



CONSENSO

# Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC

Agosto 2011

Publicación Oficial  
07/09/2011



# Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC (agosto 2011)

## Introducción

La emergencia de microorganismos multirresistentes a nivel mundial ha obligado a un manejo cada vez más “a la carte” de los pacientes que desarrollan infecciones por estos patógenos. Los médicos clínicos de diferentes disciplinas debemos estar actualizados sobre los nuevos estándares de tratamiento y sobre el uso de nuevas moléculas y también de viejas moléculas. La confirmación de una cepa de *Klebsiella* productora de carbapenemasa (KPC) en Maldonado a inicios de abril del 2011 motivó que la SUMI, SICU, Cátedra de Enfermedades Infecciosas y Cátedra de Medicina Intensiva sumaran esfuerzos para consensuar el tratamiento de este patógeno. Se conformó un grupo de trabajo que incluyó representantes de las cuatro instituciones, por orden alfabético: Dres. María Buroni, Julio Medina, Daniela Paciel, Gloria Rieppi. Se recibieron aportes además de los Dres. Jordán Tenzi y Marcelo Álvez.

Inicialmente el objetivo fue realizar unas guías de tratamiento para las bacterias productoras de KPC pero luego se completo el trabajo haciendo una revisión sobre los antibióticos más utilizados en el tratamiento de los microorganismos multirresistentes y pan resistentes, sobre todo enfocados a los bacilos gramnegativos.

Es así que el documento, además de incluir la guía de tratamiento para KPC, también incluye aspectos fundamentales del uso de colistina, amikacina, gentamicina, fosfomicina, tigeciclina, rifampicina, imipenem y meropenem.

**Es importante destacar que la información que contiene este documento está basada en la mejor evidencia revisada a la fecha de hoy y las mismas deberán ser reevaluadas en un plazo razonable. El documento fue enviado a todos los socios SUMI, SICU y docentes de las Cátedras de Enfermedades Infecciosas y de la Cátedra de Medicina Intensiva para su**

valoración. Se envió conjuntamente un instructivo para que se enviaran las modificaciones sugeridas con su respectiva bibliografía.

## Conceptos generales

Hoy la prescripción de fármacos se suele hacer por Kg de Peso. Podemos estimar las dosis de ATB recomendadas por peso corporal:

### Fórmula para calcular peso ideal:

Los valores corresponden a sujetos de complejión media:

$$PI \text{ (Kg)} = 21.5 \times \text{estatura en metros}^2 \text{ (mujeres)}$$

$$PI \text{ (Kg)} = 23 \times \text{estatura en metros}^2 \text{ (hombres)}$$

Si el sujeto es de complejión pequeña se resta 5% al resultado obtenido y sumar 5% si la complejión es grande.

-----

## Carbapenemes

### Carbapenemes

- Antibióticos betalactámicos, bactericidas.
- El primero en utilizarse fue el imipenem asociado a la cilastatina. Posteriormente meropenem, ertapenem y doripenem.
- El anillo carbapenem es un azobicyclo (un anillo  $\beta$ -lactámico y otro pirrolidínico). Posee en posición 1 un átomo de carbono (*carba*) y un enlace no saturado entre 2 y 3 (*-em*). Los distintos carbapenemes son fruto de sustituciones en 1 y 2. Esto los diferencia en cuanto a su actividad frente a gramnegativos y grampositivos, frente a *Pseudomonas*, así como el efecto proconvulsante.

### Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de la pared celular uniéndose a PBPs (proteínas que fijan penicilinas) en la cara externa de la membrana citoplasmática. Producen la lisis bacteriana, por lo que son habitualmente bactericidas, siendo de acción rápida y dependiente del tiempo. Para actuar deben atravesar la pared celular accediendo a las PBP. En los gramnegativos lo hacen a través de las porinas de la membrana externa. El espectro de afinidad por las PBP es similar aunque la preferencia por algunas de ellas determina diferencias de actividad intrínseca y potencia antimicrobiana de cada carbapenem,

### Mecanismos de resistencia

En general, aparece en forma de brotes hospitalarios, aunque la incidencia es creciente y en ocasiones endémica. Las más relevantes son los de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp y *Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas*. Puede deberse a alteraciones en la permeabilidad, expulsión (eflujo), inactivación por  $\beta$ -lactamasas o a modificaciones de las dianas (PBP) y principalmente combinación de estos mecanismos. Los 3 primeros mecanismos son responsables de la resistencia de las bacterias

gramnegativas en las que además la resistencia suele ser consecuencia de la asociación de varios mecanismos. La resistencia con frecuencia es cruzada, pero hay excepciones, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a imipenem y resistentes a meropenem y doripenem o de *Klebsiella* spp con susceptibilidad disminuida en diferente rango a cada uno. Por ello la necesidad de incluir en el antibiograma a todos los carbapenemes.

Las carbapenemasas, como mecanismo de resistencia son enzimas que hidrolizan los carbapenemes y otros betalactámicos. Pertenecen a diferentes clases (clasificación de Ambler): las metalo- $\beta$ -lactamasas (clase B) y las serina- $\beta$ -lactamasas (clase A y D):

1) Las metalo- $\beta$ -lactamasas pueden ser cromosómicas o adquiridas. Las cromosómicas son las responsables de la resistencia intrínseca a los carbapenems de algunas bacterias, como *Stenotrophomonas maltophilia*. Las adquiridas se han detectado en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* y otras enterobacterias. Tienen importancia fundamentalmente local excepto algunas que se han detectado en todo el mundo y actualmente se observa principalmente en las enterobacterias. Hidrolizan a otros  $\beta$ -lactámicos excepto a aztreonam y son inhibidas por el EDTA.

2) Las carbapenemasas de la clase D corresponden a enzimas tipo OXA que no son inhibidas por el EDTA y la inhibición por el ácido clavulánico es variable. Se han identificado especialmente en *Acinetobacter* spp y puntualmente en enterobacterias.

3) Las carbapenemasas de la clase A son inhibidas por el ácido clavulánico y se han descrito en *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis* y otras enterobacterias, tanto codificadas en plásmidos como en el cromosoma. Confieren resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos.

A esta clase pertenecen las carbapenemasas tipo KPC, codificada en plásmidos, que otorga resistencia a todos los betalactámicos, las cefalosporinas, la penicilina y monobactámicos, generalmente con nivel de resistencia intermedio a los carbapenemes. Hay en la región, tanto en Argentina como en Brasil. Descritos en Uruguay los dos primeros casos en abril 2010 en una unidad de cuidados críticos en Maldonado. Particularmente destacamos la asociación de resistencia frente a otros antimicrobianos codificada en el mismo plásmido.

Esta enzima fue detectada en Carolina del Norte en 1996 designándose como KPC-1 por identificarse por primera vez en *Klebsiella pneumoniae*, codificada en el gen *bla<sub>kpc</sub>*. Desde ese entonces variantes de esta enzima se han detectado a nivel mundial (KPC-1/2 a KPC-11) La naturaleza móvil del elemento genético codificador de

KPC, Tn4401, que se encuentra en un plásmido, ha contribuido a la propagación de esta enzima que actualmente ha sido identificada en numerosas Enterobacterias así como en *Pseudomonas* sp y *Salmonella* sp. Característicamente la concentración inhibitoria mínima baja luego de la adición de ácido clavulánico en los test de susceptibilidad. La diseminación de las cepas parece ser más importante que la diseminación de los plásmidos como lo evidencia el hecho que prácticamente el 70% de las cepas recolectadas por los CDC de EEUU al igual que los aislamientos en Grecia, Israel, Noruega, Brasil y Argentina, son de una misma clona, ST258, el clon hiper-epidémico de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2

En América del Sur fue reportada inicialmente en *K. pneumoniae* en 2006 y subsecuentemente en varias especies de enterobacterias y en varios países como Colombia, Argentina, Brasil y más recientemente en Uruguay.

En general, y particularmente en nuestro país, el principal mecanismo de resistencia continúa siendo la combinación de la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o AmpC asociado a mecanismos de impermeabilidad o eflujo. La resistencia de algunas bacterias se debe a la baja afinidad de los carbapenems por la PBP que presentan estas bacterias (*Enterococcus faecium*, *S. aureus* resistente a meticilina, *Listeria monocytogenes* o *Rhodococcus equi*).

### Espectro antimicrobiano

Espectro amplio por la alta afinidad por las PBP y la elevada resistencia a muchas  $\beta$ -lactamasas tanto de cocos gram positivos como de bacilos Gram-negativos (BGN). Los cuatro fármacos son activos frente a anaerobios con ligeras variaciones. Se propone la clasificación en tres grupos: 1) ertapenem, sin actividad frente a BGN no fermentadores (BGNNF); 2) imipenem, meropenem y doripenem, con actividad frente a éstos, 3) los carbapenemes aún no comercializados, con actividad frente a estafilococos resistentes a meticilina.

Presentan un escaso efecto inóculo, algo más marcado en gramnegativos y a altas concentraciones bacterianas. A diferencia de otros  $\beta$ -lactámicos, los carbapenems tienen un efecto postantibiótico corto en grampositivos y significativo en gramnegativos. En general, presentan acción sinérgica con aminoglucósidos.

### Sensibilidad *in vitro*

En la actualidad, el CLSI ha reevaluado los puntos de corte para todos los carbapenems. Por el método de difusión disco-placa, con discos de 10  $\mu\text{g}$  de imipenem y meropenem, halos  $\geq 16$  mm en *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. se consideran sensibles, entre 14-15 mm intermedios y  $\leq 13$  mm resistentes.

En el caso de doripenem, los puntos de corte propuestos son:  $\leq 10$  mm resistente, 11-13 mm intermedio y  $\geq 14$  mm sensible.

En el caso de enterobacterias, tras los nuevos criterios revisados por CLSI, halos  $\geq 23$  mm se consideran sensibles, entre 20-22 mm intermedios y  $\leq 19$  mm resistentes. Las carbapenemasas como mecanismo de resistencia suele pasar desapercibido, ya que si bien las cepas portadoras de carbapenemasas presentan valores de CIM elevados a los carbapenems (2-4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) éstos se mantienen dentro del rango de sensibilidad aceptado por el CLSI. Pero se debe sospechar la presencia de carbapenemasas en enterobacterias, particularmente tipo KPC, cuando presenten valores de CIM  $> 0.25$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  a ertapenem, o  $>1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  a imipenem y meropenem, o bien un halo de inhibición menor a 23 para cualquiera de ellos. El disco de ertapenem es el más sensible en la detección de carbapenemasas, pero el menos específico (puede dar falsos positivos en caso de BLEEs tipo CTX-M). El CLSI no recomienda utilizar el disco de imipenem, aunque otros autores realizan el cribado en cepas que presentan un halo para imipenem  $\leq 21$  mm (excluyendo a la tribu *Proteae*, y con la excepción de *Salmonella* que requiere un halo  $\leq 24$  mm). Las cepas que presentan estas características se deben estudiar fenotípicamente mediante el test de Hodge modificado para la confirmación de estos casos, pero en zonas endémicas de CTX-M-2 hasta un 25% de los casos pueden ser falsos positivos. Para las cepas no productoras de cefalosporinas de clase C (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp) se propone la realización de test de sinergia con discos de ácido fenil borónico. En el año 2010 los mismos autores proponen una modificación del test de Hodge adicionando

en los mismos ácido borónico y oxacilina, aprovechando las capacidades inhibitorias del ácido borónico para carbapenemasas de clase A y cefalosporinas de clase C y de la oxacilina como inhibidor de estas últimas.

De todas formas se debe confirmar con el estudio genotípico mediante PCR, que es considerado la prueba de referencia. Es importante hacer constar en el informe que la cepa es productora de carbapenemasas, sugiriendo vigilar la evolución clínica por la posibilidad de un fracaso terapéutico.

### Farmacocinética

Los parámetros son semejantes. La semivida de eliminación plasmática son similares. La fijación a proteínas plasmáticas es baja y es independiente de las concentraciones plasmáticas. La eliminación urinaria es independiente de la dosis con metabolitos a las 24-48 h de la administración. No se excretan en heces. Se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Todos penetran de forma adecuada en la mayor parte de los fluidos y tejidos corporales, excepto el acceso de imipenem y ertapenem a líquido ceforraquídeo (LCR) que es limitado. No hay datos de la penetración en LCR de doripenem. Todos se eliminan por hemodiálisis, aunque la cilastatina no completamente.

Un aspecto diferencial importante de doripenem es su mayor estabilidad en solución respecto a imipenem y meropenem que permite ampliar el tiempo de perfusión a 4 h. Imipenem y meropenem son relativamente inestables en solución por lo que el tiempo de perfusión no puede ser superior a 2-3 h en este último, sin claros datos de la perfusión para el imipenem.

### Farmacocinética-farmacodinamia

Los carbapenemes, como el resto de los  $\beta$ -lactámicos, son antimicrobianos con actividad dependiente del tiempo. El parámetro de valoración de eficacia clínica adecuado es el denominado “tiempo sobre la CIM” ( $T > CIM$ ) que es el tiempo –en porcentaje– del intervalo de dosificación en el que la concentración de antimicrobiano supera a las CIM de las bacterias. Por su poder bactericida, cierto efecto postantibiótico y elevada afinidad por PBP los carbapenems requieren un  $T > CMI$  menor que otros  $\beta$ -lactámicos. En cepas no productoras de BLEEs, meropenem e imipenem tienen una probabilidad cercana al 100% de superar el 40% del  $T > CMI$ . En cepas productoras de BLEEs disminuye la probabilidad de estar por encima de la CIM sobre todo para ertapenem.

En el caso de doripenem en cepas con  $CMI > 2 \mu\text{g/ml}$  se logra una probabilidad del 100% de alcanzar valores de  $T > CMI$  del 35% prolongando el tiempo de perfusión a 4 horas. Por ello la eficacia terapéutica puede mejorarse utilizando dosis más elevadas, disminuyendo el intervalo terapéutico o prolongando el tiempo de perfusión incluso sin incrementar la dosis. Además, se ha demostrado que la disminución del intervalo terapéutico ofrece una mayor seguridad de alcanzar un  $T > CMI$  prologado y un mayor poder bactericida que la utilización de dosis elevadas.

### Indicaciones clínicas

Por el amplio espectro están indicados en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves. De elección en el tratamiento empírico de infecciones en las que se sospecha microorganismos productores de BLEEs o de AmpC que desarrollan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, y en pacientes que han recibido previamente antimicrobianos de amplio espectro por la posibilidad de haber seleccionado cepas multirresistentes. También de elección en infecciones de etiología polimicrobiana o mixta.

La mayor actividad de meropenem frente a *Pseudomonas* spp. determina que sea el fármaco de elección cuando la probabilidad de este microorganismo es mayor. Está indicado en el tratamiento de meningitis nosocomiales por *Pseudomonas* spp. y bacilos gramnegativos resistentes a otros antimicrobianos.

### Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas descritas con más frecuencia se producen tras la administración simultánea de imipenem/cilastatina y ciclosporina, teofilina y ganciclovir. No se deben administrar meropenem, ertapenem ni doripenem junto con probenecid debido a que este último bloquea la secreción tubular activa de estos antimicrobianos, aumentando su vida media y la concentración plasmática. Tampoco deben administrarse junto a ácido valproico ya que, por un mecanismo aún desconocido, las concentraciones séricas de este último pueden descender hasta valores subterapéuticos.

### Efectos secundarios

Hay alergia cruzada entre los betalactámicos por lo que está contraindicado su empleo en pacientes con alergia a estos antimicrobianos. Las reacciones adversas más habituales son náuseas, cefaleas, diarrea, vómitos, flebitis, exantema y prurito.

La toxicidad neurológica, aunque rara, es más frecuente tras la administración de imipenem/cilastatina. La aparición de convulsiones con meropenem, ertapenem y doripenem es escasa.

Se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, eosinofilia o trombocitosis y bioquímicas como incrementos moderados y transitorios de transaminasas, fosfatasa alcalina o prueba de Coombs positiva.

Otros efectos adversos comunicados durante la fase de comercialización de doripenem son necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven-Johnson.

No se han realizado estudios en embarazadas, debiendo sopesarse el riesgo beneficio. Se excretan por la leche materna.

Tienen impacto sobre la flora normal favoreciendo la colonización por bacterias multirresistentes.

Tienen efecto sobre la flora entérica pudiendo ocasionar diarrea asociada a antimicrobianos y especialmente por *Clostridium difficile*. El riesgo de inducción de resistencias con ertapenem es bajo siempre que se utilice adecuadamente. La ausencia de actividad de ertapenem frente a *P. aeruginosa* y

otros BGNNF reduce la presión selectiva frente a estas bacterias y, en consecuencia, disminuye la probabilidad de selección de resistencias. Se ha comunicado la emergencia de resistencia durante el tratamiento con ertapenem en *K. pneumoniae* productora de BLEEs.

#### Dosis

Meropenem 1 – 2 g cada 8 horas i.v. a pasar en 3 horas.

Imipenem/cilastatina 500 mg i.v. cada 6 horas a pasar en 30 minutos.

#### Bibliografía

1. Fresnadillo Martínez MJ. et al. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):53-64
2. Aguado J.M. Papel de los nuevos carbapenémicos en la infección intraabdominal nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28( 2):65-68
3. Crandon JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic Approaches to Optimizing Beta-Lactam Therapy. *Crit Care Clin.* 2011;27: 77–93.
4. Mohr JF. Update on the Efficacy and Tolerability of Meropenem in the Treatment of Serious Bacterial Infections. *CID* 2008; 47:S41–51.
5. Nicolau DP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. *CID* 2008; 47:S32–40.
7. Rodloff AC, Goldstein EJC, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *JAC.* 2006; 58: 916–929.
8. Jan Walther-Rasmussen, Niels Højby. Class A carbapenemases *JAC.* 2007;60: 470–482
9. Souli M. An Outbreak of Infection due to b-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2–Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *CID.* 2010; 50:364–73
10. Taccone F et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2010, 14: R126 doi:10.1186/cc9091

## Colistin

- Tiene un estrecho **espectro antibacteriano**.
- Activo contra *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.
- Se han descrito para estos tres microorganismos resistencia así como heteroresistencia. **La detección de subpoblaciones de resistencia no se detecta solo con la CIM.** Esto indica la necesidad no solo de adecuar la dosis sino la necesidad de emplear tratamiento de combinación para erradicar estas subpoblaciones resistentes.
- Activo contra otros BGN NF y enterobacterias. **No es activo** contra *Serratia*, *Proteus* y *Providencia*.

#### Algunas consideraciones

- Es un fármaco policatiónico y tiene moléculas hidrofílicas y lipofílicas, actúa sobre la membrana externa de Gram negativos desplazando cationes divalentes, rompe la membrana celular y **produce la lisis celular** liberando LPS. Además tiene actividad antiendotoxina al unirse a los LPS de la bacteria neutralizándolos.
- Necesidad de optimizar las dosis (pocos trabajos aún de PK/PD):
  - Efecto concentración dependiente (se ha estimado que la toxicidad a colistin es concentración y tiempo dependiente).
  - La tasa AUC/CIM ha sido el mejor parámetro asociado a eficacia.
  - **Sin** efecto post-antibiótico.
  - Tiene efecto inóculo: su actividad antibacteriana se atenúa cuando hay muy alta densidad de bacterias.
- Difícil medir concentraciones en sangre, requiriendo de Laboratorios con tecnología adecuada: la hidrólisis del CMS *in vitro* de la muestra puede sobreestimar la concentración de colistina en sangre.
- Dosis en intervalos prolongados se han vinculado a desarrollo de resistencia.
  - La emergencia de resistencia aumenta con el aumento del intervalo interdosis. El intervalo entre dosis de 8 horas parece ser el más efectivo para minimizar la resistencia. Sin embargo hay dosificaciones propuestas de intervalo cada 12 horas luego de dosis carga.
- Dosis subóptimas también se han vinculado al desarrollo de resistencia. Sin embargo no hay datos suficientes para realizar una dosificación adecuada.
- Hay heterorresistencia a Colistin: posible necesidad de tratamiento combinado para erradicar las subpoblaciones resistentes.
- La nefrotoxicidad es reversible. Antibióticos nefrotóxicos, la hipoalbuminemia y AINEs aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. La probabilidad de toxicidad renal aumenta con la **dosis acumulada** y en pacientes que reciben CMS por más de 14 días.
- El colistin se reabsorbe a nivel tubular renal y se elimina por vía no renal aún no bien establecido. La neurotoxicidad es rara, ocurre en tratamientos prolongados y es reversible luego de la suspensión.

## Formulaciones

### *Formas de colistina disponibles comercialmente*

**Colistin sulfato: uso enteral y tópico**

**Colistimetato sódico (colistin metasulfonato sódico, colistin sulfometato sódico)**



Colistinmetato sódico manufacturado por Axellia y prescripto en IU

Colistinmetato sódico manufacturado por Parkdale Pharmaceuticals y prescripto en forma de mg de colistin base.

### **Equivalencias**

Algunos productos usan mg de “colistin actividad base”: aprox. 2.67 mg de CMS por mg de colistin base.

Ej.: 3 mill UI equivale de CMS, lo cual equivale a 100 mg de colistin base.

### **Presentaciones en Uruguay**

De lo que se pudo averiguar con los Laboratorios de Especialidades Farmacéuticas en Uruguay, los mg que se indican en las ampollas son de colistin base.

### **Equivalencias:**

**100 mg de colistin base = 3.000.000 en UI = 267 mg de CMS**

**150 mg de colistin base = 4.500.000 en UI = 400 mg de CMS**

- Lab. Richet: colistina (como metasulfonato) 100 mg. Ind. Argentina
- Lab. Permatec: colistina (como metasulfonato de sodio equivalentes en “base”) 100 mg. Industria Argentina.
- Lab. Roemmers colistina 150 mg (como colistimetato sódico)

### **Dosis recomendadas actualmente por los Laboratorios y dosificación en el paciente crítico**

Es difícil asegurar si las dosificaciones empleadas en la actualidad son las más adecuadas

Recomendaciones de la Industria: dosis de CMS para pacientes 60 Kg con función renal normal:

Europa: 480 mg/día (8 mg/Kg/día) ó sea 3 mg/Kg/día o 300 mg de colistina base.

EEUU: 800 mg (13 mg/K/día) o sea 5 mg/Kg/día o 450 mg de colistina base.

En el paciente crítico se debe considerar que suelen tener FMO y diversos grados de disfunción renal; además la droga se une a reactantes de fase aguda.

Se ha descrito en sepsis mayor volumen de distribución y niveles séricos más bajos.

Habría una distinta tasa de formación de colistin a partir de CMS.

La vida media de colistin sería de 14.4 hrs en el paciente crítico.

*Plachouras D et al.* han planteado que sin dosis carga la concentración adecuada se lograría a los 2-3 días por lo tanto han sugerido emplear dosis carga de 9-12 mill UI (300 mg – 400 mg) y dosis de 4.5 mill UI (150 mg) cada 12 horas.

### Sinergia

Colistin tiene sinergia "*in vitro*" con rifampicina.

En estudios clínicos con pacientes con infecciones severas a *A. baumannii* han asociado COL + RIF: COL i.v. 70 mg c/8 hs + RIF i.v. 10 mg/kg/12 hs o COL 150 mg i.v. cada 12 horas + RIF 600 mg/día.

Cuando se indica rifampicina en pacientes con sonda gástrica que reciben nutrición continua se aconseja detener la infusión 30 minutos antes y 30 minutos después de administrar rifampicina

### Eliminación

1. **CMS** se excreta principalmente por vía renal (FG). En Insuficiencia renal se produce una menor excreción de CMS (una mayor fracción de esta es hidrolizada a colistina).

El colistin se reabsorbe a nivel tubular renal.

2. **La colistina** se excreta mayoritariamente por vía extra-renal (se desconoce mecanismo exacto). Estudio (en ratas) que muestra que solo una pequeña fracción de la dosis inicial de colistina fue recuperada en orina.

### Diálisis

*HD intermitente:* CMS y colistina se eliminan eficazmente por esta técnica: se recomienda la administración del ATB luego de cada sesión de HD.

*HFVVC:* CMS y colistina se hallan por debajo de sus respectivas CIM durante un largo período del intervalo entre la administración.

*Diálisis peritoneal:* dosis recomendada 2 mg/K/día ya que esta es eliminada a una velocidad de 1 mg/hora (depuración media de 16% de la dosis total durante una sesión de 2 horas).

## Propuesta

*Estas recomendaciones se basan en los escasos estudios publicados: trabajos con pocos pacientes e importantes problemas metodológicos.*

1. En la infección grave/sepsis no es conveniente emplear al colistin como monodroga: la presencia de heterorresistencia no se ve reflejada en la CIM.
2. Evaluar riesgo/beneficio de la administración en pacientes con hipoalbuminemia, y medicación concomitante (AINE y aminoglucósidos) que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por colistin.
3. Administrar dosis carga de colistin de 300 a 400 mg (en SF en 15 - 60 minutos) y luego 300 a 450 mg por día. El intervalo entre dosis no debe ser mayor a 12 horas.
4. La colistina nebulizada se debe asociar al tratamiento endovenoso en el tratamiento de BGN sensibles a colistin. Se desconoce si cuanto del CMS se transforma en colistin en el líquido endocanalicular. Se propone 50 mg (o 1.500.000 UI) cada 8 hs. La colistina nebulizada solo debe ser empleada como única droga en la TBP ó en asociación con la droga intravenosa.
5. El empleo de colistin en infecciones del SNC: empleo en dosis de 3.5 a 10 mg cada 12 a 24 hs y 5 – 20 mg/día intraventricular. Los tiempos de tratamiento que se han empleado son variables
6. No está bien establecida la dosificación en la insuficiencia renal. En pacientes con clearance de creatinina < de 50 ml/min la dosificación propuesta es 70-75 mg cada 8 horas o 100 – 150 mg c/12 horas (con dosis carga previa). Siempre dar una dosis adicional post hemodiálisis intermitente.
7. En cuanto a la duración del tratamiento: en principio no debería ser mayor a 12 – 14 días. La posibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a colistin y la emergencia de MO intrínsecamente resistentes (*Proteus*, *Serratia*) es posible.
8. El colistin debe ser indicado cuando se aísla una cepa de BGN MR solo sensible a colistin o empírico en shock séptico (particularmente NAV) cuando es posible que sea debida a MO resistentes (epidemiología de la UCI, NAV previa o empleo de carbapenems por más de 10 días previamente).

## Bibliografía

1. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram –negative bacteria: how to treat and for how long International J, of Antimicrobial Agents 2010; S50-S54.
2. Lim LM et al Resurgence of Colistin: a review of resistant, toxicity, pharmacodynamics and dosing. Pharmacotherapy 2010; 30(12):1279-1291
3. Luke S et al. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29 (4): 287 – 296.
4. Nation RL., Li J. Colistin in the 21th century. Curr Opin Infect Dis 2009; 22(6): 535-543.
5. Plachouras D et al Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram negative bacteria Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53(8):3430-3436
6. Pérez-Pedrero MJ et al. Utilización de la colistina nebulizada en la colonización e infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Med. Intensiva 2011; 35(4):226-231

## Amikacina

### Forma de administración

Se diluye en 20cc SF. Dosis total se diluye en 100 cc SF y se administra en 30 minutos. 30 minutos después de finalizar la administración se extrae sangre arterial para medir concentración en plasma.(Pico)

Tiene pH alto, por esto tiene interacciones medicamentosas (ej no se debe dar junto a piperacilina tazobactam se inactivan).

Tiene efecto post-antibiótico (saturación del efecto sobre los ribosomas)

Tiene menos toxicidad renal si se da en una dosis día.

	[plasma] 1 h. C max	% de pacientes que alcanzó > 60 µ/ml	CI creat a los 28 días
GRUPO 1 25 mg/K/día	57 ± 10	39%	prom 95
GRUPO 2 30 mg/K/día	72 ± 18	76%	prom 90
GRUPO 3 15 mg/K/día	35 ± 9	0%	prom 56

**Dosis de amikacina de 25-30 mg/Kg una vez al día.** Infundir en 60 minutos y la muestra para la concentración pico a los 30 minutos de finalizada la infusión. Cmax objetivo > 80 mg/L o 10 veces la CIM

La muestra para el valle inmediatamente antes de la segunda infusión (< 5 mg/L)

### Propuesta

1. Se debe administrar Amikacina en dosis de 25 a 30 mg/Kg/día (por ej 2000 mg en una persona de 70 kg)
2. Administrar en una dosis por día, en suero fisiológico en 30 – 60 minutos.
3. Extraer muestra para amikacinemia 30 minutos luego de terminada la infusión. La C max. debe ser > 80 mg/L (o  $\geq 10$  veces la CIM cuando se obtenga).
4. Antes de la segunda dosis medir el nivel valle de amikacina (< 5 mg/L)
5. En la insuficiencia renal aumentar el intervalo de tiempo entre dosis.

### Bibliografía

1. Gálvez, R. et al Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. Intern.J. of Antimicrobiology 2011 in press
2. Rabat F. et al Antibiotic and burn patients (review). Burns 2010;
3. Taccone FS et al. Revisiting the loading dose of amikacina for patients with severe sepsis and septic shock. Critical Care 2010; 14R53

## Gentamicina

- Tiene efecto bactericida concentración dependiente.
- Se ha propuesto que la Cmax debe ser  $\geq 10$  mg/L. También se ha reportado para un tratamiento eficaz la necesidad de mantener la AUC 0-24/CIM de 70 – 120 mg x h /L
- La toxicidad se disminuye minimizando la Cmin y una AUC0-24 < a 120 mg x h/L/día.
- Hay autores que recomiendan una dosis día de 7 mg/K/día y que en la insuficiencia renal se debe prolongar el intervalo entre dosis.
- Dosis de gentamicina de 10 mg/Kg una vez al día. Infundir en 60 minutos y la muestra para la concentración pico a los 30 minutos de finalizada la infusión. Cmax objetivo > 20 mg/L o 10 veces la CIM. La muestra para el valle inmediatamente antes de la segunda infusión (< 2 mg/L). Rabat F. et al Antibiotic and burn patients (review). Burns 2010

La eficacia terapéutica se relaciona con Cmax. Los efectos adversos se relacionan con la concentración valle.

### Propuesta

1. Se debe administrar en dosis de inicio de 7 mg/Kg/día (por ej 480 mg en una persona de 70 kg).
2. Administrar en una dosis por día, en suero fisiológico en 30 – 60 minutos.
3. Extraer muestra para gentamicina en sangre 30 minutos luego de terminada la infusión. La C max. debe ser de  $> 20$  mg/L (ó  $\geq 10$  veces la CIM cuando se obtiene).
4. Antes de la segunda dosis medir el nivel valle de gentamicina ( $< 1.5$  mg/L).
5. Valorar cambio en la posología siguiente de acuerdo a hallazgos en el nivel sérico de gentamicina.
6. Se aconseja para la mayoría de las infecciones una duración máxima de tratamiento de 5 días.
7. En la insuficiencia renal aumentar el intervalo de tiempo entre dosis.

### Bibliografía

1. Hansen M et al. Gentamicin dosing in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45:734-740.
2. Rao SC et al One dosis per day compered to multiple doses per day of gentamicina for treatment of suspected or proven sepsis in neonatos. Cochrane Database Sust Rev 2006; 25(1):CD005091.
3. Rea RS et al Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. The Drug Monit 2008; 30 (6): 674 – 680.

### Fosfomicina

- Es un antibiótico natural aislado de especies del hongo *Streptomyces*, derivado del ácido fosfónico (cis-1,2-epoxi-propyl acido fosfónico).
- Presentación parenteral (fosfomicina disódica), de importancia por uso potencial frente a BGN productores de carbapenemasas tipo KPC.

### Mecanismo de acción

Ingresa a la célula por un sistema de permeasas y allí actúa bloqueando el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana, más temprano que los B lactámicos o glicopéptidos, bloqueando la formación del complejo uridindifosfato-N-acetilmurámico por inhibición de la piruviltransferasa, enzima implicada en dicha reacción, por lo que en general presenta una acción bactericida en bacterias en crecimiento pero inactiva en bacterias en reposo.

### Espectro antibacteriano

Es amplio. Por su penetración intracelular tiene actividad intrafagocitaria. Fosfomicina presenta un amplio espectro antimicrobiano, con actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR), *Streptococcus pneumoniae* multiresistente, así como enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y de carbapenemasas. No ha mostrado actividad *in vitro* para *Acinetobacter baumannii*. Se considera como sensible si la cepa tiene una CIM  $\leq 32$ , y resistente si la CIM es  $\geq 64$ , de acuerdo a los puntos de corte sugeridos por EUCAST. Es activa frente a 1) Gram-positivos: *Staphylococcus sp.* (incluidos los metilino-resistentes, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*. 2) Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Campylobacter sp.* y *Yersinia enterocolítica*. *Klebsiella sp.* y *Providencia sp.* Son resistentes: *Bacteroides*, *Brucella*, *Corynebacterium*, *Micoplasma*, *Chlamydia*, *Treponema*, *Borrelia* y *Mycobacterium*.

### Resistencia bacteriana

A la fosfomicina puede ser por alteraciones en el sistema de transporte a través de la pared celular, por alteraciones del sitio específico de acción y raramente por rotura enzimática de su anillo. Puede ser cromosómica o mediada por plásmidos. Existen mutantes cromosómicas resistentes (carencia del sistema de transporte o enzima constitutiva inactivante) pero un rol importante la juega la resistencia transmitida por plásmidos que principalmente es por alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana y por modificación enzimática de la fosfomicina induciendo la conjugación de fosfomicina con ácido glucurónico dando lugar a un compuesto inactivo. Fosfomicina mantiene su actividad frente a cepas productoras de BLEE y no presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos, pero durante el tratamiento con fosfomicina es frecuente el desarrollo de resistencia. Este fenómeno se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*, por lo que se contraindica su uso como monoterapia parenteral en la práctica clínica. La CIM válida es la determinada por la dilución en agar.

### **Farmacocinética y farmacodinámica**

La vida media plasmática varía desde 1,5 a 2 horas. No se fija a proteínas plasmáticas presentando gran difusibilidad y buena penetración en diversos tejidos con CIM adecuadas para inhibir el crecimiento de la mayoría de las bacterias, incluyendo pulmón, endocardio, hueso, vía biliar, tubo digestivo, líquido ascítico y líquido cefalorraquídeo. No tiene metabolitos presentando una rápida y masiva eliminación renal, alcanzando en orina concentraciones muy elevadas. En los enfermos con insuficiencia renal, la concentración de fosfomicina y su tasa de eliminación tienen una buena correlación con el nivel de creatinina sérica. Se elimina con la hemodiálisis, al no tener unión a proteínas plasmáticas y poseer un volumen de distribución bajo no se elimina por mecanismos extrarenales. Cuando se administra por vía oral la fosfomicina carece de acción de barrido sobre la flora intestinal bacteriana y tiene una biodisponibilidad del 33 %. Aún no se ha determinado cual es el mejor parámetro a utilizar para predecir éxito o fracaso terapéutico dado que no se ha definido si es tiempo dependiente o concentración dependiente. No se ha descrito efecto postantibiótico. Presenta sinergismo con otros antibióticos, especialmente con aquellos que inhiben pasos posteriores en la síntesis de la pared bacteriana. Este sinergismo se ha demostrado repetidamente con diferentes cepas de *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

### **Otras propiedades**

Se ha descrito que además de efecto antimicrobiano puede inhibir la adhesión de la pared bacteriana a las células epiteliales, penetrar en las biopelículas de los exopolisacáridos, favorecer la fagocitosis, efecto inmunomodulador y protección frente a la toxicidad que causan algunos fármacos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos (nefro y ototoxicidad), vancomicina, teicoplanina, anfotericina B y polimixinas. Resulta interesante la posibilidad de combinación con aminoglucósidos considerando este efecto protector reportado frente a su acción nefrotóxica. Sin embargo, se desconoce el real valor clínico de estas propiedades.

### **Efectos adversos**

La administración de fosfomicina intravenosa produce un dolor en las zonas inyectadas y aumento pasajero de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. Raramente se ha observado exantema, vómitos, anorexia, flebitis, disnea y cefaleas. En pacientes hipersensibles puede aparecer un rash cutáneo, que suele desaparecer con antihistamínicos, sin la interrupción del tratamiento.

### **Precauciones**

Cada gramo de fosfomicina contiene 14,5 mEq de sodio; por lo que, en los pacientes que requieran restricción de sodio (cardiopatía, hipertensión, edema agudo de pulmón, etc.) cuando se administran dosis altas y prolongadas, se debe reducir la ingesta de cloruro de



sodio y controlar periódicamente la concentración en sangre de los iones de sodio, potasio y cloro. Embarazo/Lactancia: Los estudios realizados en animales no han evidenciado efectos teratógenos, pero no se conoce su posible efecto en la mujer embarazada. Una pequeña cantidad de fosfomicina se elimina por la leche materna. La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal.

### Uso clínico

En cuanto a su uso intravenoso la evidencia actual está limitada a reportes de casos, series de casos y estudios clínicos abiertos y/o no comparativos. Se utiliza ante una gran variedad de infecciones y microorganismos, en general con resultados favorables, incluyendo exacerbaciones producidas por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística y meningitis por *S. aureus* meticilino sensibles. La mayor parte de la información científica proviene de países europeos. Se utilidad actual se sustenta en la posibilidad de tratamiento para infecciones producidas por enterobacterias multirresistentes, productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, específicamente *K.pneumoniae* KPC. Frente a estos microorganismos actúa como bacteriostático. Se sugiere su uso frente a estos microorganismos, en aquellos casos en los cuales los antibióticos tradicionales no son activos, han fallado o están contraindicados. Se sugiere utilizarla en combinación con otros antibióticos (ejemplos: colistina, meropenem)

- **Dosificación de fosfomicina intravenosa:** recomendada en adultos con infecciones graves: 4 gr cada 6 horas.
- **Dosificación con insuficiencia renal:** Clcr 20-40 ml/min: 4 g/12 h, Clcr 11-20: 4 g/24 h, Clcr ≤ 10: 4 g/48 h.

### Bibliografía

1. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43–50.
2. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram-negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 439–443.
3. Gobernado, M. Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap*. Marzo 2003; 16 (19): 15-40
4. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):613-6
5. Rodríguez-Rojas A, Macía MD, Couce A, Gómez C, Castañeda-García A, et al. Assessing the Emergence of Resistance: The Absence of Biological Cost In Vivo May Compromise Fosfomycin Treatments for *P. aeruginosa* Infections. 2010. *PLoS ONE* 5(4): e10193. doi:10.1371/journal.pone.0010193
6. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2010)29:127-142.
7. Falagas M, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafaidilis P. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clinical Infectious Disease* 2008;46:1069-77.

8. Michalopoulos A, Vitzili, Rafaidilis P, y cols Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:184-6.
9. Roussos N, Karageorgopoulos D, Samomis G, Falagas M. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patient with systemic infections. *International journal of antimicrobial agent* 34 (2009); 506-15.
10. Falagas M, Kastoris A, Karageorgopoulos D, Rafaidilis P. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *International journal of antimicrobial agent* 34 (2009); 110-20.
11. Giamarelou H, Poulakou G. Multidrug resistant gram negative infections. What are the treatment options? *Drugs* 2009; 69 (14): 1879-1901.
12. Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? *JAC* (2009) 64, Suppl. 1, i29–i36.
13. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis M, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, Panagea T, Giamarelou H. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomicin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 May; 55(5):2395-7.

## Rifampicina

Es un antibiótico del grupo de las rifamicinas. Es un componente semisintético derivado del hongo *Amycolatopsis rifamycinica*.

Posee relevancia actual dado su actividad frente a BGN multirresistentes, particularmente *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. Reportes que describen actividad sinérgica frente a *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC.

### Mecanismo de acción

Inhibe a la DNA-polimerasa bacteriana RNA-dependiente mediante su unión a la subunidad beta de esta molécula, bloqueando la transcripción del RNA. No se une a las polimerasas de las células eucariotas por lo que la síntesis del RNA humano no es afectada. Es bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en su lugar de acción y de la susceptibilidad del microorganismo. Es eficaz frente a microorganismos en fase de división rápida en las lesiones cavitarias y también frente a los que se dividen lentamente, como los que se encuentran en los abscesos y en los macrófagos. En general, los siguientes microorganismos son sensibles a la rifampicina: *Mycobacterium tuberculosis*; *M. bovis*; *M. kansasii*; *M. marinum*; *M. leprae*; y algunas cepas de *M. avium*, *M. intracellulare*, y *M. fortuitum*. Es activa frente a *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, y *Legionella pneumophila*. También posee una cierta efectividad, aunque a concentraciones muy elevadas, frente a *Chlamydia trachomatis*.

### **Farmacocinética**

Se administra por oral e intravenosa. Después de la administración de una dosis oral, se absorbe rápidamente, alcanzando los máximos niveles en sangre a las 2-4 horas. Los alimentos afectan tanto la rapidez como la extensión de la absorción. El fármaco se distribuye muy bien en la mayoría de los órganos y tejidos incluyendo los pulmonares, el hígado, el hueso, saliva y los fluidos peritoneal y pleural. Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando unos niveles en el líquido cefalorraquídeo que son el 10-20% de los presentes en el plasma. También atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. Se metaboliza en el hígado a un metabolito que también posee actividad antibacteriana. Experimenta circulación enterohepática con una reabsorción significativa. Su semi-vida plasmática es de 3-5 horas pero aumenta cuando se utiliza repetidamente debido a un aumento de su excreción biliar. En su mayoría, la rifampicina y su metabolito desacetilado son eliminados en las heces (60%) siendo un 30% aproximadamente eliminado en la orina.

### **Ajuste de dosis**

- Pacientes con insuficiencia hepática: las dosis no debe superar los 8 mg/kg/día por vía o intravenosa.
- Pacientes con insuficiencia renal: CrCl > 10 ml/min: no se requiere un ajuste de las dosis, CrCl < 10 ml/min: reducir las dosis recomendadas en un 50%

### **Contraindicaciones y advertencias**

Utilizar con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad hepática o que se encuentren bajo tratamiento con algún fármaco hepatotóxico que pueda potenciar los efectos intrínsecos de este antibiótico. Se han observado elevaciones de las transaminasas, fosfataza alcalina y bilirrubina, así como ictericia durante los tratamientos con rifampina. Monitorizar la función hepática en todos estos pacientes, discontinuando el tratamiento si se detectaran síntomas de hepatotoxicidad.

Hipersensibilidad conocida al fármaco o a otras rifamicinas (incluida la rifabutina) ya que es posible reacciones de hipersensibilidad cruzada.

Se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo (enfermedad hemorrágica del feto). Se excreta en la leche materna, pero no se han observado efectos adversos en el lactante. Algunos comunicados han asociado la administración de rifampina a una exacerbación de la porfiria.

### **Interacciones**

Es un potente inductor del sistema enzimático hepático del citocromo P-450 y puede reducir las concentraciones plasmáticas y posiblemente la eficacia, de todos los fármacos que se metabolizan a través de este sistema. Algunos fármacos que pueden experimentar esta interacción son: alprazolam, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, fenitoína, fentanilo, cloramfenicol, corticosteroides, ciclosporina, diazepam, digoxina, diltiazem, metoprolol,

midazolam, paracetamol, propranolol, quinidina, sulfonilureas, tacrolimus, teofilina, hormonas tiroideas, tramadol, warfarina, tamoxifeno, azoles, antirretrovirales. Es necesario un reajuste de las dosis de estos fármacos cuando se inicia un tratamiento con rifampicina.

Los alimentos influyen tanto en la rapidez como en la extensión de la absorción. Se recomienda la administración de la rifampina una hora antes de las comidas o al menos dos horas después.

### Reacciones adversas

Gastrointestinales en el 1-2% de los pacientes tratados con rifampina: dolor epigástrico, náusea/vómito, anorexia, flatulencia, calambres, diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y pirosis.

Dermatológicas: urticaria 1-1.5% de los pacientes. Hipersensibilización (fiebre, escalofríos, cefaleas, fatiga) son muy frecuentes habiéndose observado hasta en el 50% de los casos. Este efecto secundario se produce sobre todo con dosis de más de 600 mg administrados una o dos veces a la semana.

Otras reacciones adversas que se manifiestan con los regímenes intermitentes con dosis altas incluyen leucopenia, trombocitopenia, hemólisis con anemia, jadeos, shock, e insuficiencia renal. Los efectos renales, incluyendo nefritis intersticial, glomerulonefritis y síndrome nefrótico son consideradas reacciones de hipersensibilización.

Durante el tratamiento se han producido aumentos transitorios de las enzimas hepáticas, de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina y, en algunos casos ictericia. Se han señalado algunos casos raros de fatalidad en pacientes con una enfermedad hepática pre-existente o que estuvieron tratados concomitantemente con otro fármaco hepatotóxico.

Las reacciones adversas sobre el sistema nervioso central consisten en cefaleas, somnolencia, fatiga, mareos, alteraciones del comportamiento y entumecimiento generalizado. Ocasionalmente se han observado miopatías y alteraciones visuales inespecíficas.

**Dosis:** 600 mg/día o 300 mg cada 8 horas o 600 mg cada 12 horas iv o por vía enteral. Máximo 1200 mg/día. El tiempo de duración del tratamiento dependerá del sitio de infección.

### Bibliografía

1. Chen LF, Kaye D. Current Use for Old Antibacterial Agents: Polymyxins , Rifamycins, and Aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 1053–107
2. Wiskirchen DE, Koomanachai P, Nicasio AM, Nicolau DP, Kuti JL. In vitro pharmacodynamics of simulated pulmonary exposures of tigecycline alone and in combination against *Klebsiella pneumoniae* isolates producing a KPC carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Apr;55(4):1420-7. Epub 2011 Jan 31.
3. Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol*. 2010 Oct;48(10):3558-62. Epub 2010 Aug.
4. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun;65(6):1119-25. Epub 2010 Apr 8.

5. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr;9(4):228-36.

## Tigeciclina (glicilciclina)

### Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad ribosomal 30S.

Se elimina 30% incambiada por orina .Excreción biliar-fecal 59%.No requiere ajuste en I renal.  
En falla hepática severa: dosis 100 mg carga, 25 mg cada 12 hs.

Está aprobada por la FDA para infección grave de partes blandas , en infecciones intrabdominales y neumonía comunitaria .En infecciones graves , se recomienda siempre asociar a otras drogas, pues puede haber fallo terapéutico.

No pasa la barrera hematoencefálica.

Es efectiva sobre enterobacterias, *Acinetobacter*, Enterococo VR, SAMR, neumococo, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* y anaerobios.

**No es efectiva** para *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Morganella Morganni*, *Providencia*.

**Dosis recomendada:** 100 mg carga y luego 50 mg i.v. cada 12 h.

Dilución en SF o SG5%, pasar en 30-60 minutos.

Es una droga con gran volumen de distribución, llega rápidamente a los tejidos, permanece poco en plasma.VM prolongada 37-66 horas. Tiene efecto post ATB. La optimización de su eficacia se logra con la relación AUC/MIC.

### Efectos adversos

Más frecuente náuseas y vómitos, pancreatitis.

### Bibliografía

1. M Falagas,D Karageorgopulus, G Dimopoulos.Clinical significance of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic carateristics of tigecycline .*Current Drug Metabolism*,2009,10:13-21.

2. D Yahav, A Lador, M Paul, L Leibovici. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 June 18.
3. A Barbour, F Scaglione, H Derendorf. Class dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic / pharmacodynamic indices. In *J of Antimic Agents* 2010 35:431-438.
4. A Elmam, J Rehimian, W Mandell. Infection with panresistant *Klebsiella pneumoniae*: report of 2 cases, a brief review of the literature. *CID* 2009; 49:271.
5. K Anthony, N Fishman, D Linkin, L Gasink, P Edelstein, E Lautenbach. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with Multidrug Resistant Gram negative organisms treated with T; 46: 567.
6. J Roberts, J Lipman. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit care Med* 2009; 37: 840.
7. A MacGowan. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *JAC* 2008, 62 Suppl:i11-i16

## Fármacos en la IRenal

Todas las fórmulas de cálculo de FG o *clearance* de creatinina han sido creadas asumiendo que existe una situación estable (*steady state*) como en la IRC.

En la IRA el FG cambia constantemente por lo cual no serían fórmulas recomendables para ésta situación en particular. Por lo mismo, se han creado fórmulas para estimar el *clearance* de creatinina en el contexto de creatininemias rápidamente cambiantes pero que son muy complejas y difíciles de implementar en la práctica clínica.

Dado este contexto, lo ideal es realizar la dosificación en sangre del ATB siempre que sea posible. En el caso que no sea posible, se siguen utilizando la medición del *clearance* de creatinina y las fórmulas clásicas (Cockcroft-Gault y MDRD) sabiendo la limitante antes señalada de las mismas. Otras limitantes a tener en cuenta es que la medición del *clearance* de creatinina sobreestima el FG (por disminución de creatininemia vinculado a aumento del volumen de distribución y disminución de masa muscular, por secreción tubular aumentada de creatinina).

La fórmula de Cockcroft-Gault también sobreestima el FG, principalmente en pacientes mayores de 65 años, diabéticos, disminución de masa muscular y obesos. Frente a ésta situaciones se puede emplear la fórmula MDRD que puede representar mejor el FG si bien en los pacientes obesos ésta fórmula tampoco es totalmente satisfactoria.

### Cockcroft-Gault:

**Clearance de creatinina** =  $(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatininemia})$

En caso de ser una mujer el resultado se multiplica por 0.85

### **MDRD:**

$$\text{GFR} = 186 \times \text{creatininemia}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203}$$

Multiplicado por 0.742 para mujer y por 1.210 para hombre de raza negra.

(Existen tablas que dan el FG con los datos referidos)

**En suma:** si bien no es lo ideal, la mayoría de las referencias emplean Cockcroft-Gault porque es sencilla de realizar y teniendo en cuenta las limitantes que presenta.

Con respecto al ajuste de dosis de aminoglucósidos, si bien se describe que se puede ajustar dosis e intervalo, existe un abordaje que se ajusta más al perfil de ATB concentración dependiente en el sentido que emplea dosis convencional o mayor (gentamicina 7 mg/kg, amikacina 15 mg/kg) con ajuste de intervalo de dosis de acuerdo a FG. > 60 cada 24 hs, 40-60 cada 36 hs, 20-40 cada 48 hs, < 20 determinar niveles valle seriados para definir próxima dosis (en caso de gentamicina dar nueva dosis cuando nivel valle sea menor de 1).

Con respecto a colistin, aumentar el intervalo de dosis se asocia con un mayor desarrollo o agravación de la insuficiencia renal por lo que se sugiere ajustar dosis y mantener intervalo cada 8 hs.

5 mg/kg/día con creatininemia < 1.2 mg/dL, 2.5-3.8 mg/kg/día con creatininemia 1.3-1.5 mg/dL, 2.5 mg/kg/día con creatininemia entre 1.6-2.5 mg/dL, 1.5 mg/kg/día con creatininemia entre 2.6-4 mg/dL.