



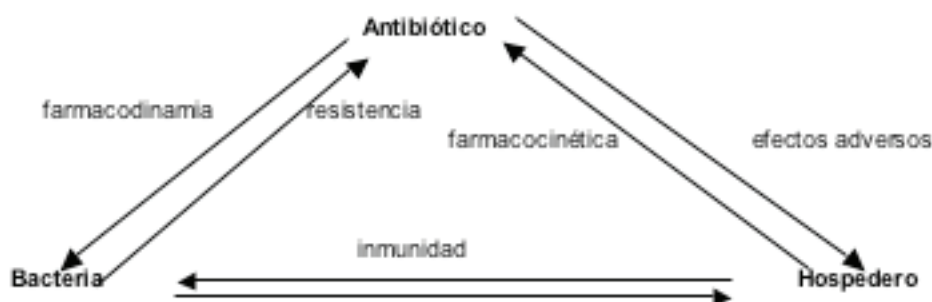
GENERALIZADES DE ANTIBIOTICOS

ANTIBIOTICOS

Definición: drogas producidas por un microorganismo, que inhiben el desarrollo o provocan la muerte de otros microorganismos. Actualmente el término ha perdido su significado restrictivo.

Quimioterápico: drogas que en un ecosistema hospedero-parásito tienen alta toxicidad selectiva para el parásito (acción específica)

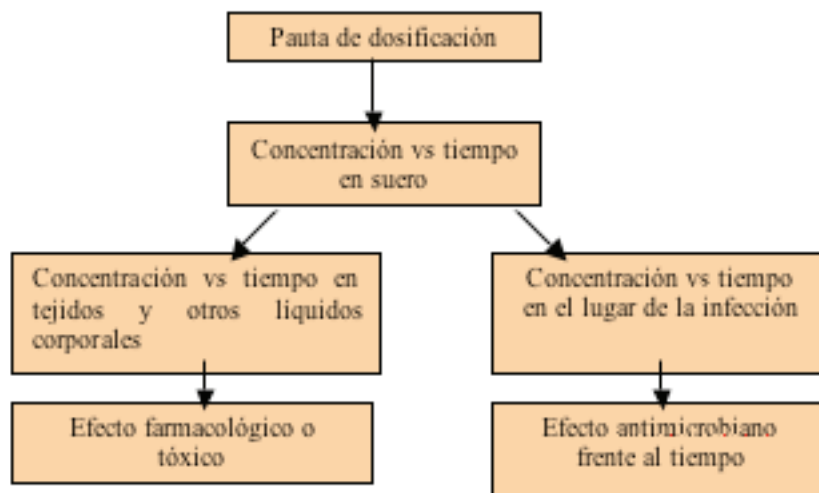
Antiséptico: fármaco que produce lisis o inhibe el desarrollo de un microorganismo pero sin toxicidad selectiva (acción inespecífica)



Al elegir el agente antimicrobiano apropiado se deben considerar:

- 1) la identidad probable del organismo causante de la infección
- 2) la información sobre la susceptibilidad antimicrobiana (o la susceptibilidad potencial)
- 3) Factores del huésped: estado inmunológico, sitio de la infección, interacciones, efectos adversos, accesibilidad.

Cada uno de los antimicrobianos presenta una interacción farmacocinética y farmacodinámica:



Clasificación de antibióticos

1) Según su mecanismo de acción: ver anexo nº 1

2) Según su actividad antiinfecciosa (ver anexo nº 2)

BACTERICIDAS: producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Ej: beta-lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas.

Se dividen en:

a) acción tiempo dependiente (beta lactámicos y Glucopéptidos) destruyen las bacterias gram negativas sólo cuando la concentración en el lugar de la infección es superior a la CIMN del MO

b) Actividad bactericida concentración dependiente: aminoglucósidos, macrólidos, metronidazol y las fluoroquinolonas; eliminan la bacteria cuando sus concentraciones se encuentran muy por encima de la CIM del MO.

BACTERIOSTATICOS: inhiben el crecimiento bacteriano aunque el microorganismo permanece viable, de forma que al suspender el ATB puede recuperarse y volver a multiplicarse. Ej: Tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosami-

nas, sulfamidas y trimetoprima.

Efecto postantibiótico (PAE): es cuando la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado después de la exposición al ATB. Esto constituye la base para la administración de ATB de vida media corta con intervalos de 12 a 24 hs.

La persistencia de la acción antibacteriana mantenida tras la exposición al ATB y una vez que éste ha desaparecido del medio, parece que es mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

La duración del PAE in vivo puede ser modificada por varios factores (tamaño del inóculo, pH, tiempo de exposición al ATB, concentración del ATB alcanzada en el sitio de infección, medio en que se encuentra el ATB, etc).

El mecanismo por el cual se produce no está del todo definido, pero se postula para la eritromicina, cloranfenicol o tetraciclinas, podría reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se libere de su unión al ribosoma y difunda al espacio extracelular. Para los beta-lactámicos que se unen a proteínas, de las cuales muchas son enzimas que intervienen en la síntesis de la pared, el PAE podría reflejar el tiempo requerido para sintetizar nuevas enzimas.

Duración del efecto postantibiótico in vitro								
antibiótico	Estafilo cocos	Strept. pneumoni	Enteroc. faecalis	Strept. pyogenes	Pseudomo. aeruginosa	E. coli	Klebs. pneumoniae	Enterob. cloacae
Inhibidores de la síntesis de pared :								
*aztreonam	--	--	---	---	---	---	+	---
*cefalosporinas	+/++	++	---	---	0/+	0/+	+/++	+/++
*glucopéptidos	++	--	++	---	---	---	---	---
*imipenem	+++	+++	---	---	+++	+++	++/+++	+++
*penicilinas	++/+++	++/+++	+/++	++	---	---	---	---
Inhibidores de la síntesis de proteínas y ác. Nucleicos :								
*aminoglucósidos	++/+++	---	---	---	+++	+++	++	++
*fluoroquinolonas	++/+++	---	+/++	---	+++	+++	+++	++/+++
*macrólidos	+++	+++	---	+++	---	---	---	---
*rifampicina	+++	---	---	---	++/+++	+++	++/+++	---
*sulfamidas	++	---	---	---	---	-/+	-/+	---
*tetraciclinas	++	---	++	---	---	++/+++	---	---
*trimetoprima	++	---	---	---	---	-/+	-/+	---

Asociaciones de antibióticos

Está justificada en las siguientes situaciones:

a) impedir la selección de bacterias resistentes: claramente demostrado para micobacterias; o en H. pylori evita la resistencia por mutación a los macrólidos y a otros antimicrobianos

b) terapéutica inicial, en pacientes inmunodeprimidos ó en infecciones graves de etiología aún no aclarada;

c) infecciones polimicrobianas, principalmente en las peritoneales, pélvicas, abscesos cerebrales, infecciones en inmunodeprimidos, entre otras;

d) Reducción de la toxicidad, ya que se disminuiría la dosis del ATB tóxico, completando el efecto con otro ATB;

e) producción de sinergias en donde la acción combinada de los ATB es mayor que la de ambos cuando se administran por separado. Las usadas en clínica son entre otras:

*infecciones por enterococo principalmente endocarditis, osteomielitis y bacteremia (las penicilinas facilitan la penetración de los AMG),

*infecciones por *S. viridans*, penicilina + AG

*infecciones por *S. aureus*, la asociación rifampicina con vancomicina aumenta la acción bactericida y evita la aparición de resistencia

*infecciones por *P. aeruginosa* los AMG muestran sinergia con carbenicilina, ureidopenicilinas,

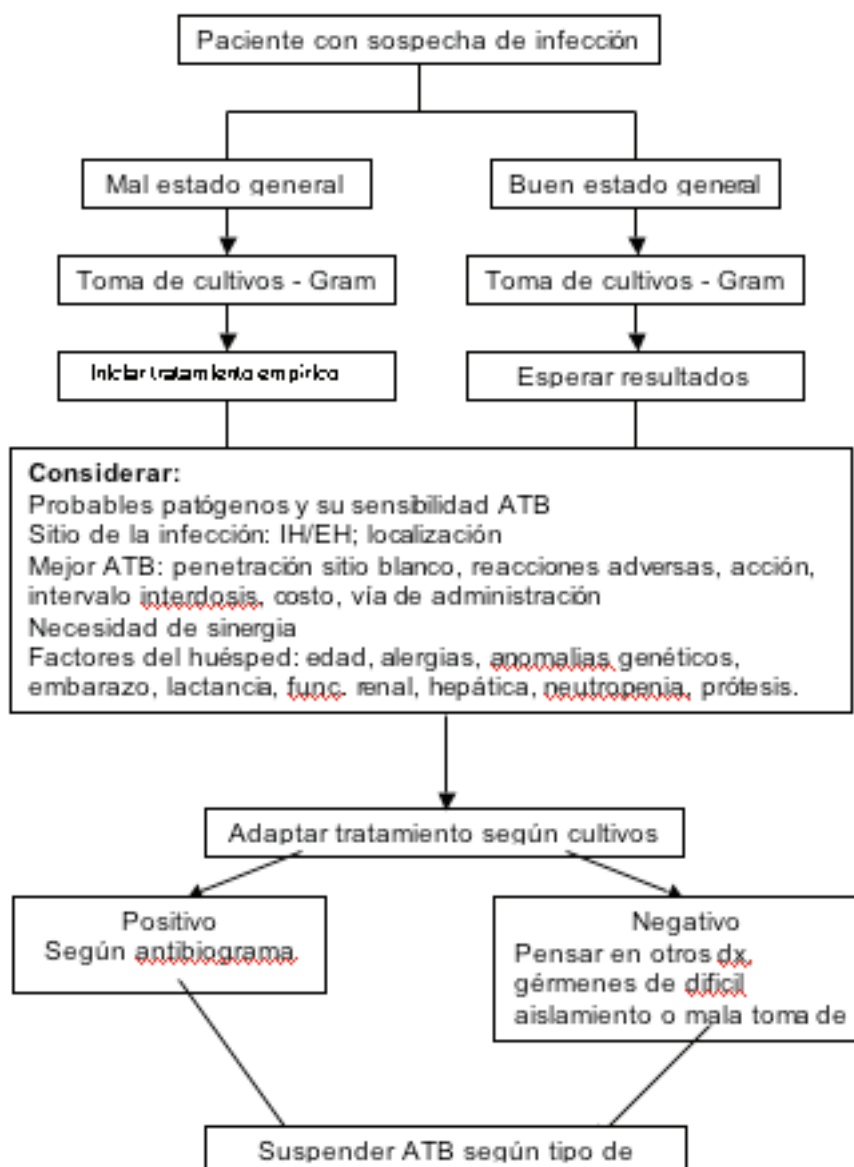
*infecciones graves por *Klebsiella*, donde puede apreciarse sinergia entre las cefalosporinas y los AMG.

En la década pasada ha habido un incremento alarmante en la resistencia bacteriana, habitualmente bacterias multirresistentes, no sólo en infecciones nosocomiales, como también en las adquiridas en la comunidad. Dentro de las infecciones intrahospitalarias, el 60 al 90 % de las infecciones por *Staphylococcus aureus* coagulasa negativos, son causadas por gérmenes meticilino resistentes.

El 5 al 40 % de las infecciones por *S. aureus* son causadas por SAMR. El enterococo es uno de los patógenos prevalentes en infecciones nosocomiales con un resistencia a vancomicina calculada alrededor del 20%. Tanto la *Pseudomonas aeruginosa*, el *Acinetobacter* multirresistente y *Klebsiella* con beta lactamasas de amplio espectro, son un hecho frecuente en las infecciones intrahospitalarias probablemente relacionado con el uso indiscriminado de cefalosporinas de amplio espectro.

Dentro de las infecciones adquiridas en la comunidad, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* ssp y *Shigella* ssp, son gérmenes con aumento de resistencia. *Neumococo* resistente a penicilina, *H. influenzae* y *Brachyella* resistentes a ampicilina son otro ejemplo de la emergencia de cepas resistentes.

RESISTENCIA BACTERIANA



Factores de riesgo para la emergencia de gérmenes resistentes

uso y abuso de antibióticos, tanto el uso inapropiado de los mismos, uso durante períodos de tiempo mayores a los requeridos, uso excesivo de los nuevos antibióticos, uso indiscriminado en animales.

Características microbiológicas, como la capacidad de intercambio de material genético y mutación; reservorios, resistencia intrínseca, y la habilidad de algunos patógenos de sobrevivir en superficies inanimadas.

Aspectos ambientales, como por ejemplo las instituciones geriátricas y hogares de todo tipo malnutrición, malos hábitos higiénico dietéticos, aspectos conductuales (ADEV, promiscuidad sexual, etc), debilitamiento del sistema de salud y de la infraestructura en salud.

Otros factores que contribuyen son los viajes internacionales, los pacientes bajo tratamientos inmunosupresores; múltiples procedimientos invasivos y la introducción de cuerpos extraños.

Actualmente se esta reevaluando el menor tiempo de uso de ATB para cada patología con igual eficacia.

Características de los principales grupos antibióticos

Beta lactámicos

Mecanismo de acción: Los beta lactámicos son un grupo de ATB que actúan inhibiendo la formación de la pared celular bacteriana en su tercera etapa, bloquean la actividad

transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina PBP. La síntesis de peptidoglicanos disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digerida por enzimas autolíticas. Son bactericidas, con actividad tiempo dependiente. Activos solo en fase de crecimiento bacteriano. Efecto postantibiótico de 2 hs frente a cocos positivos y menor o inexistente frente a BGN. La eficacia clínica se correlaciona con la obtención de un tiempo de persistencia de ATB libre, por encima de la CIM, en torno al 50% del intervalo interdosas.

Mecanismo de resistencia a los b lactámicos:

1) Modificación de las PBP

2) Inactivación por b lactamasas excretadas al medio extracelular (BGP) o contenidas en el espacio periplásmico (BGN) codificadas en plásmidos o cromosomas, inducibles o constitutivas.

3) Disminución de la permeabilidad por reducción de las porinas de la pared bacteriana.

4) Tolerancia: persistencia de la CIM con un aumento de la CBM, que supera 32 veces el valor de la CIM. En este caso el b lactámico se comporta como bacteriostático.

Clasificación :

Penicilinas
Monobactams
Carbapenems
Cefalosporinas
Inhibidores de beta lactamasas

Penicilina	
Naturales penicilina G (bencil) (sódica, potásica) penicilina G procaina penicilina G benzatínica	Streptococos, BGP (Corynebacterium, bacillus anthracis, listeria) Cocos gram neg aeróbios (excepto B fragilis, anaerobios (clostridium, bacteroides, actinomices), treponema pallidum, leptospira.
Aminopenicilinas ampicilina amoxicilina	+ Enterococos H influenzae BGN de la comunidad
Carboxipenicilinas Antipseudomonal Carbenicilina ticarcilina	+ Pseudomonas Proteus indol positivos
Ureidopenicilinas Antipseudomonal azlocilina apalcilina piperacilina	+ klebsiella (potenciado por AMG)
Penicilinas isoxasólicas* metcilina nafcilina oxacilina	+ Staphylococcus

Espectro Antimicrobiano de la s Penicilinas			
Infecting Organism	Penicillin of Choice	Alternative Accept-able Penicillin	Frequency of Resistance to Penicillins (%)
Gram-positive cocci			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	G	V	20-25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	G	V	None
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	G	Ampicillin	None
Viridans streptococci	G		10-20
<i>Streptococcus bovis</i> (D)	G		Rare
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicillin	Mezlocillin	10-20
<i>Staphylococcus aureus</i> (non-penicillinase producing)	G	Penicillinase resistant	Rare†
<i>Staphylococcus aureus</i> (penicillinase producing)	Penicillinase resistant		25%‡
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant)	None	None	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Penicillinase resistant		80‡
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin resistant)	None	None	100
Gram-negative cocc			
<i>Neisseria meningitidis</i>	G	Ampicillin	Very rare
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	G	Ampicillin	1-40
Gram-positive bacilli			
<i>Bacillus anthracis</i>	G		None
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	G		None
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin	G	None
Anaerobic species			
<i>Peptostreptococcus</i>	G	Ampicillin	None
<i>Actinomyces israelii</i>	G	V	None
<i>Prevotella melaninogenica</i>	G	C, T	10
<i>Fusobacterium</i> spp.	G	Ampicillin	1-10
<i>Bacteroides fragilis</i>	M, P Azlocillin		75
<i>Clostridium</i> spp.	G	Ampicillin	<1
Gram-negative bacilli			
<i>Haemophilus</i> spp.	Ampicillin		5-30
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin		30
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicillin		<5
<i>Salmonella typhi</i>	Ampicillin		20
<i>Salmonella</i> , other spp.	Ampicillin		20
<i>Klebsiella</i> spp.	None		95
<i>Enterobacter</i> spp.	M, Piper, Ticar		70
<i>Citrobacter freundii</i>	Mezlocill, P, T		80
<i>Proteus</i> , indole-positive spp.	M, P, T		20
<i>Serratia</i> spp.	M, P, T		90
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A, P, T		20-30
<i>Pseudomonas</i> , other spp.	None		95
<i>Acinetobacter</i> spp.	T	A, G, P	50
<i>Providencia</i> spp.	M, P, T		20-30
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	None		95
Other organisms infrequently encountered			
<i>Erysipelothrix</i> spp.	G	Ampicillin	None
<i>Pasteurella multocida</i>	G	Ampicillin *	Rare, <1
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	G		None
<i>Spirillum minus</i>	G		None
<i>Treponema pallidum</i>	G		None

Farmacocinética						
Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	Eliminación renal (%)	Concentración en LCR (% de la plasmática)	Dosis
Penicilina G	Parenteral Intramuscular	60 %	30 minutos	75 % activo	2-6	1.4 – 2.4 millones de UI c/ 2-6 hs
Penicilina V	Oral	80 %	45 minutos	40 % activo	---	0.25-0.5g cada 6 hs
Ampicilina	Oral y parenteral	20 %	60-75 minutos	25 – 40 % activo	8-13	1-2 gr cada 4-6 hs
Amoxicilina	oral	20 %	60-75 minutos	70 %	5-10	0.25 – 0.5 gr cada 8 hs
Ticarcilina	parenteral	45-50 %	60-90 minutos	-----	9	3 gr cada 4 –6 hs
Piperacilina	parenteral	21-50 %	50-75 minutos	50-70 % activo	15	3-4 gr cada 4-6 hs

Efectos adversos
Flebitis, hipersensibilidad, desde reacciones leves hasta anafilaxia (reacción cruzada con cefalosporinas 10%). Exantema morbiliforme. Vasculitis. Trastornos gastrointestinales, principalmente, náuseas, vómitos y diarrea. Nefritis intersticial. Irritabilidad neuromuscular. Convulsiones. Meningitis aséptica. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, alt. agregación plaquetaria, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia. Coombs directa positiva. Alteraciones de la coagulación con las ureidopenicilinas Hipo / hiperkalemia. Aumento de transaminasas y FAL. Los efectos adversos aumentan luego de 2 semanas de tratamiento. Fiebre.

Interacciones:

Exantema en pacientes que toman Ampicilina + allopurinol.
Disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales. Aumentar la concentración sérica de Metotrexato por inhibir su eliminación.

El probenecid, Indometacina, AAS (3-4g), y Sulfinpirazona pueden bloquear la secreción tubular de penicilinas.

Penicilinas + Aminoglucósidos= sinérgicos. (En el mismo frasco se inactivan)

cilinámico. Poseen una actividad antibacteriana débil, son inhibidores potentes de muchas β lactamasas codificadas por plásmidos clase A (penicilinasas) y algunas cromosómicas. En general forman un sustrato suicida intermediario estable que deja inactiva la enzima. La actividad antibacteriana de la combinación inhibidor antibiótico está determinada por el espectro del β lactámico acompañante.

Todas se utilizan para infecciones mixtas bacterianas, como las infecciones intraabdominales, obstétricas, ginecológicas, tejidos blandos y huesos. Su uso más extendido son en las OMA, NAC y peritonitis.

Inhibidores de la β Lactamasa

Estos son el ácido clavulánico y los derivados del ácido peni-

Droga	Absorción	Vida media serica	Eliminación renal (%)	Concentraciones en tejidos	Dosis	Efectos adversos
Ac. Clavulánico Amoxicilina Ticarcilina	espectro ↓ potencia VO, EV EV	1 hs	20-60%	bilis, oído, amígdalas, líq. amniopleural y peritoneal LCR 0.25 ug/ml	125 mg c/8-12hs 250, 500 mg amo + 125 mg clavul c/8 hs 875 mg + 125 mg c/12hs	Piel Diarrea Nauseas
Sulbactam Ampicilina	espectro potencia EV	1 hs	70-80%	Líquido interst. peritoneal comparable al suero ↓ meninges	0.5 g sulb + 1 g Amp	TGO TGP
Tazonam piperacilina 8:1	espectro ↓ potencia Ev	1 hs	Se ajusta por la piperacilina	Penetra meninges inflamadas	4.5g c/6hs ev	Idem blactamicos

Cefalosporinas

Farmacocinética							
Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	Eliminación renal	[LCR](% de la plasm.)	Dosis	Espectro
Primera gen. Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefadroxilo cefaloridina cefradina	Parenteral Parenteral Oral oral	65-75 % 75-85 % 10-15 % -----	30 minutos 90-120 min. 45-60 min. 80 minutos	65 % 80-100 % 80-100 % 70-80 %	1-5 --- --- ---	0.5-2g.c/4-6h 0.5-1.5g.c/8h 0.25-1g.c/6 h 0.5-1g/12hs	SAMS, streptococo
Segunda gen. Cefuroxime Cefoxitina cefamando cefmetazo cefaclor cefprozilo	Oral parent. parenteral	30-50 % 70-75 %	1.3 hs 0.8 hs	100 % 90 %	5-10 1-30	0.75-1.5 g/8 hs 1-2g.c/4-6 hs	E.coli, klebsiella proteus, H.influenzae , M.catarrhalis Cefoxitina: B fragilis
Tercera gen. Cefotaxime Cefoperazon Ceftazidime Ceftriaxona Cefixime cefopodoxima cefotetan	Parenteral Parenteral Parenteral Parenteral oral	30-50 % 80-90 % 17 % 80-95 % 67 %	1 h 2 h 1.8 h 8 h 3.7 h	80 % 25 % 75 % 60 % 15-20 %	5-15 3 2-25 3-10 -----	1-2 g.c/4-12h 1-4 g.c/8 h 0.5-2 g.c/8-12 1-2 g.c/12-24 0.2-0.4g.c/12	Enterobacte ser- ratia gonococo +antipseud +antipseud
Cuarta gen. Cefepime Cefpiroma	Parenteral parenteral	20 % 10 %	2.1 h 2 h	---- ----	---- ----	1-2g.c/8-12 h 1-2g.c/12 hs	BGN, Pseudomona + Actividad idem CFL 1°

Hipersensibilidad. Flebitis en el sitio de inyección
 Diarrea. Náuseas, vómitos, dolor abdominal. Colitis pseudomembranosa. Colestasis (ceftriaxona y cefoperazona)
 Agranulocitosis Anemia. Positivización de la prueba de Coombs. Eosinofilia. Trombocitopenia
 Coagulopatía por interferencia con la vitamina K (cefoperazona)
 Insuficiencia renal.
 Síndrome disulfirámico (ceftazidime y cefoperazona).

Monobactamos

Droga	absorción		Vida media	Eliminación renal	[LCR] (% de la plasm.)	Dosis	Espectro
Aztreo-nam	Parenteral Intramusc	Actua bien a PH ↓, buena en abscesos	1.3 - 2.2 h	58-74 %	Buena	1-2 g C/6-8 horas.	BGN aerobios, incluyendo pseudom

Efectos adversos (muy raros)

Flebitis
 Erupción cutánea
 Trastornos gastrointestinales
 Nefritis intersticial (rara)
 No da reacción cruzada con los B lactámicos.

Carbapenemos

Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	Eliminación renal	[LCR] (% de la plasm.)	Dosis	Espectro
Imipenem	Parenteral	No	1 h	Activa	Buena	500 -1 g c/6 hs	gram positivos y negativos aerobios y anaerobios
Meropenem	Parenteral	No			Muy buena	1 g c/ 8hs	

Resistentes: SAMR y algunas cepas de B. cepacia y Stenotrophomonas.

Farmacocinética :

El imipenem es hidrolizado en el túbulo renal, con su rápida inactivación por lo que se combina con cilastatina para inhibir éste proceso. Meropenem mejor para pacientes con antecedentes de convulsiones o patologías que pudieran provocarla.

Efectos Adversos

Hipersensibilidad
 Trastornos gastrointestinales
 Fiebre
 NTA
 Trastornos hematológicos
 Convulsiones más frecuentemente con imipenem en la insuficiencia renal (disminuye el umbral convulsivo), y asociado a ciclosporina, teofilina o ganciclovir.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos actúan inhibiendo la síntesis de pared sobre la segunda etapa ó de membrana.

Además alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhiben la síntesis de ARN. Efecto bactericida lento, tiempo dependiente sobre población sensible en fase de replicación activa. Efecto postantibiótico moderado.

Mecanismo de resistencia:

1) Resistencia natural de los BGN por incapacidad de

atravesar la pared.

2) Existen cepas de estafilococos naturalmente resistentes en poco porcentaje

3) *Leuconostoc* y *Lactobacillus* son resistente a ambos glucopéptidos

La resistencia inducible se trasmite a través de cassettes, el más frecuente en nuestro medio, VAN A que confiere resistencia a Teicoplanina y Vancomicina, principalmente por los enterococos

Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	Eliminación renal	[LCR]	Dosis	Espectro
IVancomicina	Parenteral	Metab renal	7.5 d	↓ sin alterar	Mala	1 g c/12hs 500 c/6h	Staphylo metilino S y R SCN, Strepto, pneumo R Corynebacter,
Teicoplanina	Parenteral intramusc	90%	83-168 h	90 %	Regular	6 mg/kg c/12h Carga Y cada 24 h mantenim.	Listeria, Clostridium cocos + anaero Enterococos (com AMG).

Farmacocinética

Vancomicina: No se absorben por vía oral. Debe ajustarse la dosis al clearance de creatinina y debe medirse vancocinemia

(20-50 ug / ml). Tiene mal pasaje de barrera hemato encefálica, por lo que en las meningitis puede administrarse por vía intratecal. Administrarla diluída en 100 ml de SF a pasar en 1 hora lento para evitar la aparición de efectos adversos. Dosis para meningitis 500 mg cada 6 hs iv.

Efectos adversos

Flebitis. HS. Fiebre escalofrios, rash y eosinofilia

Anemia. Leucopenia dosis dependiente. Trombocitopenia

Ototoxicidad muy rara.

Nefrotoxicidad potenciada por el uso concomitante de otros nefrotóxicos.

Síndrome de hombro rojo: erupción pruriginosa en cuello y hombros con y sin hipotensión, durante la infusión.

Dolor torácico durante la infusión

Interacciones con otros fármacos

La combinación con aminoglucósidos es especial para sinergizar contra cocos gram positivos, incluido el Enterococo sensible. La colestiramina los inactiva.

fase de iniciación. (actúan en la subunidad 30 S en la región decodificadora del ARNm) . Son los únicos bactericidas de éste grupo de fármacos por otras actividades que poseen en estudio.

AMINOGLUCOSIDOS (AMG)

Los AMG actúan alterando la síntesis de proteínas ribosomales; generando proteínas anormales, e inhibiendo la

Mecanismos de resistencia:

-**Intrínseca:** puede ser enzimática o no. Para que los AG entren a una bacteria, debe existir una cadena de transporte activo de electrones suficiente como para generar una diferencia de potencial eléctrico a través de membrana. Por lo tanto,

las bacterias anaerobias tienen una resistencia intrínseca.

Las mutaciones del ARNr 16S pueden producir resistencia, ejemplo de esto es el M. tuberculosis a la Streptomina. Con respecto a la enzimática intrínseca solo se han visto en la naturaleza.

-Adquirida: es la consecuencia de la combinación de una menor captación del fármaco, la actividad de la bomba de eflujo (ej P. aeruginosa) o la modificación enzimática del fármaco.

Todos los enterococos tienen resistencia intrínseca a los AG con CIM de 4-256 ug/ml. La resistencia se atribuye al metabolismo anaerobio facultativo de los enterococos, que se traduce al potencial de membrana, y por lo tanto limita la captación del fármaco. La exposición concomitante de los enterococos a un fármaco activo frente a la pared celular, como la ampicilina o la vancomicina, facilita el acceso de los AG a su objetivo ribosómico y su actividad sinérgica clásica.

Farmacocinética

Antibiótico	Pico plasmático (horas)	Vida media (horas)	% activo en orina	Dosis total diaria (mg/k)	Intervalo interdosis (hs)
Estreptomina	0.5-1	2.5	50-70	7.5	12
Gentamicina	0.5-1	2-3	80-90	1.7	8
Tobramicina	0.5-1	2-3	80-95	1.7	8
Netilmicina	0.5-1	2-2.5	70-75	4	8-12
Amikacina	0.5-1	2-2.5	80-95	7.5	12
Sisomicina	0.5-1	2-2.5	75-85		

La administración en monodosis demostró disminuir la nefrotoxicidad. Para el tratamiento prolongado en pacientes con función renal normal, por ejemplo en el caso de osteomielitis,

5 mg/k/d para la gentamicina y la tobramicina, 6 mg/k/d para la netilmicina y 15 mg/k/d para la Amikacina o Streptomina.

Droga	absorción	Unión a prot.	Vida media	[LCR] (% de la plasm.)	Espectro
Estreptomina	Mala vo <1%	Baja albumina	1.5-3.5hs	baja	BGN TBC
Gentamicina	EV	Baja	1.5-3.5 h	Baja	BGN anaerobias y pseudomona
Tobramicina	ev	Baja	1.5-3.5 h	Baja	Idem
Netilmicina	ev	Baja	1.5-3.5 h		Idem
Amikacina	ev	Baja	1.5-3.5 h		Idem
Sisomicina		Baja			Idem

Debido a que estas drogas son nefrotóxicas, deben ser ajustadas según la función renal según clearance de creatinina

Antibiótico	Dosis (mg/ k)	Cl cr 50-80 ml/min	Cl cr 10-50 ml/min	Cl cr <10 ml/min
Estreptomina				
Gentamicina	1.7 c/ 8h	60-90% c/ 8-12 hs	30-70% 12-24 hs	20-30% 24-48 hs
Tobramicina	1.7 c/ 8h	60-90% c/8-12 hs	30-70% 12-24 hs	20-30% 24-48 hs
Netilmicina				
Amikacina	7.5 c/ 12 h	60-90% c/12 hs	30-70% c/12-18hs	20-30% c/24-48 hs

Las concentraciones de AMG en secreciones y fluidos son muy bajas, se detectan cifras altas sólo en corteza renal, perilinfa y endolinfa del oído interno, lo que podría explicar su toxicidad. La eliminación es casi completa mediante filtración glomerular

Efectos adversos

Nefrotoxicidad 0-50%
Ototoxicidad coclear 0-62%
Bloqueo neuromuscular
Embriotoxicidad
Nauseas, vómitos, anorexia
Hipersensibilidad
Neuropatía periférica. Neuritis óptica.

Interacción con otros fármacos: recordar que hay fármacos que aumentan el riesgo de lesión renal: Vancomicina, Teicoplanina, ciclosporina, cisplatino, Anfotericina B, furosemida, CFL, Clindamicina, etc.

Suelen ser más activos a pH alcalino. Tienen efecto postantibiótico prolongado.

Mecanismos de resistencia:

3 mecanismos de resistencia adquirida:

- 1) Modificaciones estructurales en el lugar de unión del macrólido al ribosoma
- 2) Bombas de expulsión activa
- 3) Desarrollo de enzimas inactivantes (muy raro)

Macrólidos

Los macrólidos actúan sobre la subunidad 50 S ribosomal, inhibiendo la translocación en la síntesis proteica, mediante la inhibición de la elongación. Pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas tiempo dependientes según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de la población bacteriana t la fase de crecimiento.

Indicaciones:	
SAMS (mejor claritromicina y roxitromicina)	Treponema pallidum
Streptococos, Neumococo (existe un 20% de resistencia)	Ureaplasma
Haemophilus influenzae (azitromicina y claritromicina)	Toxoplasma spp
Neisseria gonorrhoeae y meningitidis	Helicobacter pylori
BGP (no C. Jeikeium)	Anaerobios (excepto B fragilis)
Micoplasmas spp ,	Legionella
Clamidas spp,	Borrelia
Bordetellas spp	MAC (claritromicina)
Moraxella spp	

Antibiótico	Concentración Máxima (mg/l)	Pico plasm (horas)	Vida media (horas)	Unión a proteínas %	Eliminación renal	Dosis mg / intervalo hs
1-Anillo lactónico de 14 átomos.						
*Eritromicina	4.2	2-4	1.9-2.1	65-90	7.5	500-1000/ 6
*Oleandomicina	0.8	---	1	---	---	500 / 6
*Roxitromicina	6.6-7.9	2.4	13	73-96	50	150-300/ 12-24
*Claritromicina	0.7-1.9	1-2	3-4	42-70	12-14	250-500/ 12
2-Anillo lactónico de 16 átomos						
*Espiramicina	7-8	---	2	30	<10	2-3 gr / día
*Josamicina	0.6-2.5	1	1.5-2	15	<20	500-1000/ 6-12
3-Anillo lactónico de 15 átomos						
*Azitromicina	0.62	2.5	40	40	6-15	500 /24 (día 1) 250/24 (día 2-5)
Todos los macrólidos se administran por vía oral. La eritromicina puede usarse por vía parenteral 1 g c/6h.						

Efectos adversos

Intolerancia gastrointestinal. Diarrea. Dolor abdominal, nauseas y vomitos Roxitromicina pancreatitis. Colestasis especialmente en las mujeres embarazadas (estolato de eritromicina)
 Cefalea. Ototoxicidad.
 Hipersensibilidad. Flebitis intensa en las administraciones ev.
 Rush cutáneo
 Candidiasis
 Alargamiento del QT: Potenciado por hipomagnesemia, hipopotasemia, aztemizol, terfenadina.
 Aumentan el efecto de la teofilina, carbamacepina , digoxina , ciclosporina y ergotamínicos por bloquear el mecanismo de eliminación a través del citocromo p450
 La Rifampicina o Rifabutina aumentan la degradación del macrólido
 Disminuir eficacia de los anticonceptivos orales

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son drogas que actúan a nivel de la subunidad 30 S ribosomal al interferir con la síntesis de proteínas inhibiendo la unión al ARN t por lo que impiden la elongación. Son bacteriostáticas con actividad tiempo dependi-

ente. Son más activas a pH ácido.

Mecanismo de resistencia:

Disminución de la concentración del ATB dentro de la bacteria mediada por plásmidos mediante bombas de salida y protección de los ribosomas.

Espectro

	Primera elección	Alternativa
SAMS y SAMR	Enfermedad de Lyme (<i>B. burgdorferi</i>)	Acné intenso
Neumococos	Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>)	Actinomicosis
<i>S. pyogenes</i> y <i>viridans</i>	Brucelosis (asociada)	Anthrax
Anaerobios, inclusive <i>Bacteroides fragilis</i>	Granuloma inguinal (<i>C. granulomatis</i>)	Campilob fetus
<i>Listeria monocytogenes</i>	Infecciones por clamidias	C tetani
<i>Clostridium</i>	<i>Helicobacter pylori</i> (asociada)	E corrodens
<i>Actinomyces</i> spp	EPI (asociada)	Tularemia
<i>Nocardia</i> spp	Infección por <i>Pseudomona mallei</i>	Leptospira
<i>Neisseria</i>	(asociada AG)	<i>Nocardia</i>
<i>Brucella</i> spp	Infección por Rickettsias	<i>P. multocida</i>
Micoplasmas	Uretritis inespecífica	<i>P. pseudomallei</i>
Clamidias	Síndrome uretral agudo	<i>T. pallidum</i>
<i>Borrelia</i> spp	Cólera	<i>U. urealyticum</i>
<i>Legionella</i> spp	Infección por <i>Vibrio parahemolyticus</i>	<i>Yersinia pestis</i>
<i>V. cholerae</i>	Infección <i>V. vulnificus</i>	<i>Xanthomonas</i>
Rickettsias		<i>M. marinum</i>

Farmacocinética

antibiótico	Biodisponib oral %	Unión a prot- %	Vida media (horas)	Vd (litros)	Recuperación urinaria (%)
Acción corta					
*clortetraciclina	30	47	6	100	18
*tetraciclina	77	65	8	108	60
Acción intermedia					
*demeclociclina	66	91	12	121	39
*metaciclina	58	90	14	76	60
Acción larga					
*doxiciclina	93	93	18	50	42
*minociclina	95	76	16	60	6
La dosis tanto de la minociclina de 100 mg cada 12 hs por vía oral, doxiciclina 200mg/d y tetraciclinas 250-500 mg c/ 6hs.					

Intolerancia gastrointestinal

Fotosensibilidad

Mancha el esmalte dentario y huesos en forma permanente. Calcificación de tejidos

Embriotoxicidad

Hipersensibilidad cutánea

Hepatotoxicidad. Anemia hemolítica y cualquier alteración hematológica. Miopía transitoria.

Nefrotoxicidad y empeoramiento de la función renal cuando se los administra con diuréticos.

Hipertensión craneal benigna e irreversible.

Aumentan el efecto de los anticoagulantes orales, digoxina, litio y metotrexato y la toxicidad de la f enformina y teofilinas.

Cloranfenicol

Se une en forma reversible a la posición 50S del ribosoma penetrando por un proceso dependiente de energía. Es un

agente bacteriostático salvo para *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* donde tiene poder bactericida. Presenta muy buena absorción por vía oral, metabolismo hepático y excreción renal.

Farmacocinética y espectro

	Administración	Vida media	Unión a prot	Distribución
Cloranfenicol	Ev, VO, im	4.1 h	25-50%	Muy liposoluble y pequeña, gran difusión

Su uso fue desplazado debido a desarrollo infrecuente de anemia aplásica (1:25000). Su uso quedó limitado a formas tópicas y a casos de meningitis agudas en pacientes con alergia a penicilinas y cefalosporinas.

Gérmenes gram positivos
Neisserias
Espiroquetas
Clamidias
Micoplasmas
Bordetella spp

Efectos adversos

Anemia y leucopenia reversibles dosis dependientes
Anemia aplásica
Síndrome del niño gris (cuando se administra a embarazadas y lactantes)
Reacciones anafilácticas. Hipersensibilidad
Neuropatía periférica. Parestesias. Neuritis óptica.
Efecto disulfirámico
Prolonga la vida media de los dicumarínicos, fenitoína y clorpropamida.

Quinolonas

Las quinolonas actúan inhibiendo enzimas implicadas en la replicación y transcripción del ADN (ADN girasa y topoisomerasa IV). Son bactericidas.

Mecanismos de resistencia adquirida:

Mutaciones espontáneas en los genes cromosómicos que alteran las enzimas objetivo o bien modifican la penetración a través de la membrana celular bacteriana. Recientemente se han identificado, en cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, resistencia a las quinolonas mediadas por plásmidos

y el producto codificado en el gen *qnr* ha demostrado proteger a la ADN girasa y a la Topoisomerasa IV de la acción de las quinolonas.

Espectro

La ciprofloxacina sigue siendo la más potente contra bacterias gram negativas, sin embargo, las resistencias pueden aparecer fácilmente cuando estas quinolonas se usan solas en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* y *Staphylococcus*.

Pharmacokinetic parameter	Norfloxa-cin	Ciprofloxacin	Ofloxa-cin	Levofloxa-cin	Gatifloxacin	Moxifloxacin	Gemifloxacin
Dosis (mg) VO	400 c 12h	250-500 c 12h	100-400 c12h	500 d	400	400	320
Cmax (µg/mL) VO	1.5	2.4	4.6	5.7	3.4	4.3	1.4
Dosis (mg) IV	-	200-400 c 12	400	500 d	400	400	-
Cmax (µg/mL) IV	-	3.4-6.7	5.5	5.7	4.5	4.5	-
Unión a proteínas (%)	-	30	-	24-52	20	39-52	55-73
VM (h)	3.3	4	4-5	6-8	6.5	9.5	7
Disponibilidad Oral (%)	(50)	70	>95	99	96	86-100	71
VD (liters)	-	231	102	102	110	122	280
Clr (mL/min)	234	358	195	116	153	30	193
Excreción renal (% de la dosis)	27	40	73	77	77	20	36

Table 33-5. Factor de multiplicación de la concentración de quinolonas en tejidos corporales, líquidos y células respecto del suero

Localización	Factor de incremento
Tejido prostático	0.9-2.3
Heces	100-1000
Bilis	2-20
Pulmón	1.6-6
Macrofagos y neutrofilos	2->100

Usos clínicos:

Infecciones respiratorias

Infecciones osteoarticulares

Infecciones de piel y partes blandas

Infecciones urinarias

Prostatitis

Enfermedades de transmisión sexual

Infecciones digestivas y abdominales

1° Fármaco	2° Fármaco	Efecto
Ácido nalidíxico ,oxolínico , pipemídico	alcalinos	Incrementan las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas
Ácido nalidíxico	Anticoagulantes (warfarinas)	Incremento de la warfarina libre , mayor efecto anticoagulante
Quinolonas orales	*Hidróxido de aluminio *metoclopramida *probenecid	*Disminuye la absorción de las QN *Aumenta la motilidad intestinal , disminuye el tiempo de vaciado gástrico *disminuye la excreción , aumenta la vida media de las QN
Ácido popemídico , enoxacina , ciprofloxacin	teofilina	Disminuye el aclaramiento de la teofilina, aumenta la vida media.

Clindamicina

ando sobre la subunidad 50 S ribosomal

La clindamicina inhibe la iniciación de síntesis proteica, actu-

Anaerobios (cocos gram positivos, bacilos gram negativos no esporulados, clostridium excepto difficile y perfringens)
 Bacteroids fragilis (resistencia sólo 6 %)
 Aerobios cocos positivos (SAMS, Staphylococcus epidermidis, Streptococo excepto enterococo)
 Corynebacterium
 Toxoplasma spp
 Plasmodium spp
 Clamidas
 Neisseria spp
 Helicobacter spp

Farmacocinética

Droga	Vida media (hs)	Vida media en insuf. Renal grave (hs)	Concentración máxima plasmática	Dosis (mg)	Intervalo interdos (hs)
Clindamicina	2.4	3.4-6	2.5	150-450 oral 150-900 iv	6 hs

Efectos adversos

Diarrea. Colitis pseudomembranosa
 Hipersensibilidad
 Flebitis
 Aumento de transaminasas
 Ictericia
 Artralgias
 Leucopenias

Indicaciones: Infecciones situadas fuera del sistema nervioso central, en las cuales el agente etiológico puede ser B. fragilis u otros anaerobios resistentes a la penicilina, sobre todo en infecciones pélvicas e intraabdominales.

Metronidazol

Profármaco que debe ser activado en los microorganismos sensibles, penetra por difusión y ejerce su acción citotóxica mediante la producción de radicales libres. Actúa alterando la integridad de los ácidos nucleicos, degradando las moléculas de ADN. Presenta efecto bactericida rápido.

	Vías	Distribución	U protein	Metabolismo	VM	Excreción
Metronidazol	EV, VO, rectal, tópico	Bilis, secre. Bronquial, LCR, absceso, Amplio	20%	Hepatico a traves del cit p450	8 h	Riñon 60-80% 6-18% sin cambio

	Dosis	Espectro	Indicaciones
Metronidazol	EV 15 mg/k ataque, 7.5 mg/k cada 6 h o 500 mgc/8 h. Max 4 g/d VO 1-2 g/d em 2-4 dosis Vaginal Óvulos Tópico Cremas	Cocos + Anaerobios (bacteroides fragilis) Protozoários: tricomonas Microaerófilas: Helicobacter spp Clostridium	Infecciones por anaerobios Enfermedad de crohn y CU Colitis pseudomembranosa Tétanos Erradicación de Helicobacter pilorii Tratamiento de protozoarios (tricomonas , amebas , giardias , criptosporidium , etc)

Efectos adversos

Sabor metálico
Intolerancia gastrointestinal
Cefalea. Encefalopatía. Neuropatía periférica. Convulsiones. Síndrome cerebeloso.
Agranulocitosis
Efecto disulfirámico
Aumenta el efecto de dicumarínicos

Sulfonamidas y Sulfonas

Las sulfamidas inhiben la incorporación del PABA y la trimetoprima inhibe la enzima dihidrofólico reductasa. El cotrimoxazol es la combinación de 2 drogas que actúan secuencialmente inhibiendo la síntesis de bases de ácidos nucleicos.



Sulfonamidas:

Acción corta o media: Sulfisoxazol (ITU), Sulfametoxazol (asoc TMT), Sulfadiazina

Acción prolongada: Sulfametopiridazina, Sulfaméter, Sulfadoxina (paludismo)

Acción limitada al tubo digestivo: Sulfaguanina, Sulfasuxidina, Sulfatidina, Sulfasalazina (CU)

Uso tópico: Sulfadiazina argéntica (Platsul).

Actividad: Gram +, gram -, Actinomyces, Chlamydia, Plasmodium, Toxoplasma.

La resistencia a sulfonamidas está muy difundida por eso en general se las utiliza asociadas.

Se administran por vía oral salvo Sulfadiazina y Sulfisoxazol que pueden ser iv o sc.

Trimetoprima

Inhibe la DHFR. Su actividad es principalmente contra los cocos +, BGN excepto la Pseudomona y bacterioides. Es resistente a Treponema pallidum, TBC, Micoplasma y anaerobios.

La asociación produce efecto bactericida contra numerosos gérmenes gram positivos y negativos, excepto Pseudomona aeruginosa, Bacteroides y anaerobios. Tampoco cubre de forma satisfactoria clamidias y neisserias. De elección para el tratamiento del PCP. Activo contra Listeria monocytogenes y algunos hongos. La relación óptima es de 1:20 TMT SMX.

Farmacocinética

Droga	BD oral %	Unión prot.	Vd l / k	VM	Distrib	Eliminación
Sulfadiazina	95	45%	0.35	17 hs	Buena	62 % renal
Sulfametoxazol	80-90	68%	0.2	10-12 hs	Buena	80 % renal hepática (acetilación y glucoronidación)
Sulfasalazina	10-15	>95%	<1	10 hs	Buena	----
Trimetoprima	85-90	45%	1.3	9-11 hs	Buena en todos los tejidos	80-90 % renal hepática (oxidación e hidroxilac)

Usos clínicos: ITU, enfermedad por BGN sensibles, Brucelosis, nocardia, B. cepacia, Infecciones por Staphylococcus sp, meningitis, PCP, entre otras.

Dosis:

TMT SMX 80-400 mg vo (simple)

TMT SMX 160-800 mg vo (forte)

TMT SMX 16 mg/ml + 80 mg/ml iv

Efectos adversos

Exantema (más frecuente en pacientes con SIDA)
Fiebre
Agranulocitosis. Anemia megaloblástica. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6PD.
Trombocitopenia
Aumento de transaminasas y bilirrubina
Síndrome de Stevens-Johnson
Insuficiencia renal por depósito de cristales
Hiperkalemia
Debe administrarse conjuntamente ácido fólico para prevenir la depresión medular

Rifampicina

Actúan inhibiendo la subunidad B de la polimerasa del ARN dependiente del ADN.

	Administ	Penetración	Metab	Eliminac renal	Dosis	Espectro
Rifampicina	Vo Ev	Alta en todos los tejidos	Hepático	20%	600 mg/d 600 mg/d	SCN y SA Legionella spp H influenzae Neisserias spp Streptococo sp Enterobacterias Algunas cepas Pseudomona Micobacterias

Efectos adversos

Altera el metabolismo de muchas drogas ya que es inductor enzimático.
Síndrome pseudogripal
Tinción de los líquidos orgánicos color rojo-naranja
Colestasis
Falla hepática fulminante (cuando se asocia a isoniazida)

nada con una permeabilidad reducida de la membrana externa. La actividad de las polimixinas disminuye en presencia de cationes divalentes, como calcio y magnesio.

Espectro: bacilos aerobios gram negativos, salvo *Proteus* spp. Escasa actividad frente a *Providencia*, *Burkholderia* y *Serratia*.

Las rifamicinas son inductores potentes del sistema enzimático cromosómico del citocromo P 450. La administración de rifampicina puede producir un aumento en el metabolismo de otros fármacos metabolizados por este sistema.

Polimixina B y colistina

Las polimixinas son detergentes surfactantes antipáticos que contienen grupos tanto lipofílicos como lipofóbicos. Penetran en las membranas celulares e interactúan con los fosfolípidos de éstas, a las que rompen con rapidez. Son bactericidas muy rápidos dependientes de la concentración y tienen efecto postantibiótico. También se unen a la porción del lípido A de la endotoxina o del lipopolisacárido. La resistencia de las bacterias gram negativas parece estar relacio-

		VM	Excreción	Distrib en tej
Polimixina B	IM 2.5-3 mg/k/d c/ 4-6h IV 1.5-2.5 m/k/d inf continua o c/12 h Intratecal 5-10 m/d	4.5-6 h	Filtrac glomerular	Baja
Colistimetato (colistina)	IM o IV 2.5-5 mg/k/d c 6-12h No más de 300mg	3 h	Filtrac glomerular	baja

Efectos adversos

Hipersensibilidad
Neurotoxicidad reversible
Bloqueo muscular
Parestesias en labios, lengua y extremidades, neuropatía periférica
Deterioro de la función renal

Nuevos Antibióticos

LINEZOLID

Las oxazolidionas son una clase de ATB obtenidos completa-

mente por síntesis orgánica.

La estructura química única del Linezolid hace que sea poco probable la aparición de resistencia cruzada con otros compuestos usados habitualmente.

Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica de las bacterias y es bacteriostático frente a la mayoría de las especies bacterianas. Se cree que el mecanismo de actividad es único y se encuentra relacionado con la inhibición de los pasos más precoces de la síntesis de proteínas. Estos agentes se unen a la subunidad ribosómica 50S en la superficie de contacto con la subunidad 30S, impidiendo la formación del complejo de iniciación 70S. El cloranfenicol y la lincomicina inhiben dicha unión por competitividad, lo que indica que comparten idénticos sitios de unión.

Farmacocinética

	Dosis y vías	VM	Metabolismo	Eliminación	Unión a prot	[LCR]
Linezolid	Vo 400-600 mg c12h IV 600mg c/12h	5.5 h	Oxidativo	Urinaria 85%	31%	1.46-7 ug/ml Buena distribución en tejidos

Table 31-2. Linezolid: U.S. Food and Drug Administration-Approved Indications for Clinical Use (2003)

Infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* Including those with associated bacteremia

Neumonía Nosocomial causada por:

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and -resistant strains)

Streptococcus pneumoniae (penicillin-susceptible strains)

Uncomplicated skin and skin structure infections caused by:

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible strains only)

Streptococcus pyogenes

Complicated skin and skin structure infections (without osteomyelitis) caused by:

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and -resistant strains)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Community-acquired pneumonia caused by:

Streptococcus pneumoniae (penicillin-susceptible strains)

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible strains)

Excelentes aspectos farmacocinéticas: permitiría un tratamiento ambulatorio con externación precoz.

Tygeciclina

Derivado semisintético de la minociclina
CIM 90 2ng/ml
No resuelve: *P.aeruginosa*, *Proteus*
Bajo clearance renal, eliminación biliar y hepática
Alto volumen de distribución (42 hs +/-35 hs)

Dosis 100 mg de ataque y 50 mg c/12 hs. (30')

Seguridad:

Bien tolerado. Presentó trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea (moderado a severa)

No administración en volo

Estudios de fase 3:

Neumonía de la comunidad, nosocomial, infecciones de partes blandas severas, bacteriemia e infecciones intraabdominales.

Espectro:

MICROORGANISMOS	N° CEPAS	TIGE	IMI	VANCO	DAPTO	OTROS
SAMS	160	0.12	0.06	0.5	0.25	OXA 1
SAMR	165	0.12	>32	1	0.25	OXA 1
<i>Enterococcus S</i>	159	0.12	2	2	2	
<i>Enterococcus VR</i>	147	0.12	>32	2	4	
<i>Enterococcus faecium VR</i>	155	0.12	>32	>32	2	
<i>S.epidermidis MR</i>	155	0.5		2	0.25	
<i>A. baumannii</i>	158	2	16			
<i>Burkholderia cepacia</i>	183	16	>32			LEVO 8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	161	1	>32			
<i>C. freundii</i>	169	0.5	1			CRO >32
<i>E.coli</i>	208	0.5	0.25		CRO 0.06	LEVO >8
<i>E.coli BLEE</i>	169	0.5	0.25			LEVO >8
<i>K.Pneumoniae AmpC</i>	100	2	32		CRO >8	LEVO >8
<i>K.Pneumoniae BLEE</i>	162	0.5	0.5		CRO >32	
<i>Proteus vulgaris</i>	220	4	4			
<i>S. marcescens</i>	160	2	1			LEVO 0.2
<i>P.aeruginosa</i>	160	16 (0.5-16)	16			LEVO >8
<i>S.pneumoniae R penicilina</i>	269	0.06	0.5	0.25	0.12	CRO 2

Ya está aprobado su uso para infección de piel y partes blandas e intraabdominales dirigido por antibiograma.

Doripenem

Inhibe la síntesis de la pared celular.

Fase III:

Infecciones intrabdominales, infecciones urinarias complicadas, infecciones severas de piel y partes blandas y neumonía intrahospitalaria.

Comparable actividad que el Imipenem.

P.aeruginosa ++/+++ que el IMI

Resistente a B lactamasas.

Farmacocinética:

Excreción fundamentalmente urinaria ++/+++

Distribución ++/+++

Uso principal: *E.coli BLEE*, *Citrobacter (R CAZ)*,

K.Pneumoniae BLEE y *Proteus vulgaris BLEE*.

Efectos adversos: aumento de las enzimas hepáticas, deterioro de la función renal, síntomas gastrointestinales, convulsiones.

Dosis: Doripenem 250-500 mg c/8hs ev.

Conclusiones

Infecciones por SAMR +++/+++ TELAVANCINA
VISA+++/+++ TELAVANCINA
EVR, PRODUCTORES DE BLEE: TIGECYCLINA
A.baumannii TIGECYCLINA
Atención Domiciliaria: ERTAPENEM
ALTERNATIVA AL IMIPENEM: DORIPENEM

ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE ANTIVIRICOS

Clasificación

Antivíricos no HIV	Antivíricos anti HIV
Análogos de nucleósidos Antiherpesvirus Aciclovir Famciclovir / penciclovir Ganciclovir Idoxuridina Trifluridina Valaciclovir Vidaravina Amplio espectro Ribavirina	Inhibidores de la transcriptasa reversa Análogos nucleósidos Adefovir Carbovir Didanosina Estavudina Lamivudina Zalcitabina Zidovudina Análogos no nucleósidos Delavirina Loverida Nevirapina
Aminas tricíclicas Amantadina Rimantadina	Inhibidores de proteasa Indinavir Saquinavir Ritonavir nelfinavir
Análogos de los pirofosfatos Foscarnet	
Interferones Alfa : 2a ; 2b ; n3 Beta Gamma	

Farmacocinética de fármacos antivirales

Fármaco	Pico plasm.(h)	BD oral (%)	Unión a prot. (%)	Vd (l/K)	Vida media (h)	Eliminac Renal (%)	Dosis(mg) / intervalo (h)	Indicaciones
Aciclovir	1.5-2.5	10-20	12-20	0.6-0.8	2-3	60-80	200-400/4-8 vo ó 5 mg/k/8h iv	Inf. Genital 1º ó recurrente , varicela zoster , neumonía , encefalitis
Didanosina (ddl)	0.15-1.5	40-50	<5	1.0	1-2	40-50	200-250/12	HIV + / SIDA
Estavudina (3TC)	0.5-1	85	<5	0.5	1-1.5	40-50	40 / 12	HIV + / SIDA
Famciclovir	0.5-1.5	77	20	1-1.5	2-2.5	60	200-500/12	Infección genital 1º y recurrente , zoster
Foscarnet	-----	---	<20	1-5	3-7	78-96	60mg/k/8 hs IV	CMV retinitis
Ganciclo-vir	0.5-1	6	2	0.5-1	2-4	90-100	5 mg/k/12 hs IV	CMV retinitis
Indinavir	1-2	---	60	---	2	10-15	800 / 8	HIV + / SIDA
Lamivudina (d4T)	1-1.5	70-80	<5	1.3	2-3	60-80	150 / 12	HIV + / SIDA
Ritonavir	1-3	----	>98	---	3	<5	600 / 12	HIV + /SIDA
Saquina-vir	1-2	----	>98	---	7-12	<5	600 / 8	HIV + / SIDA
Valaciclovir	54-60	----	---	---	3	1	500 / 12	Infección genital 1º y recurrente , zoster
Zidovudina (AZT)	0.5-0.8	60-70	<5	1.5	1-1.5	15-25	200 / 8	HIV + / SIDA
Zalcitabina (ddC)	0.6-1.2	60-90	20	0.5	1.5-2.5	65-75	0.75 /8	HIV + / SIDA