

Dr. Alberto Fica C.
Sección Infectología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Aspectos básicos sobre antimicrobianos

Introducción

Este apunte revisa algunos conceptos básicos sobre los compuestos antimicrobianos. Su propósito es conocer los fundamentos de la toma de decisiones terapéuticas en enfermedades infecciosas. Está organizado en dos capítulos. El primero revisa aspectos microbiológicos y el segundo aspectos clínicos.

Capítulo 1. Aspectos microbiológicos.

En esta sección revisaremos los conceptos de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), Concentración Bactericida Mínima (CBM), actividad antimicrobiana, efecto bactericida, combinación, sinergia, resistencia, tolerancia antimicrobiana y finalmente algunos conceptos de farmacodinamia en la acción bactericida.

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), Concentración Bactericida Mínima (CBM) y tolerancia antimicrobiana.

Estos conceptos se refieren a pruebas *in vitro* destinadas a evaluar el efecto de un compuesto antimicrobiano sobre una población bacteriana determinada. En una serie de concentraciones antimicrobianas progresivas y que parte de 0, la CIM señala aquella concentración más baja que es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano. Este se detecta visualmente por la ausencia de turbidez en un tubo de ensayo. No implica muerte bacteriana ya que pueden existir células vivas en ese tubo las que pueden ser detectadas mediante inoculación en una placa de agar (figura 1).

La CBM refleja aquella concentración que es capaz de eliminar una población bacteriana y que se detecta en este caso, por la ausencia de crecimiento al traspasar un inóculo a una placa de agar (figura 1). Para antibióticos bactericidas, habitualmente la CBM se ubica cerca del valor de la CIM. Ello implica que terapéuticamente será fácil lograr no sólo una inhibición sino que también la eliminación de la población bacteriana.

En ocasiones existe una gran separación entre ambos valores y si la relación entre CBM y CIM (CBM/CIM) es igual o superior a 32 veces se habla de tolerancia antimicrobiana.

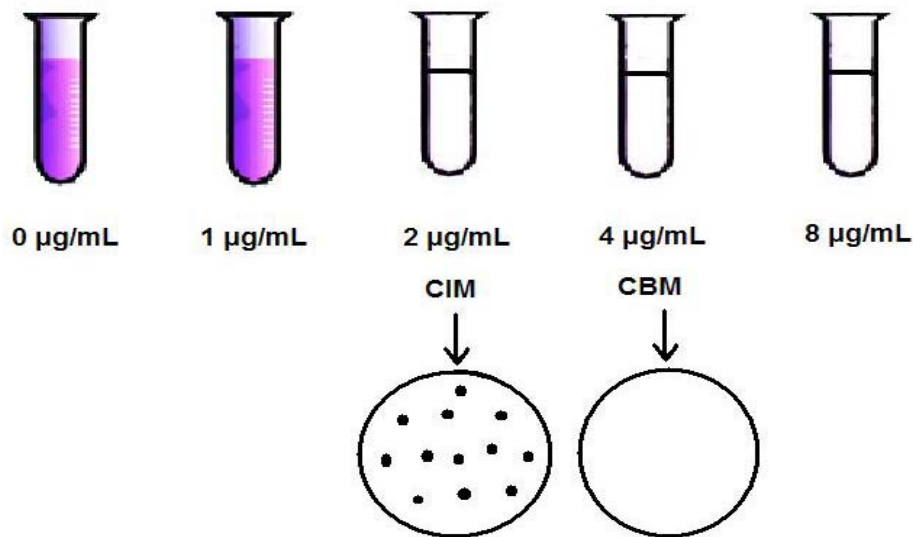


Figura 1. La CIM y la CBM son mediciones cuantitativas habitualmente expresadas en µg/mL. En la figura la CIM es reconocida por la falta de turbidez o crecimiento bacteriano en una serie progresiva de concentraciones de un antimicrobiano determinado y que parte de 0,0. En este caso la concentración más baja inhibitoria corresponde a 2 µg/mL. El efecto bactericida se reconoce por la falta de crecimiento al traspasar un inóculo a una placa de agar y en este caso corresponde a 4 µg/mL.

La tolerancia se refiere a la capacidad de un microorganismo para ser inhibido en su crecimiento pero no eliminado a las concentraciones logradas en un fluido. La tolerancia es una ventaja para una población bacteriana especialmente en casos de infecciones graves o diseminadas. Ejemplos de tolerancia quedan representados para algunos representantes de los géneros *Enterococci*, *Streptococci* o *Staphylococci* ante beta-lactámicos, glicopéptidos y aminoglucósidos. Como se verá más adelante, esta tolerancia puede ser contrarrestada en algunos casos mediante la combinación sinérgica de 2 antimicrobianos para lograr un efecto bactericida.

Actividad antimicrobiana.

La actividad antimicrobiana es la capacidad de un compuesto para inhibir el crecimiento de una población bacteriana en pruebas *in vitro*. En una serie de tubos de ensayos con concentraciones progresivas de un antimicrobiano, se

expresará por la aparición de una CIM, independiente de su valor. La CIM por lo tanto, representa la expresión cuantitativa de la actividad antimicrobiana.

Debido a que varios compuestos pueden ser analizados en su actividad sobre una misma población bacteriana, es posible comparar estas actividades o CIM.

Cuando entre dos compuestos, uno tiene una CIM inferior a otro para una misma población microbiana, el primero de ellos es más activo ya que se requiere de una menor concentración para inhibir el crecimiento de esta población (figura 2). En otras palabras a menor CIM mayor actividad antimicrobiana. Conceptualmente la actividad antimicrobiana se podría representar como el valor recíproco de la CIM; $1/CIM$.

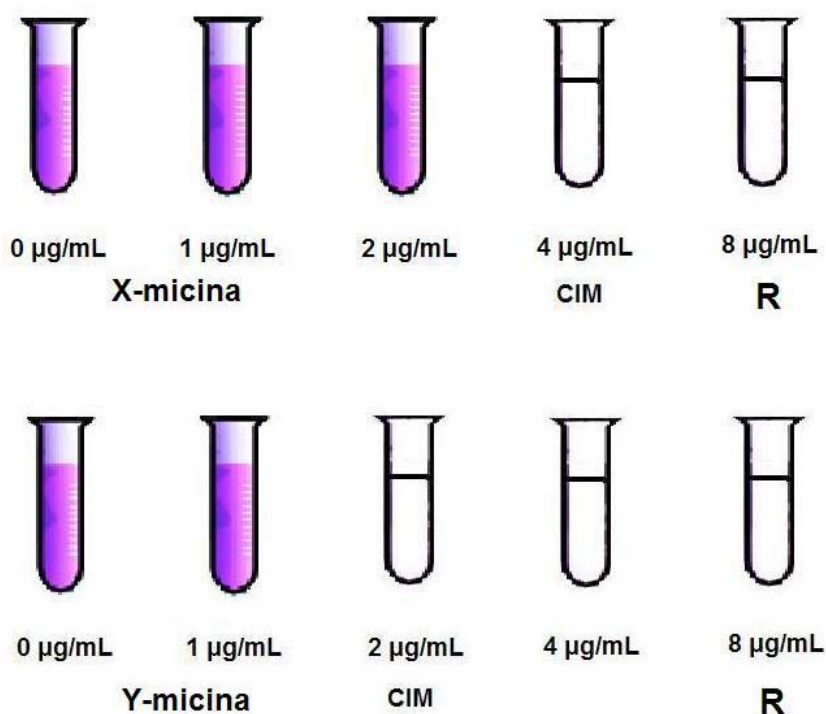


Figura 2. El antimicrobiano Y-micina es más activo que X-micina para una misma población bacteriana ya que las CIM son diferentes. En ambos casos, la bacteria es susceptible a estos compuestos ya que no se observó crecimiento bacteriano a una concentración que indica resistencia (R:8 µg/mL). A pesar de las diferencias en actividad, ambos compuestos podrían ser usados clínicamente.

En la tabla 1 se presentan los valores de CIM₉₀ (valor que inhibe al 90% de los aislados analizados) de un conjunto de aislados de *E. coli* (bacilo Gram negativo) y de *S. pneumoniae* (cocácea Gram positiva), frente a cefalosporinas de diferente generación.

Se puede apreciar fácilmente que la actividad de cefalosporinas para *E. coli* se incrementa a medida que cambia la generación de cefalosporinas, sin embargo este cambio no ocurre para *S. pneumoniae*.

La mejor actividad antimicrobiana es un parámetro que podría hacer a simple vista más conveniente la elección de un fármaco sobre otro. Sin embargo, esta elección no es tan simple ya que la eficacia clínica depende también de otros factores. Existen numerosos ejemplos donde compuestos de diferente actividad resultan igualmente eficaces desde el punto de vista clínico.

Tabla 1. Actividad antimicrobiana de cefalosporinas de diferente generación frente a una especie de bacilos Gram negativos (*E. coli*) y una especie de Cocáceas Gram positivas (*S. pneumoniae*).

Compuesto y generación de cefalosporina	<i>E. coli</i> CIM₉₀ µg/mL	<i>S. pneumoniae</i> CIM₉₀ µg/mL
<i>Primera generación</i>		
Cefazolina	16	0,12
<i>Segunda generación</i>		
Cefuroxime	8	0,06
<i>Tercera generación</i>		
Cefotaxima	0,12	0,06
Ceftriaxona	0,25	0,5
Ceftazidima	0,25	0,25
<i>Cuarta generación</i>		
Cefepime	0,06	0,12

Una menor actividad de un compuesto no implica que el microorganismo sea resistente a él (figura 2). Esta discordancia se explica porque la resistencia está definida sobre la comparación entre la CIM y las concentraciones que se obtienen en un fluido corporal. Un microorganismo con una CIM elevada puede igualmente ser susceptible.

Resistencia antimicrobiana.

En términos simples, la resistencia antimicrobiana puede entenderse como la capacidad de un microorganismo de reproducirse en un fluido corporal a pesar de la presencia de un compuesto antimicrobiano.

La resistencia antimicrobiana es en general un juicio de valor que nace de la comparación entre la CIM de un microorganismo y la concentración de un antimicrobiano en el ser humano.

Baste por ahora decir que si la concentración del compuesto o antibiótico en el ser humano es superior a la CIM se considera al microorganismo susceptible. En contraste, si la CIM es igual o superior a la concentración del antibiótico en el organismo, se considera al organismo resistente (figura 3).

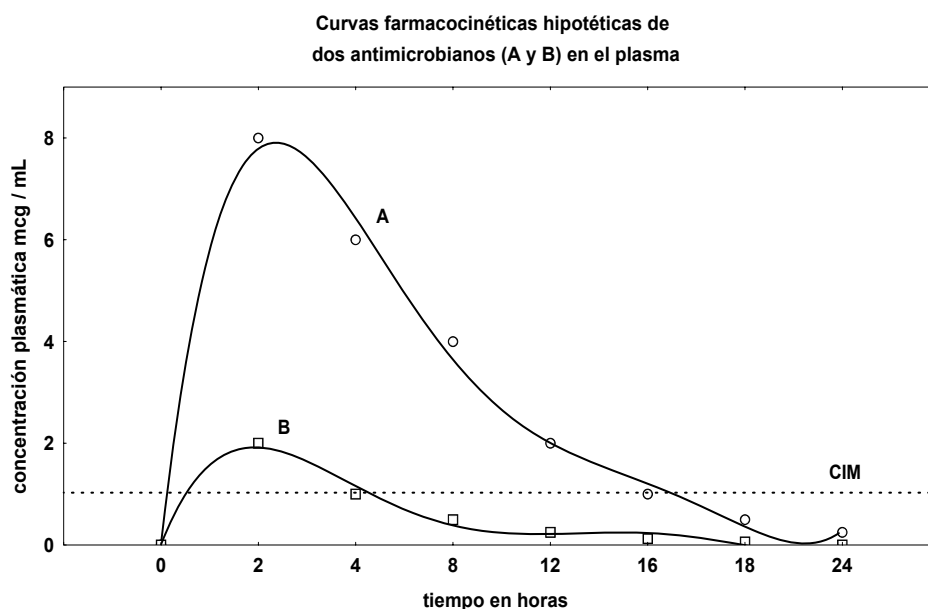


Figura 3. Los aislados bacterianos pueden ser susceptibles o resistentes a un antimicrobiano determinado de acuerdo a la relación entre la CIM y las concentraciones plasmáticas. En este caso un aislado bacteriano con una CIM de 1 $\mu\text{g/mL}$ para el antimicrobiano A será susceptible a él. Sin embargo, la misma CIM para el compuesto B implica resistencia a este último compuesto.

La resistencia es sin embargo algo más complejo que la definición entregada. Las dificultades comienzan cuando se decide que fluido corporal debe ser tomado en cuenta como patrón de la concentración del antimicrobiano en el ser humano. A pesar de que habitualmente se considera la concentración plasmática como patrón de referencia, sabido es que la concentración en el LCR es en general inferior a las del plasma, y al revés que las concentraciones en la orina son en muchos casos superiores a las del plasma. En otras palabras un microorganismo puede ser susceptible en el plasma pero resistente en el SNC. Lo opuesto puede suceder en casos de una infección urinaria.

La resistencia antimicrobiana se expresa cuantitativamente como una concentración a la cual un microorganismo puede crecer y se define por consenso de expertos para cada antimicrobiano.

La resistencia antimicrobiana está basada en la CIM y no en la CBM o en la relación CBM/CIM y por lo tanto no debe ser confundida con tolerancia.

La resistencia puede ser un fenómeno intrínseco o adquirido y el gran problema hoy es su alta prevalencia a compuestos comunes, su tendencia a la multiresistencia y su plasticidad. Son pocos los ejemplos en atención primaria donde aún no ha emergido el problema de la resistencia. En contraste, en prácticamente todos los escenarios de atención primaria se han observado problemas de mayor o menor magnitud (tabla 2).

Tabla 2. Algunos ejemplos de emergencia de resistencia antibiótica en Chile.

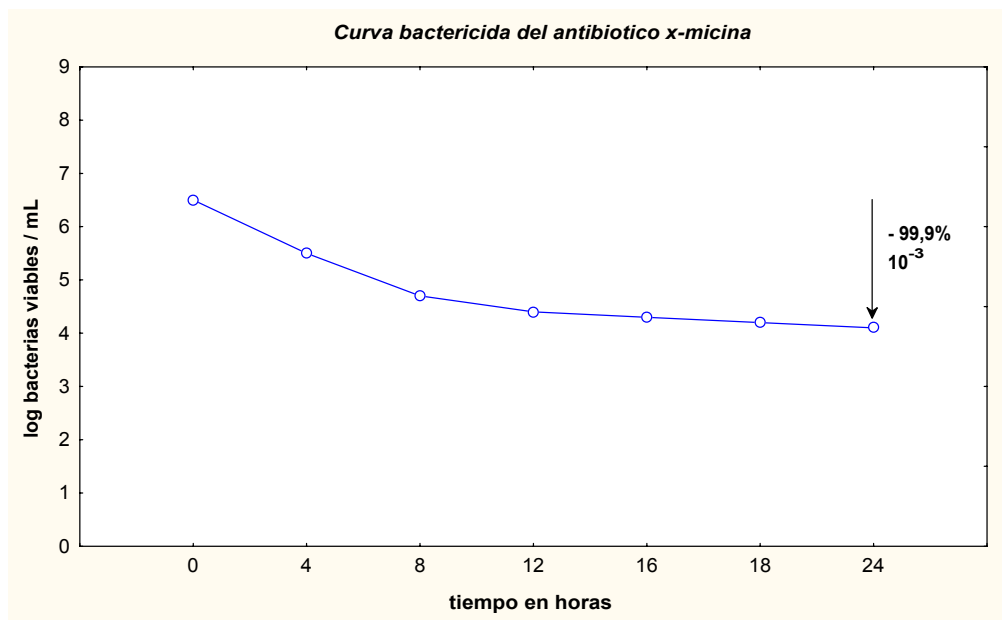
En la comunidad	
• Gonococo	Resistencia a penicilina.
• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Multiresistencia (de baja frecuencia en Chile).
• <i>Shigella</i> sp	Multiresistencia (relevante en Chile).
• <i>Escherichia coli</i> (como agente de ITU)	Resistencia a ampicilina y cotrimoxazol.
• Neumococo	Resistencia a penicilina, macrólidos y en una fracción de los casos a cefalosporinas.
• <i>Haemophilus influenzae</i>	Resistencia a ampicilina.
• <i>Moraxella catharralis</i>	Resistencia a ampicilina.
• <i>Staphylococcus aureus</i>	Resistencia a penicilina.
En hospitales	
• <i>Staphylococci</i>	Resistencia a cloxacilina y multiresistencia.
• Enterococo	Resistencia a beta-lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina.
• Bacilos Gram negativos entéricos y no fermentadores	Resistencia a betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol, etc.

La resistencia antibiótica limita las posibilidades de éxito terapéutico y es un factor que participa día a día en las decisiones sobre el manejo de pacientes con meningitis bacteriana aguda, neumonía comunitaria o nosocomial, infección urinaria, diarrea aguda, celulitis, bacteriemias, infecciones intra-abdominales, peritonitis bacteriana espontánea, etc.

Efecto bactericida.

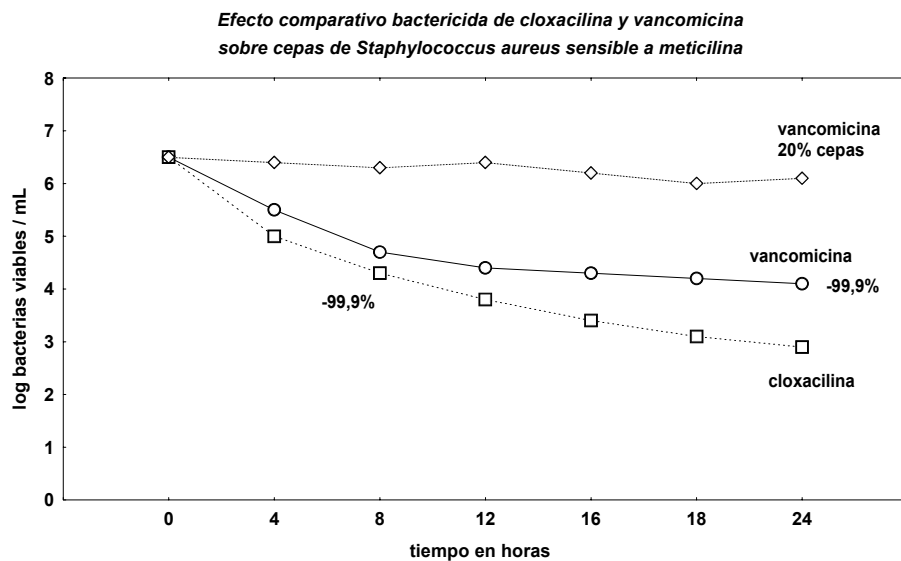
Un antimicrobiano se considera bactericida si en un rango de concentraciones se observa una CBM. Esta información es complementada por las curvas del efecto bactericida en el tiempo o “cinética bactericida” que nos muestran una información más dinámica. En estas curvas, el efecto bactericida de un compuesto queda manifestado por la capacidad de reducir en un 99,9% el recuento bacteriano original de una población en un plazo de 24 horas. Si la reducción es inferior a 99,9%, es decir no logra un delta de -3 unidades logarítmicas, el efecto es sólo bacteriostático y la pendiente será casi plana o plana (figuras 4 y 5).

Figura 4.



Las curvas dinámicas del efecto bactericida permiten comparar dos o más antimicrobianos. En la figura 5 se puede apreciar que cloxacilina tiene un efecto bactericida más rápido que vancomicina cuando ambos son susceptibles a cloxacilina (meticilina). Más aún, aproximadamente un 20% de los aislados de *S. aureus* susceptibles a cloxacilina, tendrán una curva de tipo bacteriostática (plana) si son tratados con vancomicina.

Figura 5.



Compuestos bactericidas y compuestos bacteriostáticos.

A pesar de que hay numerosas excepciones, las terapias bactericidas ofrecen ventajas clínicas para controlar la morbilidad y mortalidad de una infección. Las terapias con compuestos bactericidas o combinaciones bactericidas son especialmente importantes en infecciones graves y sistémicas.

La mayor parte de los compuestos antimicrobianos tienen un efecto bactericida o bacteriostático exclusivo. Sin embargo en ocasiones, puede darse para una misma droga ambos tipos de efecto dependiendo de factores tales como la especie involucrada, la concentración del fármaco o la densidad de una población bacteriana (tabla 3).

Tabla 3. Compuestos bactericidas y bacteriostáticos.

Compuestos bactericidas:

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Glicopéptidos
- Quinolonas
- Aminoglucósidos
- Rifampicina
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Metronidazol

Compuestos bacteriostáticos:

- Tetraciclinas
- Cloranfenicol
- Linezolid
- Sulfas

Situaciones especiales:

- Eritromicina: efecto variable dependiendo especie, concentración e inóculo bacteriano.
 - Azitromicina y claritromicina: bactericidas sobre *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.
 - Clindamicina: bactericida sobre neumococo, *S. aureus* y *S. pyogenes*.
 - Cloranfenicol: bactericida sobre meningococo, neumococo y *H. influenzae*.
-

Combinaciones de antimicrobianos.

La combinación de diferentes antimicrobianos se plantea en medicina con varios fines terapéuticos (tabla 4). Algunas de estas razones siguen siendo válidas hoy en día, sin embargo otras, como la posibilidad de disminuir toxicidad, ya no es aplicable debido al desarrollo de moléculas más seguras.

Tabla 4. Combinaciones de antimicrobianos.

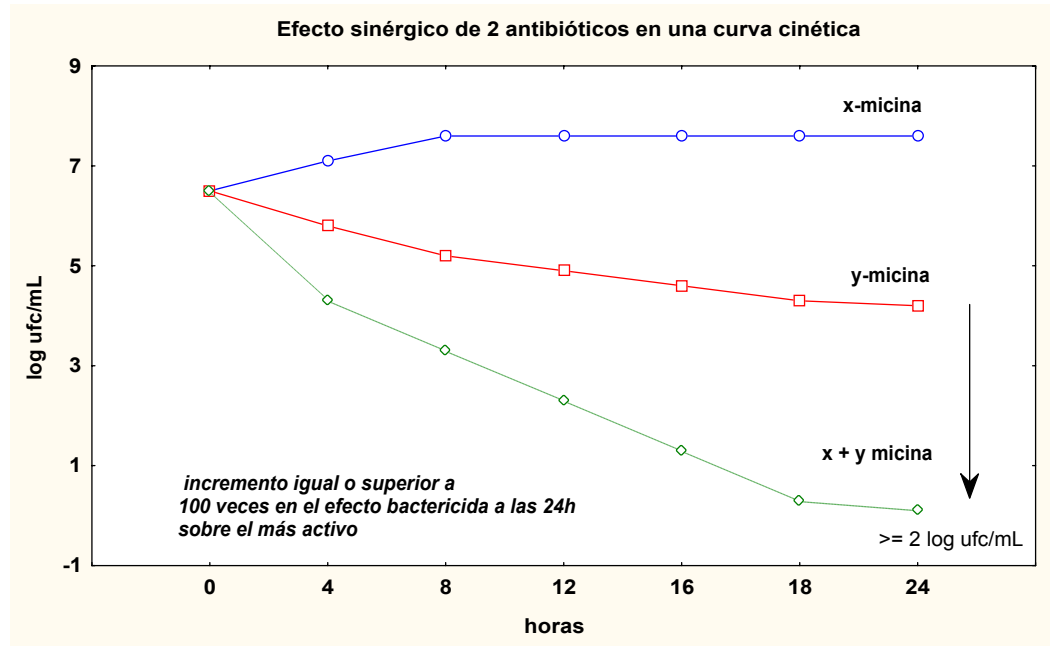
Fundamento	Ejemplos y comentarios
<i>Para lograr una sinergia antimicrobiana</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemias o infecciones graves por enterococo o estreptococos • Cotrimoxazol
<i>Para ampliar el espectro antimicrobiano</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones polimicrobianas abdominales, pelvianas o torácicas • Tratamiento empírico inicial de sepsis grave o shock séptico nosocomial • Tratamiento inicial de pacientes con neutropenia febril
<i>Para prevenir la aparición de resistencia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis • Tratamiento antiretroviral para VIH • Tratamiento de endocarditis infecciosa de válvula protésica por <i>Staphylococci</i> • Posiblemente en bacteriemias por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Para disminuir la toxicidad de algunos compuestos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • De escasa importancia actualmente debido al mejor perfil de seguridad de los antimicrobianos disponibles

Junto a las ventajas de la combinación, aparecen también sus riesgos, entre ellos la toxicidad, la falsa sensación de seguridad, la selección de resistencia y el aumento de costos.

Desafortunadamente, la combinación de antimicrobianos se ha convertido en una herramienta propicia para el uso irracional de estos compuestos.

Revisaremos con más detalle el concepto de sinergia antimicrobiana. Este fenómeno consiste en el incremento de la actividad bactericida cuando se combinan 2 antimicrobianos. Para hablar de sinergia, en forma arbitraria se exige que el efecto bactericida del más activo se incremente > 100 veces cuando ambos se combinan (figura 6).

Figura 6.



La sinergia puede aparecer cuando 2 antibióticos bacteriostáticos se combinan, cuando sólo uno de ellos lo es o cuando ambos son bactericidas, incrementando la pendiente del más activo.

Un ejemplo tradicional de sinergia lo constituye la combinación de ampicilina, penicilina o vancomicina con estreptomina o gentamicina sobre enterococo. En este caso se logra una curva bactericida a pesar del efecto bacteriostático para cada uno de ellos.

La combinación sinérgica es una herramienta útil en infecciones graves por enterococo y por estreptococos como en es el caso de una endocarditis infecciosa o una bacteriemia por estos agentes. La sinergia permite además en algunos casos acortar la terapia antimicrobiana.

Farmacodinamia y modelos de acción bactericida.

La forma como una población bacteriana es eliminada no es similar para todos los antibióticos de efecto bactericida. Actualmente se reconocen, dos grandes modelos de acción sobre el efecto bactericida de estos compuestos.

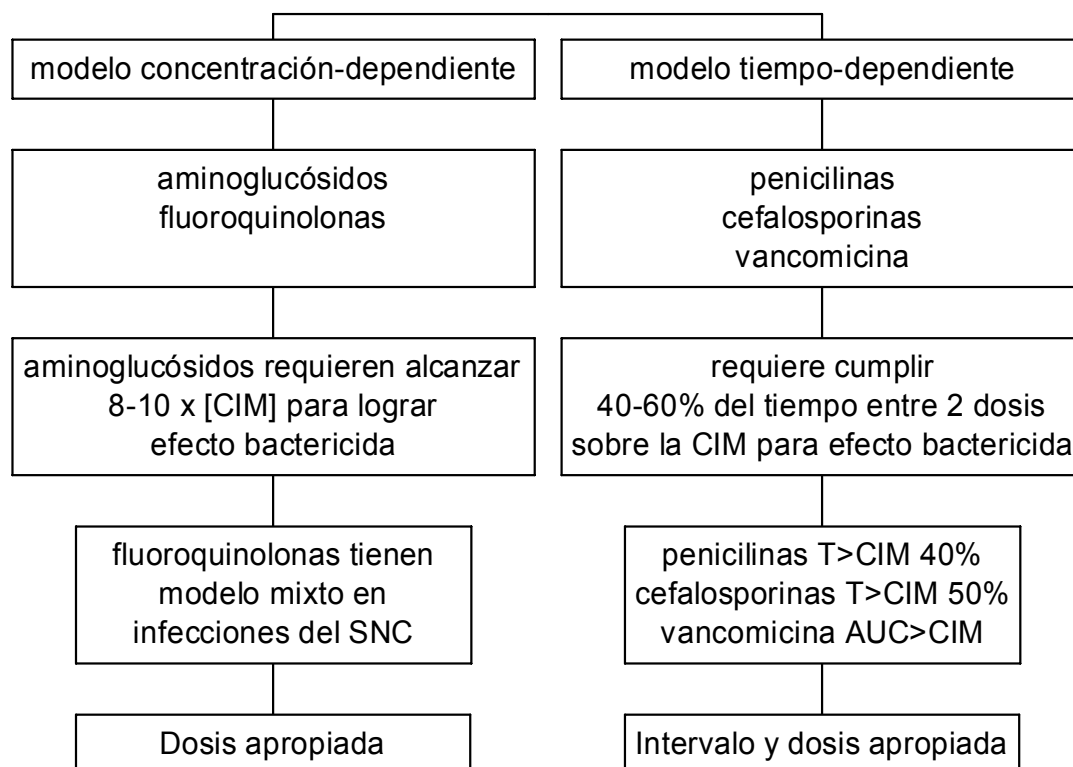
El primero de ellos, propio de los beta lactámicos, relaciona el efecto bactericida al tiempo en que la concentración del compuesto está sobre la CIM entre 2 dosis ($T > CIM$). Se habla en este caso de un efecto bactericida “tiempo-

dependiente". Para un efecto apropiado y dependiendo del agente y antimicrobiano específico, estos antibióticos deben estar al menos sobre la CIM el 40 a 60% del tiempo entre 2 dosis. Los carbapenémicos requieren menos tiempo sobre la CIM que las penicilinas ($T > CIM \sim 40\%$ para estos últimos) y estas a su vez menos tiempo que las cefalosporinas ($T > CIM \sim 50\%$) para asegurar un efecto bactericida y una eficacia terapéutica (figura 7).

El segundo modelo, denominado "concentración-dependiente", indica que el efecto bactericida está determinado por la cantidad de veces que la concentración máxima o *peak* del antimicrobiano sobrepasa la CIM (C_{peak}/CIM). Este modelo es propio de los aminoglucósidos y de las fluoroquinolonas. Sin embargo, las fluoroquinolonas evidencian un comportamiento mixto en las infecciones del SNC. Vancomicina no tiene un efecto bactericida concentración-dependiente, se comporta bajo un modelo tiempo-dependiente y el mejor predictor de su eficacia terapéutica es el tiempo en que el área bajo la curva se encuentra sobre la CIM ($AUC > CIM$).

En el caso de los aminoglucósidos, la concentración del antibiótico debe sobrepasar la CIM unas 8 a 10 veces para asegurar un efecto bactericida adecuado. Este principio es fundamental para lograr la erradicación microbiológica y permitir la curación.

Figura 7.



Capítulo 2. Aspectos clínicos en el uso de antimicrobianos.

En esta sección se revisarán los factores que limitan la eficacia de los antibióticos, el problema de los alimentos y compuestos quelantes, las interacciones con otros medicamentos y finalmente, el concepto de generaciones de antimicrobianos y sus aplicaciones clínicas.

Factores que limitan la eficacia clínica de un compuesto.

Diferentes factores pueden explicar en forma aislada o combinada el porque un tratamiento con compuestos activos *in vitro* no se traduce en una eficacia clínica en la totalidad de los pacientes. En las siguientes líneas se presentan algunos de estos factores por separado para facilitar su comprensión, aunque algunos de ellos se sobreponen (Tabla 5).

Tabla 5. Factores que limitan la eficacia clínica de un tratamiento antimicrobiano.

Asociados al microorganismo:

- Resistencia antimicrobiana
- Tolerancia antimicrobiana
- Infecciones polimicrobianas
- Sobreinfecciones fúngicas o bacterianas

Asociados al paciente:

- Baja penetración tisular del antimicrobiano: SNC, próstata
- Infección asociada a cuerpo extraño: válvula, catéter, prótesis, sonda
- Gravedad de la infección
- Interacciones con otros medicamentos
- Presencia de colecciones, abscesos, necrosis u obstrucciones
- Abandono del tratamiento: TBC, toxicidad medicamentosa, costo

Asociados a la atención médica:

- Diagnóstico erróneo
 - Espectro antimicrobiano insuficiente
 - Administración inapropiada (alimentos, dosis, duración, compuestos quelantes)
 - Interacciones con otros medicamentos.
 - Ventana de tiempo apropiada: Influenza, Herpes zoster
-

Entre los factores asociados al microorganismo destacan la resistencia, la tolerancia, las infecciones polimicrobianas y las sobreinfecciones bacterianas o fúngicas durante un tratamiento determinado. Algunos de ellos ya fueron analizados.

El sitio de infección limita en algunos casos la eficacia terapéutica debido a una menor concentración local de los antibióticos, como en el caso del SNC y el tejido prostático. En estos casos varias alternativas pueden aparecer razonables por el antibiograma, sin embargo las elecciones finales estarán limitadas por la escasa penetración tisular hacia estos tejidos para la mayor parte de las alternativas. Este es el caso de las cefalosporinas en las infecciones del SNC, sólo las de tercera generación tienen la capacidad de lograr concentraciones terapéuticas en el LCR.

De la misma manera, la presencia de un cuerpo extraño asociado en el sitio de infección impone serias limitaciones en la eficacia clínica. Varias especies de microorganismos tienen la facultad de sintetizar biopolímeros sobre la superficie de estos cuerpos, dotando a esta población de un ambiente protegido de la respuesta inmune y de la llegada de los antimicrobianos. Por otra parte, estas poblaciones se caracterizan por entrar en un estado de baja replicación o *plateau* que aumenta fisiológicamente la CIM para varios antibióticos.

La presencia de colecciones, abscesos o necrosis es otro importante factor que limita la eficacia clínica de los antimicrobianos. En presencia de ellas, hay causas para que se mantengan alterados ciertos parámetros inflamatorios o que el paciente siga febril y por lo tanto no hay control sobre la morbilidad del paciente. La penetración hacia estos sitios es difícil para diversos compuestos antimicrobianos. Deben ser debidamente drenados o extirpados.

En las siguientes secciones discutiremos con más detalle el problema de los alimentos, los compuestos quelantes y las interacciones medicamentosas.

Los alimentos en la administración de antimicrobianos.

En ciertos casos los alimentos pueden interferir en la absorción de los antimicrobianos y disminuir su biodisponibilidad. Este tipo de interacción es la más frecuente aunque afecta a pocos compuestos y se señala en la tabla 5. En otras ocasiones los alimentos son necesarios para asegurar la absorción de una droga y esto ocurre ante nitrofurantoina, itraconazol y cefuroxime (tabla 6). Los antimicrobianos que no aparecen la tabla no tienen en general interacciones con los alimentos. Nótese que amoxicilina no aparece en el listado a diferencia de ampicilina.

Compuestos quelantes.

Otro tipo de interacción intestinal es la presencia de quelantes en altas concentraciones que facilitan el secuestro de las fluoroquinolonas (por ej. ciprofloxacino), disminuyendo su biodisponibilidad (tabla 7). Esta interacción no está referida a los cationes bivalentes contenidos en los alimentos sino a los que vienen como fórmulas farmacéuticas. Las fluoroquinolonas y estos quelantes

deben ser administrados con 4 horas de diferencia para evitar esta interferencia. Los compuestos quelantes también interfieren sobre la absorción de las tetraciclinas.

Tabla 6. Alimentos y antimicrobianos.

<i>Compuestos que deben ser administrados sin alimentos</i>	<i>Compuestos que deben ser administrados con alimentos</i>
Tetraciclina	Nitrofurantoina
Ampicilina	Cefuroxime axetil
Cloxacilina y relacionados	Itraconazol
Cefaclor	Ketoconazol
Ceftibuteno	
Rifampicina e isoniazida	
Eritromicina base o etilsuccinato	
Azitromicina	

Tabla 7. Compuestos quelantes que limitan la absorción de quinolonas y tetraciclinas.

<i>Compuestos quelantes</i>	<i>Ejemplos y escenarios</i>
Ca ⁺⁺	Terapia osteoporosis
Fe ⁺⁺	Terapia anemia
Al ⁺⁺	Uso común como antiácido
Mg ⁺⁺	Usos variados
Zn ⁺⁺	En multivitamínicos

El problema de las interacciones con otros medicamentos.

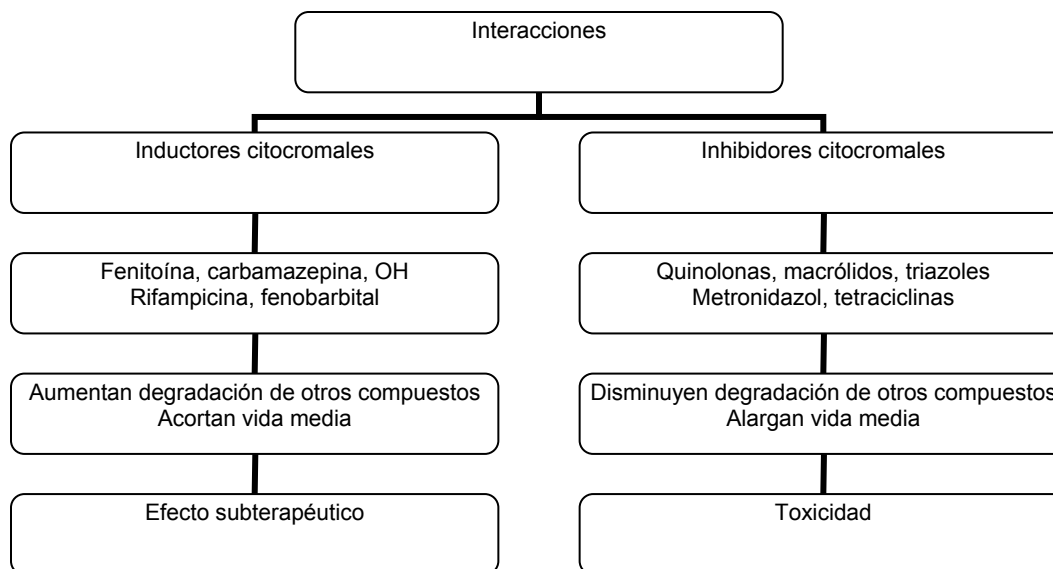
Revisaremos en esta sección una de las interacciones más importantes de los antimicrobianos, los problemas derivados del metabolismo hepático y de la interacción con el sistema citocromal.

Varios antimicrobianos del arsenal terapéutico son metabolizados en el hígado. Ahí son modificados por el sistema microsomal o citocromal hepático, constituido por diferentes isoenzimas detoxificantes.

La actividad de este sistema no es estática y puede por lo tanto aumentar, acelerando la degradación de productos y disminuyendo la vida media de un compuesto o por el contrario, puede disminuir su funcionalidad disminuyendo la degradación de una droga y por consiguiente aumentando su vida media.

Para propósitos docentes hablaremos operativamente de inductores citocromales para referirnos a los compuestos que aumentan la actividad de este sistema y de inhibidores a los que disminuyen su funcionalidad (figura 8).

Figura 8.



Los inductores imponen el riesgo de concentraciones subterapéuticas para aquellos compuestos que son metabolizados en el hígado, debido a una disminución en su vida media. No tienen efecto directo por lo tanto, sobre drogas que se excretan mayoritariamente por el riñón.

La mayor parte de los inductores corresponden a drogas anticonvulsivantes y deben ser detectados en la amánesis para tomar decisiones apropiadas. Rifampicina representa al antimicrobiano inductor por esencia.

En enfermedades infecciosas, las drogas más afectadas por el uso de rifampicina están asociadas con la terapia antiretroviral VIH. Las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de proteasa viral se reducen dramáticamente, contraindicando el uso conjunto de rifampicina con ellas.

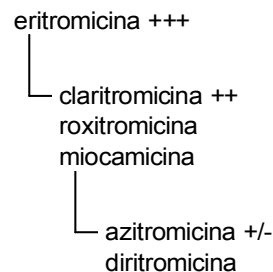
El efecto opuesto, la inhibición, es más común y en ella participan tres familias de antimicrobianos: fluoroquinolonas, macrólidos, triazoles, metronidazol y tetraciclinas (figura 8). El efecto en este caso, es el aumento de la vida media de otras drogas metabolizadas en el hígado con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas y potencialmente de sus efectos tóxicos. Diferentes compuestos pueden ser “victimas” de esta inhibición, destacando entre ellos warfarina, teofilina, algunas drogas inmunosupresoras, estatinas, anticonvulsivantes, etc. (tabla 8).

Tabla 8. Drogas metabolizadas en el hígado cuya degradación puede ser inhibida. Riesgo de efectos tóxicos.

-
- Warfarina
 - Anticonvulsivantes
 - Benzodiazepinas
 - Teofilina
 - Estatinas
 - Bloqueadores del calcio
 - Drogas inmunosupresoras: tacrolimus, ciclosporina A
 - Digoxina y otros antiaritmicos
 - Otros
-

El efecto inhibitorio de los macrólidos sobre el sistema citocromal es variable y es menos marcado en los compuestos de última generación tales como claritromicina y azitromicina. Este último compuesto, tiene una escasa interferencia metabólica sobre otras drogas, exceptuando la digoxina (figura 9).

Figura 9 . Efecto inhibitorio de diferentes macrolidos sobre el sistema citocromal hepatico



La inhibición del sistema microsomal por estos antimicrobianos debe ser considerada en diferentes escenarios ambulatorios y hospitalarios que no son infrecuentes en la práctica médica (tabla 9). Si se ha decidido usar macrólidos en estos escenarios, optar preferentemente por azitromicina debido a su interacción menor.

Tabla 9. Implicancias terapéuticas ante el uso de antimicrobianos inhibidores del sistema citocromal hepático. Escenarios comunes.

Escenario clínico	Ajustes necesario
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticonvulsivante 	Vigilar concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos de anticonvulsivante. Disminuir dosis del anticonvulsivante en caso necesario.
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que reciben teofilina 	Vigilar concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos de teofilina. Disminuir dosis de teofilina en caso necesario.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con digoxina 	Vigilar concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos de digoxina. Disminuir dosis de digoxina en caso necesario.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante oral 	Vigilar INR y advertir sobre riesgos. Disminuir dosis de anticoagulante en caso necesario.
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que reciben benzodiazepinas 	Advertir sobre efectos adversos de benzodiazepinas y considerar disminuir dosis de ellas.

Ajustes de terapia en falla renal.

La mayor parte de los antimicrobianos usados en clínica se excretan por el riñón y sus dosis deben ajustarse en insuficiencia renal (tabla 10). Estos ajustes no son presentados en este documento. Algunos beta-lactámicos no requieren ajuste de dosis en falla renal: cloxacilina, cefoperazona y ceftriaxona.

Nitrofurantoina está contraindicado en pacientes con falla renal moderada o grave (< 50 mL/min).

Tabla 10. Compuestos antimicrobianos comunes dependientes de excreción renal y que requieren ajuste de dosis.

<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina, ampicilina, amoxicilina • Ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam • Cefalosporinas excepto cefoperazona y ceftriaxona • Carbapenémicos • Vancomicina, teicoplanina • Aminoglucósidos • Sulfas, trimetoprim • Quinolonas • Etambutol • Fluconazol • Aciclovir, Ganciclovir • Amantadina • Metronidazol (sólo en falla renal grado IV) • Claritromicina, eritromicina (leve reducción dosis en falla renal grado IV)

Ajustes en falla hepática.

A diferencia de la insuficiencia renal, los ajustes en falla hepática no pueden ser realizados a través de un parámetro único de referencia. Las decisiones deben estar basadas por lo tanto en estimaciones de la insuficiencia hepática usando múltiples antecedentes (tiempo protrombina, ictericia, etc). Afortunadamente sólo unos pocos antimicrobianos requieren adoptar precauciones en esta condición.

En falla hepática las precauciones deben ser adoptadas por el riesgo de acumulación tóxica de antimicrobianos de metabolismo hepático, por la interferencia con el metabolismo de otras drogas y por la posibilidad de un aumento de las transaminasas de difícil interpretación en un paciente que ya tiene alteración de ellas. En el caso de cefoperazona se agrega además un riesgo de hipoprotrombinemia y hemorragia.

No existen recomendaciones claras sobre la suspensión de ciertos antimicrobianos aunque se sugiere analizar con precaución el uso de macrólidos, cloranfenicol, metronidazol, nitrofurantoina, fluconazol y cefoperazona en estos pacientes.

Embarazo

Debido a su conocida seguridad, los compuestos beta-lactámicos constituyen siempre la mejor elección en terapia infecciosa durante el embarazo. La recomendación más fácil es buscar siempre una alternativa entre sus filas.

Algunos compuestos emblemáticos se encuentran contraindicados tal como se menciona en la tabla 11.

Tabla 11. Compuestos contraindicados en el embarazo o en etapas específicas.

Compuesto	Riesgos
• Cloranfenicol	Síndrome gris en el RN
• Tetraciclina	Afecta dentición en < 8 años
• Sulfonamidas	Riesgo Kern Icterus en neonatos
• Quinolonas	Podría afectar cartílago articular. No recomendado hasta los 18 años
• Metronidazol	Efecto teratogénico
• Eritromicina estolato	Hepatitis colestásica

Generaciones de antimicrobianos.

Las generaciones de antimicrobianos no implican necesariamente una innovación cronológica sino más cambios sustantivos en el espectro de actividad de una familia de compuestos.

Cinco familias de antimicrobianos caen en este concepto generacional: quinolonas, macrólidos, cefalosporinas, tetraciclinas y triazoles.

Quinolonas. En este caso se describen tres generaciones, correspondiendo la primera de ellas a los compuestos originales derivados del ácido nalidíxico que se ocupaba como quimioterapéutico para infecciones urinarias por su espectro sobre bacilos Gram negativos. El ácido nalidíxico sólo actuaba porque lograba concentraciones terapéuticas en la orina pero no en tejidos o en la sangre (al igual que nitrofurantoina).

La segunda generación queda representada por las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino, que por su espectro y farmacocinética ha sido aplicado en diferentes escenarios de infecciones comunitarias y hospitalarias. Sin embargo, esta generación no tiene un espectro razonable sobre cocáceas Gram positivas y por ello es utilizada de preferencia en infecciones bajo el diafragma o en infecciones sistémicas por bacilos Gram negativos.

La tercera generación de quinolonas, de reciente aparición posee actividad sobre microorganismos respiratorios, incluyendo agentes atípicos de neumonía comunitaria, y por ello sus integrantes son conocidos también como quinolonas respiratorias (tabla 12). En este caso también hay una optimización farmacocinética hacia una toma diaria.

Algunos compuestos de tercera generación tienen actividad sobre bacterias anaerobias (gatifloxacino, moxifloxacino).

Macrólidos. El compuesto original, eritromicina, posee actividad sobre cocáceas Gram positivas pero no sobre bacilos Gram negativos y por ello se aplica preferentemente en ciertas infecciones respiratorias o de tejidos blandos.

Los compuestos de reciente aparición se conocen más bien como “macrólidos de última generación” o “nuevos macrólidos” sin utilizarse en este caso una clasificación ordinal como en el caso de las quinolonas o cefalosporinas.

Estos compuestos recientes, cuyos representantes emblemáticos son azitromicina y claritromicina, poseen actividad adicional sobre bacilos Gram negativos y por ello cubren y tienen actividad sobre *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*, agentes no cubiertos por eritromicina en las infecciones

respiratorias. Por la misma razón son utilizados en pacientes con gonorrea o shigelosis, enfermedades provocadas por microorganismos Gram negativos. Estos compuestos tienen también un perfil farmacocinético mejorado, que permite menores dosificaciones diarias o incluso terapias abreviadas. También ocurre aquí una evolución hacia una menor interacción con otros medicamentos (*vide supra*). (Tabla 12)

Tabla 12. Generaciones de antimicrobianos y sus características.

Quinolonas

- 3 generaciones
- Incremento de espectro hacia Gram negativos (2ª G) y luego
- Incremento hacia bacterias Gram positivos y microorganismos respiratorios atípicos (3ª G).
- Algunos representantes de 3ª G tienen actividad sobre bacterias anaerobias.

Macrólidos

- 2 grupos
- Eritromicina y “nuevos macrólidos”.
- Incremento de espectro sobre Gram negativos, farmacocinética mejorada y evolución a una menor interacción con otros medicamentos en los nuevos macrólidos.

Cefalosporinas

- 4 generaciones
- Incremento espectro hacia bacilos Gram negativos sin perder actividad sobre Gram positivos desde 2ª a 4ª G.
- Paso a SNC en 3ª G.
- Estabilidad ante beta-lactamasas comunitarias (2ª y 3ª G) y en ciertos casos a beta-lactamasas nosocomiales (4ª G).
- Componentes antipseudomónicos específicos en 3ª G y 4ª G.

Tetraciclinas

- 3 generaciones
- Primera generación: tetraciclina; 2ªG: doxiciclina, sin cambio de espectro entre éstas 2 Generaciones, mayor biodisponibilidad oral y vida media en 2aG.
- 3aG: tigeciclina: espectro sobre anaerobios, SAMR, ERV. Enterobacterias y *A. baumannii* MR. Sin espectro sobre *P. aeruginosa* ni *Proteus*. No disponible por vía oral.

Triazoles

- Fluconazol y los nuevos triazoles tales como voriconazol e itraconazol.
 - Espectro aumenta para incluir actividad sobre hongos filamentosos tales como *Aspergillus* spp.
-

Cefalosporinas. Se conocen cuatro generaciones de cefalosporinas que señalan el incremento en el espectro sobre bacilos Gram negativos como se vio al inicio de este documento. Contrario a lo que se sostiene, este incremento no implica una pérdida de actividad sobre *Cocáceas* Gram positivas. (*vide supra*)

Los compuestos de primera generación poseen un espectro limitado sobre bacilos Gram negativos comunitarios y son presa de beta-lactamasas sencillas que limitan su acción. Aproximadamente el 80% de los aislados de *E. coli* asociados a ITU es aún susceptible a esta generación. Estos compuestos son utilizados ampliamente en infecciones comunitarias por Bacilos Gram negativos y Cocáceas Gram positivas, tales como infecciones urinarias, celulitis, erisipela, faringitis estreptocócica, etc.

El salto hacia la segunda generación se explica por la estabilidad de estos compuestos a beta-lactamasas simples presentes en agentes comunitarios. Ello hace posible su uso ante *H. Influenzae* o *Moraxella catharralis* resistentes a ampicilina, mantiene el espectro de la primera generación sobre Gram positivos e incorpora actividad sobre otros bacilos Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*. Estos avances permiten su utilización en diferentes escenarios que requieren hospitalización tales como neumonías no nosocomiales e infecciones intra-abdominales (junto a otros compuestos). (Tabla 11)

La tercera generación se caracteriza por dos cambios importantes respecto a sus predecesores generacionales, a) el paso al SNC y b) para algunos compuestos (ceftazidima, cefoperazona), su espectro sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Ello ha permitido su uso en infecciones del SNC y su utilización en diferentes escenarios nosocomiales, aunque con restricciones debido a la presencia de complejos mecanismos de resistencia a compuestos beta-lactámicos tales como la hiperproducción enzimática y la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido.

La cuarta generación está caracterizada por su mejor estabilidad frente a la acción de ciertas beta-lactamasas nosocomiales, aunque en la práctica clínica esta faceta es sobrepasada por los mecanismos de resistencia de estas bacterias.

No se encuentran disponibles en Chile, cefalosporinas con actividad sobre microorganismos anaerobios.

Tetraciclinas. Las tetraciclinas con un conjunto de productos naturales (tetraciclina, clortetraciclina) y otros semisintéticos (doxiciclina), incluyendo un producto derivado denominado tigeciclina.

Todos ellos actúan inhibiendo la síntesis proteica, son de amplio espectro y tienen un efecto bacteriostático. Sin embargo, la resistencia a estos compuestos es común (salvo tigeciclina) y por ello tienen aplicaciones clínicas muy específicas. Los compuestos más utilizados corresponden a tetraciclina y doxiciclina. Las tetraciclinas se clasifican generacionalmente en 3 grupos, siendo éste compuesto, el más clásico de primera generación. Doxiciclina es de segunda generación y tiene una mayor biodisponibilidad y vida media requiriendo una menor dosificación diaria respecto a tetraciclina. En este caso la

diferencia entre primera y segunda generación no se acompaña de un cambio de espectro, sólo de ventajas farmacocinéticas. La tigeciclina, corresponde a un derivado de tercera generación (glicilciclinas), que sí tiene un mayor espectro, incluyendo anaerobios, *S. aureus* resistente a cloxacilina, enterococo resistente a vancomicina y enterobacterias y *Acinetobacter baumannii* multiresistente. Sin embargo no tiene espectro sobre *P. aeruginosa* o *Proteus*.

Triazoles. Esta familia incluye a fluconazol y los nuevos triazoles tales como voriconazol e itraconazol. En ambos casos el espectro aumenta para incluir actividad sobre hongos filamentosos tales como *Aspergillus* spp.

Literatura citada

Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26:1-12

Labarca J. Nuevos conceptos en farmacodinamia ¿Debemos repensar como administramos antimicrobianos? Rev Chil Infect 2002; 19 (Supl 1):S28-S32

Lutza I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet 2000; 39:335-43

Santiago, Julio del 2007

Dr. Alberto Fica C.
Sección Infectología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Aspectos básicos sobre antimicrobianos

Capítulo 3. Autoevaluación

1. Un representante de la industria farmacéutica se acerca a usted para ofrecerle la papa con un nuevo macrólido. Le presenta una tabla con los siguientes valores de CIM para diferentes microorganismos.

Microorganismo	Eritromicina CIM₉₀ µg/mL	Nuevomicina CIM₉₀ µg/mL
<i>S. pneumoniae</i>	0,06	0,125
<i>S. pyogenes</i>	0,03-4	0,12-4
<i>S. agalactiae</i>	0,03-0,25	0,12-0,5
<i>Moraxella catharralis</i>	0,25-2	0,03-0,5
<i>H. influenzae</i>	2-32	0,25-4
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03	0,06-0,12
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,25-2	0,03-0,25
<i>N. meningitidis</i>	1,6	0,12
<i>M. pneumoniae</i>	0,004-0,02	0,1-0,12
<i>C. pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5-2	0,25-2

Ante estos antecedentes usted concluye que

- a) Se trata realmente de un producto innovador
- b) Le están tratando de meter el dedo en la boca

Si ha tenido dificultades para responder este ejercicio, trate de identificar la actividad sobre aquellos microorganismos que marcan el concepto de nuevos macrólidos.

2. Una nueva cefalosporina ha aparecido en el mercado y usted debe decidir a que generación pertenece, además debe decidir si tiene alguna actividad especial que la hace distintiva del resto. En la siguiente tabla se presenta su actividad y la de sus comparadores.

Especie	Cefazolina CIM₉₀ en µg/mL	Cefuroxime CIM₉₀ en µg/mL	Cefotaxima CIM₉₀ en µg/mL	Nuevocefa CIM₉₀ en µg/mL
<i>E. coli</i>	16	8	0,12	0,25
<i>H. influenzae</i>	8	2	0,06	0,12
<i>P. mirabilis</i>	<2	<2	0,12	0,25
<i>K. pneumoniae</i>	4	8	0,12	0,5
<i>P. aeruginosa</i>	>32	>32	32	16

- a) ¿A que generación pertenece nuevocefa?
b) ¿Tiene alguna particularidad especial dentro de la generación?

3. Explique porque no se puede homologar baja actividad con resistencia antimicrobiana

4. El antibiótico X es bactericida y alcanza una C_{max} en plasma de 60 µg/mL. Ejerce su efecto mediante un mecanismo “concentración dependiente” 8xCIM ¿Hasta qué valor de CIM aceptaría usted en un microorganismo para que el antibiótico X pueda cumplir con su labor bactericida?

5. Usted tiene en su arsenal terapéutico, los compuestos “x” y “z” y ambos pasan la barrera hematoencefálica. Decida de acuerdo a los siguientes datos de concentraciones en el LCR y valores de CIM si podrían ser utilizados en casos de meningitis aguda bacteriana.

	“x” μg/mL	“z” μg/mL
Concentración en LCR	0,8 a 9,6	2,1 a 7,2
	CIM₉₀	CIM₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	0,03	0,06
<i>N. meningitidis</i>	0,05	0,001

- a) ¿Podrán “x” y/o “z” ser utilizados?
- b) Los valores de CIM₉₀ de cefazolina y cefuroxime son similares a los de los compuestos “x” y “z” ¿podría usted usar cefazolina o cefuroxime para el tratamiento de pacientes con meningitis aguda bacteriana por estos agentes?
6. Suponga que está en su poder divino, crear una nueva generación de compuestos derivados de la nitrofurantoína y que tiene como propósito tratar infecciones respiratorias de la comunidad. ¿Qué espectro debería tener este cambio y que modificaciones farmacocinéticas deberíamos hacer?

7. Usted debe tratar una reactivación de una bronquitis crónica de un paciente de 65 años, ex-tabáquico que está en tratamiento anticoagulante por una fibrilación auricular crónica y que además recibe digoxina, teofilina oral y broncodilatadores.

- a) ¿Qué agentes debe cubrir?
- b) Decida su esquema terapéutico
- c) Justifique la respuesta desde el punto de vista de las interacciones

8. Usted decide tratar un paciente de 70 años con quinolonas respiratorias que tiene una neumonía comunitaria sin criterios de hospitalización.

- a) Señale que medicamentos debe usted descartar que se estén usando para evitar interacciones medicamentosas.

9. Defina la forma de administración (con/sin/indiferente) que deben cumplir los siguientes antimicrobianos con los alimentos

Compuesto oral	con/sin/indiferente
Amoxicilina	
Ampicilina	
Aciclovir	
Fluconazol	
Itraconazol	
Tetraciclina	
Azitromicina comprimidos	
Nitrofurantoína	
Cloxacilina	
Cefuroxime	
Flucloxacilina	

Eritromicina
Cotrimoxazol
Rifampicina