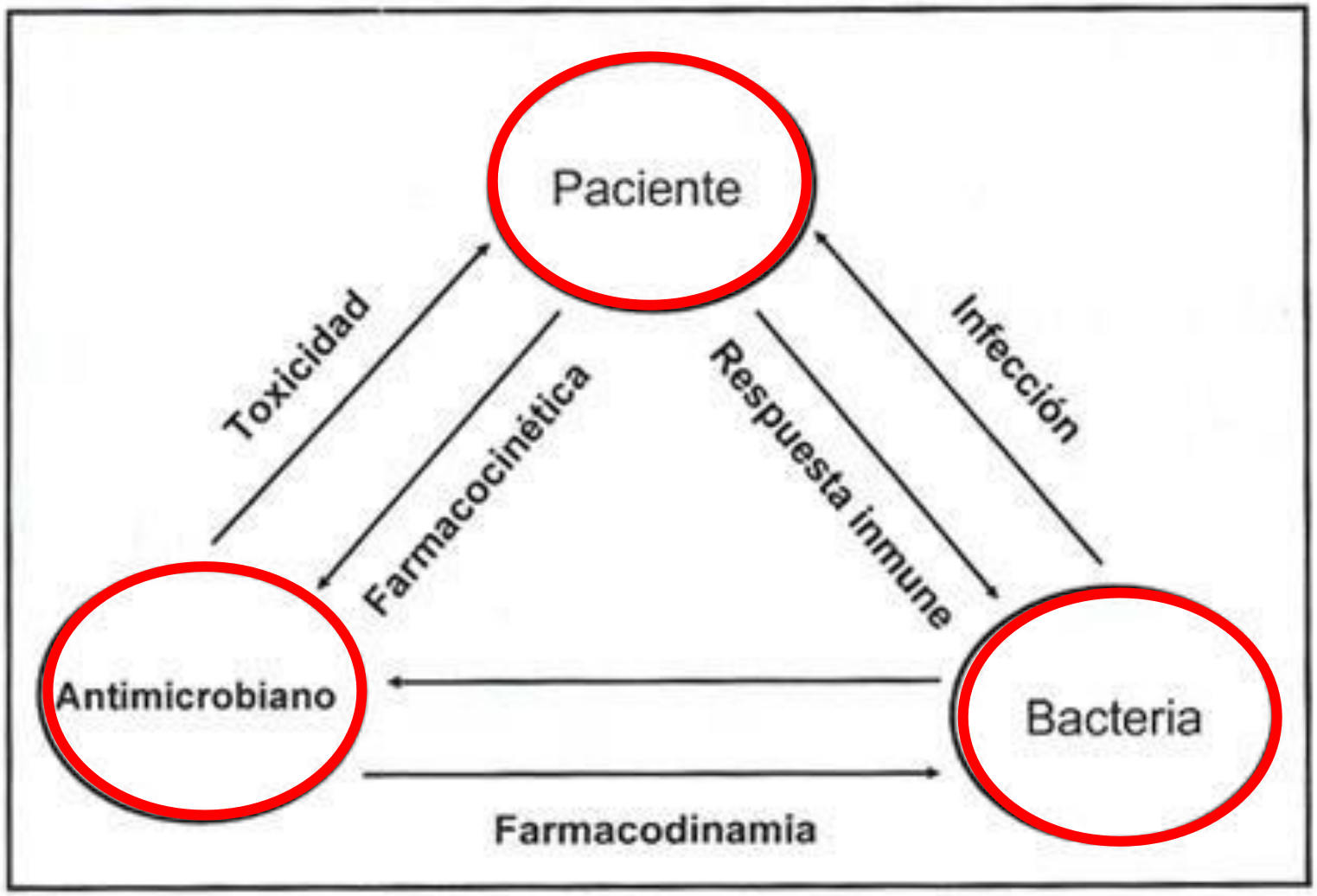
Definición

Anti (contra) bios (vida)

Compuesto químico que elimina o inhibe el crecimiento de microorganismos.

Antibioticoterapia: Interacciones



Farmacocinética

Procesos del AB relacionados con su interacción con el paciente, explicando los cambios del fármaco desde su administración hasta su eliminación en nuestro organismo:

- Absorción: dosis, via, velocidad administración, volumen distribución, eliminación
- Biodisponibilidad: proporción de AB que llega al lugar de la infección. Depende de: via, absorción, concentración sérica, unión a proteinas (>unión: <biodisponibilidad), penetración tejido enfermo (permeabilidad, area lecho capilar, liposolubilidad, carga iónica, pH...)
- Distribución: Extracelular/intracelular. Repercute en trat infecc orgánicas o de torrente circulatorio y en el valor de la MTZ de niveles
- Metabolismo
- Eliminación: determina t vida ½, toxicidad...

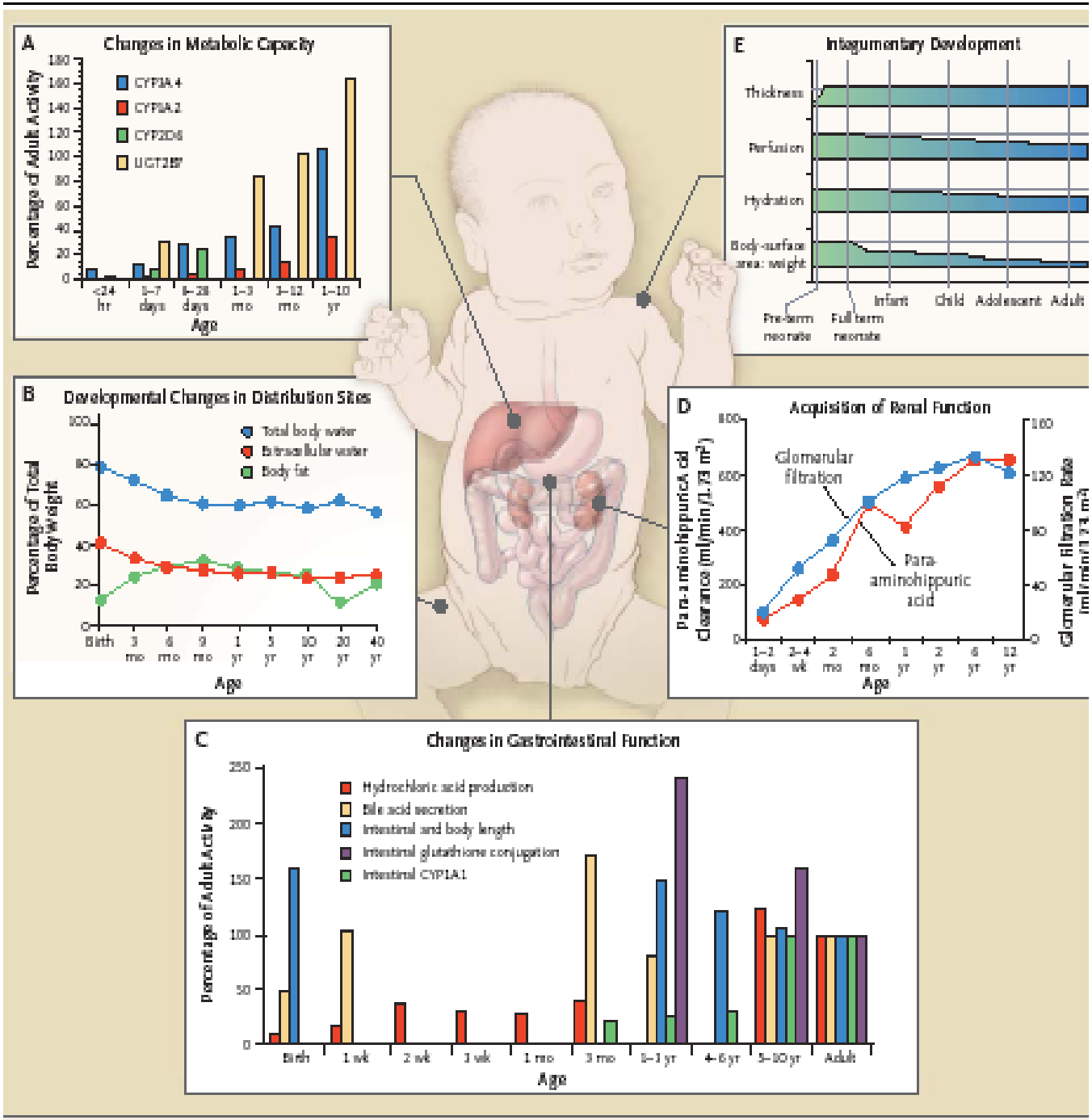


Figure 1. Developmental Changes in Physiologic Factors That Influence Drug Disposition in Infants, Children, and Adolescents.

Fc paciente influyendo en biodisponibilidad fármacos

Capacidad metabólica

Distribución

Componentes corporales

Función renal

Función digestiva

Desarrollo tegumentos

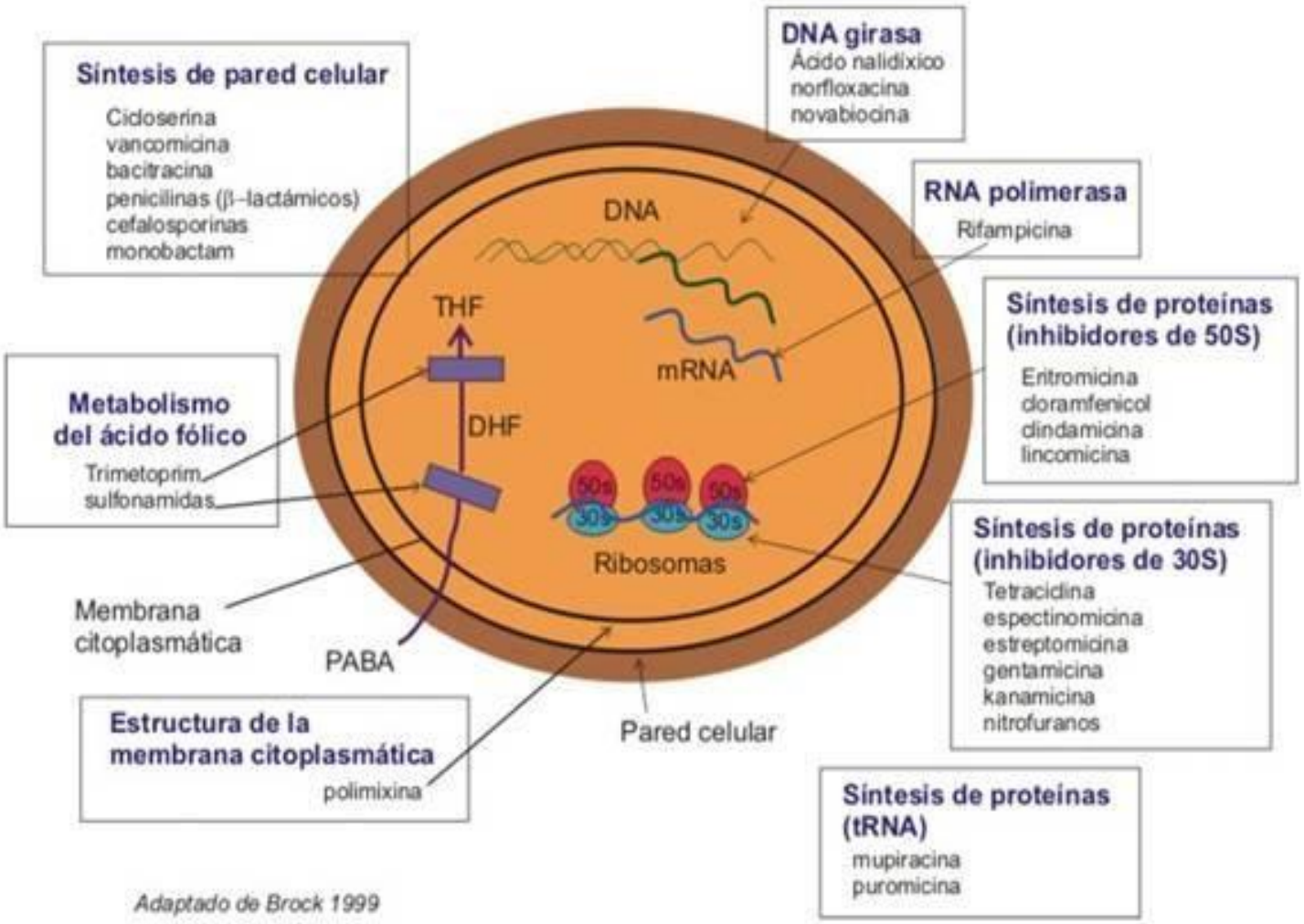
Farmacodinamia

Procesos relacionados con la interacción del AB con el microorganismo y sus efectos sobre nuestro organismo, explicando mecanismos de acción, potencia, concentración necesaria para eficacia, interacción con los receptores

PARÁMETROS DE EFICACIA AB:

- AB concentración-dependientes: tienen su >eficacia bactericida en concentraciones x 5-10 > CMI, con un EPA también> si > concentr.
- AB tiempo-dependientes: eficacia bactericida depende del tiempo en que su concentración està por encima la CMB. No tienen EPA
- Efecto inóculo: en fase inicial infección, el tamaño del inóculo es < y las bacterias son metabólicamente activas, en fase de crecimiento: > eficacia trat AB. Si el AB es bactericida (Niveles>CMB), determinará lisis bacteriana y disminución nº colonias. Si es bacteriostático 8niveles>CMI), la disminución del nº de colonias se deberá unicamente al sistema inmunológico del paciente.

AB: Niveles de actuación



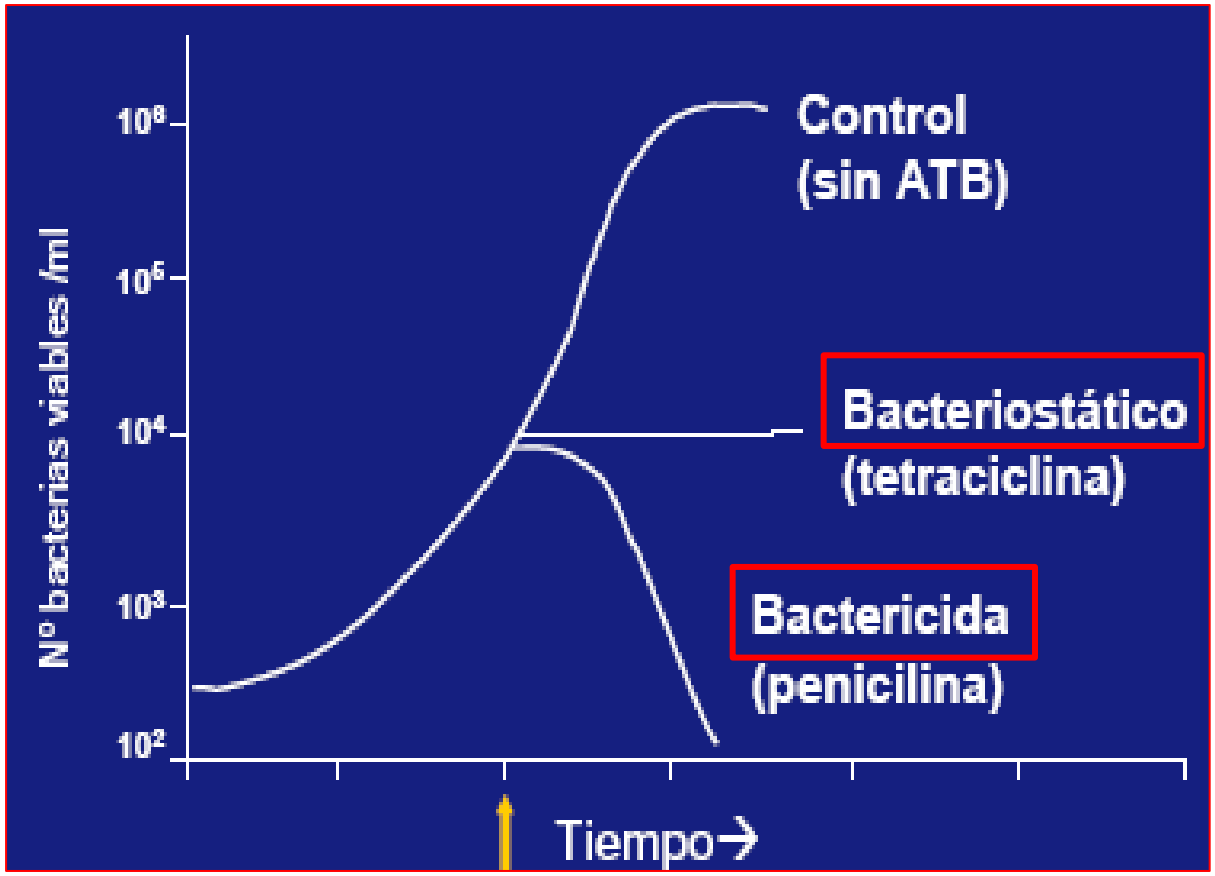
Características bacterianas: Pared bacteriana

- Pared celular bacteriana: Estructura formada por distintas capas de diferente grosor y composición según el tipo de bacteria. Estas diferencias permiten:
  - identificar y clasificar las bacterias
  - diferenciarlas: tinción de Gram.

  Pared celular Gram- : más delgada (10 - 15 nm), 2 peptidoglucanos
- Pared celular Gram +: (20-25 nm),50-100 capas peptidoglucanos.

- Peptidoglucano o mureína: heteropolímero que confiere rigidez y fuerza mecánica a la pared celular, forma bacteriana y resistencia a lisis osmótica. Estructura básica compuesta por:
  - N – acetilglucosamina (NAG)
  - Ácido N- acetilmurámico (NAM)
  - Tetrapéptido

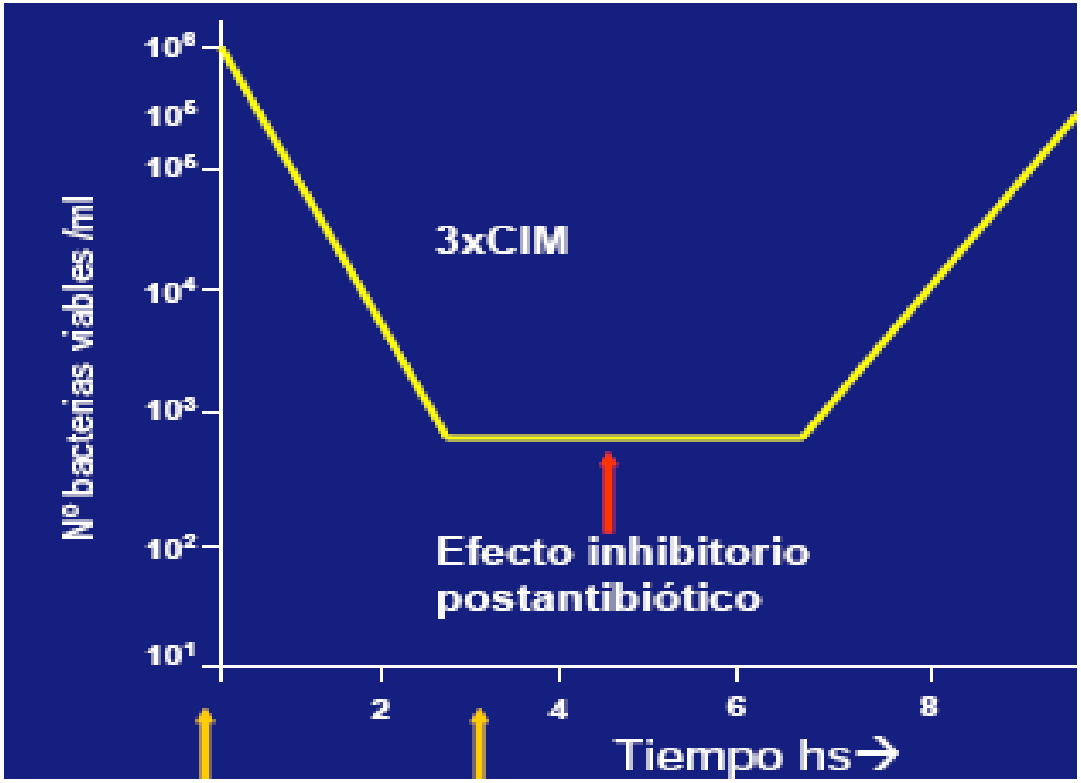
AB: Mecanismo de acción:



➡ Impide el crecimiento bacteriano

➡ Determina una disminución del nº de bacterias

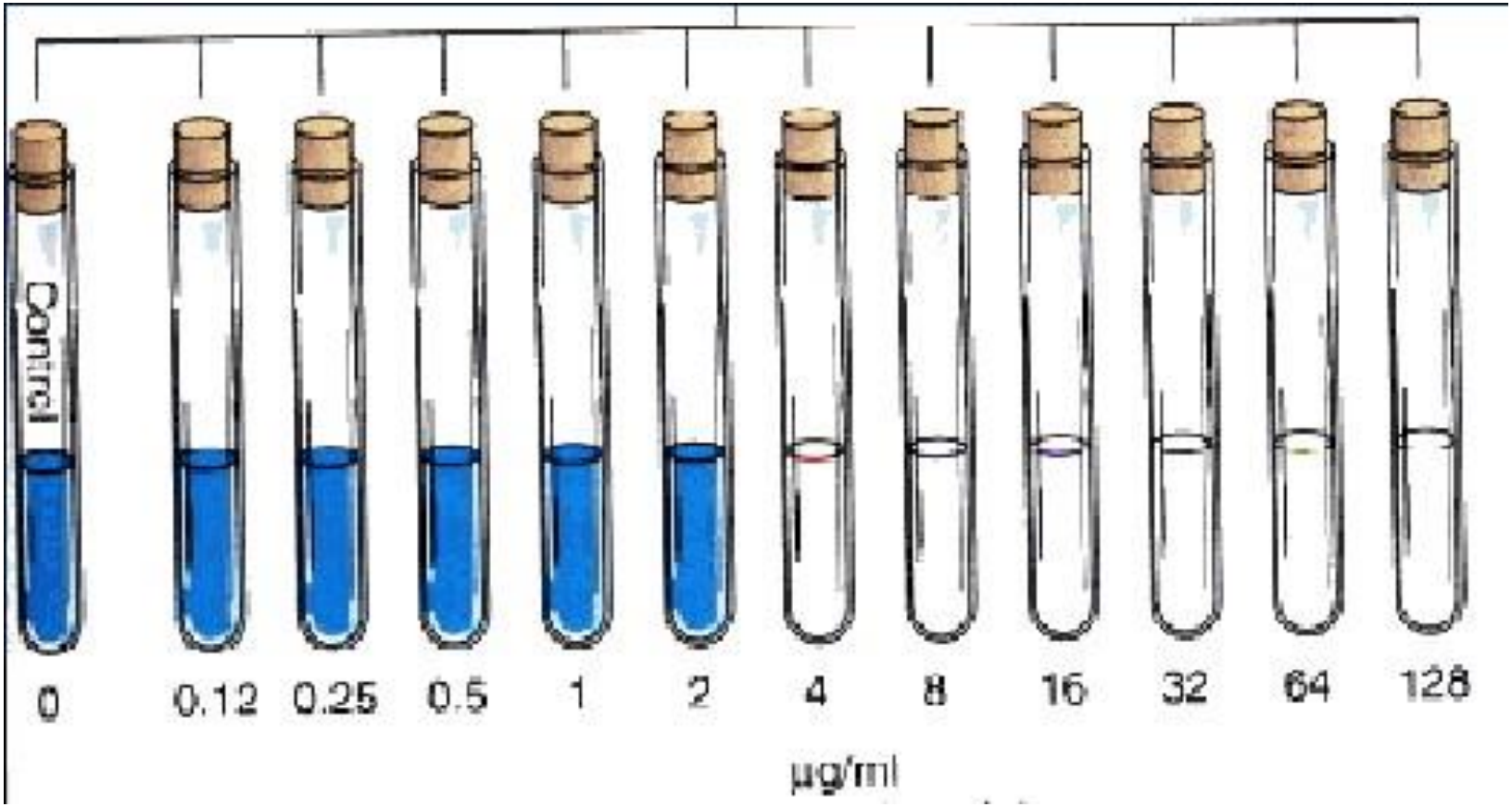
AB: Efecto postantibiótico (EPA)



Tiempo que dura la supresión del crecimiento bacteriano tras una exposición limitada a un AB, una vez que su concentración desciende por debajo de la CIM

AB: Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)

Concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano a partir de un determinado nº de colonias en un medio determinado.



AB: Concentración Mínima Bactericida (CMB)

- Mínima concentración de AB capaz de lisar el 99,9 % del inóculo bacteriano

  - CMB/CMI= 1-5 : Efecto Bactericida

  - CMB/CMI >= 32: Efecto Bacteriostático

AB: Efecto Inóculo

Manera en que influye el tamaño del inóculo bacteriano sobre la actividad antimicrobiana: CMI, CMB, EPA. Es mas importante con el uso de betalactámicos que con aminoglicosidos y FQ

Agentes Antibacterianos: Clasificación

Antibacterial Agents

Natural compounds

- Beta-lactams
- Aminoglycosides
- Macrolides
- Streptogramin
- Lincosamines
- Peptides
- Mupirocin
- Ansamycins

Synthetic compounds

- Benzyl pyrimidines
- Sulphonamides
- Sulfones
- Furans
- 4-quinolones
- Oxazolidinones
- Nitroxoline
- Penem
- Fosfomycin
- Anti-TB

AB Betalactámicos

- Alexander Fleming 1928. 1er tratamiento parenteral penicilina 1940.
- AB con un anillo betalactámico en su estructura molecular.
- Antimicrobianos mas prescritos
- Escasa toxicidad directa
- Espectro: grampositivos, gramnegativos y espiroquetas
- Actividad frente microorganismos en fase de crecimiento: <actividad bactericida en abscesos, en infecciones con gran inóculo bacteriano, especialmente por algunos gramnegativos (neumonıa nosocomial), facilitando la selección de mutantes R.
- El tratamiento combinado con un aminoglicósido (sinergia in vitro)no es mejor que monoterapia en cuanto a reducción de la mortalidad, excepto en la bacteriemia por P. aeruginosa (Safdar N et al. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2004;4:519–27.)
- Sinergia Ceftriaxona + ampi: demostrada clinicamente en el trat EI

AB Betalactámicos

MECANISMO DE ACCIÓN:

- Unión a PBPs (transpeptidasa, carboxipeptidasa y endopeptidasa), proteinas ligadoras de penicilinas, inhibiendo la formación de peptidoglucanos de la pared celular
- Activación autolisinas de la pared bacteriana (sistema autolítico): destrucción componentes de la pared

MECANISMOS DE R GENERADOS:

- Producción de betalactamasas
- Alteraciones en las PBP: mutaciones, hiperexpresión y modificación de la afinidad: dificultan la unión del betalactámico a la proteına
- Alteraciones en la permeabilidad y bombas de expulsión.

AB Betalactámicos

FARMACOCINÉTICA

- Semivida corta
- Distribución amplia
- Escasa penetración intracelular: no alcanzan niveles >25- 50% de las concentraciones plasmáticas
- Metabolismo nulo. Eliminación renal

FARMACODINAMIA

- Actividad bactericida en la mayoria de microorg: CMB igual o ligeramente > a la CMI.
- Actividad bacteriostática en cepas tolerantes (CBM=>32)
- Parámetro de eficacia: T>CIM = 40-50% del intérvalo de la dosis
- >selección de mutantes-R si concentración AB>CIM y <CBM
- EPA corto: <2h
- >EPA y< semivida: importancia de la administración en infusión contínua

Betalactámicos: Diferencias Pk entre administración intermitente y contínua

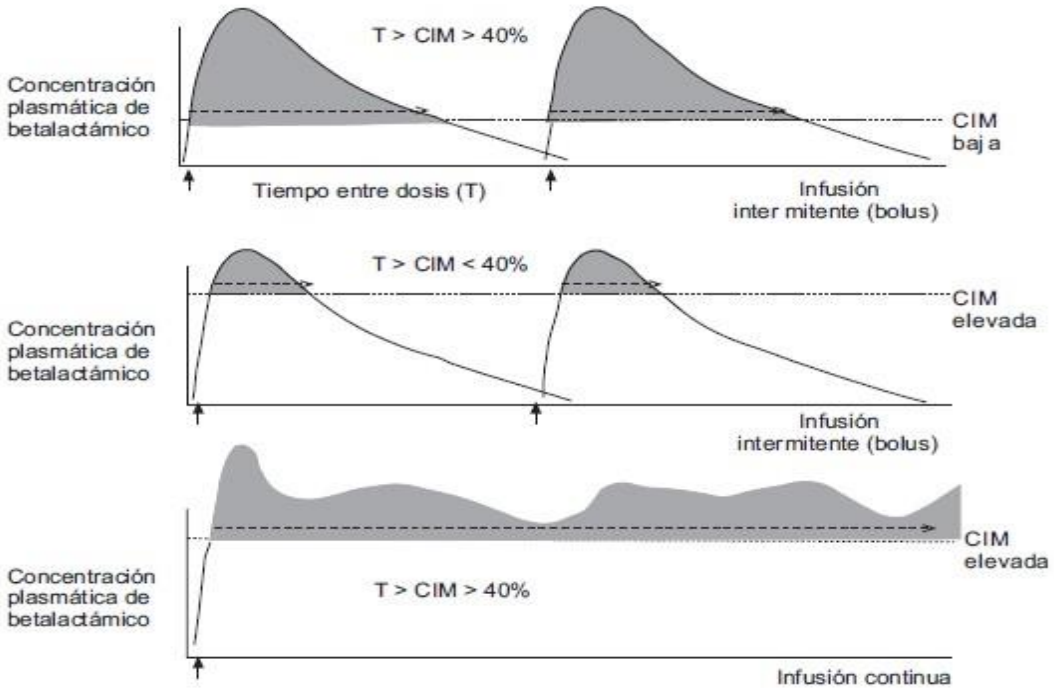


Figura 4. Diferencias farmacocinéticas entre la administración de betalactámicos mediante infusión intermitente (bolo) y continua en microorganismos con diferentes concentraciones inhibitorias mínimas.

Betalactámicos: Efectos adversos

- Hipersensibilidad: más frecuente en Penicilinas. Existe una pérdida de inmunogenicidad con el tiempo. Clasificación:

a) Reacciones mediadas por IgE: urticaria, rubor brusco intenso o prurito, angioedema, edema laríngeo, hipotensión, arritmia. Suelen ser inmediatas (15 min), pero en5% de los casos entre 1 y 72 h. No se dan en la 1ª exposición. Se diagnostican por presencia de Ac anti IgE.

b) Reacciones mediadas por otros mecanismos: Se presentan a partir de las 72 h de la administración del fármaco y pueden estar mediadas por Ac (hemolisis, citopenias, nefritis intersticial), por inmunocomplejos (enfermedad del suero), reacción de sensibilidad retardada mediada por linfocitos T (exantemas no urticariformes) o mecanismos desconocidos (eritema multiforme, eritema fijo medicamentoso, infiltrados pulmonares, eosinofilia, fiebre medicamentosa, Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad).

Actitud ante alergia a betalactámicos

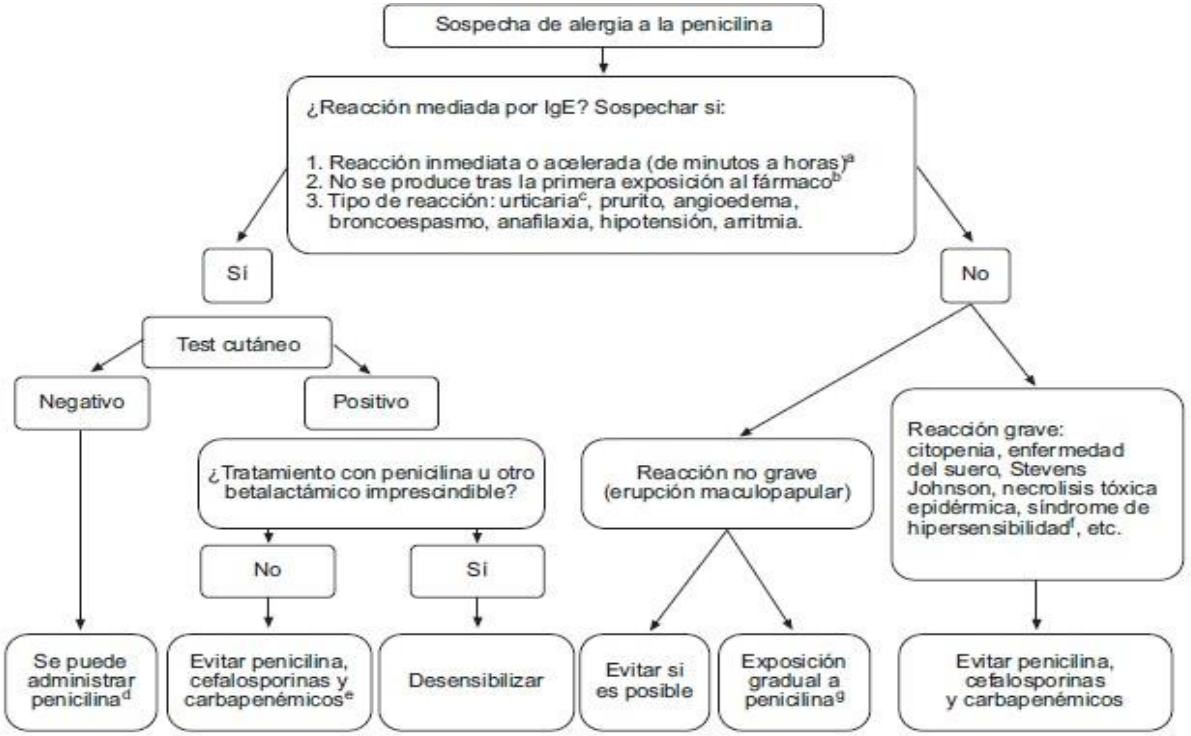
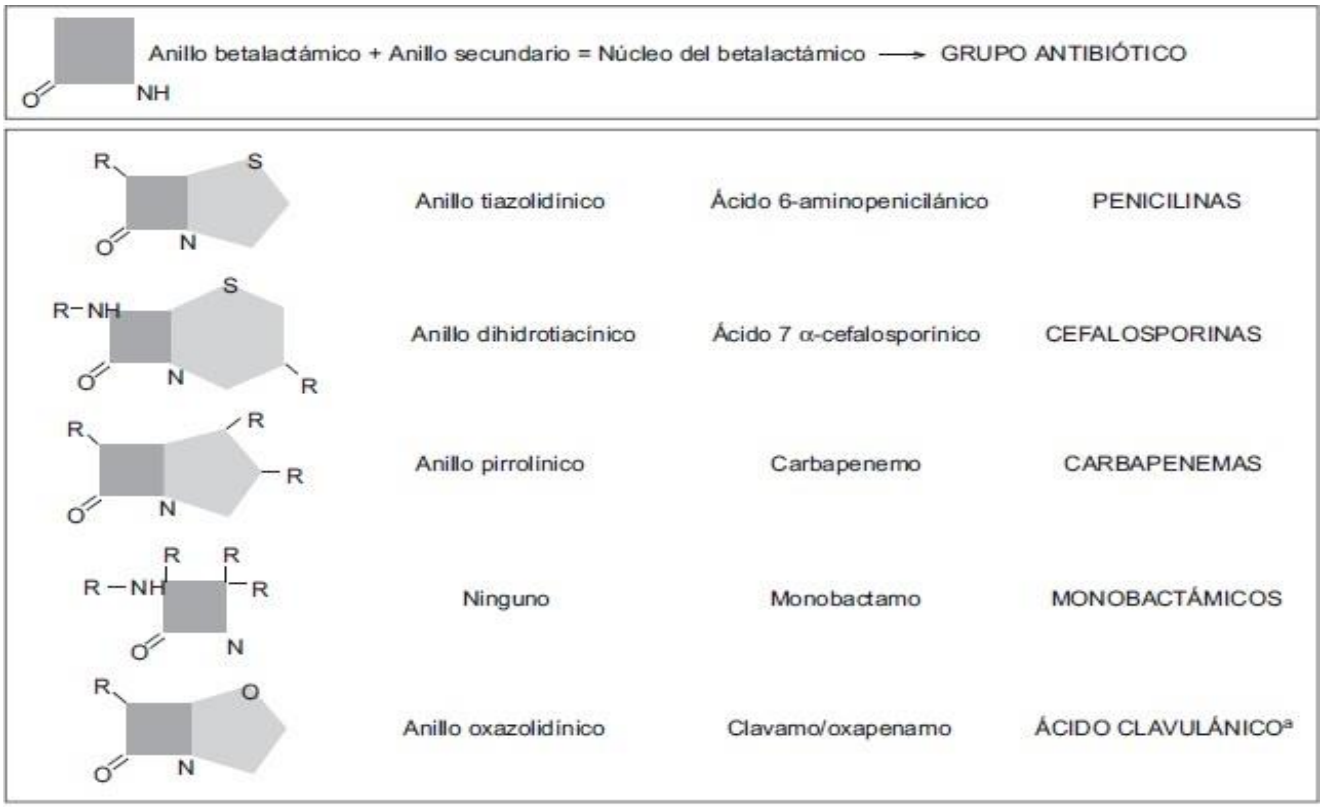


Figura 7. Actitud que se debe seguir en casos de alergia a betalactámicos (adaptado de Gruchalla et al). [a]Las reacciones retrasadas (de días a semanas), sugieren en general otros mecanismos. [b]Las reacciones mediadas por IgE precisan de sensibilización (exposición) previa. [c]Los exantemas no urticariformes (maculopapulares, eccematosos, bullosos, pustulosos…) son reacciones no medidas por IgE. [d]Riesgo de reacción grave, aún con antecedente por historia clínica, similar al de la población general (ver texto). [e]En alérgicos a la penicilina se puede administrar aztreonam. [f]Tipo de reacción grave no mediada por IgE, consistente en fiebre, alteraciones hematológicas con eosinofilia, rash, linfadenopatía. Aunque no es habitual, se puede asociar al uso de antibióticos. [g]Administrar dosis ascendentes de penicilina y valorar en función de la evolución: la aparición de lesiones cutáneas graves, como bullosas, extensas o con afectación de mucosas requieren retirar el fármaco; si se presentan reacciones leves se pueden tratar con antihistamínicos o corticoides. La desensibilización no tiene sentido en reacciones no mediadas por IgE.

Antibióticos betalactámicos.
C.Suarez y F.Gudiol. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(2):116–129

Grupos de AB betalactámicos



[a]Todos los inhibidores de las betalactamasas que se usan en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura betalactámica. El sulbactam y el tazobactam son derivados sulfónicos del ácido penicilánico.

Figura 3. Estructura química de los betalactámicos.

Clasificación de los AB betalactámicos

Tabla 1
Clasificación de los antibióticos betalactámicos

Grupo	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
Penicilinas		
Sensibles a las betalactamasas		
Espectro reducido	Bencilpenicilina (penicilina G)	Fenoxibencilpenicilina (penicilina V)
Activas frente a enterobacterias (aminopenicilinas)	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Activas frente a enterobacterias y *Pseudomonas*	Ureidopenicilinas: *piperacilina, azlocilina, mezlocilina;* *Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina*	*Indanil carbenicilina*
Resistentes a las betalactamasas		
Antiestafilocócicas	Cloxacilina, *meticilina, nafcilina*	Cloxacilina, *dicloxacilina*
Combinadas con inhibidores de las betalactamasas	Amoxicilina con ácido clavulánico, piperacilina con tazobactam, *ampicilina con sulbactam, ticarcilina con ácido clavulánico*	Amoxicilina con ácido clavulánico
Cefalosporinas		
Primera generación	Cefazolina, cefalotina, cefradina	Cefalexina, cefadroxilo, cefradina
Segunda generación		
Activas frente a *Haemophilus*	Cefuroxima, cefonicida, *cefamandol* *ceforanida*	Cefaclor, cefuroxima axetil, cefprozilo
Activas frente a *Bacteroides*	Cefoxitina, *cefotetán, cefmetazol, cefminox*	
Tercera generación		
Espectro ampliado	Ceftriaxona, cefotaxima, *ceftizoxima*	Cefditoren pivoxil, ceftibuteno, cefixima, cefpodoxima, *cefdinir*
Espectro ampliado y antipseudomonas	Ceftacidima, cefepima, *cefoperazona*	Ninguno
Carbapenémicos	Imipenem con cilastatina, meropenem, ertapenem	Ninguno
Monobactámicos	Aztreonam	Ninguno

En cursiva se indican los betalactámicos que no se comercializan en este momento en España.

Propiedades Farmacocinéticas de los AB betalactámicos

Antibiótico	Posología[a]	Concentración máxima, mg/l (dosis administrada)[b]	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar (%)[c]
Penicilinas						
Penicilinas sensibles a las betalactamasas						
Bencilpenicilina sódica i.v.	1–4 MU/2–4 h	20 (1 MU)	0,5	55	70	Superior
Penicilina procaína i.m.	300.000–600.000 UI/ 12–24 h	3 (1,2 MU)				Superior
Penicilina benzatina i.m.	1,2–2,4 MU/1–3 semanas	0,2 (1,2 MU)				Superior
Penicilina V p.o.	0,5–1 g/6–8 h	3–5 (0,5 g)	1	80	20–40	Inferior
Ampicilina p.o.	0,5–1 g/6–8 h	3–10 (0,5 g)	0,8–1	17	70	Superior
i.v.	100–300 mg/kg/d en 4–6 dosis	40–60 (1 g)				
Amoxicilina p.o.	0,5–1 g/8 h	8–24 (0,5–3 g)	1	17	70	Superior
Penicilinas resistentes a las penicilinasas						
Cloxacilina p.o.	0,5–1 g/4–6 h	8–10 (0,5 g)	0,5	94	80	Inferior
i.v.	1–2 g/4 h	70–100 (1 g)				
Amoxicilina-clavulánico p.o.	500–875 mg/8 h	8–24 (0,5–3 g)[d]	1[d]	17[d]	70[d]	Superior[d]
	2 g/12 h[e]	17 (2 g)[d,e]				
i.v.	1–2 g/8 h	100 (2 g)[d]				
Piperacilina-tazobactam i.v.	4 g/0,5 g/6–8 h	200–300 (2–4 g)[f]	1,3[f]	30[f]	30[f]–90[f]	Superior[f]
Cefalosporinas						
Primera generación						
Cefazolina i.v./i.m.	1–2 g/8 h	60–180 (1 g)	1,8	80	95	Igual
Cefalotina i.v./i.m.	0,5–2 g/4–6 h	20–50 (1 g)	0,7	70	70	Inferior
Cefradina p.o.	250 mg–1 g/6 h	17 (500 mg)	0,9	10	90	Superior
i.m./i.v.	0,5–2 g/6	12–80 (1 g)				
Cefalexina p.o.	1–2 g/24 h	18 (0,5 g)	0,9	10	98	Superior
Cefadroxilo p.o.	0,5–1 g/12 h	16–30 (0,5–1 g)	1,2 (0,5)[g]	20	90	Inferior
Segunda generación						
Cefuroxima i.v.	750 mg/8 h	100 (1,5 g)	1,4	40	90	Inferior
p.o.	250–500 mg/8–12 h	4–7 (250–500 mg)				
Cefonicida i.v.	0,5–2 g/24 h	100–150 (1 g)	4,5	98	95	Inferior
Cefaclor p.o.	250–500 mg/8 h	13 (0,5 g)	1	25	70	Inferior
Cefprozilo p.o.	500 mg/12–24 h	6–10 (250–500 mg)	1,3	40	70	Inferior
Cefoxitina i.m./i.v.	1–2 g/6–8 h	24–110 (1 g)	0,8	70	80	Superior
Tercera generación						
Ceftriaxona i.m./i.v.	1–4 g/24 h	80–150 (1 g)	8	90	50	Muy superior
Cefotaxima i.v.	1 g/6 h (máx 300 mg/kg/ d)	25–80 (1 g)	1	40	60	Inferior
Cefditoren pivoxil p.o.	200–400 mg/12 h	2,5–4,5 (200–400 mg)	1,3–2	88	20	Inferior
Ceftibuteno p.o.	400 mg/24 h	11–17 (200–400 mg)	2,3	65	70	Inferior
Cefixima p.o.	400 mg/24 h	3–4,5 (200–400 mg)	3–4	70	20	Superior
Cefpodoxima proxetilo p.o.	100–200 mg/12 h	2,5–4,5 (200–400 mg)	2–3	20–40	80	Inferior
Ceftazidima i.v.	2 g/8 h	40–80 (1 g)	1,8	20	85	Inferior
Cefepima i.v.	2 g/12 h	60 (1 g)	2	< 20	85	Inferior
Carbapenémicos						
Imipenem i.v.	500 mg/6 h	10–40 (0,5)	1	10	70	Inferior
Meropenem i.v.	500 mg–2 g/8 h	25–55 (0,5–1 g)	1	< 20	70	Inferior
Ertapenem i.v./i.m.	1 g/24 h	150 (1 g)	4	95	80	Inferior
Monobactámicos						
Aztreonam i.v./i.m.	1 g/8 h	50–100 (1 g)	1,7	60	70	Inferior

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; MU: millones de unidades; p.o.: per os (por vía oral).

[a] La posología indicada es la más habitual para adultos y con función renal normal. Puede variar en función de la indicación.

[b] Se indica la concentración máxima total del fármaco (se consideran la fracción libre y la unida a proteínas). Entre paréntesis se indica la dosis que hay que administrar para obtener la concentración máxima indicada.

[c] Concentración en bilis referida a la concentración simultánea en suero.

[d] Referida a amoxicilina.

[e] Formulación retardada de amoxicilina con ácido clavulánico.

[f] Referido a piperacilina.

[g] Farmacocinética dependiente de la dosis.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(2):116–129

Clasificación Penicilinas según espectro de acción

- **Penicilinas de bajo espectro**
  - benzatina
  - benzylpenicilina (penicilina G)
  - phenoxymethylpenicilina (penicilina V)
  - penicilina procaina

  Efectivas frente a Gram+. Neisseria.
- **Penicilinas R a penicilinasas: Isozaxolil penicilinas** (oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina)
- **Aminopenicilinas (**ampicilina, amoxicilina):

  Bactericidas contra gram positivos y gram negativos.
- **Penicilinas antiseudomónicas**: **carboxipenicilinas** (carbenicilina y la ticarcilina) **y ureidopenicilinas** (mezlocilina y la piperacilina)

Cefalosporinas

- Familia que contiene una cadena lateral derivada del ácido D-Alfa aminoadípico condensada a un anillo Beta-lactámico.
- Estables en medio ácido y resisten las penicilinasas.
- Vías administración: oral, intravenosa o intramuscular.

Mecanismo de acción y Clasificación

- Inhiben la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a las penicilinas.
- De acuerdo a las modificaciones que presentan los compuestos en comparación con la cefalosporina primitiva, se ha establecido una clasificación en "generaciones". Se distinguen así cinco generaciones.

Cefalosporinas de 1ª Generación

- Cefalotina
- Cefazolina
- Cefalexina
- Cefadroxilo
- Espectro: Grampositivos (excepto ECN, enterococo y Listeria.), y algunos gramnegativos, incluidos productores de betalactamasa.

Cefalosporinas de 2ª Generación

- Cefoxitina (anaerobicida)
- Cefotetán (anaerobicida)

- Cefamandol
- Cefaclor
- Cefuroxima

- Mejoran el espectro en gramnegativos
- No se modifica el espectro en grampositivos

Cefalosporinas de 3ª Generación

- Ceftazidima (antipseudomónico)

- Ceftriaxona
- Cefotaxima

- Cefixima (oral)

- Mayor eficacia frente SP y gramnegativos. Resto similar 2ª generación

Cefalosporinas de 4ª Generación

- Cefepime (antipseudomónico)
- Cefpirome

Cefalosporinas de 5ª Generación

- Ceftobiprole: activo frente: SP-R, enterococo, SARM, Pseudomonas spp....

Cefalosporinas 5ª G: Actividad

Cephems

Group V

- Designed to overcome resistance due to ESBL, producing strains
- Increase *in vitro* activity against *P. aeruginosa*

Carbapenems

- Imipenem/Cilastatin
- Meropenem
- Ertapenem

MEROPENEM

- Carbapenem químicament similar al Imipenem però amb un grup metilo a C1 i un grup dimetilcarbamoilpirrolidintio a C2 que substitueix a la cadena lateral tio-alquílica del Imipenem. Aquesta substitució incrementa la seva activitat front Pseudomonas sp. i altres gramnegatius.
- Es estable front a la dehidropeptidasa I del ronyó: no requereix cilastatina, inhibidor d'aquest enzim.
- Efecte post-antibiòtic d'entre 0,5 i 4 hores: al disminuir els seu nivell, les bactèries viables, no reanuden el seu creixement

Utilització de carbapenèmics: prudent i raonada

- Única teràpia front enterobacteries BLEE i amb hiperproducció de betalactamases cromosomiques i plasmídiques de tipus AmpC

- Poden induir l'aparició de BGNs no fermentadors (Acinetobacter sp., S. Maltophilia, Pseudomonas sp) multirresistens.

INDICACIONS
EN EL TRACTAMENT ESPECIFIC

- Infeccions per enterobacteries BLEE
- Infeccions per enterobacteries amb hiperproducció de betalactamases de tipus AmpC:
  - Enterobacter spp.
  - Serratia spp.
  - Morganella spp.
  - Citrobacter freundi

  Providencia spp.
  Pantoea aglomerans
  Hafnia albei

- Infeccions per Acinetobacter baumanii
- Infeccions per bactèries que només presentin sensibilitat a carbapenems.

Ertapenem

- 1-beta-metil-carbapenem
- Bactericida. Inhibe la síntesis de la pared bact.
- Actividad y espectro similar a otros carbapenem,
  con > activ.frente enterobact. excepto Pseudomonas spp.
- Vol de distribución:1,75-1,95 L/Kg
- Fijación (94%) a proteinas plasmáticas (alb)
- Vida media plasmática : 4 h
- Eliminación : 80% renal y 10% fecal

Ertapenem

- Vía administración : IV y IM
- Dosis en adultos : 1 g /dia
- Uso compasivo en < 18 años
- Efectos secundarios : = otros carbapenem
- Rangos sensibilidad para Enterobacteriaceae:
  - Sensible : MIC< = 2 mcg/ml
  - Intermedia: MIC =4
  - Resistente : MIC > = 8

Monobactams

- **Aztreonam**

- Betalactámico monocíclico
- Inhibe síntesis mucopéptido pared celular
- Actividad frente G- incluida Pseudomonas spp.

Glucopéptidos

- Vancomicina
- Teicoplanina

Lipopéptidos

- Daptomicina:

Aprobado en 2003.

Bactericida

Activo frente G+ R (MRSA, ECN). CMI SP: 0,06 mcg/mL

Actividad dependiente de niveles de Ca libre

No actividad en NAC por interacción con surfactante

Oxazolidonas

- **Linezolid:**

Activo frente G+ R (MRSA, ECN).

Mecanismo acción: interf. síntesis proteica bacteriana (subunidad ribosómica 50 S) . Actividad predominantemente bacteriostática

Vida media (en niños) : 3-4 h

Distribución: buena . En SNC : 70% de Cmax plasmática

Eliminación: renal (20%) .

Interacciones: no administrar con : IMAO, antidepresivos tricíclicos, serotonina, dopaminérgicos, efedrina.

Antagonismo con clinafloxacino. Disminuye efecto warfarina

Linezolid

- Efectos adversos : - anemia, neutropenia, trombocitopenia
  - alteración función hepática
  - nauseas, vómitos
  - tox.mitocondrial

- Contraindicaciones:
  - hipersensibilidad a oxazolidinonas
  - insuficiencia hepática y/ o renal grave
  - hipertensión arterial no controlada
  - embarazo / lactancia
  - transtorno bipolar
  - mielosupresión
- Uso compasivo en < 18 años

Linezolid

- Presentación : solución IV y solución oral
- Dosis oral y IV: 10 mg/kg/dosis/8-12h .
- Actividad in vitro : Puntos de inflexión por NCCLS:
  - Sensible si CMI < 4 mg/l
  - Resistente si CMI > 8 mg/l

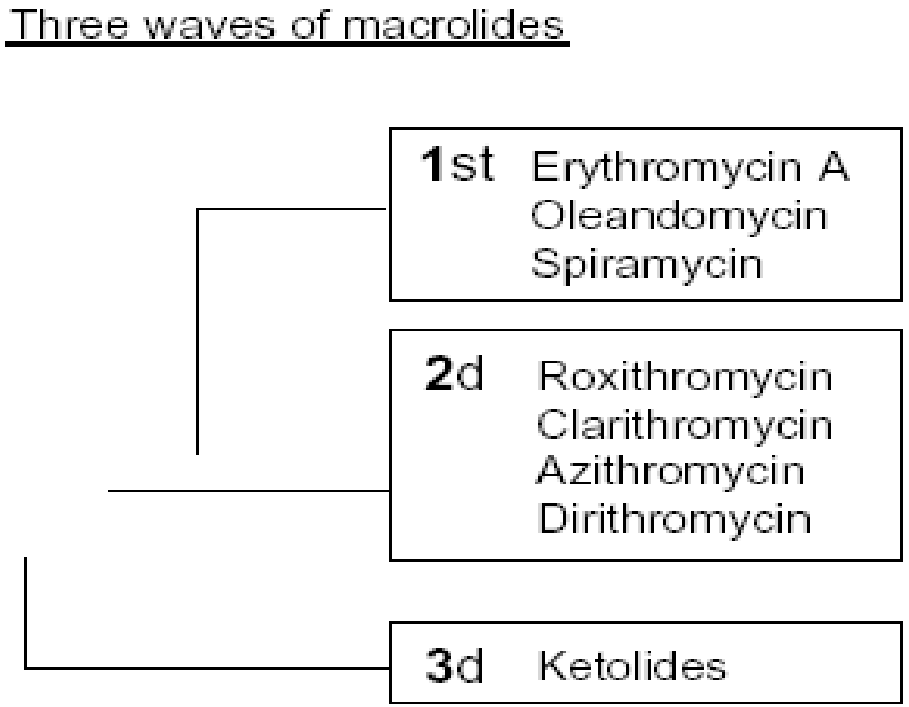
Linezolid

- J.A.Herrero, New Engl. J Med, 14 Mars 2002 :

Descripción de brote infección nosocomial por E. faecium
Van A , resistente a Linezolid (MIC =16mg/l) y sensible a:

- Quinupristina-Dalfopristina
- Oritavancin
- Tigeciclina

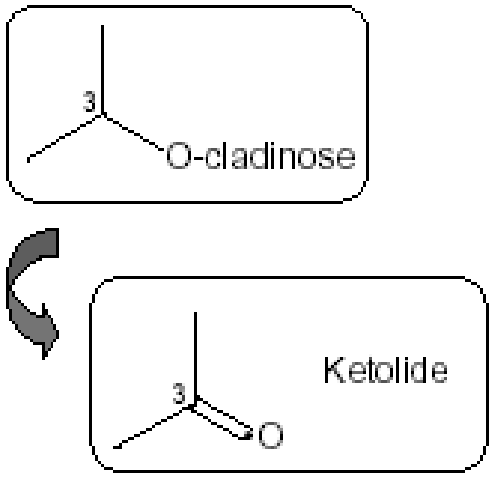
Macrólidos



Objectives

- *S. aureus* peni-R
- Atypical microorganisms
- Improvement of pharmacokinetics
- Overcome resistance to erythromycin A
- Enhance activity against Gram-positive bacteria

Ketolides



Telithromycin HMR 3004 HMR 3787 HMR 3832 HMR 3562	Aventis Pharma
Cethromycin	Abbott
TE 802, TE 810	Taisho
RWJ 415 663 RWJ 415 667	RW Johnson and pharmaceutical
CP 654 743	Pfizer

Estreptograminas

- Quinupristina / Dalfopristina

Mecanismo acción : Bactericida: interferencia síntesis proteica bacteriana (subunidad ribosómica 50 S).

Vida media: 0,6-1 h (quinupristina) y 3-4 h (dalfopristina)

Distribución: buena salvo en SNC

Eliminación: biliar (80%) y renal (20%)

Interacciones: Inhibe el sistema enzimático CYP 3A4, aumentando niveles de ciclosporina, tacrolimus, midazolam, nifedipina, terfenadina.

Quinupristina / Dalfopristina

- Efectos adversos :

- irritación venosa periférica
- artralgias, mialgias (reversibles)
- hiperbilirrubinemia
- nauseas, vómitos, rash, prurito

- Contraindicaciones:

- hipersensibilidad a estreptograminas
- insuficiencia hepática grave
- riesgo de arritmias cardíacas
- embarazo / lactancia

- Uso compasivo en < 18 años

Quinupristina / Dalfopristina

- Especro de acción : CMI < = 1 MG/L frente a :

- C jeikeium
- E faecium *
- L.monocytogenes
- S aureus
- Estafilococos coagulasa-neg.
- S pneumoniae
- S pyogenes
- S grupo viridans
- Legionella sp.
- Moxarella c.
- Neisseria sp
- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae

* Se han descrito cepas resistentes en animales de granja tratados con virginiamicina (NEJ 2002)

Glicilciclinas

- Tigeciclina

- Primer AB disponible en clínica de esta nueva familia de antibióticos.
- Estructuralmente similar a las tetraciclinas:

esqueleto central de cuatro anillos carbocíclicos, derivando directamente de la minociclina con una sustitución en la posición D-9 que le confiere un amplio espectro de actividad.

-Inhibe la síntesis proteíca por unión a la subunidad del ribosoma bacteriano 30S y es bacteriostático.

- Actividad: Gram-, Gram+ incluyendo MRSA y anaerobios . No tiene actividad Pseudomonas spp. o Proteus spp.

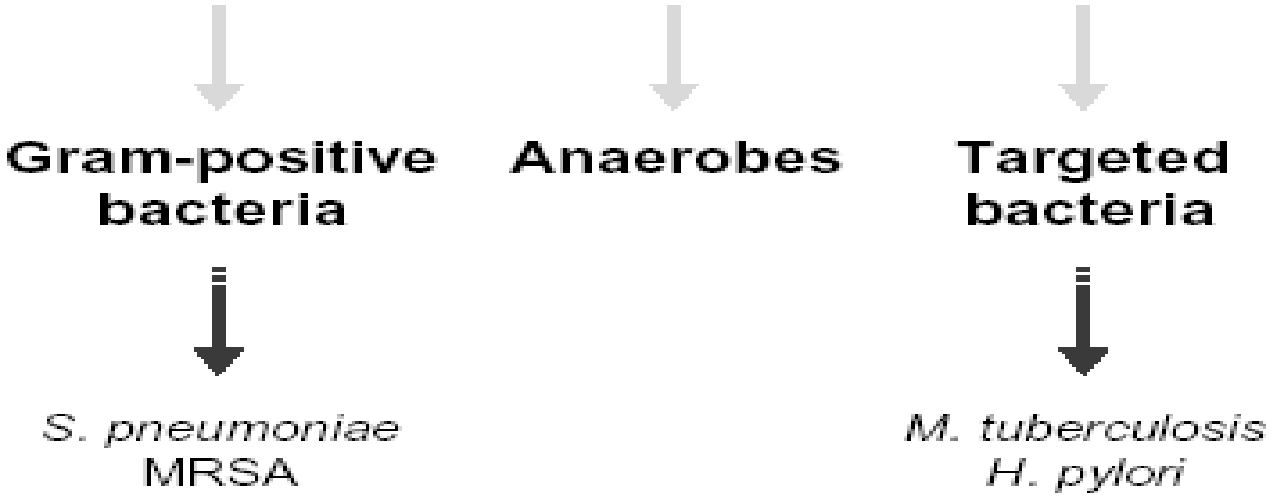
-Indicaciones aprobadas: infecciones de piel y tejidos blandos complicadas e infecciones intrabdominales complicadas.

- Dosis y vía: infusión IV lenta (30-60 m): 1ª dosis de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 h.

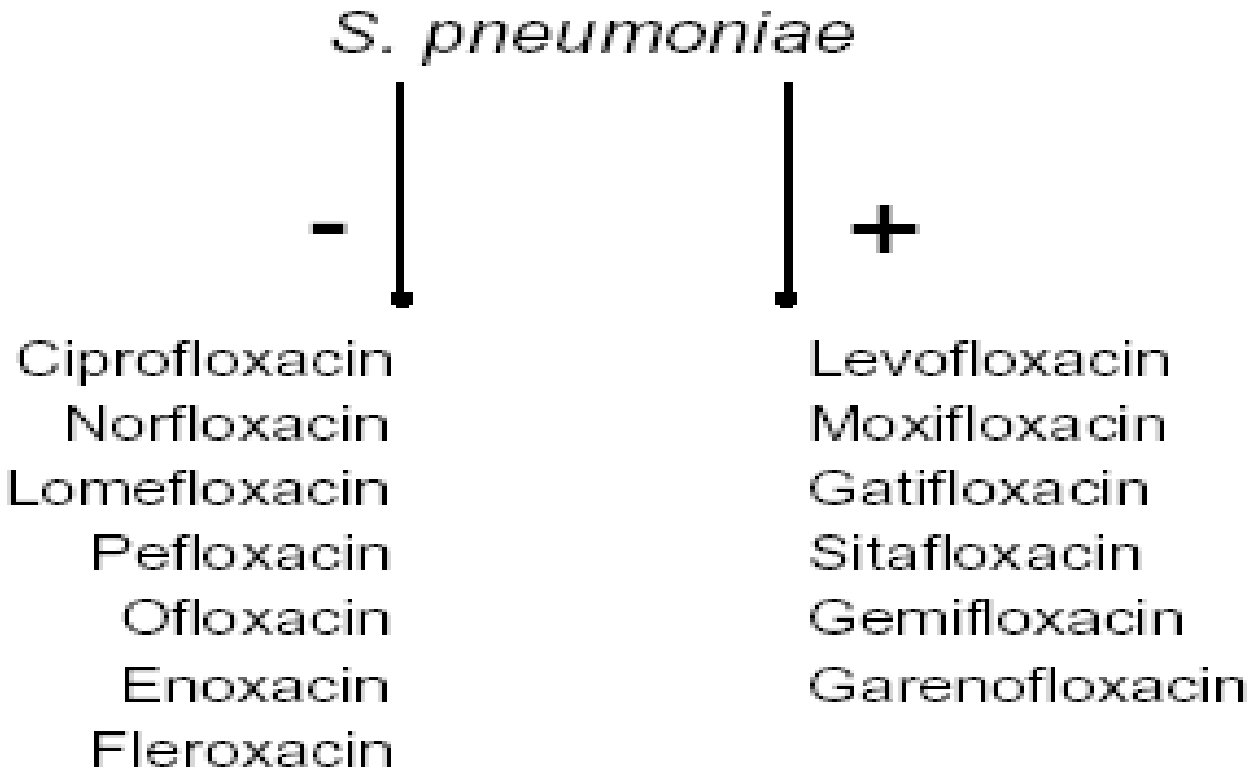
Fluoroquinolonas

Fluoroquinolones

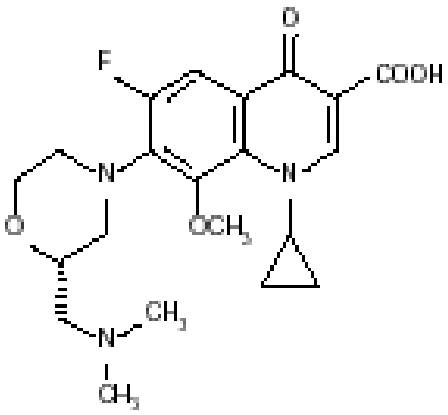
Extend the antibacterial activity



Respiratory Quinolones



Targeted indications *H. pylori*



Y-34867

In vitro activity - *H. pylori*

	MIC_{50} (mg/l)
Y-34867	0.025
Levofloxacin	0.39
Sparfloxacin	0.20
Amoxicillin	0.012
Clarithromycin	0.025

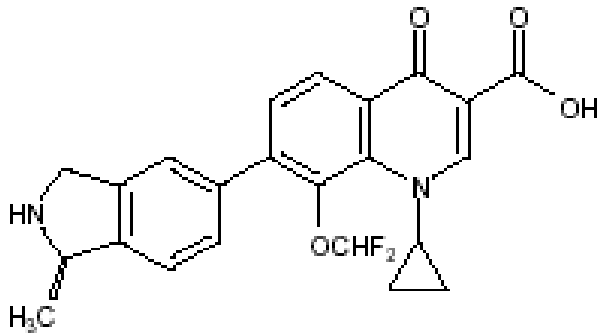
In vivo (murine infection - *H. pylori* 1907)

	MIC (mg/l)	Dose (mg/kg bid day 7)	Clearance (%)
Control	-	-	0
Y-34867	0.025	3	100
		10	100
Amoxicillin	0.39	30	100
Clarithromycin	0.05	30	0
		100	80

From Sukuni et al, 1998

Nuevas quinolonas

Garenoxacin

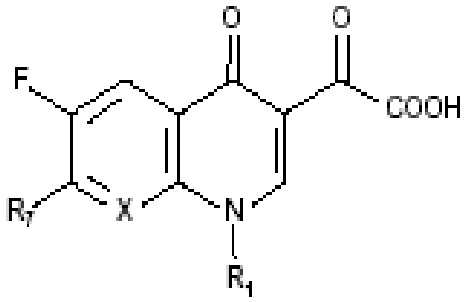


- No 6-fluorine
- 7-dihydro iso indanyl
- Less activity on cartilage than other fluoroquinolones

	GAR	TRO	CIP
S. pneumoniae	0.03	0.12	1.0
E. coli	0.03	0.03	0.01
B. fragilis	0.12	0.12	2.0

Targeted indications

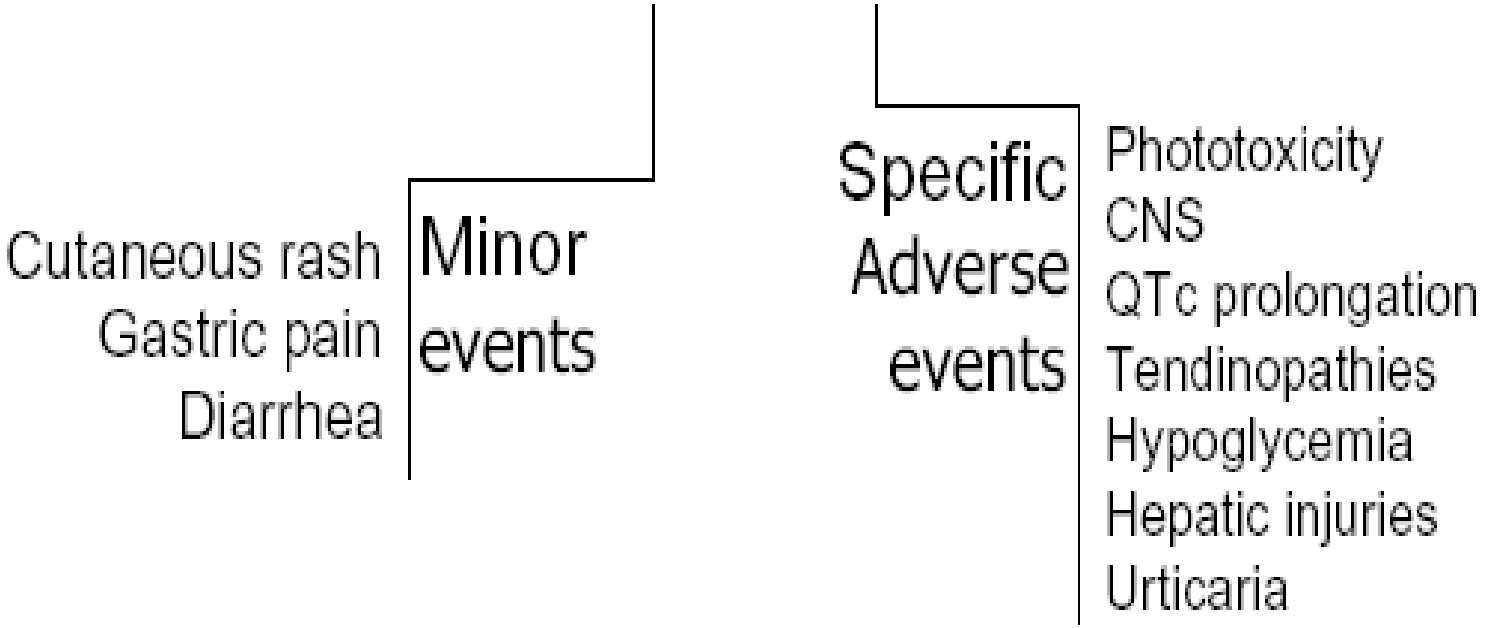
Mycobacteria



	R_1	X	R_7	MIC (mg/l) *M. fortuitum*	MIC (mg/l) *M. tuberculosis*
PD 163753	Cyclopropyl	C-Br	3'-methyl piperazinyl	≤ 0.03	0.76
PD 161144	Cyclopropyl	C-OCH_3	4'-ethyl	≤ 0.03	0.39
PD 163048	*tert* –butyl	N	3'-methyl piperazinyl	0.03	0.78
PD 163049	*tert* –butyl	N	3', 5' dimethyl piperazinyl	0.03	0.78
PD 161148	Cyclopropyl	C-OCH_3	3'-ethyl piperazinyl	0.03	0.10
Ciprofloxacin	Cyclopropyl	CH_2	piperazinyl	0.06	0.25
Sparfloxacin	Cyclopropyl	C-F	3', 5' dimethyl piperazinyl	0.06	0.06

Fluoroquinolones

Adverse events



Resistencia bacteriana

Ecosistema bacteriano

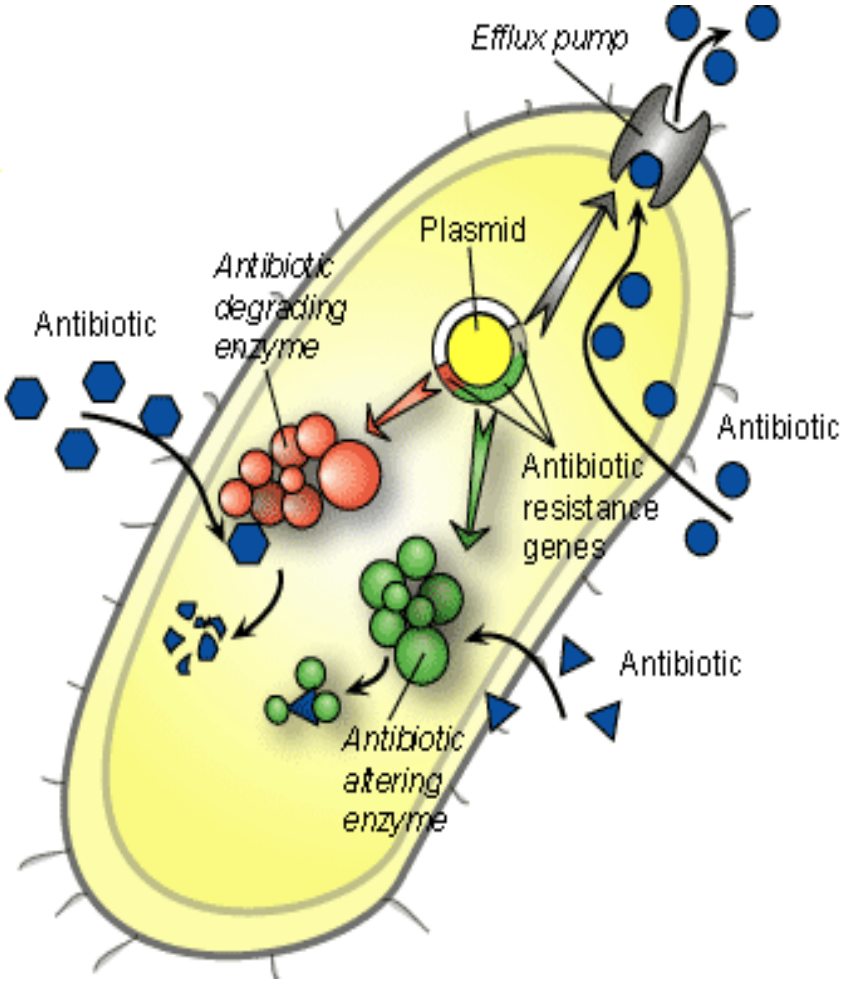
Table 1. Microbes versus humans.

Variable	Microbes	Humans	Factor
No. on earth	5×10^{31}	6×10^{9}	$\sim 10^{22}$
Mass, metric tons	5×10^{15}	3×10^{8}	$\sim 10^{8}$
Generation time	30 min	30 years	$\sim 5 \times 10^{5}$
Time on earth, years	3.5×10^{9}	4×10^{6}	$\sim 10^{3}$

NOTE. Data are from [64].



Mecanismos de Resistencia Bacteriana



Formación de Biofilms

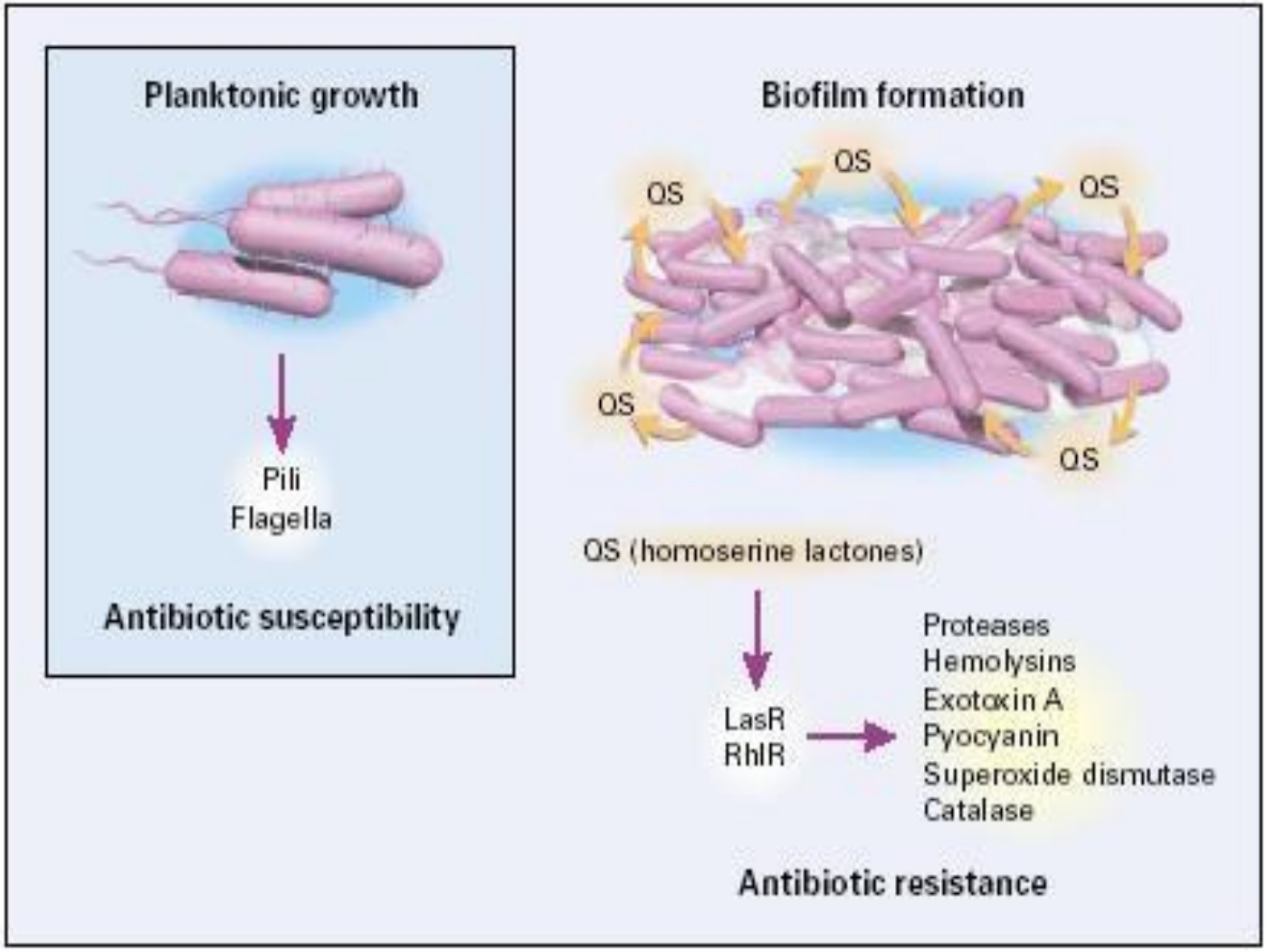


Figure 1. The Formation of a Biofilm by *Pseudomonas aeruginosa*.

R en la comunidad

Table 4. Microorganisms with drug resistance that are major problems in the community.

Organism	Resistance
Streptococcus pneumoniae	Multiple drugs
Streptococcus pyogenes	Macrolides, tetracyclines
Mycobacterium tuberculosis	Multiple drugs
Neisseria gonorrhoeae	Penicillin, tetracycline, fluoroquinolones Cefotaxima, azitromicina
Salmonella typhimurium	Multiple drugs
Escherichia coli	Multiple drugs

Infección por SP: tratamiento

- Penicilina y amoxicilina *
- Cefotaxima y Ceftriaxona *

  * (Dosis según CMI y localización de la infección)

- Nuevas quinolonas :

Resistencia por mutaciones :

- parC en topoisomerasa IV (cipro,levo,norflo,trova)
- gyrA en DNA gyrasa (gatiflo, sparflo)

- levofloxacino
- gatifloxacino
- moxifloxacino
- sparfloxacino
- gemifloxacino

- Glucopéptidos: Teicoplanina, Vancomicina
- Otros AB:Quinupristina-dalfopristina, linezolid, telitromicina....

Meningitis Neumocócica: consideraciones tratamiento AB

- Posibilidad SP-R beta-lactámicos (<afinidad PBPs)
- Nivel AB requerido en LCR: 8-10 x CMB
- Cefotaxima (300mg/kg/d/6h): nivel plasmático = 10-15 mcg/ml
- Nivel plasmatico de 10-15 mcg/ml = 8 x CMI cefotaxima si CMI = < 2mcg/ml
- Hasta ahora no se han comunicado aislamientos de SP en LCR en España con CMI cefotaxima>2 mcg/ml

Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Dominguez M, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine Introduction, 1997–2007. Clin Infect Dis. 2009 Jan 1;48(1):57-64.)

Cefotaxima 350- 400 mg/kg/d/6h es suficiente como trat. meningitis neumocócica en España con el patrón actual de resistencia.

R en infecciones nosocomiales

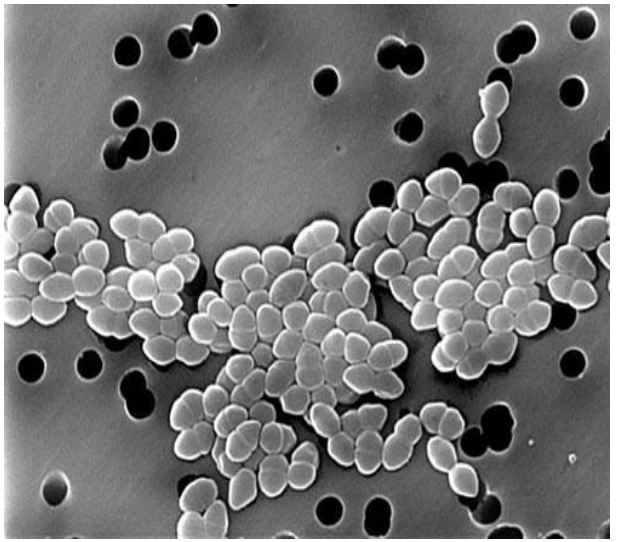
Table 2. Microorganisms with drug resistance that are major problems in hospitals.

Gram-positive organisms	Gram-negative organisms
MRSA	*Klebsiella* species
MRSA (HRV)⇒VRSA	*Enterobacter* species
VRE	*Pseudomonas aeruginosa*
	Acinetobacter baumannii

NOTE. HRV, heterogeneous resistance to vancomycin; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus;* VRE, vancomycin-resistant enterococci; VRSA, vancomycin-resistant *S. aureus*.

Enterococcus spp. R a glucopéptidos

- GRE tipo Van A : Resistencia de alto nivel a vancomicina y teicoplanina.
- GRE Van B : sensibilidad a teicoplanina (inicial)
- GRE Van C : sensibilidad a teicoplanina



Reservorio : animales de granja tratados con avoparcina

Riesgo de transmisión de genes resistentes a especies bacterianas más virulentas

Microorganismos con V-R

Table 3. Microorganisms with vancomycin resistance, by resistance determinant.

VanA[a]	VanB
Enterococcus species	*Enterococcus* species
E. faecium	*Streptococcus bovis*
E. faecalis	
E. avium	
E. gallinarum	
E. casseliflavus	
E. raffinosus	
E. durans	
Corynebacterium species	
Oerskovia species	
Arcanobacterium haemolyticum	
Lactococcus lactis	
Lactococcus cremoris	

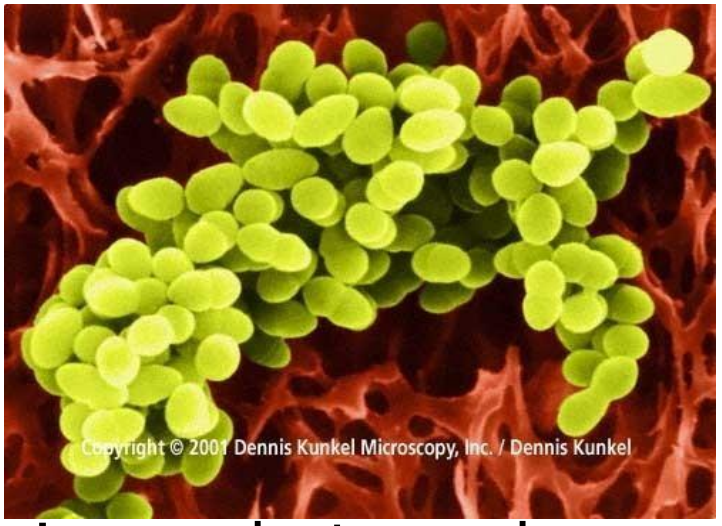
[a] Transfer of VanA on transmissible plasmids from *Enterococcus* species to *Staphylococcus aureus* has been observed both on filters and on mouse skin [24].

Staphylococcus aureus : resistencias



- MARSA /MRSA
- VISA (MIC 8-16mg/L)
- VRSA (MIC>=32mg/L)
- GISA
- h- VISA
- h-VRSA
- h-GISA

SARM



- Nosocomial y comunitario

•US: diseminación cepas comunitarias productoras de leucocidina Panton-Valentine (clon ST8:S),en el medio hospitalario:

->virulencia

- Cassette SCC mec tipo IV:< genes R: S a CTX, clinda, doxycyclina

- diseminación otras especies

•España:77% eritro-R (fenotipo M, con el gen msrA) y 38% clinda-R , (M. Dominguez)

- US: aislamientos vancomicina-R(Van A) y daptomicina-R

Tratamiento de las infecciones por gram+ glucopéptidos-R

- PREVENCIÓN : uso adecuado de glucopéptidos
- Vacuna frente S. aureus (serotipos 5y8) : fase III
- CTX (sensibilidad de GISA)
- Clindamicina
- Glucopéptido + Beta-lactámico (GISA)
- Linezolid
- Daptomicina

Acinetobacter coaceticus-baumannii complex

- Patógeno comunitario y nosocomial emergente
- Morbilidad en aumento (bacteriemia, neumonia)
- Mortalidad 19-54%
- Multi-R (enz modific aminoglicósidos, carbepenemasas, BLEEs, cambios PBPs)
- Trat: carbapenems, colistina,tigeciclina

Bradford PA.Clin Inf Dis 2005;41 suppl5.

Enterobacterias productoras de BLEE

- Betalactamasas plasmídicas: transferibles
- Sustrato: aminopenicilinas +/- inhibidores, cefalosp amplio espectro, monobactams, ureidopenicilinas, carbapenems
- R asociada frecuentemente a Q, CTX, aminoglicósidos
- Marcador fenotípico in vitro: aztreonam-R y/o ceftazidima-R + AC-S y PT-S.
- SHV: > frecuencia en Europa
- Cefotaximasas: > frecuencia en España

Enterobacterias hiper productoras de beta-lactamasas tipo AmpC

- Cromosómicas y plasmídicas
- Enterobacter cloacae, ...
- Expresión gen AmpC en P. aeruginosa, seleccionado por ciprofloxacino
- Diseminación a nuevas especies

Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Clase A: Penicilinasas: hidrolizan Ac clavulánico

Clase B: Metalo-beta-lactamasas

- Descritas 1º en: Bacillus, Stenotrophomonas, Aeromonas;2º: algunos Bacteroides fragilis

  3º: P.aeruginosa, Acinetobacter, S. marcescens

- Codificadas por genes localiz. en integrones:

  gran movilidad: diseminación inter/intraespecies

- Degradación beta-lactámicos excepto monobactams

Clase D: oxacilinasas con propiedad de carbapenemasas.

Para manifesta su actividad requieren actuar con otros mecanismos de R: eflujo o impermeabilidad

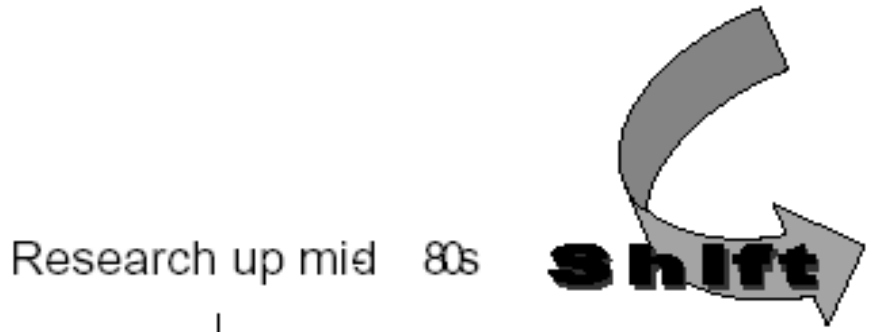
Trat empírico en infección grave por G-

Table 1. Antibiotics for empirical treatment of infections due to gram-negative bacilli in intensive care units.

Flucroquinolones
Ciprofloxacin
Levofloxacin
Aminoglycosides
Gentamicin
Tobramycin
Amikacin
Antipseudomonal penicillins
Piperacillin
Ticarcillin
β-Lactam/β-lactamase–inhibitor combinations
Piperacillin-tazobactam
Ticarcillin-clavulanate
Cephalosporins with antipseudomonal activity
Ceftazidime
Cefepime
Carbapenems
Imipenem
Meropenem

Investigación en antibacterianos: objetivos

Research in anti-infectives

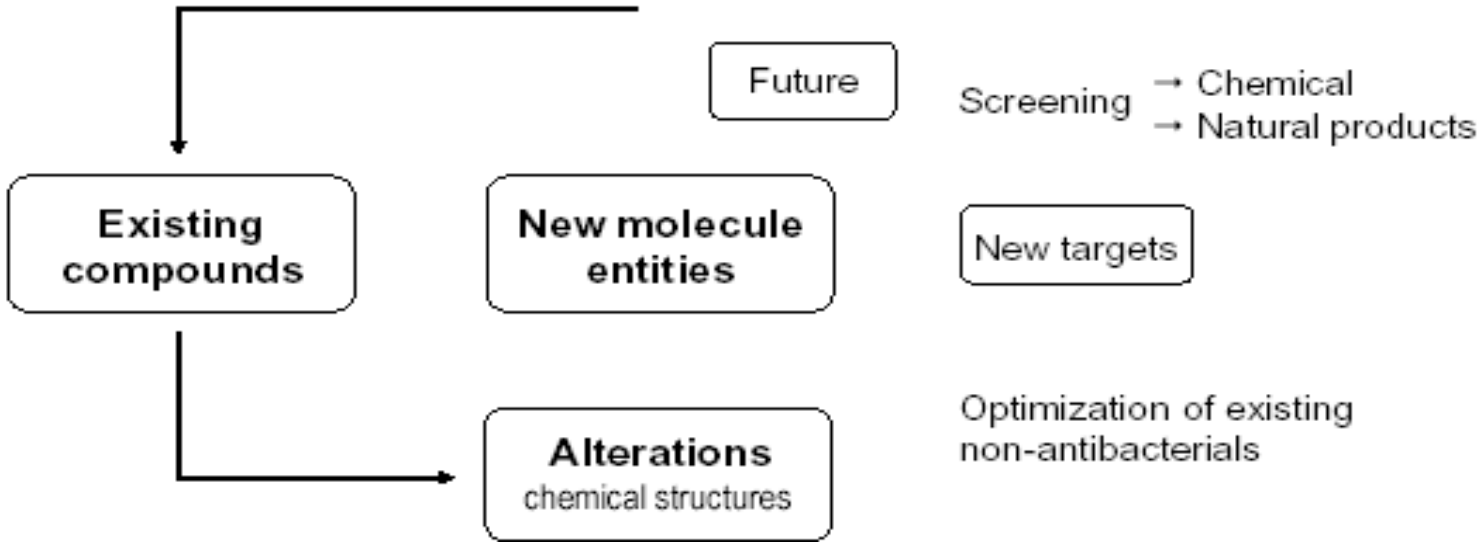


- Enlarge the antibacterial spectrum
- Enhance the antibacterial activity (e.g. cefotaxime)
- Improve the pharmacokinetics (e.g. roxithromycin, clarithromycin, azithromycin)

- Overcome bacterial resistance

Investigación y desarrollo de nuevos AB

Antibacterial agents



Desarrollo de nuevos antibacterianos

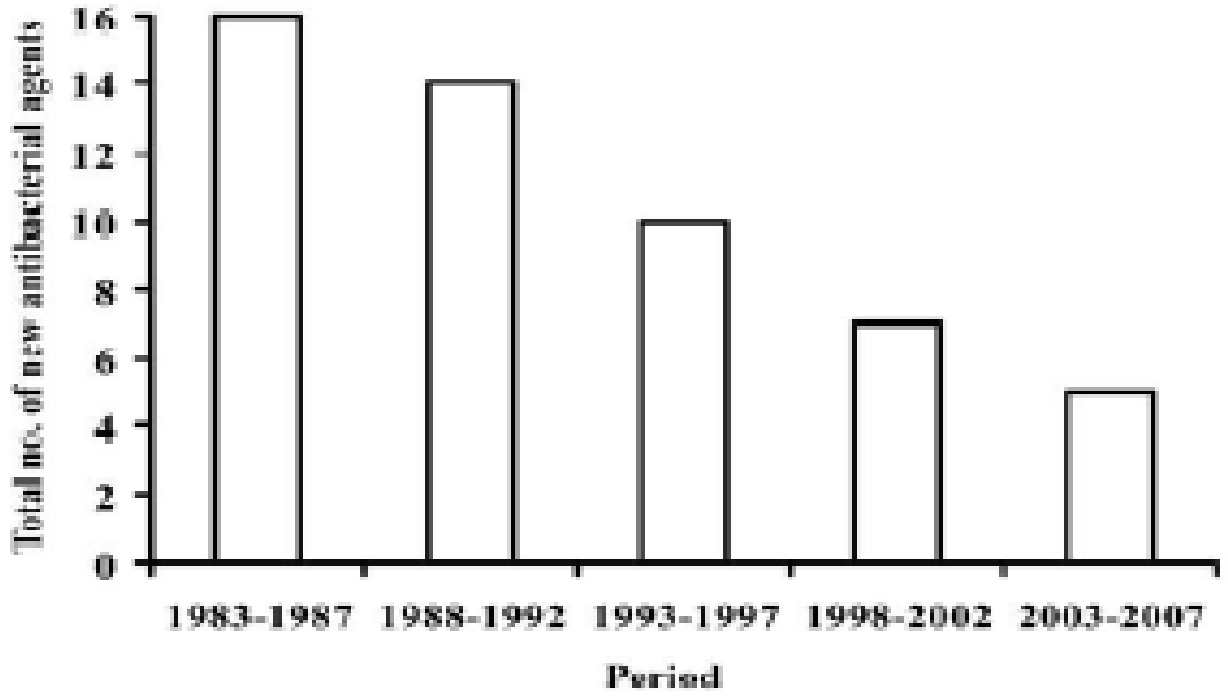


Figure 1. *Systemic* (i.e., nontopical) antibacterial new molecular entities approved by the US Food and Drug Administration, per 5-year period.

Fases para desarrollo AB

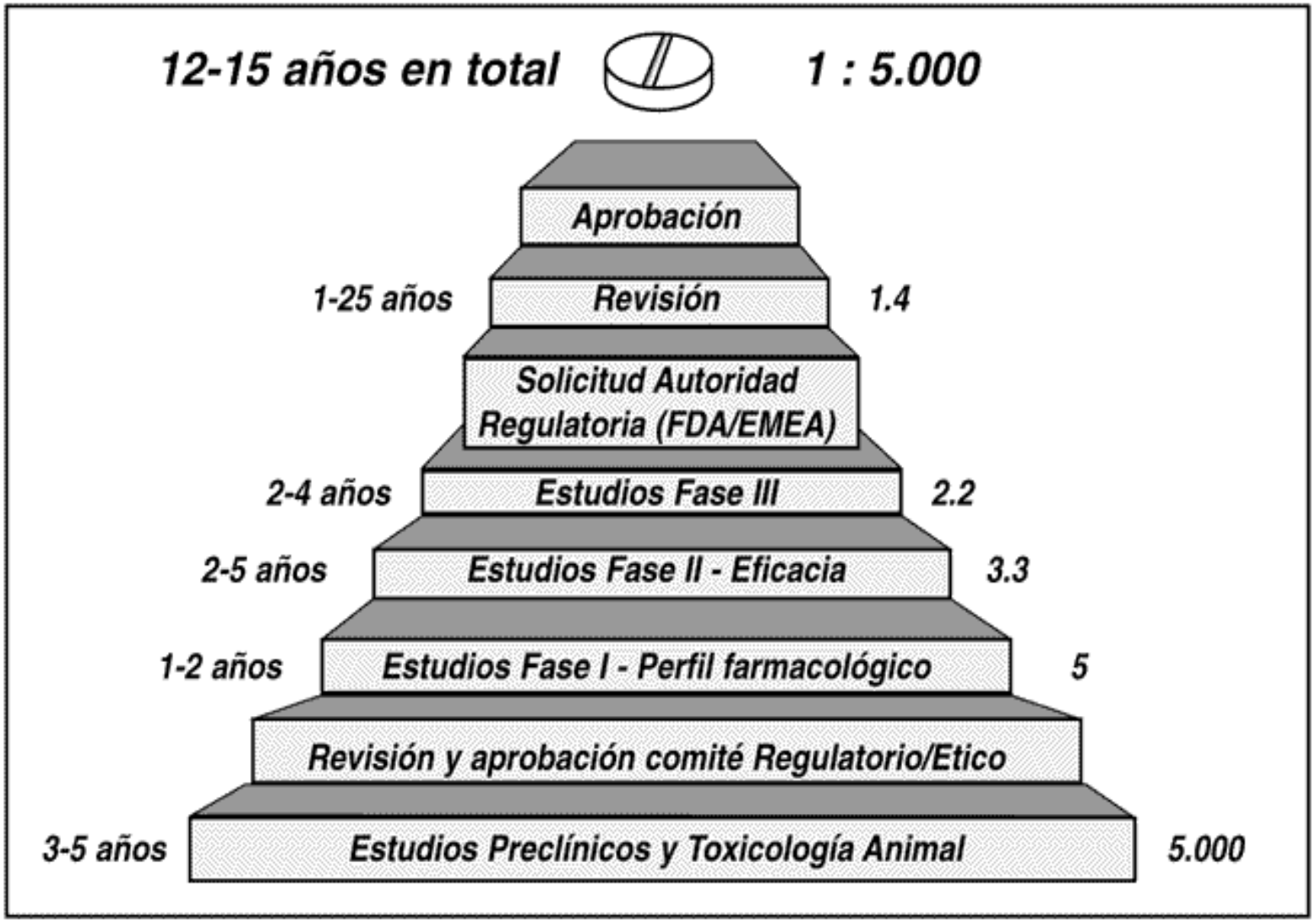


FIGURA 2. Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de drogas.

Desarrollo AB vs Antirretrovirales

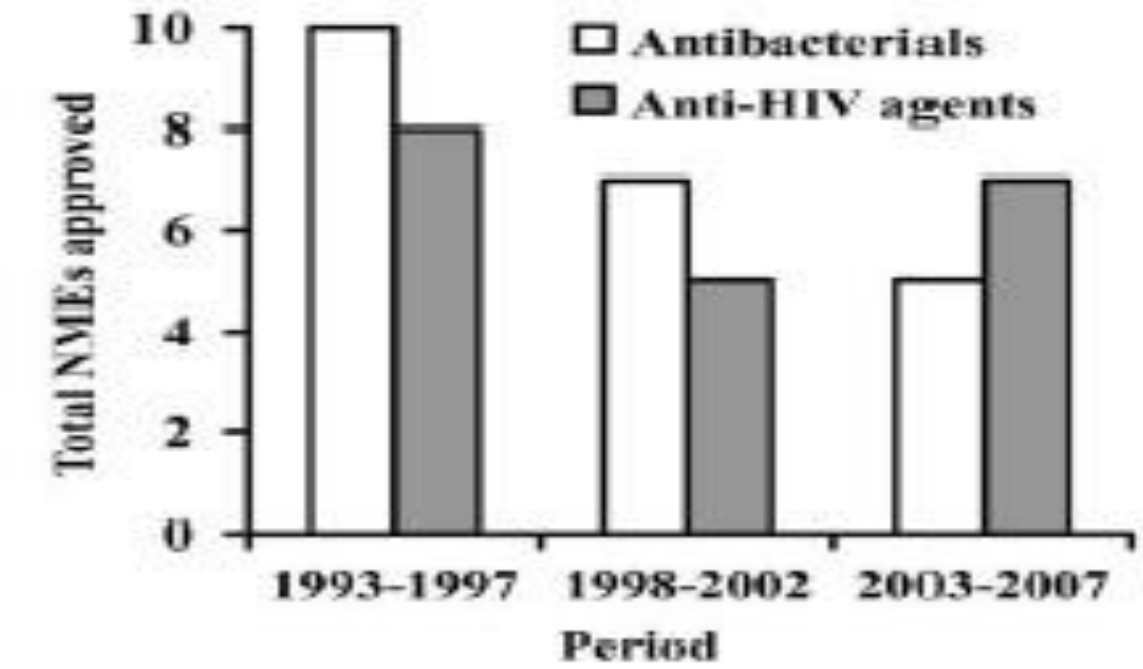


Figure 2. Antibacterial and anti-HIV new molecular entities (NMEs) approved by the US Food and Drug Administration, per 5-year period.

Recordar: AB y ecosistema



Figure 2. A diagram showing that antibiotics remain longer in the environment *after* than during antibiotic treatments. Antibiotics affect the microbial community as long as they remain intact and at growth inhibitory levels. The length of therapy is considerably shorter than the antibiotics' "lifetime" in the environment after therapy. As active compounds, they continue to remain as selectors of drug resistance.