococos, en particular las meticilino resistentes, lo que determina la resistencia de éstos a los aminoglucósidos. Los ensayos realizados en Japón y en nuestro país han demostrado que todas las cepas de estafilococos meticilino resistentes resultaron sensibles a la arbekacina.

Efectos adversos. La nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos puede ser atribuida a la captación preferencial de estos agentes por las células del túbulo contorneado proximal y a la retención prolongada en la corteza renal. La acumulación específica de aminoglucósidos en las células tubulares depende de la unión al borde rugoso. El proceso de captación de aminoglucósidos por las células de la corteza renal parece ser un proceso saturable. Con dosis repetidas, se produce un daño lisosomal, y a un nivel crítico, se asocia lesión mitocondrial y muerte celular. Como consecuencia, se activa el sistema local de renina-angiotensina, produciendo vasoconstricción local

y una disminución en el índice de filtración glomerular, el fenómeno denominado “feedback tubuloglomerular”. La reducción en el índice de filtración glomerular y el aumento de los valores de creatinina en plasma son las medidas estándar de la nefrotoxicidad. Las definiciones de nefrotoxicidad varían en los estudios clínicos, habiéndose considerado como posibles el aumento del 50% de la creatinina en plasma por encima del nivel basal o un incremento de 0,5 mg/100mL.

En estudios comparativos, la gentamicina parece ser más tóxica que la tobramicina y que la amikacina. La incidencia de nefrotoxicidad asociada con los aminoglucósidos se estima en alrededor del 8%, siendo los factores de riesgo independientes más importantes la presencia de cualquier condición que reduzca el flujo sanguíneo renal, la administración concomitante de drogas nefrotóxicas (clindamicina, vancomicina, piperacilina, cefalosporinas, diuréticos, material de contraste radiográfico, inhibidores de la ACE, anfotericina B, cisplatino, antiinflamatorios no esteroideos), la presencia de ascitis, la edad avanzada, el sexo masculino, la disminución de la albúmina sérica, la duración de la terapéutica, y la leucemia como enfermedad de base. La relación exacta entre las concentraciones circulantes de droga y la nefrotoxicidad no ha sido definida precisamente, aunque la toxicidad es más común cuando los niveles en el valle son elevados. Se debe destacar que la nefrotoxicidad es reversible, retornando la función renal a lo normal luego de un periodo de tres a seis semanas.

Los aminoglucósidos pueden producir ototoxicidad irreversible. La acumulación de los mismos en el oído parece ser dosis dependiente pero saturable. El lugar de toxicidad depende del aminoglucósido: la estreptomina y la gentamicina tienden a producir lesión vestibular; la kanamicina y la amikacina produce trastornos auditivos; y la tobramicina afecta ambas funciones por igual. La incidencia de lesión del nervio auditivo oscila entre 10 y 15% en los estudios clínicos. El grado de disfunción permanente guarda relación con el número de células ciliadas sensitivas destruidas y alteradas, y se admite que depende de la exposición sostenida al fármaco.

En pacientes con factores predisponentes, incluyendo distrofia muscular o miastenia gravis, o luego de recibir drogas bloqueantes neuromusculares, los aminoglucósidos pueden generar un efecto símil curare.

Dosis y vías de administración. El empleo de los aminoglucósidos en un régimen de una sola administración diaria para el tratamiento de las infecciones en humanos se sustenta en dos principios distintos: a) con estos agentes la actividad bactericida óptima se logra cuando se maximiza la relación entre el pico de concentración y la CIM (o AUC_{24}/CIM); b) la toxicidad de los aminoglucósidos, tanto anatómica como funcional, parece no ser mayor cuando la misma dosis total diaria de la droga es administrada en forma menos frecuente.

La aplicación de estos principios, y por tanto el objetivo de la administración en una sola dosis diaria, es mejorar la incidencia de curación microbiológica y clínica, sin producir mayor incidencia de toxicidad.

En la Tabla 10 se muestran las indicaciones en las cuales la mayoría de los autores consideran que la terapéutica con aminoglucósidos en una sola dosis diaria es efectiva y segura. Por otra parte, se admite en la actualidad que estos regímenes también serían eficaces en el tratamiento de pacientes neutropénicos. En efecto, varios estudios han demostrado que en pacientes

neutropénicos, los aminoglucósidos son seguros en la administración única diaria, siempre que se combinen, como es práctica habitual, con β lactámicos.

Al presente, la dosis de aminoglucósidos a utilizar en la estrategia de dosis única diaria no ha sido claramente determinada. Las recomendaciones incluyen una dosis de 5-7 mg/kg para la gentamicina o tobramicina, y de 15-20 mg/kg para la amikacina, cada 24 horas, para pacientes con clearance de creatinina por encima de 60 ml/min. El volumen de distribución de los aminoglucósidos es significativamente mayor en los pacientes graves con shock séptico, por lo que las concentraciones máximas alcanzadas en estos pacientes son significativamente menores que en los pacientes sin shock. Una situación particular la presentan los pacientes obesos, entendiéndose por tal aquéllos con un peso corporal mayor del 25% de su peso magro. En tal caso, se aconseja utilizar la siguiente fórmula para establecer el peso corporal ajustado (PCA):

$$PCA = PM + [0.4 \times (PCT - PM)]$$

Donde: PCA: peso corporal ajustado; PCT: peso corporal total; PM: peso magro

Una ventaja adicional de esta metodología es que no se requiere el monitoreo rutinario de las concentraciones séricas de las drogas, aunque Buijk y colaboradores han comprobado recientemente que en los pacientes críticos es conveniente llevar a cabo este control, debido a las variaciones posibles en los niveles séricos, que pueden imponer variaciones importantes de dosis en casos particulares. Los conceptos precedentes favorecen esta técnica en función de estrategias de costo/beneficio.

Tabla 10.- Recomendaciones para el empleo de aminoglucósidos en formulación de una sola dosis diaria.

Categoría	Definición	Pacientes
A	Evidencia moderada o elevada de probable beneficio clínico	Infecciones por Gram negativos: neumonía, infecciones urinarias, enfermedad pélvica inflamatoria, bacteriemia
B	Evidencia moderada sobre posible beneficio, o sin diferencia en la eficacia ni en la toxicidad comparado con los regímenes convencionales	Infecciones por Gram positivos, como las indicadas en la categoría A, e infecciones abdominales
C	Evidencia escasa o nula sobre los beneficios de la dosis única diaria	Pacientes pediátricos, geriátricos, embarazo, obesos, quemados, fibrosis quística. Presencia de clearance de creatinina <20 ml/min; meningitis; lesiones de piel y tejidos blandos; osteomielitis
D	Contraindicada	Infecciones enterocócicas, en particular endocarditis

En caso de preferirse la administración intermitente, las dosis recomendadas se indican en la Tabla 11.

Tabla 11. Dosis diaria múltiple tradicional de aminoglucósidos en adultos.

Droga (IV o IM)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Edad < 60 y ClCr > 90 ml/min/m ²	Edad > 60 o ClCr 50 a 90 ml/min/m ²	ClCr 10 a 50 ml/min/m ²
Amicacina	7,5	5,0-7,5	Cada 12 horas	Cada 24 horas	Cada 48 horas
Gentamicina	2 a 3	1,7	Cada 8 horas	Cada 12 horas	Cada 24-48 hs.

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una reducción del volumen de distribución y una reducción del clearance de aminoglucósidos. Por lo tanto, la reducción de dosis debe ser mayor en los niveles menores de filtración glomerular que lo que se establece por el clearance de creatinina solo. El ajuste de la dosis en los pacientes en insuficiencia renal se puede realizar reduciendo la dosis, aumentando el intervalo de dosis, o ambos. La importancia farmacodinámica de la C_{max}/CIM sugiere que el ajuste del intervalo de dosis sería preferible, aunque en la insuficiencia renal grave el intervalo puede ser lo suficientemente largo como para prolongar demasiado el periodo sin droga efectiva, situación en la cual el tiempo por encima de la CIM se constituye en un factor importante de eficacia. En todos los casos, es esencial monitorizar los niveles y ajustar las dosis cuando sea necesario. De todos los métodos sugeridos, el más razonable parece ser el de Gilbert y Bennett (Tabla 12).

Tabla 12. Esquemas de dosis recomendados en pacientes adultos con deterioro de la función renal.

ClCr estimado (mL/min)	Gentamicina Tobramicina	Netilmicina	Amikacina Estreptomicina	Intervalo de dosis (h)
90	5	6,5	15	24
80	5	6,5	15	24
70	4	5	12	24
60	4	5	12	24
50	3,5	4	7,5	24
40	2,5	4	7,5	24
30	2,5	2	4	24
20	4	3	7,5	48
10	3	2,5	4	48
<10(hemodiálisis)	2	2	5	48

QUINOLONAS FLUORADAS

Estructura química. Las quinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos relacionados estructuralmente con el ácido nalidíxico, que es un derivado 1-8-naftiridina. Las quinolonas están constituidas por una estructura en anillo bicíclico, con una sustitución por cadenas variables en posición N-1. Todos los agentes disponibles tienen un grupo carboxilo en posición 3, un cetogruppo en posición 4, un átomo de flúor en posición 6, y un grupo piperacínilo o metilpiperacínilo en C-7. Las diferencias en las cadenas de N-1 y C-7 influyen significativamente las propiedades microbiológicas y farmacocinéticas.

Desde la introducción de la primera quinolona en 1962, una serie de modificaciones estructurales han resultado en la producción de numerosos agentes que dieron origen a la segunda, tercera y cuarta generación de fluoroquinolonas. La ciprofloxacina es la quinolona de más amplio empleo, mientras que la gatifloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina son las nuevas fluoroquinolonas con excelente actividad *in vitro* contra la mayoría de los patógenos respiratorios, muchos organismos aeróbicos Gram negativos y *Bacteroides fragilis*.

Mecanismo de acción. Los blancos primarios de las fluoroquinolonas son las topoisomerasas bacterianas. Las topoisomerasas son un conjunto de enzimas esenciales para mantener la molécula de ADN celular en una forma fisicoquímica estable y biológicamente activa. Existen cuatro topoisomerasas bacterianas, clasificadas como enzimas tipo I y II. Las topoisomerasas tipo I son activas durante el proceso de replicación del ADN de cadena simple, mientras que las topoisomerasas tipo II son responsables de la estabilidad del ADN de doble cadena. Las quinolonas son fuertes inhibidores de las enzimas de tipo II incluyendo la ADN girasa, y de la topoisomerasas IV. Las enzimas tipo I no son sensibles a la actividad inhibitoria de las quinolonas.

Las topoisomerasas son componentes críticos de la replicación del ADN bacteriano, y de la adecuada separación de los cromosomas hijos. Específicamente, la ADN girasa introduce supercoils negativos y elimina supercoils positivos en el proceso de replicación del ADN. Sin esta actividad enzimática, la replicación del ADN es defectuosa. El rol de la topoisomerasa IV es separar las cadenas hijas de ADN luego de que se completa la replicación. Cualquier interrupción en uno o más de los pasos de la replicación del ADN bacteriano resulta en una rápida muerte celular. En general, el blanco primario de las bacterias Gram negativas es la ADN girasa, y la topoisomerasa IV es el blanco secundario o complementario. Lo inverso ocurre con los microorganismos Gram positivos.

Mecanismo de resistencia. Los microorganismos se hacen resistentes a las fluoroquinolonas por dos mecanismos: mutaciones cromosómicas o alteraciones en su capacidad de penetrar la pared bacteriana. No existen cepas que hayan demostrado resistencia de origen plasmídico. Los mecanismos productores de resistencia incluyen:

- a. Mutaciones en la subunidad A de la ADN girasa, debidas al gen *gyr A* que se ha descrito en *E.coli*, *S.aureus*, *C.jejuni*; las que ocasionan un nivel mediano de resistencia. Constituyen el principal mecanismo de resistencia a fluoroquinolonas;

- b. Modificaciones en la topoisomerasa IV, codificada por los genes par C o par E en *E.coli* y *S.pneumoniae*;
- c. Alteraciones en la incorporación de la droga a través de las porinas de la membrana externa de los bacilos Gram negativos, como ocurre en *E.coli* y *P.aeruginosa*;
- d. Fracaso en la incorporación por un mecanismo dependiente de energía a través de la membrana citoplasmática;
- e. Otro importante mecanismo de resistencia a las quinolonas es una bomba activa de eflujo que limita la acumulación intracelular de antimicrobianos y puede producir una significativa resistencia clínica. Esto es independiente de la resistencia producida por cambios estructurales en la ADN girasa o en la topoisomerasa IV, y es un proceso dependiente de energía. Aunque no se conoce la magnitud de este mecanismo de resistencia, su presencia se ha demostrado en una serie de bacterias incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aureoginosa* y *Bacteroides fragilis*.

Es importante reconocer que la resistencia a las fluoroquinolonas se realiza de una manera escalonada. Este concepto, en conjunto con el doble blanco de las drogas (ADN girasa y topoisomerasas IV) tiene importantes implicancias. En efecto, no conviene utilizar una fluoroquinolona que pierda su potencia con bacterias que exhiban una única mutación, siendo conveniente que la droga mantenga su actividad contra las mutantes de una sola enzima. La doble mutación ocurre rara vez, y si se utiliza un compuesto que tenga igual actividad contra la ADN girasa y la topoisomerasa IV, se puede restringir la selección de resistencia.

Se sugiere que existe una relación entre el empleo inapropiado de quinolonas, el desarrollo de resistencia antimicrobiana contra todo el grupo, y el fracaso clínico. Tres factores mayores se asocian con el aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas: 1) empleo de dosis subóptimas; 2) sobreempleo de agentes conocidos como facilitadores del desarrollo de mutantes resistentes; y 3) incapacidad de detectar en forma rápida y responder a los cambios en las susceptibilidades de los gérmenes.

Farmacocinética. Como grupo, las fluoroquinolonas tienen una absorción rápida pero no siempre completa cuando se administran por vía oral. La absorción es reducida por los cationes divalentes, incluyendo aluminio, magnesio calcio y hierro, que se encuentran habitualmente en los antiácidos y otras medicaciones. La ciprofloxacina se absorbe en un 50 a 75%, mientras que las nuevas drogas se absorben hasta en un 100%. La concentración pico en el suero se obtiene entre una y tres horas luego de la administración oral. La vida media en suero de las nuevas drogas generalmente es prolongada, lo que permite que puedan ser utilizadas en una dosis única diaria.

Ninguna de las nuevas quinolonas se une significativamente a las proteínas plasmáticas (10 a 37%), y la unión a proteínas es independiente de la concentración y del pH. Con este grado bajo de unión, es obvio que la penetración tisular y en los fluidos orgánicos sea elevada. El volumen de distribución de las fluoroquinolonas generalmente excede los 2 L/Kg. En la Tabla 13 se indica la disposición tisular de las fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas tienen una relativamente pobre

penetración en el LCR en las meninges no inflamadas, pero al menos la ciprofloxacina, pefloxacina y ofloxacina se sabe que penetran en un grado moderado en presencia de inflamación.

Tabla 13.- Disposición tisular de las fluoroquinolonas.

<i>Tejido</i>	<i>Relación suero/tejido o fluidos</i>
Líquido cefalorraquídeo, grasa, ojo	<0,5
Espuito, piel, músculo, líquido inflamatorio, útero, saliva	0,5-1,5
Mucosa bronquial, mucosa gástrica, pulmón, riñón, sinovial	>1,5

Las fluoroquinolonas difieren significativamente en el grado con el cual son eliminadas por transformación metabólica en el hígado, a través de reacciones de oxidación en el sistema de citocromo P450; o por excreción renal. La ofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina y gatifloxacina son escasamente metabolizadas y se eliminan en su totalidad sin cambios por orina. La pefloxacina, sparfloxacina y grepafloxacina, en cambio, son convertidas en su mayor parte en metabolitos con escasa actividad antimicrobiana. La ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina y norfloxacina son eliminadas en parte por metabolización y en parte por excreción renal.

Farmacodinamia. Las quinolonas son agentes antimicrobianos bactericidas. Las quinolonas tienen propiedades farmacodinámicas mixtas, incluyendo una curva de muerte dependiente de concentración y dependiente de tiempo, y un moderado efecto postantibiótico.

Estudios con ciprofloxacina han demostrado que la relación entre la curva de concentración en el tiempo sobre la CIM (AUC_{24}/CIM) sería el factor predictor más importante tanto de la curación clínica como microbiológica. Schentag y col., por su parte, han propuesto que el máximo efecto terapéutico de las fluoroquinolonas se produce cuando la $C_{max}:CIM$ se mantiene por encima de 8 a 10, y cuando la $AUC_{24}:CIM$ sea igual o mayor a 125 para los gérmenes Gram negativos, e igual o mayor de 50 para los cocos Gram positivos. En concentraciones *in vitro* varias veces mayores que la CIM, las nuevas quinolonas tienen un excelente efecto postantibiótico, con un tiempo de recuperación de aproximadamente una a seis horas contra la mayoría de bacterias Gram negativas y de *S. aureus*. Esto permite que la mayoría de las nuevas fluoroquinolonas se puedan administrar en una única dosis diaria.

Sobre la base de las propiedades farmacodinámicas de las fluoroquinolonas se concluye que los regímenes de dosis elevadas (que resultan en un pico elevado de concentración sérica) administrados a intervalos infrecuentes podría ser la forma más efectiva de empleo en términos de muerte bacteriana, tiempo de erradicación y reducción de la selección de cepas resistentes. Una limitante a esta conducta es la posibilidad de manifestaciones de toxicidad neurológica con el empleo de dosis muy elevadas.

Actividad antimicrobiana. El advenimiento de las nuevas fluoroquinolonas ha hecho que la actividad de las mismas sea imposible de generalizar, por lo que se hace necesario evaluar el espectro individual de cada una de ellas.

La droga más utilizada en terapia intensiva es la ciprofloxacina. Las cepas de estafilococos meticilino sensibles son generalmente sensibles a ciprofloxacina, aunque recientemente se ha detectado un incremento de resistencia en cepas aisladas de pacientes tratados por largo plazo, y en cepas de estafilococo coagulasa negativo. En estafilococo meticilino resistente la resistencia afecta a más del 50% de las cepas. La ciprofloxacina no es adecuada para tratar infecciones por neumococo, estreptococos ni enterococos.

La ciprofloxacina es muy efectiva contra *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae* y *M.catarrhalis*, pero su toxicidad sobre el SNC impide su uso en meningitis.

Si bien en su origen la ciprofloxacina fue efectiva contra bacilos Gram negativos y no fermentadores, en la actualidad la incidencia de resistencia es elevada, por lo que no se recomienda su empleo en infecciones graves en UTI si no se dispone de una prueba documentada de sensibilidad.

La levofloxacina presenta mejor actividad contra las cepas de estafilococo meticilino sensibles, pero presenta resistencia cruzada con ciprofloxacina para estafilococo meticilino resistente. La actividad es excelente contra neumococo, alcanzando al 100% de eficacia. Un efecto similar se comprueba con estreptococos del grupo viridans y otros estreptococos. Si bien se ha descrito cierta efectividad contra cepas de *E.faecalis*, no se aconseja el uso de levofloxacina en infecciones graves producidas por esta especie. Con respecto a bacilos Gram negativos, la resistencia entre todas las fluoroquinolonas es cruzada, o bien si una es resistente las demás presentaran una CIM en el límite de la resistencia. Frente a *S.maltophilia*, la levofloxacina es más activa que ciprofloxacina.

La moxifloxacina tiene la menor CIM contra *S.pneumoniae* y presenta el espectro más específico de cobertura contra gérmenes Gram positivos, siendo recomendada como la quinolona de elección para tratar pacientes infectados con *S.pneumoniae* y otros organismos productores de neumonía de la comunidad. La moxifloxacina alcanza altas concentraciones en el pulmón, lo cual es importante debido a que las quinolonas tienen una curva de muerte dependiente de concentración. La droga es eliminada predominantemente por conjugación con ácido glucorónico y sulfatos.

La gatifloxacina también es una droga útil para el tratamiento de infecciones respiratorias, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y sinusitis aguda. La dosis recomendada es de 400 mg una vez por día en los individuos con función renal normal. La droga es totalmente eliminada por riñón.

Las nuevas fluoroquinolonas son activas contra los estreptococos grupo A y grupo B, constituyendo una opción terapéutica potencial para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, en contraste con la ciprofloxacina que no posee dicha actividad.

Efectos adversos. Las quinolonas son generalmente bien toleradas. Los efectos adversos prevalentes se relacionan con el aparato digestivo, seguido por síntomas neuropsiquiátricos y

reacciones de hipersensibilidad. La mayoría de estos efectos son leves o moderados y muy rara vez requieren la discontinuación del tratamiento (menos del 2%).

Las reacciones gastrointestinales incluyen heces blandas, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dolor abdominal. En presencia de diarrea severa o persistente es importante considerar el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. La trovafloxacin puede producir insuficiencia hepática aguda grave, que puede ser mortal.

Los efectos neurológicos incluyen zumbidos, cefaleas y en casos raros visión borrosa, diplopia, tinnitus y pérdida de la audición. Las quinolonas deben ser utilizadas con precaución en pacientes con predisposición a convulsiones.

La fototoxicidad ocurre raramente, y la experiencia sugiere que los efectos adversos fototóxicos para la gatifloxacin, gemifloxacin y moxifloxacin ocurren con menor frecuencia que con otras fluoroquinolonas, tales como la ciproflaxina y la levofloxacin. A pesar de ello, es prudente advertir a los pacientes que reciben quinolonas sobre los efectos perjudiciales del sol, la luz ultravioleta y similares exposiciones.

La moxifloxacin y la gatifloxacin pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma en algunos pacientes. Estas drogas deben ser evitadas en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, en pacientes hipokalémicos, y en aquellos que reciben antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol). También deben ser utilizadas con cuidado en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia aguda de miocardio.

En niños se ha propuesto, a través de la inferencia a partir de estudios realizados en animales inmaduros, la posibilidad de producción de toxicidad a nivel de los cartílagos de crecimiento, con el consiguiente deterioro del desarrollo. Se debe tener que el 1,5% desarrollan artralgias o artritis, pero no se ha reconocido ningún caso inequívoco de artropatía por quinolona. Se debe tener presente que se han informado casos de tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles, aun luego de exposiciones por corto tiempo.

En la Tabla 14 se citan las interacciones entre las quinolonas y otras drogas, que deben tenerse en cuenta cuando se administran estos antimicrobianos.

Tabla 14.- Interacciones entre quinolonas y otras drogas.

<i>Droga concomitante</i>	<i>Efecto</i>
Antiácidos	Disminución de la biodisponibilidad de las quinolonas
Bismuto	Disminución de la biodisponibilidad de las quinolonas
Cafeína	Aumento de la concentración sérica de cafeína
Cimetidina	Alteración de la biodisponibilidad de las quinolonas
Digoxina	Aumento de la concentración sérica de digoxina
Multivitaminas	Disminución de la biodisponibilidad de las quinolonas
Opioides	Aumento de la concentración sérica de opioides
Teofilina	Aumento de la concentración sérica de teofilina
Warfarina	Aumento de la concentración sérica de warfarina
Antiarrítmicos	Prolongación del intervalo QT

Vías de administración y dosis. Las fluoroquinolonas están disponibles para empleo oral o parenteral. A los efectos de maximizar la absorción por vía oral, se recomienda que los compuestos sean ingeridos una a dos horas después de las comidas o dos a cuatro horas de la ingesta de antiácidos.

La ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina se administran por vía oral a intervalos de 12 horas, mientras que la lomefloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina se pueden administrar por vía oral en una sola dosis diaria. Las dosis totales recomendadas por día para las distintas drogas son: 500 a 1500 mg para la ciprofloxacina, 200 a 800 mg para la ofloxacina y la pefloxacina, 400 a 800 mg para la lomefloxacina, 500 a 750 mg para la levofloxacina, 400 mg para la gatifloxacina y 400 mg para la moxifloxacina. Las dosis intravenosas son de alrededor del 80% de las dosis orales, mientras que las dosis oral e intravenosa de la ofloxacina, de la pefloxacina y de la levofloxacina no difieren.

Recientemente se ha destacado la necesidad de utilizar dosis adecuadas de quinolonas para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana. En este sentido, se admite que para el caso particular de la ciprofloxacina, cuando se utiliza por vía intravenosa la dosis no puede ser menor de 400 mg cada 12 horas. Se ha comprobado que el empleo de dosis inadecuadas no sólo aumenta la emergencia de cepas resistentes a la droga sino que también aumenta la emergencia de cepas resistentes a antibióticos que presentan un modo de acción diferente.

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en presencia de deterioro de la función renal, excepto que el clearance de creatinina sea menor de 50 ml/min, particular si se utilizan moxifloxacina o gatifloxacina. En pacientes con severa disfunción hepática y en los ancianos, se requiere una reducción de dosis cuando se utiliza ciprofloxacina u ofloxacina. Dado que estas drogas se excretan con la leche materna, no es recomendable su administración durante la lactancia, excepto que su uso sea imprescindible.

GLICOPÉPTIDOS

Estructura química. La vancomicina es un antibiótico aislado de la *Amycolatopsis orientalis*. Es un glicopéptido de alto peso molecular, cuya fórmula estructural no está completamente caracterizada; constituido por siete cadenas peptídicas formadas por una estructura tricíclica y dos núcleos de azúcar: vancosamina y glucosa. El peso molecular es de 1485,73, el más alto de todos los antimicrobianos.

La teicoplanina, relacionada estructuralmente con la vancomicina, es producida por un actinomiceto, el *Actinoplanes leichomyeticus*.

Mecanismo de acción. Los glicopéptidos exhiben actividad bactericida sobre los cocos aerobios Gram positivos y sobre los *Clostridium*. Ejercen su acción por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. Específicamente, se unen a la porción D-alanil-D-alanina de las unidades peptídicas precursoras, inhibiendo las reacciones de la peptido-glican-polimerasa y de las transpeptidasas. Esto impide la síntesis del peptidoglicano, que ocurre durante la segunda fase de la síntesis de la pared bacteriana, interrumpiendo de este modo la síntesis de la pared celular. Debido a que los β lactámicos inhiben la síntesis de la pared en la tercera fase, no existe resistencia cruzada entre las drogas, ni competición por los sitios de unión.

Secundariamente, los glicopéptidos son capaces de lesionar los protoplastos por alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática, y de inhibir selectivamente la síntesis del ARN.

Mecanismo de resistencia. Los mecanismos de resistencia a los glicopéptidos involucran una serie de reacciones que en última instancia resultan en una incapacidad de la droga para interactuar con el pentapéptido D-alanil -D-alanina, eliminando por tanto el sitio blanco del antibiótico.

Los enterococos resistentes a la vancomicina se caracterizan fenotípicamente como cepas vanA, vanB y vanC, basadas en el nivel de resistencia a la vancomicina, resistencia cruzada a la teicoplanina, y la naturaleza inducible o constitutiva de la resistencia.

La resistencia adquirida a los glicopéptidos por el enterococo y los estafilococos coagulasa negativos ha emergido como un serio problema clínico en los hospitales. En varios países ya se han descrito cepas resistentes de *S.aureus*.

La presión de selección por sobreempleo de la vancomicina es enorme. Se ha descrito un aumento de 20 veces en el uso de vancomicina entre 1981 y 1991 en muchos hospitales universitarios en EE.UU. En sólo un tercio de los casos la vancomicina fue utilizada como terapéutica de una infección bacteriológicamente documentada. El resto de los casos se dividieron entre empleo profiláctico y terapia empírica. En este sentido, es recomendable aumentar los esfuerzos destinados a controlar el empleo de vancomicina en los centros hospitalarios, siguiendo las recomendaciones del CDC y de sus Comités de Control de Infecciones.

Farmacocinética. Los glicopéptidos no son absorbidos desde el tracto gastrointestinal luego de la administración oral. La vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular, cosa que si puede hacerse con la teicoplanina.

La farmacocinética de los glicopéptidos se puede explicar por un modelo de dos o tres compartimentos. El 55% de la vancomicina y el 90% de la teicoplanina se unen a las proteínas plasmáticas. Ambas drogas son excretadas en su totalidad por vía renal por filtración glomerular, no existiendo reabsorción ni eliminación tubular. La vida media en adultos con función renal normal es de cuatro a ocho horas luego de la inyección intravenosa.

Las concentraciones de vancomicina obtenidas en suero en voluntarios normales dos horas luego de una dosis intravenosa de 500 mg o 1 g son de alrededor de 10 µg/mL y 25 µg/mL, respectivamente. Estos niveles disminuyen a 2 µg/mL a las seis a ocho horas luego de 500 mg y a las 12 horas luego de 1 g.

Los glicopéptidos tienen un gran volumen de distribución, logrando niveles terapéuticos en ascitis, líquido pericárdico, pleural y sinovial. La vancomicina penetra poco en el humor acuoso y en la bilis. Un problema particular lo constituye la relativa escasa penetración de la vancomicina en las secreciones respiratorias (*epithelial lining fluid*), alcanzando al 10 al 18% de la concentración plasmática. La penetración en LCR es escasa, excepto que las meninges se encuentren inflamadas, en cuyo caso la concentración en LCR oscila entre el 7 y el 21% de los niveles séricos concomitantes. Los corticoides disminuyen el pasaje de la vancomicina al líquido cefalorraquídeo.

Farmacodinamia. Un considerable número de estudios han demostrado que la actividad bactericida de la vancomicina es independiente de la concentración una vez que se alcanza una concentración sérica de cuatro o cinco veces la CIM del organismo, y que los parámetros farmacodinámicos que mejor expresan su actividad son el tiempo en que la concentración de la vancomicina es mayor que la CIM ($t > CIM$) y el área bajo la curva de concentración tiempo de 24 horas (AUC_{24}/CIM). El efecto postantibiótico *in vitro* de la vancomicina contra estafilococo y enterococo se considera de corta duración. La actividad de la vancomicina es afectada, al menos en cierto grado, por la presencia de biofilms, que se encuentran frecuentemente adosados a los dispositivos intravasculares.

Espectro antimicrobiano. En las concentraciones clínicas, los glicopéptidos son solamente activos contra los organismos aerobios Gram positivos: estafilococo, estreptococo, enterococo y neumococo; así como contra *Corynebacterium*, *Listeria* y *Clostridium*. La vancomicina es activa contra el *Staphylococcus aureus* penicilino sensible y resistente y meticilino sensible y resistente. La vancomicina es uniformemente activa contra el *S. epidermidis* meticilino sensible y resistente, así como contra otros gérmenes Gram positivos poco habituales. La droga es altamente efectiva contra el *Clostridium difficile*. Los gérmenes Gram negativos y los microorganismos anaerobios, con excepción de los *Clostridium*, son resistentes a los glicopéptidos, así como los virus, rickettsias, clamidias y hongos.

Los glicopéptidos continúan siendo activos contra la mayor parte de *Enterococcus faecalis* y un porcentaje variable de *Enterococcus faecium*, pero no son bactericidas aun contra los aislamientos susceptibles, con CBM más de 32 veces superiores a la CIM; sin embargo, la adición de un aminoglucósido aumenta la actividad bactericida.

Los aislamientos de enterococo que exhiben alto nivel de resistencia a la vancomicina (cepas de *E. faecalis*, *E. faecium* y *E. avium*) también son resistentes a la teicoplanina, y

frecuentemente a otras drogas, incluyendo penicilina y aminoglucósidos. Las cepas con baja resistencia a la vancomicina, en cambio, en general son susceptibles a la teicoplanina.

Los estafilococos coagulasa negativos varían en su susceptibilidad a la teicoplanina. La CIM90 media hallada en la mayoría de los estudios es de 2 a 4 µg/ml, pero el rango tiende a ser mayor que para la vancomicina. El estafilococo hemolítico es la especie más resistente a la teicoplanina.

Frente a las cepas de estafilococos meticilino sensibles los glicopéptidos son mucho menos activos y de menor eficacia que la rifampicina o cefalosporinas de primera generación. De modo que el uso de estos antibióticos puede considerarse una elección de rescate cuando no se dispone de otros antibióticos de mayor eficacia y menor costo.

Dentro de los anaerobios Gram positivos, *Peptostreptococcus* sp, *Actinomyces* spp, y *Propionibacterium* spp, son habitualmente susceptibles a la vancomicina, así como la mayoría de las *Clostridium* spp, incluyendo el *Clostridium difficile*.

Efectos colaterales. Si la vancomicina se administra muy rápidamente o no se diluye adecuadamente, se puede producir una reacción histaminérgica característica, con prurito y eritema afectando la cara, cuello, torso y extremidades superiores (síndrome de hombre rojo o *red neck syndrome*). La incidencia del síndrome es excepcional con la administración de teicoplanina.

La ototoxicidad producida por vancomicina es poco frecuente en pacientes con función renal normal que reciben la dosis adecuada del antibiótico. La mayoría de los pacientes que presentan ototoxicidad tienen alteraciones de la función renal o disfunción auditiva previa, o están recibiendo otras drogas ototóxicas. La ototoxicidad puede ser reversible o permanente, habitualmente es bilateral, y es más común en ancianos. Rara vez se han informado casos de vértigo y tinnitus, precediendo a la pérdida de la audición.

Aun es controvertido el efecto de la vancomicina sobre la función renal. Se admite que la alta incidencia de nefrotoxicidad atribuida a la droga en los primeros estudios se debía fundamentalmente a la acción de las impurezas contenidas en el producto; con las preparaciones más recientes, cuya pureza alcanza del 92 al 95%, la nefrotoxicidad oscila alrededor del 7%. Los factores asociados con nefrotoxicidad comúnmente citados incluyen: niveles séricos en la meseta >10 mg/l; terapia prolongada (>21 días); empleo concomitante de aminoglicósidos; y empleo en pacientes de edad avanzada. Existe evidencia considerable que indica que la vancomicina puede ser más nefrotóxica cuando se utiliza en forma concurrente con un aminoglicósido.

Efectos colaterales raros de la vancomicina incluyen colapso cardiovascular, paro cardíaco, neutropenia o plaquetopenia reversible, y fiebre por droga.

La teicoplanina es una droga segura. La incidencia de nefrotoxicidad con esta droga es muy escasa. La teicoplanina parece ser mucho menos nefrotóxica que la vancomicina cuando se utiliza en forma concomitante con un aminoglucósido. El efecto colateral más frecuente asociado con la teicoplanina es un rash maculopapular o eritematoso y la fiebre relacionada con la droga, descritos en aproximadamente 7% y 6%, respectivamente.

Vías de administración y dosis. La vancomicina se debe administrar por vía intravenosa, diluida en 100 a 250 ml de solución dextrosa 5% o solución fisiológica. La infusión no debe exceder los 15 mg/min para minimizar la ocurrencia de toxicidad relacionada con la misma. La dosis recomendada en adultos con función renal normal es de 30 mg/kg diarios dividida en dos o cuatro dosis. En pacientes sépticos con un aumento del volumen de distribución, se recomiendan dosis de hasta 40 mg/kg/día. Habitualmente se administran 500 mg cada seis horas o 1 g cada 12 horas. En pacientes con infecciones del sistema nervioso central, se recomienda el empleo de 15 mg/kg cada seis horas.

La teicoplanina se puede administrar por vía intramuscular o en bolo intravenoso en cinco minutos. La dosis habitual de mantenimiento es de 6 mg/kg/día (400 mg en un adulto normal), siguiendo a una dosis de carga de 12 mg/kg (800 mg), administrada una o dos veces en el primer día de tratamiento. En pacientes con infecciones severas o con endocarditis estafilocócica se recomienda duplicar la dosis de mantenimiento.

Algunos investigadores han propuesto la determinación de los niveles de vancomicina en el suero para optimizar la terapéutica, pero en la actualidad se admite que no es necesaria la medición de rutina de dichos valores. Esta opinión está basada en la relativa falta de estudios que demuestren una correlación entre los niveles séricos y la evolución clínica o la toxicidad. Existen situaciones, no obstante, en que dicha determinación parece recomendable: pacientes que reciben otros agentes nefrotóxicos, en especial aminoglucósidos; pacientes que reciben altas dosis de vancomicina; pacientes con cambios rápidos en la función renal; pacientes sometidos a hemodiálisis; pacientes que reciben vancomicina para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central; neonatos; y en pacientes extremadamente graves. Los valores séricos propuestos son: el nivel en el pico no debe exceder de 20 µg/ml, y el nivel en el valle de 10 µg/ml. En los casos de infusión continua se debe lograr un nivel estable de 15 µg/ml.

Numerosos esquemas de dosificación han sido propuestos para pacientes con alteración de la función renal, existiendo nomogramas específicos para ambas drogas. Para el caso de la vancomicina, se puede realizar el control de los niveles séricos. Como regla general, en pacientes anéfricos en hemodiálisis se recomienda administrar una dosis de carga de vancomicina de 1 gramo, seguido por 500 mg cada ocho días. Para el empleo de teicoplanina, Beckers recomienda utilizar una dosis de carga de 800 mg seguida por dosis de 400 mg los días 2, 3, 5, 12 y 19.

La vancomicina es removida efectivamente cuando la hemodiálisis se realiza con membranas de alto flujo. Las dosis de mantenimiento deben ser administradas de acuerdo con los niveles plasmáticos en el valle, determinados antes de la sesión cuando el paciente se encuentra en hemodiálisis intermitente crónica, en cualquier momento para la hemodiálisis continua, y seis horas después del final de la hemodiálisis cuando la terapéutica continua es suspendida y el tratamiento con vancomicina debe ser continuado.

Recientemente se ha insistido en la mayor utilidad del empleo de la vancomicina por infusión continua que por infusión intermitente, en base a sus características farmacocinéticas. En tal sentido, los pacientes deben recibir una dosis de carga de 1 g (peso menor de 65 kg.) o 1,5 g (peso mayor de 65 kg.) en un periodo de una hora, para asegurar la obtención de una rápida concentración sérica útil. Esto es especialmente importante en pacientes con significativo deterioro renal. A continuación se instala una infusión intravenosa, en una dosis basada en una estimación de

la función renal del paciente (Tabla 15). Al utilizar la vancomicina con esta técnica, se recomienda realizar una determinación sérica diaria de la droga, la cual se debe mantener en niveles entre 15 y 25 mg/l.

Tabla 15.- Dosis diaria de vancomicina por infusión intravenosa continua.

	Clearance de creatinina estimado (ml/min)	Dosis diaria de vancomicina	Dosis en mg/hora
Función renal normal	> 50	2000 mg	83
Deterioro leve	20-50	1500 mg	63
Deterioro moderado	10-20	1000 mg	42
Deterioro severo	< 10	500 mg	21
CVVH		1000 mg	42

CVVH: hemofiltración veno-venosa continua a un flujo de 2-2,5 l/h

La vancomicina para administración oral se presenta en cápsulas y solución oral y puede ser administrada por boca, o si es necesario en casos de íleo o megacolon tóxico, por sonda nasogástrica o por vía rectal. La dosis oral recomendada para la colitis pseudomembranosa en adulto oscila entre 125 y 500 mg cada seis horas, dependiendo de la severidad de la colitis.

Debido a la escasa penetración de la vancomicina en el líquido cefalorraquídeo para tratar la ventriculitis, aun en presencia de infección activa, se puede recurrir a la administración intraventricular o intratecal de la droga. La dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg/día en infantes y 10 a 20 mg/día en adultos. Se recomienda realizar dosajes de la droga en el líquido cefalorraquídeo, manteniendo niveles entre 5 µg/mL y 20 µg/mL, que superan la CBM de la mayoría de los patógenos susceptibles.

ESTREPTOGRAMINAS

Estructura química. Las estreptograminas son compuestos naturales aislados del *Streptomyces pristinaspiralis*. La familia de estreptograminas comprende varias clases de antibióticos, incluyendo las mikamicinas, pristinamicinas, oestreomicinas y virginiamicinas.

Las estreptograminas están divididas en dos grupos. Los miembros del grupo A son compuestos de macrolactona cíclicos poliinsaturados que incluyen la virginiamicina M y la pristinamicina IIA, mientras que los compuestos del grupo B son hexadepsipéptidos cíclicos tales como la virginiamicina S y la pristinamicina IA.

El compuesto quinupristin/dalfopristin (Synercid®) es un agente antimicrobiano nuevo que consiste en una combinación de quinupristina y dalfopristina en una relación molar 30:70. La quinupristina y la dalfopristina son derivados de la pristinamicina IA y IIA, respectivamente. Se requieren modificaciones moleculares de los compuestos naturales a fin de aumentar su solubilidad en agua, lo que hace posible que la droga sea formulada como un agente inyectable para el empleo en el manejo de infecciones graves.

Mecanismo de acción. Las estreptograminas actúan uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La dalfopristina y la quinupristina se unen en forma secuencial a diferentes sitios de la subunidad 50S, lo cual resulta en un compuesto ternario estable droga-ribosoma, con lo cual las nuevas cadenas peptídicas sintetizadas no pueden ser extruídas desde el ribosoma. Consecuentemente, se interrumpe la síntesis proteica y la célula muere. A diferencia de la mayoría de los agentes antimicrobianos que actúan por inhibición de la síntesis proteica y que son bacteriostáticos, la actividad resultante de la interacción sinérgica entre los dos compuestos es rápidamente bactericida.

Mecanismo de resistencia. El potencial de desarrollar resistencia contra la quinupristina/dalfopristina es reducido debido a que el modo de acción involucra la participación sinérgica de dos compuestos no relacionados estructuralmente, por lo que la resistencia completa se produce rara vez. Sin embargo, se puede desarrollar resistencia adquirida a uno de los componentes por modificación enzimática del antibiótico, transporte activo o eflujo mediante una proteína de unión a ATP, y alteración del sitio blanco. El mecanismo más común conocido de resistencia es la resistencia MLS_B conferida por los genes *erm*. Estos genes codifican una enzima que dimetila un residuo adenina en el ARN ribosomal 23S, lo cual resulta en una disminución de la unión de los macrólidos, lincosaminas y estreptograminas del grupo B. Otros genes responsables de resistencia en los gérmenes Gram positivos son los *vgb*, *vat*, *vatB* y *msrA*. Se debe tener en cuenta que la resistencia al componente dalfopristina exclusivamente es suficiente para reducir dramáticamente la eficacia de la combinación.

Es importante destacar que la quinupristina/dalfopristina es inactiva contra el *Streptococcus faecalis* debido a la presencia de una bomba de eflujo para la dalfopristina que le confiere resistencia intrínseca a esta especie.

Farmacocinética. La droga es mal absorbida por vía oral. Por vía inyectable, presenta un gran volumen de distribución. Ninguno de sus componentes se une en forma significativa a las proteínas. Se constatan altas concentraciones intracelulares. Es metabolizada en el hígado y eliminada por vía fecal.

Espectro antimicrobiano. En general, la quinupristina/dalfopristina tiene una excelente actividad *in vitro* contra *Staphylococcus aureus*, incluyendo las cepas meticilino-resistentes; estafilococo coagulasa negativos; estreptococo, incluyendo el *S. pneumoniae* resistente a la penicilina; *E. faecium*, *Neisseria spp.*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp* y *Listeria monocytogenes*. La quinupristina/dalfopristina también es activa contra organismos anaerobios Gram negativos y Gram positivos de varios géneros, incluyendo *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridia*, *Actinomyces*, Peptoestreptococo y Lactobacilo. El *Enterococo faecalis* es resistente *in vitro*.

El uso principal de la quinupristina-dalfopristina en el tratamiento de *E. faecium* vancomicina-resistente, y potencialmente gérmenes GISA y VRSA. Se han descrito superinfecciones con *E. faecalis* durante la terapéutica.

Efectos adversos. Los efectos adversos descritos para la quinupristina/dalfopristina son reacciones locales en el sitio de inyección, tromboflebitis, náuseas, vómitos, diarreas, artralgias y mialgias. Se han descrito alteraciones de las pruebas de función hepática con su empleo. La combinación tiene potentes efectos inhibitorios sobre las enzimas del citocromo P-450, teniendo el potencial para presentar interacción con otras drogas.

Vías de administración y dosis. La dosis recomendada de quinupristina/dalfopristina es de 7,5 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa. Esta dosis debe ser diluida en 250 ml de solución de dextrosa en agua e infundirse en una hora. En pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja prolongar el intervalo entre las dosis a 12 horas.

OXAZOLIDINONAS

Las oxazolidinonas constituyen un grupo enteramente nuevo de antibióticos con actividad selectiva sobre los gérmenes Gram positivos. La droga evaluada, el PNU-100766 o Linezolida® está disponible para ser utilizada en clínica.

Estructura química. Las oxazolidinonas son moléculas heterocíclicas con oxígeno y nitrógeno en una estructura pentacíclica y con puentes de grupos carbonilos. El linezolida es un producto totalmente sintético: 3-(fluorofenil)-2-oxazolidinona, con un grupo de sustitución morfolin-1-yl.

Mecanismo de acción. Las oxazolidinonas tienen un mecanismo de acción específico. Estos antibióticos bloquean en forma reversible la formación de los complejos de iniciación de la síntesis proteica por unión con el 23S ribosomal ARN (rRNA) de la subunidad ribosomal 50S, cerca de la interfase formada con la subunidad ribosomal 30S. En función del mecanismo de acción descrito, estas drogas son bacteriostáticas y no bactericidas.

Mecanismos de resistencia. Las oxazolidinonas parecen tener un mecanismo de acción que es único en relación con otros antibióticos, y no presentan resistencia cruzada con otros antimicrobianos. Los estudios de laboratorio han demostrado que la selección de resistencia en los organismos Gram positivos es extremadamente rara, y cuando ocurre lo hace muy lentamente.

Sin embargo, es posible la producción de mutantes de *S. aureus* y *E. faecalis* resistentes al linezolida por pasaje serial en medios de cultivo con niveles sub-CIM de la droga. Los puntos específicos de mutación que producen resistencia en estos patógenos Gram positivos se han localizado en diferentes lugares del dominio V del 23S rRNA de la subunidad ribosomal 50S.

Una serie de estudios han demostrado que el linezolida penetra a través de la membrana externa de los gérmenes Gram negativos (*E. coli*), pero es rápidamente excretada de la célula por una

bomba de flujo, lo que la hace totalmente ineficiente para el tratamiento de infecciones producidas por estos gérmenes.

Farmacocinética. La administración oral e intravenosa de linezolidina permite exceder la MIC_{90} de 4,0 $\mu\text{g/ml}$ por un factor de tres o cuatro veces cuando se administra en dosis de 375 a 626 mg dos veces por día. La droga es absorbida en forma rápida y total luego de su administración oral, alcanzando la C_{max} dentro de las dos horas; la biodisponibilidad absoluta es del 103%.

El linezolidina exhibe una baja unión a las proteínas plasmáticas, alrededor del 31%. La vida media de eliminación es de cinco a siete horas. El linezolidina parece ser metabolizado primariamente por oxidación de los anillos para formar dos compuestos inactivos. El clearance extrarenal es responsable del 65% de la excreción, mientras que el 30% es excretado sin cambios en la orina. Luego de una dosis única o múltiples dosis IV, el clearance de eliminación total es alrededor de 125 mg/min.

A diferencia de la vancomicina, el linezolidina presenta una adecuada penetración en las secreciones respiratorias. También se ha informado una rápida penetración en el hueso, grasa y músculo, alcanzando niveles iguales o mayores a 4 $\mu\text{g/mL}$, por encima de la CIM de los organismos susceptibles. La concentración urinaria de la droga es elevada, alcanzando actividad bactericida contra los patógenos urinarios, tales como el enterococo.

Farmacodinamia. El parámetro más importante para evaluar la eficacia clínica del linezolidina es la relación AUC_{24}/CIM . La droga tiene un efecto postantibiótico corto, de alrededor de una hora; sin embargo, la inhibición de la expresión de factores de virulencia por los cocos Gram positivos continúa con la exposición a concentraciones subinhibitorias de linezolidina.

Espectro de acción. Los estudios *in vitro* han demostrado que estas drogas tienen un potente efecto antimicrobiano contra las bacterias Gram positivas, incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. Este grupo farmacológico no tiene actividad contra las bacterias Gram negativas, pero es activo contra gérmenes anaerobios, incluso *B. fragilis*.

Los estudios *in vitro* han revelado que la actividad antibacteriana del linezolidina es similar a la de la vancomicina. La MIC_{90} de linezolidina y de vancomicina contra los *S. aureus* meticilino-sensibles y resistentes es de 4,0 $\mu\text{g/ml}$ y de 1,0 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La vancomicina y el linezolidina tienen una MIC_{90} de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ contra los *S. epidermidis* meticilino-sensibles y resistentes. El linezolidina tiene una MIC_{90} para el *S. faecalis* y *S. faecium* de 0,5 a 4,0 $\mu\text{g/ml}$, aun para las cepas vancomicina resistentes.

La resistencia a meticilina en estafilococo, la resistencia a vancomicina en enterococo y la resistencia a penicilina en neumococo no se asocian con una disminución de la sensibilidad al linezolidina.

El linezolidina ha demostrado tener acción contra estreptococo grupo viridans, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rhodococcus equi*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp, y *Neisseria gonorrhoeae*. Ciertos datos sugieren actividad *in vitro* contra *Mycoplasma* y *Chlamydia* spp.

El linezolid se encuentra actualmente en uso como agente terapéutico para bacteriemias, infecciones de piel y de pulmón causadas por bacterias patógenas Gram positivas, y se han demostrado éxitos con su empleo en infecciones resistentes del endocardio y del sistema nervioso central. Recientemente se ha demostrado que el linezolid es más efectivo que la vancomicina para el tratamiento de la neumonía producida por *S. aureus* meticilino-resistente.

Efectos colaterales. Los efectos adversos descritos afectan aproximadamente al 2,8% de los pacientes, los más frecuentes son diarrea, náuseas y cefaleas. Se ha demostrado que el linezolid, en dosis de 750 a 1.250 mg/día por periodos de hasta 21 días, tiene una excelente tolerancia, y produce sólo cambios mínimos en los test de laboratorios de función hepática, que deben ser controlados a intervalos rutinarios. Con su empleo se han observado ligeros incrementos en los niveles de amilasa y lipasa. Se han descrito episodios de neutropenia y plaquetopenia, por lo que su empleo debe ser realizado con controles estrictos en pacientes neutropénicos y sometidos a trasplante de médula ósea.

Vías de administración y dosis. En base a las características farmacocinéticas, se han propuesto esquemas de dosificación de 400 mg por vía oral o intravenosa cada 12 horas en infecciones moderadas, y 600 mg cada 12 horas en infecciones severas.

GLICILCICLINAS

Estructura química. El núcleo de las tetraciclinas consiste en cuatro anillos tetracíclicos unidos en forma lineal, con una serie de grupos funcionales adjuntos en diferentes posiciones. La molécula más básica que presenta actividad es la 6-deoxi-6-demetilretetraciclina, que se considera como el farmacóforo mínimo. En los últimos años se han desarrollado distintos productos con el objeto de superar la resistencia observada con las primeras tetraciclinas. Los derivados que tienen el grupo 9-DMG se conocen como glicilciclinas. Una modificación ulterior de la estructura llevó al descubrimiento de la tigeciclina, que es el derivado 9-*tert*-butil-glicilamido de la minociclina, y al cual se hará referencia en particular en este capítulo.

Mecanismo de acción. Las tetraciclinas como clase se unen a un sitio único de alta afinidad en el ribosoma 30S bacteriano. Esta acción bloquea la entrada de la molécula de amino-acil tARN al sitio A del ribosoma, lo que previene la incorporación de residuos aminoácidos en la cadena peptídica en elongación, inhibiendo la síntesis proteica. Por este mecanismo, las tetraciclinas son bacteriostáticas. La interacción entre las tetraciclinas y el ribosoma es reversible, lo que explica la acción bacteriostática.

En las bacterias entéricas Gram negativas, las tetraciclinas entran a las células por un primer pasaje a través de las porinas OmpF y OmpC de la membrana externa. Las tetraciclinas pasan a través de canales de porinas unidas a cationes transportadores, eventualmente magnesio. Una vez dentro de la célula, las tetraciclinas probablemente sean sometidas a un proceso de quelación y es probable que las especies activas que se unen a los ribosomas sean complejos de tetraciclina-magnesio. Las tetraciclinas pueden entrar a las bacterias ya sea por difusión pasiva o por transporte activo, que es un proceso dependiente de energía.

Se ha comprobado que las glicilciclinas se unen a los ribosomas cinco veces más fuertemente que las tetraciclinas, y es probable que esta unión más fuerte sea responsable de la capacidad de estas drogas de evitar los mecanismos de resistencia.

Mecanismos de resistencia. El uso amplio de las tetraciclinas tanto en humanos como animales resultó en la emergencia de múltiples organismos resistentes y ello ha limitado su uso en terapéutica. Existen tres mecanismos responsables de la resistencia a tetraciclinas: eflujo, protección ribosomal y modificación química. Los dos primeros son los más significativos clínicamente.

La resistencia se produce por la adquisición de genes de resistencia a tetraciclina, que son codificados dentro de plásmidos, transposones conjugantes e integrones, que portan genes *tet* para moverse entre especies a través de conjugación. Algunos aislamientos de bacterias expresan genes de protección tanto para los mecanismos de eflujo como ribosomales, incluso en un mismo operón.

Los productos de los genes de eflujo que expulsan a las tetraciclinas fuera de las células están localizados en la membrana citoplasmática y pertenecen a la familia de proteínas de eflujo.

El mecanismo exacto por el cual los productos de los genes *tet* protegen al ribosoma de la acción de las tetraciclinas no ha sido claramente identificado pero es probable que productos de estos genes produzcan cambios conformacionales en el ribosoma, que pueden prevenir la unión de las tetraciclinas o producen su disociación del ribosoma, sin afectar la síntesis proteica.

Las glicilciclinas tienen actividad antibacteriana contra organismos resistentes a tetraciclinas que presentan el ribosoma *Tet(M)*-protegido. El mecanismo exacto por el que las glicilciclinas superan esta resistencia no ha sido descubierto, pero se ha sugerido que se unen más ávidamente al ribosoma de modo que no es posible romper la unión firme del antibacteriano con el mismo.

Farmacocinética. La tigeciclina está disponible como droga parenteral, mientras que las tetraciclinas se utilizan por vía oral. Las formulaciones orales de tetraciclina, doxiciclina y minociclina son bien absorbidas desde el aparato digestivo, con una biodisponibilidad que varía entre el 75 y el 100% para los tres agentes.

La tigeciclina tiene un gran volumen de distribución (>10 L/kg) y se une a las proteínas en aproximadamente el 69%. No existen datos sobre la penetración tisular de la tigeciclina, aunque estudios en ratas demuestran una buena penetración tisular. Se admite que tiene una buena penetración a los distintos fluidos orgánicos. La vida media de la tigeciclina varía entre 37 y 67 horas. La droga se elimina primariamente por el hígado a través de excreción biliar de droga sin cambios y por glucuronidación, con un 15-30% de la droga excretada sin cambios por la orina. La concentración de la droga es moderadamente elevada en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

Farmacodinamia. Las tetraciclinas ejercen su efecto en función del tiempo en que su concentración sérica permanece por encima de la CIM. La actividad de la tigeciclina es adecuada cuando la concentración se mantiene por encima de la CIM al menos 50% del intervalo de administración de la dosis. La relación $AUC_{24}:CIM$ también es importante para predecir la actividad. El efecto postantibiótico fue determinado utilizando una dosis de 3 mg/kg,

demostrándose un efecto postantibiotico de 8,9 horas contra *S. pneumoniae* y 4,9 horas contra *E. coli*.

Espectro de acción. La tigeciclina muestra actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias, incluyendo *S. aureus* meticilino-sensible y meticilino-resistente, estafilococos coagulasa negativos, *S. pneumoniae* penicilino-resistente, *E. faecium* vancomicina-sensible y vancomicina-resistente, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Para el *Clostridium difficile*, la tigeciclina muestra la actividad *in vitro* más potente de todos los antibióticos evaluados, incluyendo el metronidazol. La tigeciclina también es muy activa contra todas las especies anaerobias, incluyendo las especies *Bacteroides*. La droga se ha demostrado efectiva contra los organismos atípicos, incluyendo *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Legionella pneumophila*.

La presencia de una bomba de eflujo contra múltiples drogas se asocia con una reducida actividad *in vitro* de la tigeciclina contra *Proteus mirabilis*. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y de *Burholderia cepacia* también son resistentes a la tigeciclina.

Desde el punto de vista clínico, la tigeciclina ha sido evaluada en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales complicadas e infecciones por estafilococo. En todos los ensayos, la droga ha demostrado ser altamente efectiva.

Efectos colaterales. Los efectos colaterales descritos para las tetraciclinas en general y para la tigeciclina en particular incluyen náuseas, vómitos y cefaleas que no están relacionadas con la velocidad de infusión. Otros efectos, mucho menos frecuentes, incluyen zumbidos, vértigo, ataxia, fatiga y leucopenia moderada.

Vías de administración y dosis. La tigeciclina se administra por vía intravenosa en dosis de carga de 100 mg seguida por dosis de 50 mg cada 12 horas.

CLINDAMICINA

Estructura química. Las lincosaminas incluyen la lincomicina, un agente antimicrobiano producido por el *Streptomyces lincolnensis*, y su derivado semisintético, la clindamicina. Estas drogas contienen un aminoácido unido a un derivado de una octosa sulfurada. La clindamicina tiene un espectro de acción más amplio que la lincomicina y es mejor absorbida por el aparato digestivo, y en la presente descripción se hará referencia específicamente a ella.

Mecanismo de acción. Las lincosaminas inhiben la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad 50S ribosómica y probablemente previenen la elongación de las cadenas peptídicas por interferencia con la transferencia de péptidos.

Las lincosaminas son primariamente bacteriostáticas. Sin embargo, de acuerdo con la concentración del antibiótico, de la susceptibilidad del germen y del tamaño del inóculo, se ha demostrado actividad bactericida sobre ciertos microorganismos, como *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Bacteroides fragilis*.

La clindamicina ejerce un prolongado efecto postantibiótico sobre ciertas especies susceptibles, probablemente debido a la persistencia de la droga a nivel de los sitios de unión ribosomal.

Mecanismo de resistencia. Se ha constatado resistencia adquirida a la clindamicina en cocos Gram positivos y en el grupo *Bacteroides fragilis*. En estos últimos, la resistencia es mediada por plásmides, y sería debida a la metilación del RNA bacteriano presente en la subunidad 50S.

Desde el punto de vista clínico, la mayor importancia reside en el desarrollo de cepas resistentes de *Bacteroides fragilis*, que en distintas series oscila entre 0 y 16%. Teniendo en cuenta este hecho, se recomienda utilizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana cuando se indica este antibiótico en el tratamiento de infecciones por este germen anaerobio.

Farmacocinética. La clindamicina se absorbe bien por vía oral, obteniéndose niveles óptimos de la droga en sangre entre 45 y 60 minutos después de la administración. La droga se une en un 90% a las proteínas séricas y su vida media es de 2 a 2,5 horas.

Si bien la droga se distribuye ampliamente en distintos tejidos y secreciones, no logra niveles efectivos en LCR. La clindamicina es transportada en forma activa en los polimorfonucleares y en los macrófagos y alcanza concentraciones elevadas en abscesos experimentales.

La clindamicina es metabolizada en un 90% en el hígado, siendo eliminada conjugada con sus metabolitos por la bilis. Se excreta en un 10% sin cambios por el riñón. No se elimina por diálisis peritoneal ni por hemodiálisis.

Espectro antimicrobiano. La clindamicina es activa contra la mayoría de los cocos Gram positivos anaerobios, incluyendo peptoestreptococo y *Peptococo niger*, bacilos Gram positivos no formadores de esporos (especies *Actinomyces*, especies *Propionibacterium*, *Eubacterium*), *Clostridium* (excluyendo *C. difficile* y un significativo porcentaje de otras especies), y bacilos Gram negativos anaerobios (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*). Particularmente importante es su eficiencia sobre *Bacteroides fragilis*, reconociéndose, sin embargo, que existen cepas resistentes al antibiótico, que en la Argentina alcanzan a un 15%.

La clindamicina es activa contra los estreptococos aerobios, incluyendo las especies A, B, C, y G; *Streptococcus bovis*, estreptococos microaerófilos, y la mayoría de las cepas de neumococo, incluyendo las penicilina-resistentes. La droga no es activa contra enterococo.

La clindamicina es activa contra las cepas meticilino susceptibles de estafilococo aureus y estafilococo epidermidis, pero no contra las cepas meticilino resistentes.

La clindamicina, habitualmente en combinación con otros agentes, tiene buena actividad contra ciertos protozoarios, incluyendo especies de *Plasmodium*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, y *Babesia*.

La mayoría de las bacterias Gram negativas aerobias, como enterobacterias, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria*, son resistentes a la clindamicina.

Efectos adversos. Las lincosaminas son habitualmente bien toleradas. Un efecto adverso común es la diarrea; la incidencia de diarrea asociada con la clindamicina oscila entre el 2 y el 21%, con una media del 8%. Las lincosaminas producen ocasionalmente una colitis pseudomembranosa, causada por el sobrecrecimiento del *Clostridium difficile* (0,1-10%). Otros efectos adversos informados incluyen náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad cutánea, leucopenia y eosinofilia transitoria.

El empleo endovenoso rápido de clindamicina produce en ocasiones hipotensión y excepcionalmente paro cardíaco.

Vías de administración y dosis. La dosis recomendada de clindamicina por vía intravenosa en infecciones por gérmenes anaerobios susceptibles es de 600-900 mg cada ocho horas. No se debe administrar en forma de bolo intravenoso. Por vía oral la dosis recomendada es de 300 a 450 mg cada 6 horas.

Se debe realizar ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática severa o de insuficiencia combinada hepato renal.

METRONIDAZOL

Estructura química. El metronidazol es un 5-nitroimidazol sintético, con actividad selectiva virtualmente contra todos los microorganismos anaerobios obligados.

Mecanismo de acción. La acción selectiva del metronidazol sobre las bacterias anaerobias se debe a la reducción preferente del grupo 5-nitro a nivel intracelular, presumiblemente por un sistema de nitroreductasa. Es necesario un medio anaerobio para que esta reducción se produzca. Los productos intermedios formados subsecuentemente actúan sobre el ADN bacteriano y otras moléculas. La acción resultante es bactericida rápida y no depende del tamaño del inóculo ni de la fase de crecimiento de la población bacteriana.

Mecanismo de resistencia. Todas las bacterias aerobias son naturalmente resistentes a los nitroimidazoles por la incapacidad de proceder a la reducción del grupo nitro del antibiótico, al potencial redox en que opera su cadena de transporte de electrones.

La resistencia adquirida en los gérmenes anaerobios es rara. En años recientes, sin embargo, se ha descrito un número limitado de cepas de *Bacteroides* resistentes. Los anaerobios se harían resistentes por dos mecanismos: disminución de la captación de la droga o disminución de la nitroreducción. Puesto que el metronidazol no está relacionado químicamente con otras drogas utilizadas en infecciones bacterianas anaerobias, la resistencia cruzada no existe.

Farmacocinética. El metronidazol es bien absorbido por vía oral. La infusión intravenosa sólo es recomendable para el tratamiento de infecciones graves por gérmenes anaerobios. Menos del 20% del metronidazol circulante se encuentra unido a las proteínas plasmáticas, y su volumen de distribución corresponde al 80% del peso corporal. La droga se difunde bien en todos los tejidos, incluso el sistema nervioso central, bilis, huesos y abscesos. El metronidazol es metabolizado

primariamente en el hígado. La droga y sus metabolitos son eliminados por la orina. La vida media normal es de alrededor de ocho horas. La farmacocinética no es afectada por la insuficiencia renal; la droga y sus metabolitos son totalmente eliminados por diálisis.

Espectro antimicrobiano. El metronidazol es efectivo contra la mayoría de los anaerobios de importancia clínica: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, peptococos y peptoestreptococos. La mayoría de las cepas probadas son inhibidas por 16 µg/ml o menos. La susceptibilidad de los cocos Gram positivos anaerobios es variable (75% de cepas sensibles a 12,5 µg/ml). De particular importancia es la efectividad uniforme sobre el grupo *Bacteroides fragilis*.

La efectividad del metronidazol sobre el *Clostridium difficile* lo hace particularmente útil para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. La droga es habitualmente activa contra el *Helicobacter pylori* y las espiroquetas de la cavidad oral. Recientemente se ha propuesto su empleo como alternativa de la penicilina para el tratamiento del tétanos.

El metronidazol es un excelente antiprotozoario, con eficacia sobre trichomonas, amebas y giardias.

Los gérmenes anaerobios facultativos, microaerófilos y aerobios obligados son resistentes al metronidazol.

Reacciones adversas. El metronidazol generalmente es bien tolerado. Los efectos adversos más comunes son los trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor epigástrico, anorexia, vómitos, diarreas, y un efecto de intolerancia al alcohol del tipo del disulfiram. El efecto adverso más serio corresponde al sistema nervioso central, y se caracteriza por convulsiones, disfunción cerebelosa con ataxia, y una neuropatía periférica. Estos efectos sólo aparecen con dosis terapéuticas elevadas o administración prolongada.

Vías de administración y dosis. La vía intravenosa está indicada inicialmente para el tratamiento de las infecciones graves por gérmenes anaerobios. El metronidazol debe administrarse por infusión continua o intermitente. En adultos se debe administrar una dosis de carga de 15 mg/kg en una hora, seguida por una dosis de mantenimiento de 15 mg/kg infundida en una hora cada ocho horas. El producto relacionado ornidazol tiene una vida media de 12,5 horas y se puede utilizar en una sola dosis diaria.

La dosis recomendada para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada con el *C. difficile* es de 250 mg cuatro veces por día por vía oral, durante siete a 10 días.

En pacientes con insuficiencia renal se puede utilizar la vía intravenosa a las dosis citadas precedentemente. En pacientes con alteración de la función hepática, el clearance plasmático del metronidazol está disminuido, y es necesario realizar un ajuste de dosis, habitualmente al 50% en presencia de insuficiencia hepática severa. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal remueven eficazmente al metronidazol.

RIFAMPICINA

Estructura química. La rifampicina es un derivado semisintético de un producto de fermentación del *Streptomyces mediterranei*.

Mecanismo de acción. La rifampicina se une a la subunidad beta de la ARN-polimerasa ADN dependiente de las bacterias susceptibles, bloqueando la iniciación de la síntesis del ARN. La droga es bactericida o bacteriostática, dependiendo de la concentración lograda en el sitio de infección y de la susceptibilidad de los organismos infectantes. Actúa tanto sobre bacterias en fase de crecimiento como estacionaria. Su actividad parece depender más del pico sérico que de mantener un valor permanente bactericida bajo la curva. La rifampicina presenta la capacidad inusual de penetrar en los fagocitos y destruir a las bacterias intracelulares.

Mecanismos de resistencia. Existe resistencia natural a la rifampicina consecuente a la dificultad de penetración a través de la membrana externa de los bacilos Gram negativos, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otras enterobacterias.

Con frecuencia se desarrollan niveles elevados de resistencia a la rifampicina como consecuencia de mutaciones que alteran la subunidad beta de la ARN polimerasa. Habitualmente no se desarrolla resistencia cruzada con otros antimicrobianos. A causa de la rápida aparición de resistencia, la rifampicina no debe ser utilizada sola para tratar infecciones graves.

Farmacocinética. La rifampicina es un ión anfótero soluble en medio acuoso, y también posee una notable liposolubilidad. Estas circunstancias dotan a la molécula de una gran biodisponibilidad, como de excelente actividad intracelular. La biodisponibilidad de la rifampicina por vía oral es del 90 al 95%, pero la administración repetida produce inducción enzimática con aumento del clearance plasmático de la droga. Los alimentos interfieren con la absorción. La rifampicina se difunde libremente en todos los fluidos orgánicos, incluso el líquido cefalorraquídeo.

La rifampicina es desacetilada en el hígado a un metabolito activo y excretada en la bilis. Existe una significativa circulación enterohepática. Hasta un tercio de la dosis se elimina con la orina como metabolitos activos. La vida media es de dos a cinco horas, pero se acorta con las dosis repetidas. Los niveles séricos están elevados en presencia de insuficiencia hepática. La presencia de insuficiencia renal no tiene mayores efectos sobre los niveles séricos.

Farmacodinamia. La rifampicina entra a las células fagocíticas y puede matar a los organismos en las interior de las mismas. Aunque existe poca información respecto a la farmacodinamia de la droga *per se*, esta información es de escaso uso en clínica debido a que la rifampicina no se utiliza terapéuticamente como agente único debido a la rápida emergencia de resistencia. Existe una disminución paradójica en la capacidad de muerte cerebral en algunos gérmenes con dosis de 20 mg/kg en comparación con 10 mg/kg; esto parece ser el resultado de la necesidad de producción de cierta síntesis proteica para ejercer efecto bactericida. La rifampicina tiene un efecto postantibiótico muy prolongado.

Espectro antimicrobiano. La rifampicina es extremadamente activa contra cocos Gram positivos como los estafilococos coagulasa positivos y negativos, aun los meticilino resistentes. Se debe destacar que alrededor del 10-15% de las cepas de estafilococos son resistentes a la

rifampicina. Es efectiva contra las especies de estreptococo tales como *S. pneumoniae*, *S. viridans* y *S. pyogenes*, aunque es menos efectivo que la penicilina. *Neisseria meningitis*, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae* son los más sensibles de las especies Gram negativas. Rifampicina también es muy activa contra las especies de *Legionella*, especialmente *L. pneumophila*, siendo más activa *in vitro* que la eritromicina. La rifampicina es tan activa como la vancomicina *in vitro* contra *Clostridium difficile*.

La rifampicina es droga activa contra *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. kansasii* y ciertas especies de *M. fortuitum*, *M. avium* y *M. intracellulare*. También es activa contra *M. leprae*.

A concentraciones elevadas, rifampicina es activa *in vitro* contra *C. trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, y existe cierta sinergia con anfotericina B contra *Aspergillus* e *Histoplasma capsulatum*.

A pesar de su amplia actividad, la droga no es activa contra enterococos ni contra los bacilos aerobios Gram negativos. Las especies de *Nocardia* son resistentes a rifampicina, pero la mayoría de los *Bacteroides* son sensibles.

El efecto de la adición de rifampicina a otros antibióticos es un tema dificultoso y complicado, debido a que los resultados son impredecibles. Cuando se adiciona rifampicina a otros agentes antibacterianos, los efectos pueden ser sinérgicos, aditivos, indiferentes o antagónicos, dependiendo de las drogas, sus concentraciones, los organismos estudiados y el modelo.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de la rifampicina incluyen náuseas, vómitos, calambres y diarrea. La orina adquiere un color naranja típico. La droga frecuentemente induce aumentos transitorios en las enzimas hepáticas: transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En asociación con isoniazida puede producir una hepatitis grave e incluso fatal. En el 5% de los pacientes se ha descrito un rash máculo-papular.

La rifampicina es uno de los más potentes inductores de enzimas microsomales hepáticas e intestinales, reduciendo por tanto la biodisponibilidad y la vida media de muchas otras drogas, incluyendo barbitúricos, cimetidina, contraceptivos orales, ciclosporina, dapsona, digitálicos, fluconazol, metoprolol, fenitoina, warfarina, sulfonilureas, teofilina, tiroxina, verapamilo, estrógenos y otros.

Las implicancias de estas interacciones incluyen disminución de la eficacia de los contraceptivos orales, reaparición de arritmias, agravación de la insuficiencia cardiaca, fallo en el tratamiento con antimicóticos, aumento de los rechazos de órganos con ciclosporina, e hipotiroidismo.

Vías de administración y dosis. La dosis oral recomendada es de 600 mg por día como dosis única o dividida en dos tomas. En las enfermedades graves (sepsis estafilocócica, endocarditis protésica, meningitis, legionelosis) se puede utilizar una dosis máxima de 1.200 mg por día, por vía oral o por fleboclisis. En niños, la dosis recomendada es de 10 a 20 mg/kg/día.

La dosis de rifampicina no debe ser modificada en pacientes con deterioro de la función renal, pero la droga debe ser evitada en pacientes con disfunción hepática.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Mecanismo de acción. El trimetoprim (TMP) es un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, lo cual potencia la actividad de las sulfonamidas por inhibición secuencial de la síntesis de ácido fólico e interferencia con la síntesis de purinas por las bacterias. Aunque una serie de sulfonamidas se han combinado con éxito con el TMP, la mayor experiencia se ha obtenido con el sulfametoxazol (SMZ). Estos dos agentes antibacterianos sintéticos se utilizan en una combinación fija 5:1 de SMZ a TMP. El bloqueo secuencial de la misma vía metabólica resulta en un elevado grado de sinergia contra un amplio grupo de microorganismos. Los humanos no sintetizan el ácido fólico pero requieren del mismo en la dieta.

Mecanismo de resistencia. En todo el mundo se ha informado un aumento de la resistencia clínica contra la combinación TMP-SMZ, debida principalmente al aumento de la resistencia al TMP. La mayor parte de esta resistencia ha surgido en los países en desarrollo, debido al uso liberal del producto. La resistencia involucra muchos mecanismos complejos, pero el más importante es la aparición de una dihidrofolato reductasa mediada por plasmides que es resistente al TMP, y se han identificado varios transposones responsables de la migración de genes que codifican altos niveles de resistencia al TMP entre microorganismos.

Las resistencias descritas incluyen a las especies *Shigella*, *Salmonella*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, y hasta el 50% de los uropatógenos nosocomiales.

Farmacocinética. El TMP es bien absorbido luego de la ingesta oral, alcanzando un pico sérico a la hora de su administración y manteniéndose por alrededor de 6 horas, con una vida media de 9 a 13 horas. El SMZ, una sulfonamida de acción media, fue seleccionado para la combinación debido a que su absorción y excreción son paralelas a la del TMP.

El TMP se distribuye rápidamente y en forma amplia debido a su liposolubilidad, lo que hace que alcance niveles particularmente elevados en riñón e hígado. También se encuentran altos niveles en próstata y secreción vaginal, así como en esputo y saliva. Tanto el TMP como el SMZ parecen penetrar bien en el LCR en la meningitis, con concentraciones de 25 a 40% de las del suero.

Aproximadamente el 60 a 80% de la dosis administrada de TMP se excreta sin cambios en la orina por secreción tubular en 24 horas. Los metabolitos urinarios del TMP son activos. El TMP también se excreta en bilis. El SMZ es eliminado en forma similar, predominantemente por la orina. La combinación TMP-SMZ se remueve por hemodiálisis.

Actividad antimicrobiana. El TMP solo es muy activo y presenta actividad bactericida contra muchos cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos, excepto *P.aeruginosa* y *Prevotella (Bacteroides) sp.* Otros organismos resistentes incluyen *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, rickettsia y microorganismos anaerobios.

Se obtiene una potenciación del TMP cuando se utiliza en combinación con el SMZ, con un efecto máximo in vitro contra *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, especies *Shigella*, especies *Salmonella*, *Pseudomonas cepacia*, *P.pseudomallei*, *Yersinia sp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *L.monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, y *Nocardia asteroides*. El TMP-SMZ tiene poca actividad contra enterococo y *S.aureus* metilino resistente.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes del TMP-SMZ son gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, y anorexia, y reacciones de sensibilidad en la piel en forma de rash y urticaria; cada uno de ellos ocurren en alrededor del 3,5% de los pacientes. La incidencia y severidad de estos efectos generalmente están relacionadas con la dosis.

El rash, habitualmente difuso y eritematoso o maculopapular, es particularmente común en pacientes con SIDA y habitualmente se acompaña de fiebre, leucopenia, trombocitopenia, y aumento de las transaminasas. Estas reacciones adversas se resuelven con la suspensión de la droga. En pacientes sin lesión de la médula ósea pueden aparecer trastornos hematológicos, incluyendo anemia aplásica, neutropenia y trombocitopenia, pero son raros. La anemia megaloblástica, y en ocasiones la neutropenia y la trombocitopenia pueden ser revertidos por la administración de ácido fólico.

Los efectos adversos del TMP-SMZ sobre el sistema nervioso central incluyen cefaleas, insomnio, fatiga, ataxia, vértigo, depresión, y meningitis aséptica. La nefrotoxicidad es infrecuente, la disfunción renal puede ocurrir en pacientes con enfermedad renal previa pero es reversible con la reducción de la dosis.

Vías de administración y dosis. La tableta simple de TMP-SMZ contiene 80 mg de TMP y 400 mg de SMZ. La dosis usual en adultos con infección urinaria es dos tabletas (o una del preparado forte) cada 12 horas. La dosis intravenosa usual es 8 a 10 mg TMP/kg/día en dos o cuatro dosis iguales; la dosis diaria en la neumonía por *Pneumocystis carinii* es de 20 mg/kg/día de TMP y 100 mg/kg/día de SMZ. Cuando el clearance de creatinina disminuye de 30 ml/min, se recomienda disminuir la dosis a la mitad.

POLIMIXINAS

Estructura química. La única polimixina en uso clínico es la polimixina E (colistina). Las polimixinas son péptidos sintetizados en forma no ribosomal, producidos por especies de *Bacillus*. La colistina es la polimixina E y es producida por *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*. Su estructura básica está compuesta por un anillo peptídico policatiónico que contiene 10 aminoácidos con un alto porcentaje del ácido 2,4-diaminobutírico y una cadena lateral formada por un ácido graso unido al péptido por una unión α -amídica. El ácido graso en colistina es el ácido 6-metil-octanoico.

La colistina es una sustancia anfifática, lo que la hace muy soluble en agua y en las membranas lipídicas eucarióticas y procarióticas. Su peso molecular es elevado (1.200 Da), lo que

determina que no pueda penetrar a través de las porinas de las bacterias Gram negativas ni atravesar el peptidoglicano de las paredes celulares de las bacterias Gram positivas.

El producto actualmente en uso es el metansulfonato (MS) de colistina, que se obtiene mediante una reacción de sulfometilación de la amina primaria del ácido diaminobutírico.

Mecanismo de acción. El blanco de la actividad antimicrobiana de la colistina es la membrana celular bacteriana. La asociación inicial de la colistina con la membrana bacteriana se produce a través de interacciones electrostáticas entre el polipéptido catiónico del antibiótico y el lipopolisacárido aniónico de la membrana externa de la bacteria Gram negativa, produciendo la desintegración de la membrana celular. La actividad antibacteriana de las polimixinas no depende de la actividad metabólica de la bacteria. La colistina desplaza a los cationes magnesio y calcio que normalmente estabilizan a las moléculas de lipopolisacárido, produciendo disturbios locales en la membrana externa. El resultado de este proceso produce un aumento en la permeabilidad de la cubierta celular, pérdida del contenido celular y subsecuentemente muerte celular. Cuando se examinan con el microscopio electrónico, se visualizan numerosas proyecciones en la pared celular de las bacterias Gram negativas expuestas a la colistina.

Un aspecto de importancia es la característica que presentan las polimixinas, única entre los antibióticos, de poseer una intensa actividad antiendotoxina. La colistina interactúa con el lípido A que es la endotoxina, inhibiendo tanto la gelificación del lisado del *Limulus* como la activación del complemento, la mitogénesis de células esplénicas, la producción de interferón, TNF α e interleuquinas inducidos por el lipopolisacárido liberado. Estas acciones podrían resultar muy beneficiosas en pacientes con sepsis por bacilos Gram negativos y endotoxemia.

Mecanismos de resistencia. Puede existir resistencia inherente (*Proteus* spp., *Providencia* spp, *Serratia* spp) debido a la incapacidad de la colistina de desplazar el lipopolisacárido de estas especies.

La resistencia por adaptación requiere la presencia continua del antibiótico y se considera de alto nivel. Los mecanismos probables son alteraciones en la composición de las moléculas de lipopolisacáridos o la sustitución del magnesio por la proteína H1 en la membrana externa. La proteína H1 es menos probable que sea desplazada de la membrana externa por las polimixinas que el magnesio. Este tipo de resistencia se ha observado cuando la droga se utiliza por largo tiempo en pacientes con fibrosis quística por vía de nebulizaciones.

Farmacocinética. La colistina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Luego de la administración intravenosa de 5 mg/kg/día, la C_{max} es de 5 mg/L con una $T_{1/2}$ de 2,76 horas, siendo el área bajo la curva de 23,43. Se une en muy baja proporción a las proteínas plasmáticas (15%). No presenta biotransformación metabólica y se excreta únicamente por vía renal, recuperándose de la orina entre el 70 y el 80% de la dosis. No se ha descrito excreción biliar en humanos. La concentración en tejidos es muy variable y existen pocos datos. Tiene aceptable penetración al líquido cefalorraquídeo.

Farmacodinamia. La colistina es rápidamente bactericida en una forma dependiente de concentración y presenta efecto postantibiótico. En general, la colistina requiere concentraciones entre 4 y 16 veces superiores a la CIM para producir muerte total a las 24 horas en curvas de

letalidad. Su actividad farmacodinámica es C_{max}/CIM dependiente, aunque es más efectiva si coincide con una AUC_{24}/CIM favorable. El efecto postantibiótico de colistina es de tres a cuatro horas y se favorece con valores elevados de la droga.

Actividad antimicrobiana. La colistina tiene una excelente actividad bactericida contra muchos bacilos aerobios Gram negativos, incluyendo *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Citrobacter* sp., *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganni*, y *Haemophilus influenzae*. También tiene una considerable actividad *in vitro* contra *Stenotrophomonas maltophilia*. La colistina también se ha comprobado que es potencialmente activa contra varias especies de micobacterias, incluyendo *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phle* y *Mycobacterium smegmatis*.

Las especies resistentes a colistina incluyen *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus* sp, *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Edwardsiella* sp., y *Brucella* sp. En adición, la colistina no es activa contra los cocos aerobios Gram negativos y Gram positivos, los bacilos aerobios Gram positivos, todos los anaerobios, hongos y parásitos.

Se ha demostrado que la colistina tiene efectos más favorables cuando se combina con rifampicina frente a *P. aeruginosa*, con ceftacídima frente a *P. aeruginosa*, con rifampicina frente a *Serratia marcescens*. Estudiando cepas multiresistentes de *Acinetobacter* se comprobó la triple sinergia de la combinación colistina, imipenem y rifampicina. Esta combinación resultó intensamente bactericida.

Hasta que existan más datos en la literatura, la colistina debe ser reservada para ser utilizada sólo cuando no se puedan utilizar otros antibióticos menos tóxicos o potencialmente más efectivos. Sin embargo, la emergencia reciente de un aumento de la resistencia a otros antibióticos en *P. aeruginosa* y otros gérmenes Gram negativos ha resultado en la necesidad ocasional del empleo de una polimixina inyectable.

Efectos adversos. Estudios recientes sugieren que las estimaciones iniciales de toxicidad con las polimixinas sobreestimaban la misma. La hipersensibilidad es inusual. Existe una nefrotoxicidad relacionada con la dosis producto de la lesión del epitelio tubular, que es habitualmente reversible luego de discontinuar la droga. La necrosis tubular aguda producida por las polimixinas se manifiesta por albuminuria, disminución del volumen urinario y aumento de la creatinina y de la urea en el suero.

Existe también una neurotoxicidad dosis dependiente reversible, que se manifiesta por bloqueo neuromuscular, pudiendo resultar en debilidad muscular y apnea. El bloqueo neuromuscular es más probable que ocurra con sobredosis de la droga en pacientes con insuficiencia renal o que están recibiendo drogas curariformes. Los aminoglucósidos pueden potenciar los efectos neurotóxicos.

Vías de administración y dosis. La colistina se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular. La dosis recomendada es de 2,5-6 mg/kg/día (31.250-62.500 UI/kg/día) de acuerdo a la severidad de la infección. La dosis puede fraccionarse en dos a tres administraciones diarias. Estudios recientes de farmacodinamia avalan la posibilidad de utilizar la droga en una sola

administración diaria. Se recomienda no superar una dosis diaria de 300 mg aunque algunos autores han llegado a utilizar dosis de hasta 720 mg/día. Se recomienda efectuar inyecciones intravenosas lentas, durante tres a cinco minutos.

En pacientes con fibrosis quística la dosis sugerida es de 5 a 8 mg/kg/día en tres dosis divididas. Esta dosis parece razonable debido a las características de los pacientes con esta enfermedad: jóvenes con un estado hipermetabólico.

Los pacientes con insuficiencia renal requieren ajustes de dosis. En pacientes con disfunción renal moderada (creatinina sérica 1,6 a 2,5 mg/dl) se sugiere una dosis de 5-6 mg/kg/día dividida en dos administraciones, en pacientes con disfunción renal severa (creatinina sérica 2,6-4 mg/dl) se sugiere una dosis diaria única de 2,5 mg/kg/día, y en pacientes con disfunción renal grave o que serán sometidos a hemodiálisis, la dosis aconsejada es de 1 mg/kg/día en una dosis única.

Para el tratamiento de la meningitis por gérmenes Gram negativos, la polimixina E ha sido administrada por vía intratecal en dosis de 5 a 10 mg/día por los tres días iniciales de la terapéutica y luego día por medio. El colistimetato también ha sido utilizado en forma de nebulización en pacientes con fibrosis quística, en dosis de 40 mg cada 12 horas en pacientes con peso corporal de menos de 40 kg y de 80 mg cada 12 horas en pacientes con pesos superiores a 40 kg. El colistin está disponible como sulfato de colistin para el uso tópico y oral.

DROGAS ANTIMICÓTICAS

ANFOTERICINA B Y DERIVADOS

Estructura química. La anfotericina B es un antibiótico natural macrólido poliénico, constituido por siete dobles cadenas conjugadas, un ester interno, un grupo carboxilo libre y una cadena lateral glicosida con un grupo amino primario. Se obtiene a partir del *Streptomyces nodosus*. La droga es generalmente insoluble en los fluidos orgánicos, y es más soluble, pero inestable, en soluciones acuosas ácidas o alcalinas. La presencia de luz y de oxígeno aumenta la inestabilidad.

La anfotericina B forma un complejo con el desoxicolato sódico, el cual se dispersa como un coloide en agua. La preparación coloidal puede ser administrada por vía intravenosa. Por vía oral es pobremente absorbida y produce irritación gastrointestinal.

Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B han demostrado tener una toxicidad reducida en comparación con el preparado convencional, aún a dosis elevadas. En la actualidad existen tres preparaciones con propiedades farmacocinéticas diferentes aprobadas en distintos países: complejo lipídico de anfotericina B (Abelcet®), anfotericina B liposomal (AmBisome®), y dispersión coloidal de anfotericina B (Amphotec®).

Mecanismo de acción. La anfotericina B actúa uniéndose al ergosterol en la membrana celular de los hongos. Esta unión resulta en una alteración de la permeabilidad de la membrana con pérdida de los constituyentes celulares y ulterior muerte celular. El compuesto también se une con menos afinidad al colesterol, el principal esterol de la membrana celular de los mamíferos, y esta

unión sería responsable de la mayoría de sus efectos adversos. La droga también parece ejercer efectos adversos sobre las células fúngicas a través de un mecanismo que involucra la producción de radicales tóxicos de oxígeno.

Mecanismo de resistencia. A pesar de su amplio rango de actividad, no todas las especies de hongos son susceptibles a la anfotericina B. Patógenos importantes que tienen resistencia intrínseca a la droga incluyen *Pseudallescheria boydii* y especies *Fusarium*. Las especies *Trichosporon beigeli*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii* y *Candida krusei* tienen susceptibilidad variable a la anfotericina B. La resistencia primaria se ha asociado con variaciones cualitativas o cuantitativas en los esteroides de la membrana, pero también podría estar relacionada con un aumento de la actividad de catalasa con disminución de la susceptibilidad al daño oxidativo.

La resistencia adquirida a la droga es excepcional, y se produciría por una alteración en la biosíntesis celular, resultando en especies con contenido disminuido en ergosterol. Se ha demostrado que mutantes deficientes en P-450_{DM} carecen de ergosterol. Hasta el año 1996 se habían descrito solamente 22 casos bien documentados de resistencia a la anfotericina B en hongos patógenos, incluyendo *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii*, *C.lusitanae* y *C.tropicalis*. Otra causa de resistencia a la anfotericina B podría ser una alteración en el contenido de β -1,3 glucanos en la pared celular del hongo.

Farmacocinética. La anfotericina B se absorbe mal por vía digestiva. Se debe administrar por vía intravenosa en las infecciones micóticas sistémicas.

La anfotericina B se une significativamente a las proteínas séricas (90 a 95%). Una vida media inicial de alrededor de 24 horas es seguida por una meseta de eliminación lenta de alrededor de 15 días. La droga puede detectarse en el suero siete a ocho semanas después de la suspensión de su administración.

La droga penetra mal en los compartimentos extravasculares. A pesar de que las concentraciones en LCR son indetectables, la anfotericina B es efectiva para el tratamiento de las infecciones micóticas del sistema nervioso central.

Las vías metabólicas son desconocidas. La concentración sérica es similar a la de la orina, y no se eleva en presencia de disfunción renal. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal eliminan una cantidad significativa de anfotericina B.

Se dispone de tres formulaciones lipídicas de anfotericina B con distintas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (Tabla 16).

Tabla 16.- Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las formulaciones lipídicas de anfotericina B.

	AmBisome	Anphotec	Abelcet
Transportador	HSPC/CSPC/Col	Colesterilsulfato	DMPC/DMPG
Tipo coloidal	Ulilaminal, liposoma	Disco lipídico	Núcleo lipídico
Tamaño de la partícula	80nm	122 nm x 4 nm	1-11 µm
Curva AUC (mg/l.h en dosis de 1 mg/kg)	70	10	14

Farmacodinamia. La anfotericina B muestra actividad fungicida dependiente de concentración contra las especies susceptibles de *C. albicans*, *C. neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. Estudios en animales con candidiasis diseminada sugieren que la relación C_{max}/MIC se correlaciona bien con la eficacia antifúngica *in vivo*. Exhibe un efecto postantifúngico *in vitro* de más de 12 horas de duración contra *C.albicans* y *C.neoformans*. Estos hallazgos avalan la noción que las dosis elevadas son más efectivas y que es importante lograr una concentración pico óptima.

Espectro de acción. A pesar de su considerable toxicidad, la anfotericina B aún es considerada como el agente antifúngico más importante, lo cual se apoya en la aumentada resistencia a los antifúngicos azólicos. La anfotericina B es la droga de elección en el tratamiento de la candidiasis sistémica, de la criptococosis y de la mucormicosis, y es droga alternativa de los azoles en formas poco graves de blastomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis.

La droga está indicada para prevenir la superinfecciones por hongos y para controlar las formas clínicas invasivas no demostradas de candidiasis sistémica en pacientes inmunodeprimidos.

Estudios en animales han demostrado que se requieren dosis elevadas cuando se utilizan formulaciones lipídicas de anfotericina B para lograr eficacia terapéutica. El alto costo de estos productos es una desventaja importante en comparación con la anfotericina B convencional.

Vías de administración y dosis. Debido a sus propiedades farmacológicas y a su toxicidad, la anfotericina B se debe administrar respetando ciertos recaudos técnicos, tal se indica en la Tabla 17.

Tabla 17.- Guías para la administración de anfotericina B.

- Mezclar la droga en dextrosa al 5% en agua, no en solución salina.
- No utilizar filtros en línea; no es necesario cubrir la droga cuando se infunde.
- Administrar una dosis test de 1 mg en 20 ml en 30 minutos sin premedicación para establecer la aparición de anafilaxia o arritmias.

- Para la infusión subsecuente, diluir la droga a una concentración de 0,1 mg/ml.
- Administrar la infusión por una línea central si es posible. Si se infunde por una vía periférica, adjuntar 1000 U de heparina a la solución para evitar la flebitis.
- Infundir la droga en dos a cuatro horas. En pacientes con reacciones relacionadas con la infusión, se puede prolongar el tiempo para lograr una mejor tolerancia.
- Evaluar la volemia previo al tratamiento, suspender los diuréticos, si es posible no restringir el sodio.
- Antes de cada dosis, infundir 500 ml de solución salina en una hora.
- En infecciones graves, infundir la dosis diaria deseada desde el inicio del tratamiento. Se recomienda administrar premedicación antes de la primera infusión: acetaminofen (650 mg), difenilhidramina (50 mg), hidrocortisona (50 mg), o meperidina (50 mg).
- Obtener niveles de base de creatinina, urea, electrolitos, magnesio, recuento hemático, tests de función hepática. Evaluar diariamente la creatinina y los electrolitos hasta la estabilización; luego cada 2 o 3 días.
- Si la creatinina se duplica, reevaluar el estado de la volemia y los electrolitos, aumentar el aporte de sodio. Si la creatinina aumenta a 3 mg/dl, suspender la droga por 1 a 2 días y reinstituir la terapéutica cuando la misma disminuya.

La dosis estándar para la terapéutica empírica en pacientes neutropénicos con fiebre persistente es de 0,5 a 0,7 mg/kg/día. La dosis recomendada para la meningitis criptocócica es 0,8 mg/kg/día; para la candidiasis, 0,6 mg/kg/día para la *Candida albicans* y 1 mg/kg para la *C.glabrata*, *C.tropicalis* y *C.krusei*; y para la aspergillosis o zigomicosis, 1,0 a 1,5 mg/kg/día. La infusión continua de anfotericina B se asocia con menos toxicidad, pero la experiencia clínica es limitada. La dosis total recomendada para un curso terapéutico es de 30 mg/kg (1 a 3 gramos total), la cual debe ser administrada en 6 a 10 semanas. Periodos más cortos pueden producir una respuesta inadecuada y generar recaídas.

Las dosis recomendadas para las formulaciones lipídicas oscila entre 3 y 5 mg/kg/día. Los dosajes recomendados por los respectivos fabricantes son: ABLC: 5 mg/kg/día; ABCD: 3 a 6 mg/kg/día; y anfotericina B liposomal: 3 a 5 mg/kg/día. El favorable perfil de toxicidad de estos compuestos, y especialmente del AmBisone, los hacen atractivos como agentes de primera elección cuando el riesgo de nefrotoxicidad es elevado.

La anfotericina B se puede utilizar por vía intratecal en pacientes con meningitis candidiásica y criptocócica. Una dosis diaria de 0,3 mg produce niveles fungistáticos, pero también una discreta aracnoiditis. Estos pacientes deben recibir en forma conjunta terapéutica intravenosa.

Efectos colaterales y tóxicos. En la Tabla 18 se citan las reacciones adversas producidas por la anfotericina B.

Tabla 18.- Reacciones adversas producidas por la anfotericina B.

Frecuencia	Relación con dosis	Relación con infusión
Común	Insuficiencia renal (30%)	Fiebre (30-90%)
	Potasiuria	Escalofríos (30-70%)
	Magnesuria	Nauseas (30%)
	Anemia	Vómitos
	Broncoespasmo	Cefaleas
Poco frecuentes	Hipotensión	Tromboflebitis
		Mialgias
		Artralgias
Raras	Asistolia o fibrilación ventricular	
	Bradicardia	
	Trombocitopenia	
	Neutropenia	
	Hipertermia maligna	

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones relacionadas con la infusión, que incluyen escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, cefaleas y mialgias, y que ocurren en más de dos tercios de los pacientes tratados con anfotericina B. Estos efectos parecen ser mediados por la liberación de citoquinas o prostaglandinas por los macrófagos al tomar contacto con la droga. La administración de hidrocortisona intravenosa al comienzo de la infusión, en dosis de 25 a 50 mg, puede ser útil para disminuir la frecuencia de fiebre, escalofríos y náuseas. Otras drogas que se han demostrado eficaces son la aspirina y la clorpromacina. El desarrollo de tromboflebitis en el sitio de infusión es otra complicación frecuente.

Rara vez los pacientes presentan reacciones graves inmediatas a la infusión de anfotericina B, incluyendo anafilaxia, arritmias ventriculares, hipotensión o hipertensión. Aunque estas reacciones adversas son raras, las mismas constituyen la razón para iniciar la terapéutica con una dosis test de 1 mg de anfotericina para establecer la tolerancia del paciente a la droga.

La anemia es común con la administración de anfotericina B y puede ser grave. Se trata de una anemia normocítica y normocrómica sin reticulocitosis, que no responde a la administración de hierro.

La nefrotoxicidad es el efecto tóxico más significativo de la anfotericina B, manifestándose por azoemia, disminución de la capacidad de concentración urinaria, acidosis tubular renal, hipokalemia o pérdida renal de magnesio. Luego de la administración de una dosis intravenosa de anfotericina B, se produce una intensa vasoconstricción arteriolar intrarenal, con una disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular de hasta un 40%. El cambio en la filtración glomerular es independiente de la presión arterial y se estabiliza en un 20-60% del normal, con un aumento concomitante en la creatinina. El daño de los túbulos produce acidosis

tubular renal y pérdida de potasio. Los signos de nefrotoxicidad habitualmente se producen dentro de los primeros días del tratamiento.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable, admitiéndose que oscila entre el 30 y el 50%. En el estudio de Harbart y col. sobre 494 pacientes, el 28% experimentó cierto tipo de nefrotoxicidad, de los cuales 58 (12%) presentaron lesión moderada a severa, y sólo el 3% presentó lesión muy severa, con niveles de creatinina superiores a 3 mg/dl. Los factores de riesgo asociados significativos fueron una dosis diaria media mayor de 35 mg, el sexo masculino, la presencia de insuficiencia renal crónica, un peso corporal de más de 90 kg, y el empleo concomitante de amikacina, ciclosporina o tacrolimus. Se han comunicado casos de insuficiencia renal irreversible cuando se administran dosis acumulativas de 4 a 5 g, pero el deterioro renal se detiene cuando se suspende la droga.

La pérdida renal de magnesio ocurre en la segunda semana de terapéutica, cuando se alcanza una dosis acumulativa de 200-300 mg. El desarrollo de hipokalemia y aumento de la excreción de potasio se desarrolla dentro de los 10 días del inicio de la terapéutica con anfotericina B. La hipokalemia puede ser refractaria al tratamiento hasta que no se corrige la hipomagnesemia.

El manejo preventivo de la toxicidad renal por anfotericina se basa en evitar la depleción salina y el empleo concomitante de antibióticos u otras drogas nefrotóxicas; y en realizar monitoreo diario de los niveles de creatinina, sodio, potasio y magnesio. La nefrotoxicidad habitualmente es reversible aumentando la carga de sodio, reduciendo la dosis, aumentando el intervalo entre las dosis, o suspendiendo en forma temporaria el tratamiento cuando los niveles de creatinina alcanzan aproximadamente 3 mg/dl. A pesar de mejorar el flujo sanguíneo al riñón, el manitol no previene la nefrotoxicidad y puede ser riesgoso cuando se adiciona a la anfotericina B, habiéndose descrito casos de acidosis metabólica.

El empleo de la anfotericina B en la mujer embarazada expone tanto a la madre como al feto a concentraciones de la droga mayores y más prolongadas que las obtenidas en un curso standard de terapéutica. Esto es probable que se deba a una acumulación con liberación retardada de la anfotericina desde la placenta. Se han descrito en tales casos hipopotasemia prolongada en la madre y deterioro de la función renal en el recién nacido.

Se han realizado múltiples intentos para mejorar la tolerancia a la anfotericina B. El más importante y exitoso es la incorporación de la droga en preparaciones lipídicas, tales como liposomas, complejos lipídicos y dispersiones coloidales. Aunque varios estudios en animales han demostrado un alto índice terapéutico, con estas formulaciones se requiere el empleo de dosis elevadas para lograr eficacia terapéutica. No está definido cuando y en que dosis estas formulaciones pueden ser más útiles que la anfotericina B en el empleo clínico, teniendo en cuenta en particular su elevado costo. Algunos autores, como Ostrosky-Zeichner y col., han propuesto que dado su mejor perfil de seguridad las preparaciones lipídicas de anfotericina debieran ser consideradas como un reemplazo adecuado de la anfotericina B convencional para el tratamiento primario de muchas micosis invasivas en la práctica clínica y en la investigación.

5-FLUOROCITOSINA

Estructura química. La 5-fluorocitosina es un análogo fluorado de la citosina, sintetizado inicialmente en el año 1950 como un potencial agente antineoplásico.

Mecanismo de acción. Se han descrito dos mecanismos de acción para la fluorocitosina. Los mismos son la interrupción de la síntesis proteica por inhibición de la síntesis de ADN, y la alteración del pool de aminoácidos por inhibición de la síntesis de ARN. Esto ocurre en un proceso en etapas: inicialmente, la droga es captada por las células susceptibles por una permeasa específica, luego es convertida intracelularmente en 5-fluorouracilo, el cual en una serie de conversiones sucesivas se constituye en un potente inhibidor de la timidilato-sintetasa, enzima involucrada en la síntesis del ADN y en la división celular. El fluorouracilo no puede ser utilizado directamente como agente antifúngico debido a que no es captado por los hongos.

La combinación de anfotericina B con fluorocitosina es sinérgica, debido a que la anfotericina potencia la captación de la fluorocitosina por la célula fúngica por aumento de la permeabilidad de la membrana celular.

Mecanismo de resistencia. Muchos hongos son resistentes o desarrollan resistencia a la fluorocitosina. Se han descrito dos mecanismos de resistencia. El primero es una disminución mutacional de la actividad de la citosina permeasa o deaminasa, lo que lleva a una disminución de la captación o conversión de la droga. Este mecanismo es responsable de la resistencia primaria o intrínseca. El segundo es una pérdida de la actividad de la uracil fosforibosiltransferasa, una enzima responsable de la conversión del ácido 5-fluorouracilo a 5-fluorouridílico.

Farmacocinética. La fluorocitosina es un compuesto de bajo peso molecular soluble en agua. La absorción por vía oral es rápida y prácticamente completa, proveyendo una adecuada biodisponibilidad. La unión a proteínas es muy escasa y la droga tiene una excelente penetración tisular con un volumen de distribución próximo al del agua corporal total.

La administración de 150 mg/kg/día resulta en concentraciones pico en el suero de 50 a 80 mg/L dentro de las dos horas, en adultos con función renal normal. La concentración en líquido cefalorraquídeo es de aproximadamente el 75 % de la correspondiente concentración sérica, lo que explica su utilidad en el tratamiento de las micosis del sistema nervioso central.

La vida media de la fluorocitosina en adultos con función renal normal es de tres a cinco horas. Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular. En presencia de insuficiencia renal el compuesto se puede acumular y generar toxicidad, por lo que se debe reducir la dosis.

Farmacodinamia. La fluorocitosina ejerce su acción en función del tiempo en que la concentración de la droga permanece por encima de la CIM. En este sentido, se admite que la relación $T > CIM$ debe superar el 25% del intervalo entre dosis. La droga, por otra parte, no tiene efecto postantibiótico.

Espectro de acción. La fluorocitosina no se debe administrar como agente único debido al frecuente desarrollo de resistencia secundaria. La combinación de fluorocitosina con anfotericina B es más efectiva que cada una de las drogas separadas para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados no HIV. También se han comprobado efectos sinérgicos o aditivos *in vivo* e *in vitro* contra *Candida albicans*.

La combinación de fluorocitosina con anfotericina B es la terapéutica recomendada para el tratamiento de la criptococosis y candidiasis del sistema nervioso central, la endoftalmitis por *Candida*, la candidiasis renal y hepatoesplénica, y la tromboflebitis por *Candida* de grandes vasos.

Efectos colaterales. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos, afectando al 6% de los pacientes. Se han informado casos de aumento de las enzimas hepáticas.

La toxicidad más grave asociada con la administración de fluorocitosina es la depresión dosis dependiente de la médula ósea, que se manifiesta por neutropenia, trombocitopenia o pancitopenia. Estos efectos adversos se pueden controlar por el monitoreo de las concentraciones séricas, ajustando la dosis para mantener niveles pico en suero entre 40 y 60 mg/L.

Vías de administración y dosis. La fluorocitosina se administra por vía oral, en dosis de 150 mg/kg/día en adultos con función renal normal, dividida en cuatro dosis. En el comercio se provee en comprimidos de 500 mg (Ancoban®). En presencia de deterioro de la función renal, se debe reducir la dosis a 100 mg/kg/día o menos, dividida en tres o cuatro dosis.

ANTIFUNGICOS AZÓLICOS

Los antifúngicos azólicos son una clase de compuestos sintéticos que tienen uno o más anillos azoles, y unida a uno de los átomos de nitrógeno, una cadena lateral más o menos compleja. En la actualidad se encuentran en uso el fluconazol, el itraconazol y el voriconazol, y se encuentran en desarrollo avanzado una serie de azoles de segunda generación: posaconazol, ravuconazol.

Estructura química. Los antimicóticos azólicos son compuestos sintéticos con uno o más anillos, conteniendo cada uno de ellos 2 (imidazoles) o 3 (triazoles) átomos de nitrógeno. Mientras que el ravuconazol y el voriconazol están relacionados estructuralmente con el fluconazol, la estructura del posaconazol es similar a la del itraconazol.

Fluconazol

Mecanismo de acción. Los agentes antimicóticos azólicos actúan a través de la inhibición de una enzima dependiente del citocromo P450 que está involucrada en la síntesis del ergosterol. A nivel molecular, uno de los átomos de nitrógeno del anillo azólico se une a la unión hem de la enzima citocromo P450_{DM} lanosterol 14 α -demetilasa del hongo, interrumpiendo la conversión del lanosterol en ergosterol. En adición, los compuestos azólicos pueden inhibir las enzimas citocromo-c oxidativas y peroxidativas.

En el caso particular del fluconazol, la droga es un inhibidor específico de las reacciones mediadas por la citocromo P450 de los hongos, mientras que tiene escasa actividad inhibitoria sobre las enzimas de los mamíferos.

En adición a su actividad antimicótica, se ha comprobado que el fluconazol se une a receptores de superficie de los neutrófilos y sobre regula las vías de señalización intracelulares, produciendo un aumento en la liberación de radicales libres de oxígeno y en la quimiotaxis *in vitro*. Se ha postulado que este efecto de inmunomodulación puede explicar, al menos en parte, los efectos beneficiosos del fluconazol en la evolución clínica de pacientes con perforación intestinal.

Mecanismos de resistencia. La resistencia a *Candida* se encuentra más comúnmente en la forma de una resistencia primaria o a través de la selección de subclones resistentes durante la exposición a los azoles. Se han propuesto varios mecanismos de resistencia, incluyendo pero no limitados a: 1) cambios en el eflujo activo, 2) falta de penetración de la droga debido a cambios en la permeabilidad de la pared celular, asociados con alteraciones en la calidad y el contenido de esteroides y fosfolípidos, 3) cambios en la P450, 4) en *C.glabrata* se ha comprobado una sobreexpresión de enzima blanco de los azoles, en particular la lanosterol demetilasa, con un aumento concomitante en la biosíntesis de ergosterol.

Antes del advenimiento de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART), la candidiasis orofaríngea y esofágica resistente a los azoles fue un problema clínico mayor en los pacientes VIH positivos. En adición, se ha observado la emergencia de *C.glabrata* y *C.krusei* en asociación con la profilaxis con fluconazol en los centros de trasplante de médula ósea, aunque la frecuencia y la mortalidad atribuible de estas infecciones parece ser muy baja. Aunque la resistencia cruzada de las especies de *Candida* a los azólicos es común, no es obligado que un paciente con una candidiasis mucosa resistente a fluconazol no responda al itraconazol o a los nuevos azoles. La resistencia adquirida a los azoles se ha documentado en pocos pacientes con meningitis por *C.neoformans* que han recibido tratamiento de mantenimiento. Es poco lo que se conoce sobre la frecuencia y los mecanismos de resistencia secundaria a los azoles en los hongos filamentosos.

Farmacocinética. El fluconazol tiene propiedades farmacocinéticas que parecen ser independientes tanto de la ruta de administración como de la formulación. El bajo peso molecular y la solubilidad en agua del compuesto explican su rápida absorción y su alta biodisponibilidad. La absorción oral del fluconazol no depende del pH intragástrico, y no es afectada por el ayuno, ingesta o enfermedad gastrointestinal.

El fluconazol tiene un volumen de distribución que se aproxima al del agua corporal total. A diferencia de otros compuestos azólicos, se une escasamente a las proteínas plasmáticas, circulando en su mayor parte como droga libre. El fluconazol exhibe una larga vida media, entre 27 y 37 horas en adultos y 17 horas en niños. La droga penetra bien en todos los tejidos. De particular interés es su capacidad de penetrar en forma efectiva en el líquido cefalorraquídeo y en el parénquima cerebral, lo cual lo convierte en droga de elección para el tratamiento de infecciones micóticas meníngeas y subcorticales.

A diferencia de otros derivados azólicos, el fluconazol es relativamente estable a la conversión metabólica. Aproximadamente el 90% de la dosis es eliminada por excreción renal,

recuperándose aproximadamente el 80% como droga no modificada. En pacientes con insuficiencia renal se deben realizar reducciones de dosis.

Farmacodinamia. El efecto de los azoles se caracteriza por una muerte independiente de concentración pero con una supresión prolongada del crecimiento, destacando la importancia de la concentración o de la cantidad total de droga administrada. Estudios farmacodinámicos realizados en un modelo murino de infección diseminada por *C. albicans* sugieren que la relación entre el área bajo la curva de concentración/tiempo y la concentración inhibitoria mínima (AUC_{24}/MIC) es el parámetro farmacodinámico más predictivo del efecto del fluconazol.

Espectro de acción. El fluconazol es efectivo contra las especies de *C. albicans*, criptococo y coccidioidis. Se ha demostrado una eficacia comparable de la droga con la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis sistémica en individuos no neutropénicos. También se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con candidiasis persistente hepatoesplénica y en sujetos con intolerancia a la anfotericina B. El fluconazol también se puede utilizar para la prevención y tratamiento de la candidiasis sistémica en pacientes granulocitopénicos.

Recientemente el USA National Committee for Clinical Laboratory Standards ha fijado los puntos de corte para la concentración inhibitoria mínima del fluconazol para *Candida*. En este sentido, se ha propuesto una susceptibilidad dependiente de dosis, de modo que las especies se consideran susceptibles si la CIM para el fluconazol es de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o menos, susceptible dependiente de dosis si la CIM oscila entre 16 y 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y resistente si la CIM es de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o más.

Efectos adversos. El fluconazol es bien tolerado, con escasos efectos indeseables. Se han descrito náuseas y otros síntomas gastrointestinales en el 5% de los pacientes que reciben la droga. La incidencia de elevación de las transaminasas hepáticas es del 12% en niños y mucho menos en adultos. Se han descrito efectos adversos severos que requirieron la suspensión de la droga en el 1,6% de los pacientes tratados.

Los derivados azólicos fluconazol e itraconazol presentan una alta incidencia de interacciones medicamentosas (Tabla 19). La interacción medicamentosa más importante es el aumento de la toxicidad de la fenitoína, requiriendo monitoreo de la concentración de esta última cuando se administran asociados.

Tabla 19.- Interacciones medicamentosas de los agentes azólicos.

	Itraconazol	Fluconazol
Drogas que aumentan el metabolismo de los azoles		
Fenitoina	Posible monitoraje de los niveles de ambas drogas	Similar
Isoniazida	Posible monitoraje de los niveles de ambas drogas	Sin datos
Carbamazepina	Posible monitoraje de los niveles de ambas drogas	Similar
Fenobarbital	Posible monitoraje de los niveles de ambas drogas	Similar
Rifampicina, rifabutina	Evitar combinación	Posible monitoraje de los niveles de ambas drogas
Metabolismo de drogas afectados por los azoles		
Ciclosporina	Monitorizar nivel de ciclosporina	Similar
Warfarina y similares	Monitorizar tiempo de protrombina	Similar
Digoxina	Monitorizar nivel de digoxina y reducir la dosis	Sin datos
Sulfonilureas	Monitorizar glucemia y ajustar la dosis	Similar
Terfenadina, astemizol	Evitar la combinación	Sin datos
Zidovudina	Sin datos	Toxicidad por zidovudina
Drogas que disminuyen la absorción de los azoles		
Bloqueantes H ₂	Evitar la combinación	Sin efectos
Omeprazol	Evitar la combinación	Sin datos, interacción poco probable
Antiácidos	Espaciar la administración	Sin datos, interacción poco probable
Sucralfato	Sin datos, interacción poco probable	Sin datos

Vías de administración y dosis. El fluconazol puede ser administrado por vía oral o parenteral. La dosis recomendada para candidiasis sistémica oscila entre 400 y 800 mg/día, y en casos seleccionados, hasta 1600 mg/día. El intervalo entre dosis debe aumentar de 24 a 48 horas si el clearance de creatinina es de 21 a 40 ml/min, y a 72 horas si es de 10 a 20 ml/min. Después de cada sesión de hemodiálisis se aconseja administrar una dosis de 100 a 200 mg de fluconazol.

Itraconazol

Los mecanismos de acción y de resistencia del itraconazol son similares a los del producto similar fluconazol.

Farmacocinética. El itraconazol es un bis-triazol de alto peso molecular, altamente lipofílico. Se encuentra disponible en cápsulas, como solución oral en hidroxipropil-β-ciclodextrina

y como solución parenteral en el mismo diluyente. La absorción de las cápsulas es dependiente de un pH gástrico bajo y está disminuida en presencia de alimentos, siendo impredecible en pacientes granulocitopénicos y en pacientes con hipoclorhidria. La absorción se mejora cuando las cápsulas se toman con alimentos o con una bebida cola ácida. La solución oral provee una mejor biodisponibilidad, absorbiéndose mejor con el estómago vacío.

Luego de la administración oral, el pico plasmático se produce dentro de una a cuatro horas. Con una sola administración diaria, el estado estable se logra luego de 7 a 14 días, pero puede alcanzarse más rápidamente si se duplica la dosis en los primeros días. Luego de la administración intravenosa el producto y su excipiente se disocian y alcanzan una disposición independiente. La droga alcanza su pico plasmático luego de una hora de la infusión. El itraconazol se une fuertemente a las proteínas y se distribuye extensamente a través del organismo. La distribución tisular en distintos órganos, incluyendo el cerebro, excede a la concentración plasmática en dos a diez veces.

El itraconazol es extensamente metabolizado en el hígado y es excretado en su forma metabolizada en la bilis y la orina. El metabolito mayor, hidroxiiitraconazol, posee actividad antifúngica similar al itraconazol. El dosaje del itraconazol oral no debe ser ajustado en pacientes con insuficiencia renal ni diálisis. Debido a que el solvente de la forma intravenosa se elimina por filtración glomerular, la misma está contraindicada en pacientes con un ClCr de menos de 30 ml/min.

Farmacodinámica. El itraconazol ejerce efectos fungistáticos o fungicidas en función de las especies tratadas. Los experimentos de tiempo-muerte han demostrado actividad fungistática independiente de la concentración contra especies de *Candida* y *C. neoformans*. Contra las especies de *Aspergillus*, en cambio, el itraconazol ejerce una actividad fungicida dependiente de tiempo y de concentración.

Espectro de acción. El itraconazol es un agente útil para el tratamiento de las infecciones dermatofíticas, pitiriasis versicolor, y todas las formas de candidiasis cutáneo-mucosas; sin embargo, su eficiencia clínica contra la candidiasis invasiva no ha sido evaluada. La experiencia con itraconazol como terapéutica de inducción en la meningitis criptocócica es escasa, pero la droga puede ser utilizada con éxito para la consolidación y mantenimiento de esta condición en pacientes con infección por VIH. El itraconazol es droga de segunda línea para el tratamiento de la aspergillosis invasiva; existen pocos datos sobre su uso como tratamiento de primera línea en pacientes neutropénicos. El itraconazol puede ser útil en el manejo de infecciones por ciertos hongos dermatáceos, pero no se ha documentado actividad contra zigomicosis y fusariosis. El itraconazol es el tratamiento de elección para la esporotricosis linfocutánea, e infecciones no graves por blastomices, histoplasma, coccidioides y paracoccidioides.

En un estudio reciente, Boogaerts y col. evaluaron el itraconazol intravenoso y oral contra anfotericina B como terapéutica empírica antifúngica en pacientes neutropénicos con fiebre persistente. La conclusión del estudio fue que la droga es segura y efectiva como terapia empírica en estas condiciones, presentando la ventaja sobre la anfotericina B de su menor toxicidad y la posibilidad de cambiar a tratamiento oral en algunos pacientes.

Efectos adversos. El itraconazol habitualmente es bien tolerado con efectos adversos similares al fluconazol. Eventos adversos que llevan a la suspensión de la droga se producen en

aproximadamente el 4% de los pacientes tratados por infecciones sistémicas con dosis de 400 mg/día. Las reacciones más frecuentemente observadas son transitorias e incluyen náuseas y vómitos, hipertrigliceridemia, hipokalemia, elevación de las transaminasas, rash cutáneo y prurito, cefaleas y edema de pantorrillas. Debido a su efecto depresor de la función ventricular, el itraconazol no es recomendable en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Como potente inhibidor de la citocromo P450 3A4 fúngica, el itraconazol también tiene cierta afinidad por la enzima humana, presentando importantes interacciones con otras drogas. Se debe evitar el uso concurrente con rifampicina, fenitoina, carbamacepina y fenobarbital. Los pacientes que reciben ciclosporina deben recibir una inmediata reducción de dosis (Ver Tabla 19).

Vías de administración y dosis. La dosis recomendada para el itraconazol oral es de 100 a 400 mg/día (cápsulas) y 2,5 mg/kg dos veces por día en la forma en solución. Para infecciones graves se pueden utilizar dosis más altas, hasta 600 a 800 mg/día durante 3 a 5 días seguidos por una dosis de mantenimiento de 400 a 600 mg/día, con control de los niveles séricos. La dosis aprobada de itraconazol intravenoso es de 200 mg dos veces por día durante dos días, seguida por 200 mg cuatro veces por día por un máximo de 12 días. El itraconazol no está aprobado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años.

Voriconazol

El voriconazol es un triazol sintético de segunda generación derivado del fluconazol, disponible para empleo intravenoso y oral. Inhibe la enzima lanosterol 14 α -demetilasa de la *C.albicans* y del *A.fumigatus* con una potencia 16 y 160 veces mayor, respectivamente, que el fluconazol. A diferencia del fluconazol, el voriconazol también inhibe la 24 metileno-dihidrolanosterol demetilación de ciertos hongos. Esto explica porque es efectivo contra micosis que no responden al fluconazol. En definitiva, es un azol más potente y con un espectro de acción mayor que el fluconazol.

Presenta propiedades farmacocinéticas superiores al itraconazol, debido a que es mejor absorbido por vía oral y no es afectado por el pH gástrico. Presenta una biodisponibilidad oral del 96%. Se une a proteínas en aproximadamente el 58%. Permite una dosificación cada 12 horas. Es metabolizado extensamente por la enzima P450 2C19, con una cinética no lineal. Como esta enzima exhibe polimorfismo genético, la población puede dividirse en metabolizadores rápidos y lentos. Aproximadamente el 5 al 7% de los blancos presentan una deficiencia en la expresión de esta enzima. Los metabolitos del voriconazol son eliminados por vía urinaria. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, se debe evitar la administración parenteral de la droga debido a la acumulación de sus ingredientes inactivos.

Sus efectos adversos más importantes son: disturbios visuales transitorios relacionados con la dosis, alteraciones cutáneas (rash y fotosensibilidad) y hepatotoxicidad. También se han descrito edemas periféricos, insuficiencia renal aguda y dolor abdominal. Como con otros azoles, existe la posibilidad de modificar el metabolismo de otras drogas, incluyendo la ciclosporina y la fenitoina.

El voriconazol es fungistático contra las especies de *Candida*, con una actividad 16 veces mayor que el fluconazol, y más activo que la anfotericina B contra las especies de *Candida*

sensibles y resistentes a otros azoles, en particular *C.glabrata* y *C.krusei*. También tiene una potente actividad *in vitro* contra *Criptococo neoformans*, siendo tan activa como la anfotericina B y el itraconazol contra los hongos dimórficos y filamentosos tales como especies de *Aspergillus*, *Ascomycetos*, especies *Bipolaris*, especies *Fusarium*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, dermatofitos, *H. capsulatum*, *Malassezia*, *Scedosporium apiospermum*, *S. schenckii* y *Absidia corymbifera*. Presenta escasa actividad sobre las especies *Zygomycetos*.

Herbrecht y col. completaron un estudio comparando el empleo de anfotericina B con voriconazol para el tratamiento inicial de la aspergillosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos. La dosis empleada de voriconazol fue de 12 mg/kg el día 1, luego 8 mg/kg/día por al menos siete días, seguido por 200 mg por vía oral dos veces por día. En los pacientes tratados con voriconazol se obtuvo una sobrevida a 12 semanas del 70,8% en relación con el grupo tratado con anfotericina B de 57,9%. Los pacientes tratados con voriconazol, además, tuvieron menos efectos adversos, siendo frecuente sin embargo la presencia de disturbios visuales (44,8% de los pacientes). Voriconazol fue comparable con la anfotericina liposomal en el éxito terapéutico en terapia antifúngica empírica en pacientes neutropénicos, pero clínicamente superior en reducir la progresión comprobada de infecciones fúngicas, la toxicidad relacionada con la infusión y la nefrotoxicidad (Walsh T. y col. ICCAC 2000).

EQUINOCANDINAS

Estructura química. Las equinocandinas son lipopéptidos semisintéticos, compuestos de un hexapéptido cíclico unido a una cadena lateral lipídica de configuración variable. Las equinocandinas son sintetizadas a partir de un producto de fermentación del *Glarea lozoyensis*. El producto disponible es el acetato de caspofungina (Cancidas®), encontrándose en desarrollo la anidulafungina y la micafungina. Debido a su mecanismo de acción distinto, las equinocandinas tienen el potencial de ser utilizadas en regímenes de combinación con los agentes antifúngicos disponibles.

Mecanismo de acción. La caspofungina inhibe la síntesis del $\beta(1,3)$ -D-glucan, un componente esencial de la pared celular de las especies susceptibles de *Aspergillus* y *Candida*. El $\beta(1,3)$ -D-glucan no se encuentra presente en las células de los mamíferos. La caspofungina tiene actividad contra las especies de *Candida* y en las regiones de crecimiento activo de las hifas del *Aspergillus fumigatus*.

Mecanismo de resistencia. En un estudio en ratas infectadas con *C. albicans* y tratadas con dosis orales de caspofungina se ha sugerido un riesgo potencial de desarrollo de resistencia, pero se desconoce el mecanismo de la misma. En estudios sobre *S. cerevisiae* se ha comprobado que el hongo desarrolla resistencia a los lipopéptidos a través de mutaciones que alteran la proteína codificada por el gen *FKS1*, que es el blanco principal del antimicótico y que se presume que es el componente catalítico de la glucan-sintetasa de la pared del hongo.

Farmacocinética. La caspofungina se administra por vía intravenosa. La concentración plasmática de la droga declina de una manera polifásica siguiendo a la infusión IV de una hora. Una corta fase α se produce inmediatamente a la infusión, seguida por una fase β (vida media de 9 a 11

horas). La caspofungina es lentamente metabolizada por hidrólisis y N-acetilación, exhibiendo también una degradación química espontánea de uno de sus componentes. Un metabolismo adicional involucra la hidrólisis en sus aminoácidos constitutivos. Luego de una infusión intravenosa única de la droga, la misma se excreta en forma íntegra y como metabolitos en un 35% de la dosis en las heces y en un 41% en la orina.

En un estudio clínico de una dosis única de 70 mg, la farmacocinética de la caspofungina fue igual en voluntarios con insuficiencia renal moderada y en sujetos control. La insuficiencia renal moderada y severa, incluso la dependiente de diálisis, modifica moderadamente los niveles de caspofungina, no requiriéndose ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La droga no es dializable, por lo que no se requieren dosis suplementarias luego de la hemodiálisis. Se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (score de Child-Pugh de 7 a 9). No existe experiencia con la droga en pacientes con score de Child-Pugh mayor de 9.

Farmacodinamia. La caspofungina tiene una farmacodinamia comparable a la de la anfotericina. En efecto, la droga exhibe una curva de muerte dependiente de concentración y presenta un efecto postantibiótico prolongado, siendo optimizada su eficacia con dosis elevadas administradas en una sola dosis diaria. La relación C_{max}/CIM describe la actividad farmacodinámica de estas drogas.

Espectro de acción. La CIM de la caspofungina contra *C.albicans*, *C.glabrata* y *C.tropicalis* es de 1 mg/L o menos. La CIM es más elevada para *C.parapsilosis*, *C.krusei* y *Candida lusitanae*. En los estudios realizados, la dosis de 70 mg/día administrada por 14 a 21 días logra una concentración sérica de 1 mg/L o mayor en el primer día y 2 mg/L o más en el día 14. Es importante tener en cuenta que las equinocandinas no tienen actividad significativa contra *Cryptococcus neoformans* ni contra hongos filamentosos distintos de *Aspergillus*.

La caspofungina está indicada para el tratamiento de:

- Candidemia e infecciones por *Candida* tales como abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural. La droga no está estudiada en endocarditis, osteomielitis y meningitis por *Candida*.
- Candidiasis esofágica.
- Aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapéuticas, tales como anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B, o itraconazol. La caspofungina no ha sido estudiada como terapéutica inicial de la aspergilosis invasiva.
- Existen pocos datos disponibles respecto a la asociación de las equinocandinas con la anfotericina B, pero en estudios *in vitro* y en modelos animales de aspergilosis se ha demostrado un efecto aditivo y posiblemente sinérgico.

Efectos adversos. Las equinocandinas son generalmente bien toleradas, y menos del 5% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos han debido discontinuar la terapéutica debido a efectos adversos. Los efectos más frecuentemente reportados incluyen aumento de las transaminasas

hepáticas, síntomas gastrointestinales y cefaleas. Se han informado síntomas relacionados con la posible liberación de histamina, incluyendo rash, edema facial, prurito y broncoespasmo. Se han reportado casos aislados de anafilaxia. La incidencia de otros efectos adversos es menor que con anfotericina B (28,9% vs 48,8%). La caspofungina no ha demostrado tener efectos mutagénicos ni genotóxicos, y la fertilidad y la performance reproductora no fue afectada por la droga en ensayos en ratas.

La interacción farmacológica más significativa es con la ciclosporina, habiéndose comprobado aumento de las transaminasas en caso de empleo combinado, no recomendándose tal combinación excepto en casos de excepción.

Dosis y vías de administración. La caspofungina debe administrarse por vía intravenosa en solución que no contenga dextrosa, ya que la droga no es estable en diluyentes que contengan esta sustancia. La dosis recomendada es de 70 mg como dosis de carga el primer día, seguida por 50 mg diarios a partir de allí. En pacientes con insuficiencia hepática grave (escore de Child-Pugh 7 a 9) es recomendable administrar una dosis diaria de 35 mg. Los pacientes en tratamiento con rifampicina deben recibir una dosis diaria mayor de caspofungina (70 mg/día). La droga debe ser administrada por infusión intravenosa lenta en aproximadamente una hora. La duración del tratamiento debe establecerse en función del estado clínico y la respuesta microbiológica del paciente. En general, la terapéutica antifúngica debe continuarse por al menos 14 días luego del último cultivo positivo. Los pacientes con neutropenia persistente habitualmente requieren un curso prolongado de tratamiento, dependiente de la resolución de la neutropenia.

DROGAS ANTIVIRALES

ACICLOVIR

Estructura química. El aciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, la 9-(2-hidroxi-etanoximetil)-guanina.

Mecanismo de acción. Para que el aciclovir actúe como un inhibidor de la síntesis del ADN viral debe ser fosforilado a monofosfato por una enzima viral, la timidina-quinasa. La captación y la activación por las células infectadas que expresan una timidina-quinasa es la explicación más importante del efecto antiviral selectivo del aciclovir, cuando se compara con sus efectos sobre células no infectadas. El monofosfato de aciclovir es convertido ulteriormente por una guanilato-quinasa celular a compuesto trifosfato.

Los virus grandes ADN presentan ADN-polimerasas que constituyen los blancos específicos de la actividad antiviral y que difieren substancialmente de las ADN polimerasas celulares. El trifosfato de aciclovir inhibe in vitro a todas las ADN polimerasas de los virus herpes humanos.

La inhibición de la ADN polimerasa viral determina que la síntesis del ADN se interrumpa, ya que carece de un grupo 3'H terminal sobre el cual se produce la elongación del mismo. La incorporación del monofosfato de aciclovir en el ADN viral es irreversible.

Mecanismo de resistencia. Se puede desarrollar resistencia al aciclovir a través de mutaciones en dos genes del virus del herpes simple, que codifican la timidina quinasa y la ADN polimerasa. En todos los casos clínicos de resistencia al aciclovir, el mecanismo ha sido la selección de mutantes con timidina quinasa alterada.

Si bien no se han encontrado en clínica mutantes resistentes al aciclovir del virus varicella-zoster, se pueden aislar in vitro de una manera análoga al virus del herpes simple.

Farmacocinética. El aciclovir puede ser administrado por vía tópica, oral o intravenosa. La dosis a administrar debe lograr un nivel extracelular que sea mayor que la ID₅₀ (concentración inhibitoria media 50 %) para el virus a tratar.

La biodisponibilidad del aciclovir oral varía de 10 a 30% y disminuye a medida que se aumenta la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 0,4 a 0,8 µg/ml en promedio después de consumir dosis de 200 mg; y de 1,6 µg/ml después de una dosis de 800 mg. Luego de la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas máxima y mínima son de 9,8 µg/ml y 0,7 µg/ml en promedio, después de aplicar 5 mg/kg cada 8 horas, y 20,7 µg/ml y 2,3 µg/ml luego de administrar 10 mg/kg cada 8 horas, respectivamente.

El aciclovir se distribuye ampliamente en los líquidos corporales, incluyendo el de vesículas, humor acuoso y cefalorraquídeo. El aciclovir se concentra en leche materna, líquido amniótico y placenta, y los valores plasmáticos en los neonatos son similares a los de la madre.

La excreción renal del aciclovir se produce por filtración glomerular y secreción tubular, y el clearance plasmático es de aproximadamente tres veces el clearance de creatinina. En ausencia de función renal, el aciclovir es eliminado muy lentamente por vías no renales. En pacientes anúricos en hemodiálisis crónica, la T_{1/2} del aciclovir es de alrededor de 20 horas. Alrededor del 50% de la droga es eliminada del organismo en cada diálisis.

Espectro de acción. El espectro antiviral del aciclovir está limitado al grupo herpes virus y excluye al de la vacuna, adenovirus y un gran rango de virus ARN. In vitro, el trifosfato de aciclovir inhibe todas las ADN polimerasas del grupo herpes. Los efectos del aciclovir in vitro sobre células infectadas por los virus herpes simple, varicella-zoster, citomegalovirus y Epstein-Barr se correlacionan con su eficacia clínica. La concentración del aciclovir para la inhibición en un 50% (ID₅₀) del herpes simple tipo 1 es 0,1 µM, y para el herpes virus tipo 2 es de 1,6 µM. Las cepas de varicela zoster tienen una ID₅₀ de 3,5 µM, y los genomas del virus Epstein-Barr pueden ser inhibidos con una concentración de 1,5 µM. El citomegalovirus no presenta timidina-quinasa, y por lo tanto es inhibido con una ID₅₀ de 47,1 µM, similar a la de la célula huésped.

Recientemente se ha aceptado el empleo del aciclovir en altas dosis para el tratamiento de la leucoplasia vellosa, una infección viral que presenta lesiones de la lengua.

Efectos adversos. El aciclovir es una droga poco tóxica y con buena tolerancia. Se han descrito irritación local y flebitis en los sitios de administración intravenosa, especialmente después de dosis elevadas.

El efecto adverso más significativo del aciclovir es sobre la función renal. Se han constatado elevaciones reversibles del nivel de creatinina sérica, especialmente con dosis mayores de 5 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa. La deshidratación, la preexistencia de insuficiencia renal y la infusión de dosis elevadas pueden predisponer a la cristalización del aciclovir en los túbulos renales o en los colectores, produciendo una nefropatía por cristales reversible.

Se han descrito casos aislados de toxicidad sobre el sistema nervioso central, caracterizados por la presencia de delirio, temblor, mioclonias, signos extrapiramidales, coma y alteraciones psiquiátricas, en particular asociados con administración de dosis elevadas o por tiempo prolongado de la droga.

El aciclovir puede ser utilizado durante el embarazo, no habiéndose demostrado ningún efecto teratogénico de la droga.

Vías de administración y dosis. En la Tabla 20 se muestran las indicaciones aceptadas y las dosis recomendadas de aciclovir en la práctica clínica.

Tabla 20.- Indicaciones y dosis del aciclovir.

Indicaciones	Dosis
Vía tópica	
Episodio inicial de herpes simple genital	Crema 5% 6 veces por día durante 10 días
Episodios recurrentes de herpes simple genital	Crema 5% 6 veces por día durante 5 días
Vía oral	
Episodio inicial de herpes genital	200 mg 5 veces por día durante 10 días
Episodios recurrentes de herpes genital	200 mg 5 veces por día durante 5 días
Supresión de herpes genital recurrente	200 mg 2 veces por día durante 6 meses
Disminución de recurrencias de herpes mucocutáneo en el trasplante de médula ósea	200 mg 2 veces por día durante 5 semanas
Prevención de recurrencias de herpes simple en receptores de trasplante renal sero positivos	200 mg 2 veces por día durante 6 semanas
Herpes zoster	800 mg 5 veces por día durante 7 días
Vía intravenosa	
Episodio inicial grave de herpes genital	5 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Herpes simple mucocutáneo en inmunosuprimidos	5 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Queratitis necrotizante aguda por HSV	5 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Encefalitis por herpes simple	10-15 mg/kg cada 8 horas durante 15-21 días
Varicela zoster en inmunosuprimidos	10 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Herpes neonatal diseminado	10-15 mg/kg cada 8 horas durante 14 días

VALACICLOVIR

El valaciclovir es el éster L-valil del aciclovir, y se encuentra disponible sólo para empleo oral. Luego de la ingesta, la droga es rápidamente convertida en aciclovir por la enzima valaciclovir hidrolasa en el aparato digestivo y en el hígado. Su biodisponibilidad oral es tres a cinco veces la del aciclovir. La dosis en sujetos con función renal normal es de 8 g/día divididos en cuatro dosis. La droga se elimina por vía renal, por lo que se deben realizar ajustes de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. El efecto colateral más destacado es la presencia de alucinaciones. El valaciclovir se ha demostrado efectivo para el tratamiento de las infecciones causadas por virus herpes simple y varicela-zoster, y en la profilaxis contra la enfermedad por citomegalovirus.

GANCICLOVIR

Estructura química. El ganciclovir es un análogo del nucleósido acíclico guanina, activo contra la mayoría de los herpes virus humanos, y particularmente activo contra el citomegalovirus (CMV). Por su estructura es similar al aciclovir, y difiere solamente por la adición de un grupo hidroximetilo terminal, en la posición 3' de la cadena acíclica.

Mecanismo de acción. El ganciclovir es un potente inhibidor de la ADN polimerasa viral. La droga debe ser convertida intracelularmente a trifosfato. En las células infectadas con virus del herpes simple y varicela zoster, la droga es fosforilada al derivado monofosfato por la timidina quinasa viral, y éste es ulteriormente fosforilado a trifosfato por quinazas celulares.

El ganciclovir es convertido a monofosfato mucho más rápidamente en las células infectadas con CMV que en las células no infectadas. Sin embargo, el CMV no sintetiza una timidina quinasa, y el mecanismo de esta conversión es desconocido.

El trifosfato de ganciclovir inhibe a las polimerasas ADN, incluyendo aquéllas del herpes simplex y del CMV, mediante la inhibición competitiva de la incorporación de la deoxiguanosina trifosfato en la cadena en elongación del ADN viral. Al incorporarse a la cadena creciente, el ganciclovir detiene la replicación viral. La actividad antiviral de la droga parece ser específica, ya que no inhibe el crecimiento y el metabolismo de las células de los mamíferos. Este agente es virustático más que virucida. Cuando la droga es removida del medio de cultivo, la síntesis viral de ADN y la replicación viral reaparecen.

Mecanismo de resistencia. El CMV puede adquirir resistencia al ganciclovir por uno de dos mecanismos: disminución de la fosforilación intracelular del fármaco a causa de mutaciones puntuales o deleciones en la fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97, y también por mutaciones en la ADN polimerasa viral que culmina en resistencia parcial. Las cepas de CMV resistentes tienen un incremento de 4 a 20 veces en las concentraciones inhibitorias.

Farmacocinética. Luego de la administración oral de 1.000 mg de ganciclovir tres veces por día, las concentraciones máximas y mínimas en suero son de 1,2 y 0,2 µg/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral del ganciclovir es de sólo el 6 al 9%. Estas concentraciones séricas, sin embargo, son proximas a la ED₅₀ de la mayoría de los aislamientos de CMV (0,2 a 1,6 µg/ml).

En adultos con función renal normal que reciben un curso de inducción de 2,5 mg/kg IV cada 8 horas, los picos y valles oscilan entre 4,5 a 6 µg/ml y 0,3 µg/ml, respectivamente. En el hombre, más del 90% del ganciclovir es excretado sin cambios por el riñón, sin que se produzca metabolización de la droga. La excreción se realiza por filtración glomerular y secreción tubular. En consecuencia, la vida media plasmática aumenta en forma casi lineal a medida que disminuye el clearance de creatinina, pudiendo llegar hasta 28 a 40 horas en personas con insuficiencia renal grave.

Espectro de acción. Los virus humanos sensibles al ganciclovir incluyen el citomegalovirus, los virus herpes simple 1 y 2, el virus de Epstein-Barr y el virus varicela zoster. Los estudios clínicos, sin embargo, se han limitado a la evaluación de la eficacia en pacientes con infección por CMV.

La dosis inhibitoria media de ganciclovir para el CMV humano evaluada in vitro en varias líneas celulares varía entre 0,2 y 1,5 µg/ml.

Efectos adversos. La neutropenia es el efecto adverso más frecuente asociado con el empleo de ganciclovir. Entre el 25 y el 68% de los pacientes que lo reciben muestran una reducción del 50% en el nivel absoluto de recuento de neutrófilos. La droga no debe ser administrada si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye por debajo de 500 células por mm³. La neutropenia es reversible con la suspensión de la droga. En presencia de neutropenia severa se puede utilizar el Factor estimulante de colonias de granulocitos. En el 19% de los pacientes se han descrito trombocitopenias con valores de plaquetas por debajo de 50.000/mm³.

En 5 a 15% de los individuos se producen efectos adversos sobre el sistema nervioso central, cuya gravedad varía entre cefaleas y cambios conductuales hasta convulsiones y coma. En promedio, el 33% de los enfermos necesita discontinuar o interrumpir prematuramente el tratamiento por la toxicidad medular y sobre el sistema nervioso central. La azoospermia es constante en animales de experimentación, y se supone que algo similar puede ocurrir en el hombre.

Vías de administración y dosis. La terapéutica con ganciclovir en el caso de infecciones por CMV se realiza habitualmente en dos fases: una inicial de inducción en dosis de 2,5 mg/kg/IV cada ocho horas o 5 mg/kg/IV cada 12 horas por un periodo de 10 a 14 días. Cada infusión se debe realizar en un periodo de una hora. En pacientes con clearance de creatinina menor de 50 ml/min, se debe realizar ajuste de dosis de ganciclovir (Tabla 21). No es recomendable su empleo en pacientes con clearance menor de 10 ml/min.

Tabla 21. Ajuste de dosis de ganciclovir en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina ml/min/1.73 m ²)	Creatinina sérica (mg/dl)	Dosis mg/kg	Intervalo dosis horas
50	< 1,4	5,0	12
25-50	1,4-2,5	2,5	12
10-25	2,6-4,5	2,5	24
0-10	>4,5	1,25	24

Como se han observado recaídas clínicas y virológicas después de la inducción, se debe realizar una terapéutica de mantenimiento de largo plazo a continuación de la fase precedente. Se realiza administrando una dosis diaria intravenosa única de 5 a 10 mg/kg durante cinco a siete días por semana.

El ganciclovir oral parece tener ventajas prácticas para la terapéutica de mantenimiento a fin de controlar la progresión de ciertas lesiones, especialmente en pacientes con retinitis por CMV en SIDA. También se ha recomendado para el tratamiento profiláctico en pacientes con transplante de órganos sólidos. Basado en su $T_{1/2}$ (2,1 a 3,3 hs), su biodisponibilidad y su actividad in vitro contra CMV, se ha postulado que las dosis orales múltiples de 20 mg/kg, si son toleradas, pueden producir concentraciones plasmáticas de la droga suficientemente elevadas como para inhibir la replicación viral.

PENCICLOVIR

El penciclovir es estructuralmente similar al ganciclovir, difiriendo solamente por la sustitución de un puente metileno por el éter oxígeno en la ribosa acíclica de la molécula. Su metabolismo y mecanismo de acción son similares a los del aciclovir, excepto en que no es un terminador obligado de la cadena ADN. El efecto inhibitorio in vitro del penciclovir sobre los virus herpes simple tipo 1 y 2 y varicela zoster es similar al del aciclovir.

La biodisponibilidad oral del penciclovir es mala. Al presente, sólo se ha aprobado para el uso tópico para el tratamiento del herpes labial, y por vía oral para el tratamiento del herpes zoster localizado en adultos inmunocompetentes.

FAMCICLOVIR

El famciclovir es un análogo diacetil-6-deoxi del penciclovir. Es bien absorbido luego de la administración oral y es rápidamente metabolizado a penciclovir por deacetilación en el aparato digestivo, sangre e hígado, luego de lo cual es oxidado por el hígado. La vida media intracelular de la droga activa penciclovir trifosfato es muy larga, sugiriendo la posibilidad del empleo en una sola dosis diaria. El famciclovir es efectivo en las infecciones por herpes genital y herpes zoster.

FOSCARNET

Estructura química. El foscarnet es la sal trisódica del ácido fosfonofórmico. El foscarnet inhibe la ADN polimerasa de cinco de los siete grupos conocidos de herpesvirus humanos, a saber: virus herpes simplex 1 y 2, varicella zoster, Epstein-Barr y citomegalovirus.

Mecanismo de acción. El foscarnet ejerce su efecto virustático contra el CMV inhibiendo en forma selectiva la ADN polimerasa inducida por el virus en las células infectadas, previniendo de tal forma la elongación de la cadena de ADN viral. La droga se une directamente a un sitio receptor en la enzima. El clivaje del pirofosfato desde los trifosfatos de los desoxinucleósidos es bloqueado, y la formación de una polimerasa inactiva previene la acción sobre la cadena de ADN viral. A diferencia de los compuestos aciclovir y ganciclovir, la actividad del foscarnet no depende de la conversión a un compuesto activo trifosfato por la timidina quinasa viral. El foscarnet también es un inhibidor reversible no competitivo de la transcriptasa reversa del HIV.

La replicación viral es inhibida en presencia de foscarnet, pero el efecto es reversible. Una vez que las células infectadas por el virus no están expuestas a la droga, se reanuda la actividad de la polimerasa de ADN y por tanto la replicación viral.

Mecanismo de resistencia. Los virus herpéticos resistentes al foscarnet muestran mutaciones puntuales en su ADN polimerasa, y ello se acompaña de incrementos de tres a cinco veces en la concentración de droga necesaria para lograr una inhibición similar in vitro.

Farmacocinética. El foscarnet tiene una muy limitada absorción por vía oral, por lo que no se debe emplear por esta ruta. Luego de la infusión intravenosa continua durante tres a 21 días de una dosis de 0,15 mg/kg/min, se obtienen concentraciones plasmáticas variables entre 75 y 500 μ mol/litro. En todos los pacientes, la concentración plasmática aumenta rápidamente dentro de las primeras 24 horas de infusión, y luego alcanza una meseta, alcanzándose el valor más alto en el día 3 de la infusión.

El foscarnet no se metaboliza luego de la administración intravenosa, siendo eliminado principalmente por vía renal. Una media del 83% de la dosis acumulativa se detecta sin cambios en la orina dentro de las 36 horas de la discontinuación de la infusión. El clearance extrarenal del foscarnet, que alcanza al 14 al 18%, se realiza fundamentalmente por captación por el hueso.

Espectro de acción. El foscarnet tiene efecto probado contra citomegalovirus, herpes simple resistente al aciclovir, y varicela zoster resistente al aciclovir. También tiene efectos posibles sobre los herpesvirus humanos 8 y sobre el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. En EE.UU se ha aprobado el uso del foscarnet intravenoso para tratar la retinitis por CMV e infecciones por virus herpes simple resistentes al aciclovir.

Efectos adversos. El deterioro de la función renal, habitualmente reversible, es el efecto adverso más frecuente durante la infusión continua de foscarnet. El mismo se evidencia clínicamente por un aumento de la creatinina sérica de dos a tres veces en el 20 al 60% de los pacientes con SIDA que reciben entre 130 y 230 mg/kg/día de la droga. El deterioro de la función renal puede ser minimizado si se ajusta la dosis de acuerdo al nivel de creatinina sérica; se mantiene una adecuada hidratación; se utilizan infusiones intermitentes, cada 8 a 12 horas, en lugar de continuas; y si es posible, se evita el empleo de otras drogas potencialmente nefrotóxicas.

La anemia es el efecto hematológico más grave del foscarnet. Entre el 20 y el 50% de los pacientes con SIDA presentan una disminución del valor de hemoglobina con el empleo de la droga. La trombocitopenia ocurre en el 6 al 10% de los pacientes.

La concentración de calcio sérico disminuye en alrededor del 20 al 60% de los pacientes durante la terapéutica con foscarnet. Esta disminución es solo marginal. La hiperfosfatemia ocurre en prácticamente todos los pacientes con SIDA luego de dos semanas de terapia de inducción con foscarnet. La hipocalcemia y la hiperfosfatemia parecen ser transitorias, restaurándose los niveles fisiológicos normales durante el tratamiento de mantenimiento.

Se han descrito otros efectos aisladamente: náuseas y vómitos, úlceras pélicas y convulsiones.

Vías de administración y dosis. El foscarnet debe administrarse solamente por vía intravenosa, ya sea en una vena central o luego de diluir en una vena periférica. Cuando se utiliza una vena periférica, la dilución no debe superar los 12 mg/ml, mientras que en la administración por una vía central se puede utilizar la solución standard de 24 mg/ml.

En el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con retinitis por CMV, se debe administrar un bolo de foscarnet de 20 a 30 mg/kg en 30 minutos, seguido por una infusión intravenosa continua inicial de 180 a 200 mg/kg/día y luego realizar ajustes en relación con la creatinina sérica. Algunos autores prefieren una infusión intermitente, por ejemplo 60 mg/kg cada 8 horas o 100 mg/kg cada 12 horas, a un ritmo constante durante una hora, en lugar de la infusión continua. La fase de inducción se mantiene durante una a tres semanas, y luego se realiza terapia de mantenimiento, con una dosis de 90 a 120 mg/kg/día (individualizada en relación con la función renal) por infusión intravenosa a un ritmo constante en dos horas.

BIBLIOGRAFIA

- Alrakiah F., Sacks S.: New antiherpes virus agents. *Drugs* 52:17-1996
- Alvarez-Lerma F., Palomar M., Grau S.: Management of antimicrobial use in the Intensive Care Unit. *Drugs* 61:763-2001
- Ambrose P., Bhvanani S., Owen R.: Clinical pharmacodynamics of quinolones. *Infect Dis Clin N Am* 17:529-2003
- American Medical Association Department of Drugs, Division of Drugs and Technology: Drug Evaluation. 6^a Edit. W.B.Saunders, Philadelphia, 1986
- Andes D.: Clinical pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin N Am* 17:635-2003
- Babinchak T., Ellis-Grosse E., Dartois N.: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra abdominal infections : analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infec Dis* 41:(Suppl.5) S354-2005
- Bailey T., Little J., Littenberg B.: A metaanalysis of extended interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 24: 786-1997
- Balfour H., Bryson H., Brogden R.: Imipenem/Cilastatin. *Drugs* 51:99-1996
- Balfour H.: Antiviral drugs. *N Engl J Med* 340:1255-1999
- Balkis M., Leidich S., Mukherjee P.: Mechanisms of fungal resistance. *Drugs* 62:1025-2002
- Boogaerts M., Winston D., Bow E.: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 135:412-2001
- Bouza E., Muñoz P.: Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 7:(Suppl 4):75-2001

- Bradford P., Weaver Sands D., Petersen P.: In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin structure infections and complicated intra abdominal infections. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S315-2005
- Burgess D.: Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Infect Dis* 40:(Suppl 2):S99-2005
- Bryskier A.: Novelties in the field of anti-infectives in 1997. *Clin Infect Dis* 27:865-1998
- Cantu T., Yamanaka N., Lietman P.: Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 18:533-1994
- Canuto M., Rodero F.: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* 2:550-2002
- Casellas J., Cha Torea J.: Guía de terapéutica antimicrobiana en terapia intensiva. 2ª Edit. John Wyeth Labor. Buenos Aires, 1998
- Casellas J., Lovesio C., Notario R.: Colistina. Volver a vivir en el siglo XXI. Regal, Suppl. Septiembre 2004
- Cercenado E., Garcia Garrote F., Bouza E.: In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemoth* 47:77-2001
- Chandrasekar P., Alangaden G.: Newer beta lactam antibiotics. *Current Opin Infect Dis* 9:391-1996
- Chatellier D., Jourdain M., Mangalaboyi J.: Cefepime-induced neurotoxicity. *Intensive Care Med* 28:214-2002
- Chow A., Azar R.: Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 20:S23-1994
- Craig W.: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 17:479-2003
- Chrisp P., Clissold S.: Fosfarnet. *Drugs* 41:104-1991
- Craig W.: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 17:479-2003
- Crumpacker C.: Ganciclovir. *N Engl J Med* 335:721-1996
- Cunha B.: Cefepime. *Med Clin North Amer* 79:721-1995
- Cunha B.: Vancomycin. *Med Clin North Amer* 79:817-1995
- Cunha B.: Quinolones: Clinical use and formulary considerations. *Advances in Therapy* 15:277-1998
- Dean J., Wolf J., Ranzini A.: Use of amphotericin B during pregnancy. *Clin Infect Dis* 18:364-1994
- De Beule K., Van Gestel J.: Pharmacology of intraconazole. *Drugs* 6:(Suppl 1):S27-2001
- Deray G.: Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antim Chemoth* 49:(Suppl 1):S37-2002
- De Roux A., Lode H.: Recent developments in antibiotic treatment. *Infect Dis Clin N Am* 17:739-2003
- Dew R., Susla G.: Once daily aminoglycoside treatment. *Infect Dis Clin Pract* 5:12-1996
- Diekema D., Jones R.: Oxazolidinones: a review. *Drugs* 59:7-2000
- Drusano G.: Infection in the intensive care unit: β lactamase mediated resistance among enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis* 27(Suppl-1):S111-1998
- Ellis Grosse E., Babinchak T., Dartois N.: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S341-2005
- Espinel-Ingroff A.: Clinical relevance of antifungal resistance. *Infect Dis Clin North Amer* 11:929-1997
- Falagas M., Gorbach S.: Clindamycin and metronidazole. *Med Clin North Amer* 79: 845-1995
- Falagas M., Kasiakou S.: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 40:1333-2005
- Finberg R., Moellering R., Tally F.: The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin Infect Dis* 39:1314-2004

- Finch R., Eliopoulos G.: Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 55, Suppl. S2, ii5-2005
- Finlay J., Miller L., Poupard J.: A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 52:18-2003
- Freeman C., Nicolau D., Belliveau P.: Once daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 39:677-1997
- Ford C., Hamel J., Stapert D.: Oxazolidinones: a new class of antimicrobials. *Infect Med* 16:435-1999
- Gallis H., Drew R., Pickard W.: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 12:308-1990
- Gerber A.: Postantibiotic effect: an update and an outlook on clinical relevance. *Current Opin Infect Dis* 6:751-1993
- Giamarellou H., Antoniadou A.: Antipseudomonal antibiotics. *Med Clin N Amer* 85:19-2001
- Gilbert D., Bennett W.: Use of antimicrobial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am* 3:517-1989
- Goldberg J., Owens R.: Optimizing antimicrobial dosing in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 8:435-2002
- Gonzalez L., Spencer J.: Aminoglycosides: a practical review. *Amer Family Physician* 58:1811-1998
- Groll A., Gea-Banacloche J., Glasmacher A.: Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin N Amer* 17:159-2003
- Gruneberg R., Wilson A.: Anti-infective treatment in intensive care: the role of glycopeptides. *Intensive Care Med* 20:S17-1994
- Hanberger H.: Pharmacodynamic effects of antibiotics. *Scand J Infect Dis Suppl* 81:1992
- Hancock R.: Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 5:209-2005
- Harbarth S., Pestotnik S., Lloyd J.: The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Amer J Med* 111:528-2001
- Hendershot E.: Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Amer* 9: 715-1995
- Herbrecht R., Denning D., Patterson T., for the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408-2002
- Hermesen E., Sullivan C., Rotschafer J.: Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin N Am* 17:545-2003
- Ho K., Lipman J., Dobb G.: The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Critical Care* 9:R710-R717 (DOI 10.1186/cc3883): 2005
- Hooper D., Wolfson J.: Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 324:384-1991
- Hooper D.: Fluoroquinolone resistance among Gram positive cocci. *Lancet Infect Dis* 2:530-2002
- Janknegt R., Els W., Marie S.: Lipid formulations of amphotericin B. *Current Opin Infect Dis* 9:403-1996
- Kasiakou S., Michalopoulos A., Soteriades E.: Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug resistant Gram negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3136-2005
- Kauffman C.: Amphotericin B. *Semin Respir and Crit Care Med* 18:281-1997
- Kaye D.: Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifampin, and aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 18:669-2004
- Klein N., Cunha B.: Third generation cephalosporins. *Med Clin North Amer* 79:705-1995
- Kumar A.: On the rational use of antibiotics in the ICU: Beyond bugs'n drugs. Second Refresher Course, SCCM, San Francisco, 1999
- Lacy M., Nicolau D., Nightingale C.: The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 27:23-1998



- Launay Vacher V., Izzedine H., Mercadal L.: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Critical Care* 6:313-2002
- Lee N., Yuen Y., Kumana C.: Clinical role of β lactam/ β lactamase inhibitor combinations. *Drugs* 63:1511-2003
- Levison M.: Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin N Am* 18:451-2004
- Lipsky B., Baker C.: Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 28:352-1999
- Liu P., Derendorf H.: Antimicrobial tissue concentrations. *Infect Dis Clin N Am* 17:599-2003
- Livornese L., Slavin D., Gilbert B.: Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am* 18:551-2004
- Lode H., Borner K., Koeppe P.: Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 27:33-1998
- Loeffler J., Stevens D.: Antifungal drug resistance. *Clin Infect Dis* 36 (Suppl 1):S31-2003
- Lortholary O., Tod M., Cohen Y.: Aminoglycosides. *Med Clin North Amer* 79:761-1995
- Lowance D., Neumayer H., Legendre C.: Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 340:1462-1999
- Lundstrom T., Sobel J.: Vancomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and rifampin. *Infect Dis Clin North Amer* 9:747-1995
- Lundstrom T., Sobel J.: Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and daptomycin. *Infect Dis Clin N Am* 18:651-2004
- Lyman C., Walsh T.: Systemically administered antifungal agents. *Drugs* 44:9-1992
- Maertens J., Raad I., Sable C.: Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin, amphotericin B lipid formulations or azoles. ICCAC (abstract J-1103). Toronto, 2000
- Marchese A., Schito G.: The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect* 7:(Suppl 4):66-2001
- Marra F., Partovi N., Jewesson P.: Aminoglycoside administration as a single daily dose. *Drugs* 52:344-1996
- Martin S., Kaye K.: Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. *Infect Dis Clin N Am* 18:603-2004
- Mehrotra R., de Gaudio R., Palazzo M.: Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 30:2145-2004
- Merck & Co., Inc.: Cancidas. Informe para administración. 2001
- Moellering R.: Oxazolidinones: a new class of antibiotics. 8th International Congress on Infectious Diseases. Boston, Massachusetts, May 17, 1998
- Moelerring R., Linden P., Reinhardt J.: The efficacy and safety of quinupristin-dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimic Chemotherapy* 44:251-1999
- Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347:2020-2002
- Nicolau D., Quintiliani R., Nightingale C.: Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Med Clin North Amer* 79:477-1995
- Niederman M.: Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 31:608-2003
- Noskin G.: Tigecycline: a new glycylicycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S303-2005
- O'Donnell J., Gelone S.: The newer fluoroquinolones. *Infect Dis Clin N Am* 18:691-2004
- Ostrosky Zeichner L., Marr K., Rex J.: Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 37:415-2003
- Pankey G., Sabath L.: Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 38:864-2004





- Paul S., Dummer S.: Ganciclovir. *Am J Med Sci* 304:272-1992
- Pinder M., Bellomo R., Lipman J.: Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 30:134-2002
- Ragnar Norrby S.: Carbapenems. *Med Clin North Amer* 79: 745-1995
- Ragnar Norrby S.: New fluoroquinolones: towards expanded indications? *Current Opinion Infect Dis* 10:440-1997
- Ragnar Norrby S., Faulkner K., Newell P.: Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infect Dis in Clin Pract* 6:291-1997
- Rains C., Bryson H., Peters D.: Ceftazidime. *Drugs* 49:577-1995
- Sanders C.: Cefepime: the next generation. *Clin Infect Dis* 17:369-1993
- Saravolatz L., Leggett J.: Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 37:1210-2003
- Scheld W.: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 9:1-2003
- Schentag J., Strenkoski L., Nix D.: Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination. *Clin Infect Dis* 27:40-1998
- Segreti J., Trenholme G.: β lactamase inhibitors and new cephalosporins. *Current Opinion Infect Dis* 6:731-1993
- Sensakovic J., Smith L.: Beta lactamase inhibitor combinations. *Med Clin North Amer* 79:695-1995
- Shea K., Cunha B.: Teicoplanin. *Med Clin North Amer* 79:833-1995
- Sinha J., Barnes R.: Fungal infections in critical care: the appropriate use of antifungal agents. *Brit J Intensive Care* 89-Autumn 2003
- Steinbach W., Stevens D.: Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 37(Suppl 3):S157-2003
- St Peter W., Redic Kill K., Halstenon C.: Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 22:169-1992
- Stille W., Sietzen W., Dieterich H.: Clinical efficacy and safety of teicoplanin. *J Antimicrob Chemoth* 21:SupplA.69-1988
- Suh B., Lorber B.: Quinolones. *Med Clin North Amer* 79:869-1995
- Tan J., File T.: Antipseudomonal penicillins. *Med Clin North Amer* 79:679-1995
- Thal L., Zervos M.: Occurrence and epidemiology of resistance to virginiamycin and streptogramins. *J Antimicrob Chemoth* 43:171-1999
- Thalhammer F., Traunmuller F., El Menyawi I.: Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemoth* 43:523-1999
- Thiim M., Friedman L.: Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 7:381-2003
- Trexler Hessen M., Kaye D.: Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 18:435-2004
- Turnidge J.: The pharmacodynamics of β lactams. *Clin Infect Dis* 27:10-1998
- Turnidge J.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 58 (Suppl.2):29-1999
- Turnidge J.: Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 17:503-2003
- van Dalen R., Vree T.: Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 16 Suppl3:S235-1990
- von Rosenstiel N., Adam D.: Quinolone antibacterials. *Drugs* 47:872-1994
- Walsh T., Hiemenz J.: Lipid formulations of amphotericin B: recent developments in improving the therapeutic index of a gold standard. *Infect Dis Clin Pract* 7.(Suppl)S16-1998
- Warkentin D., Ippoliti C., Bruton J.: Toxicity of single daily dose gentamicin in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 24:57-1999





LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Wong Beringer A., Jacobs R., Gugliemo B.: Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 27:603-1998

Wyncoll D., Bowry R., Giles L.: Antibiotics by continuous infusion: time for re-evaluation? En Vincent J.: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer Berlin, 2002

Zhanel G., Homenuik K., Nichol K.: The glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines. Drugs 64:63-2004

Zaki M., Bidwell G.: A meta analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. Clin Infect Dis 24:796-1997



ROEMMERS