

DESCRIPCIÓN DE AGENTES ESPECÍFICOS EN ORDEN ALFABÉTICO

Todos los antimicrobianos (antibióticos, antivíricos, antifúngicos y antiparasitarios) se hallan ordenados alfabéticamente y se describen de acuerdo al siguiente esquema:

● ANTIBIÓTICO

■ ANTIVÍRICO

▲ ANTIFÚNGICO

● ANTIPARASITARIO

Familia

Fórmula química

PM (peso molecular)

MECANISMO DE ACCIÓN. Descripción breve del mecanismo de acción. Para más detalles consultar el apartado «Familias de antimicrobianos» al comienzo de este mismo capítulo.

ESPECTRO.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Intervalo, vía de administración en el **Adulto** y el **Niño**. Forma de reconstitución del vial y estabilidad a temperatura ambiente o refrigerado. En la contraportada interior se exponen las fórmulas para el cálculo del peso ideal y el peso ajustado o peso magro. **Vía subconjuntival.** **Vía intravítrea.** **Vía intraperitoneal.** **Vía inhalatoria.** **Vía intraventricular.** **Vía intravesical.**

- **Insuficiencia renal:** dosis en función del filtrado glomerular (FG). Véase *cálculo del FG estimado según la concentración de creatinina plasmática, la edad (años) y el sexo en la tabla de la contraportada.* **Hemodiálisis:** dosis. **Diálisis peritoneal:** dosis. **TRRC:** dosis. **Insuficiencia hepática:** dosis en función de la escala Child-Pugh.
- **Embarazo:** las diferentes categorías de riesgo se han definido de acuerdo con la antigua normativa de la FDA: **Categoría A.** Sin evidencia de riesgo (*Puede emplearse*). **Categoría B.** Estudios en el animal no han demostrado riesgo fetal, pero faltan estudios en la mujer embarazada o bien se ha demostrado un efecto adverso en el animal, pero no se ha confirmado en la mujer (*Probablemente seguro*). **Categoría C.** No se dispone de estudios o los estudios en el animal han demostrado efectos adversos, pero no se han realizado estudios en la mujer embarazada (*Evitarlo si existe otra alternativa*). **Categoría D.** Existe evidencia de riesgo fetal en el hombre, pero el beneficio potencial de emplear el fármaco puede sobrepasar el riesgo (*Evitarlo si existe otra alternativa*). **Categoría X.** Existe evidencia de riesgo fetal en el hombre. El riesgo sobrepasa cualquier posible beneficio del empleo del fármaco (*Contraindicado*). **Lactancia:** el empleo de antibióticos durante la lactancia se ha definido con los términos «*Puede emplearse*», «*Evitarlo*» (si existe otra



alternativa) y «*Contraindicado*».

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: % de la dosis administrada por vía oral que aparece en el plasma. **Cmáx**: concentración sérica máx (pico sérico). **ABC_{24h}^{ss}**: área bajo la curva de concentración plasmática (antibiótico total) versus tiempo de 0 a 24 h en situación de equilibrio estacionario (ss), para una persona de 70 kg. Se asume farmacocinética lineal. **t_{1/2}**: semivida de eliminación (h) con función renal normal, y en caso de insuficiencia renal grave (IRG). La anotación «sin cambios» significa que la modificación respecto a la función renal normal no es significativa. **Fijación proteica**: % de fármaco unido a proteínas. **Vd**: volumen de distribución en L/kg. **Metabolismo**: hepático, renal o degradación espontánea. **Excreción**: vía, mecanismo, % eliminado y concentración en orina. **Difusión al SNC**: se dan los valores de ABC de antibiótico en el LCR en relación al ABC en suero. **FC/FD**: farmacocinética/farmacodinamia. Se indica el valor óptimo del parámetro que mejor se relaciona con la eficacia antimicrobiana. Para la administración de un antibiótico en infusión continua véase cálculo del ritmo de perfusión en la tabla de la contraportada.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Pueden ser significativas siempre que se combinen 2 o más fármacos sean o no antimicrobianos. La información se actualiza con frecuencia y es muy extensa. Aconsejamos consultar:

- Fármacos antirretrovirales y anti-hepatitis C con todos los demás fármacos:
 - EACS Guidelines V 10 (October 2019): <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
 - Interacciones VIH: <http://www.interaccionesvih.com/>
 - HIV drug interactions: <http://www.hiv-druginteractions.org/>
 - HIV drug interactions: <http://www.hep-druginteractions.org/>
- Fármacos antimicrobianos en general con todos los demás fármacos:
 - Medscape: <https://reference.medscape.com>
 - Epocrates: <https://online.epocrates.com>

EFECTOS SECUNDARIOS.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Comentarios.

■ ABACAVIR

Análogo carbocíclico de los nucleósidos
(guanosina)

$C_{14}H_{18}N_6O$

PM 286,33

MECANISMO DE ACCIÓN. En el interior de las células se convierte en la forma activa abacavir trifosfato e inhibe la transcriptasa reversa del VIH.

ESPECTRO. Activo frente a VIH-1 (DI_{50} 0,2-2,7 mg/L según la cepa y la línea celular) y VIH-2, pero no frente a otros virus. Necesita acumular varias mutaciones para desarrollar resistencia, que es parcialmente cruzada con otros análogos de los nucleósidos. Las combinaciones que contienen abacavir pueden ser menos activas que otras alternativas en pacientes con carga viral >100.000 copias/mL.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: 600 mg/día, 300 mg (un comprimido) dos veces al día o 600 mg (dos comprimidos) una vez al día. **Niño:** peso >25 kg: 600 mg/día, 300 mg (un comprimido)/12 h o 600 mg (dos comprimidos) una vez al día; peso entre 20 y 25 kg: 450 mg/día, 150 mg (medio comprimido) por la mañana y 300 mg por la noche o 450 mg (un comprimido y medio)/día; peso entre 14 y 20 kg: 300 mg/día, 150 mg (medio comprimido)/12 h o 300 mg (un comprimido)/día.

- **Insuficiencia renal:** sin cambios. En caso de FG <50 ajustar dosis si se administra junto con zidovudina y/o lamivudina. **Hemodiálisis:** sin cambios. **Diálisis peritoneal:** nd, sin cambios. **TRRC:** 300 mg/12 h. **Insuficiencia hepática:** Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: evitarlo, si es imprescindible utilizar la solución oral (200 mg/12 h).

- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa (la exposición en el 2.º y 3.º trimestre no se ha asociado a malformaciones o efectos en el feto o el neonato. En base a esos datos, el riesgo de malformación es poco probable). **Lactancia:** evitarlo.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: 83 %, la administración con comida no altera la absorción. El consumo de alcohol puede aumentar un 40 % la concentración sérica. **Cmáx:** 1,8-4,7 mg/L con 300-600 mg oral respectivamente. **ABC_{24h}:** 6-11,3 mg × h/L con 300-600 mg oral. **t_{1/2}:** 1,5 h (en la IRG: 2 h). t_{1/2} intracelular de abacavir trifosfato: 3,3 h. **Fijación proteica:** 50 %. **Vd:** 0,86 L/kg. **Metabolismo:** hepático. Las principales vías implicadas en el metabolismo son la alcohol deshidrogenasa y la glucuronidación. **Excreción:** renal en forma de metabolitos y 2 % inmodificado. **Difusión al SNC:** concentración en LCR 0,14 mg/L (aproximadamente el 20 % de la concentración plasmática).

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Es aditivo o sinérgico con la mayoría de antirretrovirales. Consultar interacciones en la web referenciada en pág. 34.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos adversos descritos con frecuencia muy elevada (≥10 %) o elevada (≥1/100 a <10 %) son: anorexia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, erupciones fiebre, letargia y fatiga. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (≈10 %) que pueden incluir fiebre, exantema, náuseas, diarrea, mialgias, disnea y fallo multiorgánico (síndrome de hipersensibilidad sistémica dependiente del HLA B57:01). Pueden ser graves si no se retira la medicación o si tras retirarla se reintroduce. Con menor frecuencia se han descrito aumento de peso y elevación de la glucemia, cardiopatía isquémica y alteración de las pruebas de función hepática.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Ziagen [Viiv Healthcare UK Ltd] comprimidos 300 mg, solución oral 20 mg/mL. *Kivexa* [Viiv Healthcare UK Ltd] (asociación de 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina). *Triumeq* [Viiv Healthcare UK Ltd] comprimidos con 600 mg de abacavir, 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. *Trizivir* [Viiv Healthcare UK Ltd] comprimidos con 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.

■ ACICLOVIR

Análogo de la guanosina

$C_8H_{11}N_5O_3$

PM 225

MECANISMO DE ACCIÓN. En las células infectadas por virus del grupo herpes, la timidinquinasa (TK) viral incorpora un grupo fosfato al aciclovir. A continuación, enzimas celulares añaden otros dos fosfatos. El **aciclovir trifosfato** resultante inhibe, de forma competitiva, la actividad de la ADN polimerasa vírica y, por otro lado, se incorpora al ADN del virus, bloqueando la progresión de la cadena de ADN. El desarrollo de resistencia suele deberse a ausencia o mutación (UL23) de la TK y, raramente, a mutaciones en la ADN polimerasa (UL30) viral.

ESPECTRO. Activo frente a virus del grupo herpes con DI_{50} de: VHS-1 $\leq 1,9$ mg/L¹, VHS-2 $\leq 2,9$ mg/L, VVZ ≤ 5 mg/L, VEB ≤ 2 mg/L², CMV 2,2-50 mg/L², VHH-6 7-23 mg/L⁴ y VHH-8⁴ 16 mg/L. Solo es eficaz frente a virus que se multiplican activamente. No elimina los virus latentes.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: iv 5-15 mg/kg/8 h infundidos en 1 h⁵, oral 200-800 mg 5 veces/día. **Niño:** neonatos, 10-20 mg/kg/8 h iv; niño 3 meses a 12 años 250-500 mg/m² de superficie corporal/8 h iv, suspensión oral 80 mg/kg/día en 4 dosis o comprimidos, 200-800 mg 4 veces/día.

- **Insuficiencia renal:** por vía iv, $FG > 50$: sin cambios. $FG 25-50$: 10 mg/kg/12 h iv. $FG 10-25$: 10 mg/kg/día iv. $FG < 10$: 5 mg/kg/día iv. Por vía oral, $FG > 25$: sin cambios. $FG 10-25$: 800 mg/8 h. $FG < 10$: 800 mg/12 h. **Hemodiálisis:** dializa $\approx 50\%$ en 6 h. Dosis 5 mg/kg/día iv o 400-800 mg/día oral (administrados después de la sesión). **Diálisis peritoneal:** no dializa. Dosis 5 mg/kg/día iv o 400-800 mg/día oral. **TRRC:** HVVC, HDVVC, HDFVVC: tasa de ultrafiltración o dializado 1 L/h, dosis 7,5 mg/kg/día. **Insuficiencia hepática:** sin cambios.
- **Embarazo:** (B) probablemente seguro. **Lactancia:** puede emplearse.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: 15-20 %, disminuye con dosis altas. **Cmáx:** 20 mg/L con 10 mg/kg iv, 1,6 mg/L con 800 mg oral. **ABC_{24h}:** 2,7-11 mg x h/L con 200-800 mg oral; 96 mg x h/L con 5 mg/kg iv. **t_{1/2}:** 3 h (en la IRG: 18 h). **Fijación proteica:** 15 %. **Vd:** 0,8 L/kg. **Metabolismo:** hepático (CIP1A4). **Excreción:** renal (FG y ST) 60 % inmodificado y 15 % como metabolito inactivo. **Difusión al SNC:** ABC en LCR $\leq 50\%$ del ABC en suero. **FC/FD:** la eficacia en el tratamiento de la infección por el VHS se asocia con el ABC y el tiempo que el fármaco permanece por encima de la EC_{50} ($T > EC_{50}$); C_{min} 2-4 mg/L.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Probenecid inhibe la ST de aciclovir (aumenta la concentración sérica y la $t_{1/2}$). Aciclovir disminuye la concentración sérica de fenitoína y de ácido valproico y puede aumentar la concentración de agonistas adrenérgicos α -2 y de micofenolato por inhibición del CIP1A2.

EFFECTOS SECUNDARIOS. El preparado para administración iv tiene un pH de 9-11 y puede producir flebitis e irritación local si se extravasa. Neurotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis altas en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica > 25 mg/L), agitación, temblor, mioclonias, convulsiones, ataxia, disartria, desorientación. En pacientes con infección del SNC, por herpesvirus, la alteración de la barrera hemato-encefálica facilita la difusión de aciclovir y sus metabolitos al LCR y aumenta el riesgo de aparición de alteraciones neuropsiquiátricas. Trombocitopenia. Náuseas vómitos, dolor abdominal (incluso con la administración iv). Insuficiencia renal por precipitación de cristales de aciclovir en los túbulos renales, posible necrosis tubular aguda y raramente nefritis intersticial. La administración de dosis altas en *bolus*, la existencia de insuficiencia renal previa, el empleo de otros nefrotóxicos y la deshidratación, aumentan el riesgo de daño renal. Se resuelve retirando el tratamiento y aumentando la hidratación.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Aciclovir EFG [Varios] comprimidos con 200-800 mg, comprimidos dispersables con 200-800 mg; viales con 250 mg; crema al 5%. Zovirax [Glaxo SmithKline], comprimidos dispersables 200-800 mg, suspensión oral con 80 mg/mL; crema al 5%, pomada oftálmica al 3%.

Comentarios. ¹Se observan tasas de resistencias <1% en población inmunocompetente y cercanas al 5% en pacientes con inmunodepresión. Las cepas resistentes por ausencia o por mutaciones en la TK son generalmente resistentes a penciclovir y a menudo lo son también a ganciclovir, pero permanecen sensibles a foscarnet y cidofovir. ²Es activo *in vitro* frente al VEB y reduce su excreción con la saliva. Sin embargo, no modifica el curso clínico de la mononucleosis. Puede mejorar la leucoplaquia oral vellosa relacionada con el VEB y el síndrome linfoproliferativo por VEB en pacientes con inmunodepresión grave por TPH. ³No es eficaz frente a la infección por CMV, pero puede prevenir la reactivación del virus en el paciente inmunodeprimido. ⁴No tiene actividad clínica significativa frente al VHH-6 y VHH-8. ⁵Reconstituir el vial con 10 mL de API o SF, diluir en 100 mL (dosis <500 mg) o en 200 mL (dosis >500 mg) de SF o SG5% y administrarlo en al menos 1 h, para minimizar el riesgo de disfunción renal. Mantener al paciente bien hidratado. Estabilidad de la dilución: 24 h a 25 °C. No refrigerarlo (riesgo de precipitación).

■ ADEFOVIR DIPIVOXIL

Análogo de los nucleótidos (adenina)

$C_{20}H_{32}N_5O_6P$

PM 501,48

MECANISMO DE ACCIÓN. Adefovir pivoxil es un profármaco que, tras la administración oral, se convierte rápidamente en adefovir (análogo de la adenosina monofosfato). En el interior de células infectadas, adefovir se convierte en el metabolito activo adefovir difosfato, por efecto de las kinasas celulares. Adefovir difosfato inhibe la ADN polimerasa del VHB al competir con su sustrato natural (deoxiadenosina trifosfato) por la incorporación al ADN (inhibe de modo selectivo las polimerasas del ADN del VHB a concentraciones 12, 700 y 10 veces menores que las necesarias para inhibir las polimerasas α , β y γ , respectivamente del ADN humano).

ESPECTRO. A las dosis recomendadas es activo frente al VHB incluyendo los mutante resistentes a lamivudina. *In vitro* es activo frente a virus del grupo herpes, especialmente el VEB y en menor grado frente a los VHS, VVZ y VHH-6.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: oral 10 mg/día. **Niño:** de 2 a 12 años 0,3 mg/kg (máx 10 mg), >12 años igual que en el adulto.

- **Insuficiencia renal:** FG >50: sin cambios. FG 30-50: 10 mg/2 días. FG 10-30: 10 mg/3 días. FG <10: 10 mg/7 días. **Hemodiálisis:** dializa 35%, 10 mg/7 días, administrar la dosis después de la sesión. **Diálisis peritoneal:** 10 mg/7 días. **TRRC:** nd. **Insuficiencia hepática:** sin cambios.

- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa. **Lactancia:** nd.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: 60% (no se modifica con la ingesta de comida). **Cmáx:** 0,02 mg/L con 10 mg oral. **ABC_{24h}:** 0,22 mg x h/L con 10 mg oral. **t_{1/2}:** 5 h (en la IRG: 15 h). t_{1/2} del metabolito difosforilado intracelular 12-32 h. **Fijación proteica:** <4%. **Vd:** 0,4 L/kg. **Metabolismo:** Hepático. No inhibe ninguna de las siguientes isoenzimas del CIP450 del hígado humano: CIP1A2, CIP2C9, CIP2C19, CIP2D6 y CIP3A4. **Excreción:** renal 60% (ST y FG), 45% inmodificado. **Difusión al SNC:** ABC en LCR del 1% del ABC en suero.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. La asociación con lamivudina puede ser sinérgica frente al VHB. La administración con ibuprofeno puede aumentar la biodisponibilidad de adefovir. La coadministración de adefovir con otros fármacos que se eliminan o alteran la

excreción tubular renal puede aumentar las concentraciones séricas de cualquiera de ellos. En asociación con antirretrovirales análogos de los nucleótidos, se han descrito casos de acidosis láctica grave con esteatosis hepática. Consultar interacciones en la web referenciada en pág. 34.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Con las dosis recomendadas para tratamiento de la hepatitis B, los efectos adversos descritos con frecuencia muy elevada ($\geq 10\%$) o elevada (1-10%) son: cefalea, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, flatulencia, aumento de la creatinina, insuficiencia renal, hipofosfatemia, astenia, exantema, prurito. Ocasionalmente, la retirada del tratamiento puede seguirse de agudización de la hepatitis. Con dosis de 30-60 mg/día, utilizadas en la infección por VIH, se observó el desarrollo de insuficiencia renal y síndrome de Fanconi (proteinuria, glucosuria, hipofosfatemia, acidosis metabólica e hipocaliemia) al cabo de una media de 4 meses de tratamiento. El cuadro revierte al suprimir el tratamiento. El ácido pivalico, resultante del metabolismo de adefovir pivoxil, puede esterificar la carnitina libre y reducir su concentración sérica. Sin embargo, el efecto es menor y no es necesario administrar suplementos de L-carnitina.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].
Hepsera [Gilead], comprimidos con 10 mg.



ALBENDAZOL

Benzimidazol carbamato

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

PM 265,3

MECANISMO DE ACCIÓN. Se une a la β -tubulina e inhibe su polimerización, no se forman los microtúbulos y se detiene la división celular.

ESPECTRO. Es activo frente a: nematodos intestinales (*Ascaris*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma*, *Enterobius*, *Strongyloides*¹, *Capillaria* y *Trichostrongylus*); nematodos tisulares (larva migrans cutánea, *Gnathostoma*, *Onchocerca*, *Loa loa*, *Brugia*, *Wuchereria*, *Mansonella*, *Toxocara* y *Trichinella*); cestodos (*Hymenolepis*, *Taenia saginata* y *Taenia solium*, cisticercosis y *Echinococcus granulosus*); algunos trematodos (*Opistorchis* y *Clonorchis*) y algunos protozoos (*Giardia* y *Encephalitozoon*).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: oral 400 mg/12-24 h, administrado preferentemente con comida rica en grasas. **Niño:** <1 año, no se recomienda; 1-2 años, oral, 200 mg/día; >2 años, oral 15 mg/kg en dos dosis (máx 800 mg/día).

- **Insuficiencia renal:** FG >20: sin cambios. FG <20: 400 mg/día. **Hemodiálisis:** dializa <5%, 400 mg/día. **Dialísis peritoneal y TRRC:** no dializa, 400 mg/día. **Insuficiencia hepática:** Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: (o en caso de obstrucción biliar) disminuir la dosis. En tratamientos prolongados, controlar las transaminasas y los leucocitos a intervalos de 2 semanas.
- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa. Evitar el embarazo hasta un mes después de finalizado el tratamiento. **Lactancia:** puede emplearse si es necesario en dosis única.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Referidos al metabolito activo sulfóxido de albendazol resultado de la administración de 400 mg de albendazol. **Biodisponibilidad oral:** 5-10% (mayor si se ingiere con comida rica en grasas). **Cmáx:** 0,25-1,25 mg/L. **ABC_{24h}:** 4,5 mg x h/L. **t_{1/2}:** 9 h (en la IRG 9-10 h). **Fijación proteica:** 70%. **Vd:** nd. **Metabolismo:** hepático y en epitelio intestinal a través del CIP3A4 (importante efecto de primer paso), formación del metabolito activo sulfóxido de albendazol y posterior paso al metabolito inactivo albendazol sulfona. **Excreción:** biliar (concentración biliar de sulfóxido de albendazol

parecida a la sérica) y a través de la mucosa intestinal; renal, <1 %. **Difusión al SNC:** concentración en LCR del 40 % de la concentración sérica.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Praziquantel, dexametasona y en menor grado cimetidina pueden aumentar hasta un 50 % la concentración sérica de sulfóxido de albendazol. El zumo de pomelo aumenta la $C_{máx}$ por inhibición del CIP3A4 y de la gp-P. Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital reducen la concentración plasmática de albendazol por inducción enzimática.

EFFECTOS SECUNDARIOS. En general bien tolerado. Dolor abdominal, náuseas y vómitos. En tratamientos prolongados se han observado alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas), alopecia y, raramente toxicidad medular (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica).

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Eskazole [Allen Farmacéutica], comprimidos con 400 mg (contienen lactosa).

Comentarios. ¹La actividad es escasa y no se recomienda para tratamiento de la estrogiloidiasis.



AMANTADINA

Amina tricíclica

$C_{10}H_{17}N$

PM 151

MECANISMO DE ACCIÓN. Bloquea la proteína M2 del virus de la gripe A. La proteína M2 forma un canal que permite el paso de hidrogeniones al interior del virus. La acidificación conduce a la fusión de la cápsida con la membrana del lisosoma y la liberación intracelular del genoma vírico. El virus puede adquirir resistencia con la mutación de un solo aminoácido de la proteína M2. La resistencia es cruzada con rimantadina y puede aparecer incluso cuando amantadina se emplea en pautas de profilaxis.

ESPECTRO. Es activa frente a virus de la gripe A (DI_{90} <1 mg/L). Actualmente la mayoría de aislados H3N2 y H5N1, muchos H1N1 de la gripe estacional y todos los H1N1 de la gripe porcina, son resistentes¹. Tiene cierta actividad frente al virus de la gripe C, virus parainfluenza, virus de la rubéola, VRS y virus del dengue (DI_{50} de 10-50 mg/L). Sin embargo, la concentración de la DI_{50} no puede alcanzarse en clínica sin riesgo de toxicidad importante. Otros virus, incluyendo el virus de la gripe B, son resistentes.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: oral <65 años, 100 mg/12 h; >65 años 100 mg/día, 5-7 días. **Niño:** <1 año, contraindicado; oral de 1 a 10 años, 5 mg/kg/día (máx 150 mg/día) en 2 dosis; >10 años, 100 mg/12 h.

- **Insuficiencia renal:** $FG >50$: sin cambios. $FG 30-50$: 100 mg/día. $FG 15-30$: 100 mg/2 días. $FG <15$: 100-200 mg/7 días. En >65 años, 50 % de las dosis expuestas. **Hemodiálisis:** dializa <5 %, dosis 100-200 mg/7 días (administrados después de la sesión de diálisis, si coincide con ella). **Dialísis peritoneal:** dializa <20 %, dosis de 100-200 mg/7 días. **TRRC:** 200 mg/7 días. **Insuficiencia hepática:** usar con precaución.
- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa (especialmente durante el 1.º trimestre).
- **Lactancia:** contraindicado (se excreta con la leche).

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: 70-90 %. **$C_{máx}$:** 0,5-0,8 mg/L con 100 mg/12 h. **ABC_{24h} :** 10,2 mg × h/L con 200 mg. **$t_{1/2}$:** 12-18 h (en la IRG: 500 h). En ancianos ≥20 h. **Fijación proteica:** 65 %. **Vd:** 4-6 L/kg. **Metabolismo:** no. **Excreción:** renal² 90 % (FG y ST), sin modificar. **Difusión al SNC:** 50-60 % de la concentración sérica.

Concentración intracelular: se concentra en los lisosomas celulares.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Las asociaciones con ribavirina, inhibidores de la

neuraminidasa³ o interferón, pueden ser sinérgicas. A la dosis empleada en clínica, amantadina alcaliniza los lisosomas y aumenta la actividad de doxiciclina frente a *Coxiella*. Debe evitarse la administración simultánea con fármacos anticolinérgicos, antihistamínicos, anti-depresivos, quinina, quinidina y bupropion. Los diuréticos (tiazidas, triamtereno) potencian su toxicidad. Puede potenciar los efectos indeseables de levodopa.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Escasos con pautas de tratamiento de corta duración <7 días. Anorexia, náuseas, vómitos. Toxicidad neurológica, particularmente en pacientes ancianos o con insuficiencia renal: nerviosismo, temblor, inestabilidad, ataxia, disartria, cefalea, insomnio o somnolencia, confusión, delirio, alucinaciones y, con menor frecuencia, cuadros psiquiátricos y convulsiones. Suelen presentarse durante la primera semana de tratamiento y a menudo se resuelven a pesar de continuar con la administración. Tiene actividad anticolinérgica manifestada por sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, hipotensión ortostática y visión borrosa⁴). Actividad antiparkinsoniana. Otros efectos adversos incluyen aparición de livedo reticular, edema maleolar, leucopenia. Puede producir insuficiencia cardíaca congestiva.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Amantadine Level [Laboratorios ERN], cápsulas con 100 mg.

Comentarios. ¹Los virus de la gripe A H3N2 resistentes han circulado por todo el mundo desde el 2003 y los virus de la gripe A pandémica H1N1 resistentes desde el 2009. ²El aumento de pH urinario disminuye la excreción. ³La triple asociación de amantadina, ribavirina y oseltamivir es sinérgica *in vitro* frente a cepas resistentes a uno de los tres componentes. ⁴Contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.



AMIKACINA

Aminoglucósido

$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$

PM 585,6

MECANISMO DE ACCIÓN. Se une a la porción 30S del ribosoma bacteriano, altera la lectura del ARNm y origina la síntesis de proteínas anómalas (véase aminoglucósidos, pág. 3). Actividad bactericida concentración-dependiente (poco influida por el tamaño del inóculo bacteriano) y con efecto postantibiótico. La actividad puede reducirse ostensiblemente en medio ácido, en presencia de cationes divalentes, ambiente hiperosmolar, condiciones de anaerobiosis o presencia de pus o moco (véase aminoglucósidos).

ESPECTRO. En general, la actividad intrínseca de amikacina es inferior a la de gentamicina y tobramicina. Sin embargo, la mayor $C_{m\acute{a}x}$ de amikacina (se emplea a dosis más altas) compensa los valores de CIM más elevados. **Microorganismos grampositivos:** *S. aureus* y ECN sensibles a meticilina son sensibles a amikacina. Las cepas de estafilococo resistentes a meticilina pueden serlo también a amikacina. Estreptococos (neumococo, estreptococos del grupo viridans y β -hemolíticos) suelen ser resistentes (tienen $CIM_{90} >32$ mg/L). *Enterococcus* spp, especialmente *E. faecium*, son resistentes. *Listeria*, *Nocardia brasiliensis* y *N. asteroides* son sensibles. **Microorganismos gramnegativos:** los Enterobacteriales y en torno al 90 % de cepas de *P. aeruginosa* son sensibles, incluyendo la mayoría de aislados resistentes a gentamicina. *Haemophilus*, *Neisseria*, *Campylobacter* y con menor frecuencia *Acinetobacter*, son sensibles. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y *Flavobacterium* son resistentes. **Microorganismos anaerobios:** son resistentes (es necesaria la presencia de O_2 para que el aminoglucósido pueda atravesar la membrana citoplasmática). **Otros microorganismos:** *Mycobacterium tuberculosis* (el desarrollo de resistencia se debe, en más del 80 % de casos a mutaciones del gen *rrs*), *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M.*

avium-intracellulare, *M. haemophilus*, *M. ulcerans* y *M. leprae* son sensibles. *M. kansasii* y *M. abscessus* suelen ser resistentes.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: iv o im 20 mg/kg/día en una dosis (cálculo realizado según el peso ajustado o peso magro). 15 mg/kg/día iv en caso de cistitis. Dosis inicial de 30 mg/kg/día (peso ajustado o magro) en caso de sepsis o shock séptico en pacientes jóvenes con leucemia aguda, politraumatismo, fibrosis quística, grandes quemados u otra situación que curse con Vd y/o FG elevados (excepto durante el embarazo). Considerar asimismo el empleo de dosis altas en el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* en un foco con carga bacteriana elevada. Si es necesario prolongar el tratamiento >2 días hay que determinar la concentración sérica y ajustar la dosis¹ para obtener una C_{máx} entre 40-60 mg/L² y una C_{mín} <1 mg/L. Para la administración por vía iv, diluir en 100 mL (dosis ≤1 g) o 250 mL (dosis >1 g) de SF o SG5% y administrar en 30 min. Estabilidad de la dilución: 24 h a temperatura ambiente. **Niño:** im o iv 20 mg/kg/día en 1 o 2 dosis. **Vía inhalatoria:** 500 mg/12 h (vial de 2 mL con 500 mg, añadir 2 mL de API), nebulizar los 4 mL³. Amikacina liposomal, suspensión para inhalación, un vial con 590 mg en 8,4 mL/día⁴. **Vía oftálmica tópica:** colirio al 0,5-1,5 %. **Vía subconjuntival:** 25 mg. **Vía intravítrea:** 0,4 mg en 0,1-0,2 mL. **Vía intraventricular:** 30 mg/día⁵. **Vía intraperitoneal:** 1.³ bolsa 7,5 mg/kg seguido de 20 mg/L en cada bolsa. **Otras vías:** por vía tópica sobre piel sana no se absorbe, salvo que se administre sobre una zona inflamada o denudada muy amplia. Por vía oral no se absorbe, salvo en caso de enteropatía inflamatoria. La absorción es rápida cuando se administra por vía intrapleural o intraperitoneal o se emplea para irrigar la cavidad abdominal. En cambio, la irrigación intravesical y la nebulización no generan una concentración sérica detectable.

- **Insuficiencia renal:** FG >60: sin cambios. FG 40-60: 12 mg/kg/día. FG 20-40: 15 mg/kg/2 días. FG ≤20: 10 mg/kg/2 días. **Hemodiálisis:** CC: 0,95. Dializa >50 %. Dosis 7,5 mg/kg/48 h + 3,75 mg/kg después de la sesión. **Diálisis peritoneal:** dializa 50 %. Dosis de 5-7,5 mg/kg/día. **TRRC:** HVVC, HDFVC: 25 mg/kg/2 días. **ECMO:** dosis inicial 30 mg/kg iv. Intervalo de administración ajustado a la función renal y el valor de la C_{mín}. **Insuficiencia hepática:** el riesgo de toxicidad renal es elevado (evitar su empleo si es posible).

- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa. **Lactancia:** puede emplearse.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. C_{máx}: 45 mg/L con 15 mg/kg iv infundidos en 30 min⁶. **ABC_{24h}^{ss}:** 140 mg × h/L con 15 mg/kg iv. **t_{1/2}:** 2-3 h (en la IRG: 40-80 h). La semivida de eliminación es menor en pacientes con fiebre alta, leucemia aguda, fibrosis quística, grandes quemados y pacientes jóvenes con politraumatismo (situaciones que cursan con un FG elevado). **Fijación proteica:** <10 %. **Vd:** 0,26 L/kg. **Metabolismo:** no. **Excreción:** renal, 95 % (FG) inmodificada, concentración urinaria (pico) de 800 mg/L. La concentración en orina permanece elevada varios días después de administrar la última dosis (semivida terminal >90 h); concentración biliar del 20 % de la concentración sérica. **Difusión tisular:** hidrosolubilidad (log P) = -3,20. **Difusión al SNC:** ABC en LCR del 10 % del ABC en suero. **FC/FD:** eficacia clínica óptima: C_{máx}⁷/CIM ≥8-10 y ABC₀₋₂₄/CIM ≥100. Si se desconoce el valor de la CIM el objetivo es obtener una C_{máx} de 64 mg/L. Umbral de nefrotoxicidad/ototoxicidad C_{mín} >5 mg/L.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Véase aminoglucósidos (pág. 3).

EFFECTOS SECUNDARIOS. Véase aminoglucósidos (pág. 3). Daño coclear y con menor frecuencia vestibular. Es algo menos nefrotóxica que gentamicina. El bloqueo neuromuscular es muy raro con amikacina. La administración por vía inhalatoria puede causar neumonitis por hipersensibilidad, hemoptisis, broncoespasmo y la agudización de la enfermedad pulmonar subyacente.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Amikacina EFG [Varios], viales con 125-500 mg (im o iv) y con 1 g (iv). **Arikayce** [Insméd], viales de 8,4 mL con 590 mg de amikacina liposomal para inhalación. Especialidad no comercializada en España. Puede obtenerse a través del Sistema de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS.

Comentarios. ¹La medición de la concentración sérica es particularmente importante en pacientes obesos, en ancianos, en caso de insuficiencia renal, función renal inestable o empleo simultáneo de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. ²Valor de Cmáx recomendado para estar ≈8 veces por encima del punto de corte. Si se conoce la CIM frente al microorganismo causal la Cmáx (y por tanto a dosis) pueden ser menores. ³Vía de administración no aprobada. Contiene metabisulfito sódico como excipiente. No debe emplearse en monoterapia, excepto en infecciones de las vías urinarias. ⁴Indicada para tratamiento de la infección por *Mycobacterium avium* complex y otras micobacterias no MT (*M. abscessus* complex *M. kansasii*, *M. simiae* y *M. fortuitum*). ⁵Posibles efectos secundarios: raramente se observa pérdida transitoria de audición, vómitos, convulsiones, meningitis aséptica y eosinofilia en el LCR; radiculitis dolorosa. ⁶Valores sensiblemente inferiores en pacientes con sepsis debido al aumento del Vd. ⁷Muestra extraída a los 30 min de finalizada la infusión.

AMODIAQUINA

4-aminoquinoleína

$C_{20}H_{22}ClN_3O$, 2HCl, 2H₂O

PM 464,8

MECANISMO DE ACCIÓN. Se une a la ferriprotoporfirina en la vacuolas digestivas del parásito y evita el paso de ésta a la forma insoluble, inactiva (pigmento malárico).

ESPECTRO. Esquizonticida hemático frente a todas las especies de plasmodios humanos. Gametocitocida frente a *P. ovale*, *P. vivax* y *P. malariae*. Activa frente algunas cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, aunque existe resistencia cruzada.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS¹. **Adulto:** oral 10 mg/kg/día, 3 días. **Niño:** igual que en el adulto.

- **Insuficiencia renal:** nd. **Hemodiálisis, diálisis peritoneal y TRRC:** nd. **Insuficiencia hepática:** nd (administrar con precaución).
- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa. **Lactancia:** nd.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. **Biodisponibilidad oral:** absorción rápida, no influida por la toma con alimento. **Cmáx:** 0,37 mg/L (desetilamodiaquina) con 10 mg/kg oral. **t_{1/2}:** 5 h (amodiaquina). 1-3 semanas (desetilamodiaquina), semivida de eliminación terminal. **Fijación proteica:** >95 %. **Vd:** 17-34 L/kg (desetilamodiaquina). **Metabolismo:** hepático (CIP2C8 y menos en el 3A4). Efecto de primer paso muy importante, con obtención del metabolito activo (desetilamodiaquina). **Excreción:** biliar, mayoritaria; renal <5 %.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. La asociación con artesunato disminuye el ABC de ambos. Efavirenz y los inhibidores de la proteasa pueden aumentar la concentración sérica de amodiaquina (por inhibición del CIP2C8). En consecuencia disminuye la producción del metabolito activo desetilamodiaquina (aumenta la toxicidad y disminuye la eficacia). Amodiaquina disminuye el metabolismo de clorpromacina.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Agranulocitosis y hepatotoxicidad, raro en pautas de tratamiento y más frecuentes en pautas de profilaxis (agranulocitosis en 1/1.000 casos y hepatitis tóxica grave 1/5.000), por lo que no se recomienda en esta indicación. Bradicardia. Determinadas variantes alélicas del CIP2C8 se asocian con un enlentecimiento del metabolismo de amodiaquina, mayor toxicidad y menor eficacia.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Arsumoon Coblister [Pharma International], comprimidos con 150 mg de amodiaquina y 50 mg de artesunato. *Artesun plus* [Pharma International] comprimidos con 67,5 mg de amodiaquina y 25 mg de artesunato. Especialidades no comercializadas en España. Pueden obtenerse a través del Sistema de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS.

Comentarios. ¹Amodiaquina se administra como hidrocloreuro de amodiaquina, asociada con artesunato. Las dosis se expresan en forma de amodiaquina base: 260 mg de hidrocloreuro de amodiaquina equivale aproximadamente a 200 mg de amodiaquina base.

▲ AMOROLFINA

Morfolina

$C_{21}H_{35}NO$

PM 317,5

MECANISMO DE ACCIÓN Inhibe varias enzimas (delta¹⁴-reductasa y la delta⁷ y delta⁸-isomerasa) que intervienen en pasos sucesivos de la síntesis del ergosterol de la pared fúngica.

ESPECTRO. Levaduras: activa frente a *Candida* spp (*C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* son moderadamente sensibles), *M. furfur* y *C. neoformans*. **Hongos dimórficos:** *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *S. schenckii* son sensibles. **Hongos hialinos:** *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium*, *Acremonium* y algunas especies de *Fusarium* son sensibles. **Dermatofitos:** actividad *in vitro* frente a dermatofitos. **Otros microorganismos:** activa *in vitro* frente a *L. donovani*.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: tópica 1 o 2 aplicaciones semanales (absorción <10 % tras la aplicación cutánea e insignificante en aplicación ungueal). No es activa administrada por vía oral). **Niño:** nd. No administrar en <16 años.

- **Insuficiencia renal:** sin cambios. **Hemodiálisis:** sin cambios. **Diálisis peritoneal:** sin cambios. **TRRC:** sin cambios. **Insuficiencia hepática:** sin cambios.
- **Embarazo:** (C) evitarlo si existe otra alternativa. **Lactancia:** evitarlo.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Comercializada exclusivamente para aplicación tópica.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Sinergia con terbinafina y azoles.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Irritación local en 3-5 % de los pacientes tratados. Debe evitarse el contacto con los ojos y las mucosas.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Amorolfina EFG [Varios], laca para uñas al 5 %. *Locetar* [Galderma], laca para uñas al 5 %.

● AMOXICILINA

Aminopenicilina

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$

PM 365,4

MECANISMO DE ACCIÓN. Bloquea la actividad transpeptidasa de las PBP. La síntesis de peptidoglucano disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digerida por enzimas autolíticas. La actividad no varía en medio pH ácido. Actividad bactericida tiempo-dependiente.

ESPECTRO. Microorganismos grampositivos: activa frente a estreptococos (β -hemolíticos y del grupo viridans), *S. pneumoniae* CIM₉₀ 0,06 mg/L, *S. saprophyticus*, *E. faecalis* y cerca de un 10 % de *E. faecium*¹. La mayoría de *S. aureus*, *S. coagulasa-negativa* y *E. faecium* son

resistentes. Activa frente a bacilos, incluyendo *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *Lactobacillus*, *Listeria* y *Erysipelothrix*. **Microorganismos gramnegativos:** activa frente a *N. meningitidis*, *H. influenzae* (70 % de aislados), Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella* spp)². Amoxicilina es algo más activa que ampicilina frente a *E. faecalis* y *Salmonella* y menos frente a *Shigella* y *Haemophilus*. *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp, *Yersinia enterocolitica* y la mayoría de aislados de *N. gonorrhoeae* son resistentes. Otros BGN sensibles incluyen: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *H. pylori*, *Kingella*, *Leptospira*, *Gardnerella vaginalis* y *Agrobacterium tumefaciens*. *Legionella pneumophila* y *Brucella* son sensibles *in vitro*, pero amoxicilina no es efectiva *in vivo*. *Haemophilus ducreyi* es sensible, pero muchas cepas producen β -lactamasas. Los BGN no fermentadores, *Campylobacter*, *Vibrio* y la mayoría de aislados de *M. catarrhalis* son resistentes. **Microorganismos anaerobios:** es activa frente a *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Cutibacterium*, *Eikenella corrodens*, *Clostridium* (*C. tetani*, *C. perfringens*, *C. botulinum*), *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Fusobacterium* spp (algunas cepas son resistentes por producción de β -lactamasas). *Bacteroides fragilis* y más del 50 % de otras especies de *Bacteroides* son resistentes. **Otros microorganismos:** *Borrelia burgdorferi* y *Bartonella* son sensibles. *Mycoplasma*, *Rickettsiae* y *Mycobacteria* spp son resistentes.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: oral 500 mg-1 g/6-8 h; iv 100-200 mg/kg (peso ajustado)/día (1-2 g/4-6 h). **Niño:** oral 40-90 mg/kg/día en 3 dosis; iv 100-200 mg/kg/día. Estabilidad de la dilución para la administración por vía iv: 6 h en SF o Ringer y 1 h en SG5%.
 - **Insuficiencia renal:** FG >30: sin cambios. FG <30: 500 mg/12 h. **Hemodiálisis:** CC: 0,71. Dializa 50 %, dosis 500 mg/12 h (el día de la diálisis, después de la sesión). **Diálisis peritoneal:** dializa <5 %, dosis 500 mg/12 h. **TRRC:** 500 mg/12 h iv. **Insuficiencia hepática:** sin cambios.

- **Embarazo:** (B) probablemente seguro. **Lactancia:** puede emplearse.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: 80 %. La administración con comida retrasa la obtención de la $C_{m\acute{a}x}$, pero apenas modifica la absorción total. La absorción es saturable a partir de dosis de 750-1.000 mg (si se desea aumentar la concentración sérica con la administración por vía oral, a partir de una dosis de 750 mg, es preferible reducir el intervalo entre dosis más que aumentar la dosis por toma). **$C_{m\acute{a}x}$:** 8-24 mg/L con 0,5-3 g oral; 100 mg/L con 2 g iv; 10 mg/L con 0,5 g im. **ABC_{24h}^{ss}:** 494 mg x h/L con 6 g/día iv. **$t_{1/2}$:** 1 h (en la IRG: 16 h). **Fijación proteica:** 20 %. **Vd:** 0,25-0,42 L/kg. **Metabolismo:** hepático 10 %. **Excreción:** renal, 60 % (FG y ST) inmodificado en las primeras 6 h; concentración urinaria (pico) >500 mg/L con 500 mg oral; biliar, <5 %, la concentración en la bilis es superior a la sérica. **Difusión al SNC:** ABC en LCR del 10 % del ABC en suero. En valores absolutos corresponde a una concentración <5 mg/L (con dosis de 200 mg/kg/día). **FC/FD:** eficacia clínica: $fT > CIM$ del 50-100 % del intervalo entre dosis consecutivas³.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Véanse comentarios generales sobre penicilinas (pág. 18). La asociación con un aminoglucósido puede ser sinérgica frente a *Enterococcus* spp y estreptococos (del grupo viridans y β -hemolíticos). Probenecid bloquea la excreción tubular de amoxicilina y alarga significativamente su semivida de eliminación. Amoxicilina puede disminuir la excreción renal de metotrexato.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Véanse comentarios generales sobre penicilinas (pág. 18). Reacciones de hipersensibilidad (urticariformes), erupción macular similar a la rubéola, especialmente en pacientes con infección por VEB o CMV. Náuseas, molestias abdominales, diarrea. Nefritis intersticial aguda. Excepcionalmente cristaluria⁴. Neutropenia. Encefalopa-

tía (con dosis altas). Contenido en Na: del vial 2,7 mmol/g.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Amitron [Torlan] viales con 500 mg (iv o im), viales con 1 g (iv). *Clamoxyl* [GlaxoSmithKline] cápsulas con 500 mg, comprimidos con 750 mg y 1 g, viales con 1 g (im). *Amoxicilina EFG* [Varios] cápsulas con 500 mg, comprimidos con 500-750 mg y 1 g, sobres con 250-500 mg y 1 g, suspensión oral con 25-50 mg/mL.

Comentarios. ¹Frente a *Enterococcus* la actividad es bacteriostática y a menudo se observa tolerancia (CIM/CBM >32). Otras especies de *Enterococcus* como *E. avium* o *E. raffinosus* muestran sensibilidad intermedia a amoxicilina y ampicilina. ²Tasas de resistencia por producción de β-lactamasas, variables según el área geográfica (60 % de *E. coli*, 20 % de *Salmonella* y 30 % de *Shigella*). ³Se alcanza una eficacia óptima cuando la concentración sérica del fármaco permanece 4 veces por encima del valor de la CIM durante todo, o la mayor parte, del intervalo entre dosis consecutivas. ⁴Cuando se administran dosis altas, si el pH de la orina es ácido y el paciente está oligúrico.

● AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

Ácido clavulánico: oxapenem

C₈H₉NO₅

PM 199,2

MECANISMO DE ACCIÓN. El ácido clavulánico bloquea transitoriamente la mayoría de β-lactamasas de clase A, incluyendo las BLEEs (tipo CTX-M, TEM, SHV) y evita la hidrólisis de amoxicilina. La β-lactamasa permanece bloqueada el tiempo que ésta tarda en hidrolizar el ácido clavulánico (inhibidor suicida). No inhibe a las β-lactamasas de clase A con actividad carbapenemasa (KPC, GES) ni las de clase B o C o la mayoría de clase D. Es un inductor débil de la producción de β-lactamasas cromosómicas AmpC. A pesar de la actividad de ácido clavulánico *in vitro*, frente a Enterobacterales productoras de BLEEs, si la infección es grave o cursa con una carga bacteriana elevada, es preferible emplear un carbapenem por delante de las asociaciones de clavulánico con una penicilina o una cefalosporina.

ESPECTRO. Acido clavulánico amplía el espectro de amoxicilina frente a bacterias que han desarrollado resistencia por producción de β-lactamasas de clase A. **Microorganismos grampositivos:** *S. aureus* (CIM₉₀ 2 mg/L) y *S. coagulasa-negativa* (CIM₉₀ 0,5 mg/L) sensibles a meticilina, *Nocardia* spp y, excepcionalmente *E. faecalis*, pueden producir β-lactamasa de clase A (clasificación de Ambler) y son sensibles a la asociación con clavulánico. Sin embargo, algunas cepas de *S. aureus* hiperproductoras de β-lactamasas o producen de β-lactamasas de tipo C (en este caso, la denominación de β-lactamasas de tipo C es propia de *S. aureus* y no tiene relación con la clasificación de Ambler) son poco inhibibles por clavulánico. El ácido clavulánico se une selectivamente a la PBP3 de *S. pneumoniae* y puede aumentar ligeramente la actividad de amoxicilina frente a neumococo. **Microorganismos gramnegativos:** pueden producir β-lactamasas de clase A y son sensibles a la asociación: *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Campylobacter* spp, Enterobacterales (*E. coli*, *Klebsiella*¹, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), *Helicobacter pylori*, *Plesiomonas* y *Burkholderia pseudomallei*. Los siguientes microorganismos: *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Providencia rettgeri*, *P. stuartii*, *Citrobacter freundii* y los BGN no fermentadores, en general no cambian el nivel de resistencia por efecto del ácido clavulánico. Ácido clavulánico tiene cierta afinidad por la PBP2 de algunos microorganismos, pero la actividad antimicrobiana es insignificante, excepto frente a *L. pneumophila*, *N. gonorrhoeae* y *C. jejuni* (CIM₉₀ ≤2 mg/L). **Microorganismos anaerobios:** varias especies producen β-lactamasas inhibibles con clavulánico. La asociación de amoxicilina con clavulánico es activa frente al 85 % de

Bacteroides fragilis, *B. ovatus* y *B. thetaiotaomicron* y el 50 % de *B. vulgatus* y *Parabacteroides distasonis*. La mayoría ($\geq 95\%$) de *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila wadsworthia*, *Capnocytophaga*, *Clostridium* y *Clostridioides difficile*, son sensibles. **Otros microorganismos:** *M. tuberculosis*, *C. trachomatis* y *Bartonella*, producen β -lactamasas inhibibles con clavulánico y son sensibles *in vitro* a la asociación de amoxicilina con clavulánico.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: oral 250-500-875 mg de amoxicilina con 125 mg de ácido clavulánico/8-12 h. Por vía iv 1-2 g de amoxicilina con 200 mg de ácido clavulánico/8 h o 1 g/200 mg/6 h. Estabilidad de la dilución para la administración por vía iv: 4 h a 25 °C. **Niño:** oral 40-80 mg/kg/día de amoxicilina con 10-15 mg/kg/día de ácido clavulánico en 3 dosis.

- **Insuficiencia renal:** FG >30 : sin cambios. FG <30 : oral 500/125 mg/día; iv 500/100 mg/12 h. **Hemodiálisis:** CC: 0,71/1. Dializa 50 %. Dosis 500/125 mg/12 h oral o 500/100 mg/día + 500/100 mg después de la sesión. **Dialisis peritoneal:** nd, probablemente 500/125 mg/12 h oral. **TRRC:** nd, probablemente 500/125 mg/12 iv. **Insuficiencia hepática:** sin cambios. Aconsejable controlar la función hepática.

- **Embarazo:** (B)² probablemente seguro. **Lactancia:** puede emplearse.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Referidos al ácido clavulánico. **Biodisponibilidad oral:** en solución 75 %, en forma sólida 60 % (variabilidad interindividual amplia). **Cmáx:** 3,5 mg/L con 125 mg oral; 12 mg/L con 200 mg iv. **t_{1/2}:** 1 h (en la IRG: 3-4 h)³. **Fijación proteica:** 22 %. **Vd:** 0,20 L/kg. **Metabolismo:** biotransformación, 50 %. **Excreción:** renal, 40 % (FG) inmodificado, concentración urinaria 20-30 mg/L, 4-6 h después de una dosis de 125 mg oral; biliar, concentración del 50 % del valor sérico. **Difusión al SNC:** ABC en LCR $<5\%$ del ABC en suero. **FC/FD:** La eficacia se relaciona con el porcentaje del tiempo, entre dosis consecutivas, que la concentración de clavulánico libre permanece por encima de la concentración crítica⁴ (% ft $>CT$).

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Véanse comentarios sobre penicilinas (pág. 18). Amoxicilina/clavulánico puede interactuar con Sintrom[®] y debe controlarse el INR (*International normalized ratio*). La administración conjunta de amoxicilina/clavulánico con micofenolato disminuye significativamente el valle de micofenolato.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Véanse comentarios sobre penicilinas (pág. 18). Náuseas, vómitos y dolor abdominal. Pueden reducirse tomándolo con la comida. Diarrea (5 %), especialmente si se administran dosis ≥ 250 mg de ácido clavulánico por vía oral. Reacciones de hipersensibilidad. Nefritis intersticial, leucopenia, eosinofilia. Candidiasis. Hepatitis colestásica reversible al retirar el tratamiento. Contenido en K: 4,2 mmol/g.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Amoxicilina/Clavulánico EFG [Varios] comprimidos con 500/125 mg y 875/125 mg, sobres con 250/62,5 mg, 500/125 mg y 875/125 mg, suspensión oral con 25/6,25 mg/mL y con 50/12,5 mg/mL, viales con 500/50 mg, 1 g/200 mg y 2 g/200 mg. *Augmentine* [Glaxo SmithKline] comprimidos y sobres con 500/125 mg y 875/125 mg, suspensión oral pediátrica con 100/12,5 mg/mL, viales con 1 g/200 mg y 2 g/200 mg.

Comentarios. ¹Un número creciente de cepas de *E. coli* y *Klebsiella* spp, son resistentes por producción de cefamicinasas, β -lactamasas resistentes al inhibidor o carbapenemasas. ²Evitar el empleo al final del embarazo en si existe riesgo de parto prematuro (se ha observado un aumento de incidencia de enterocolitis necrosante). ³En caso de insuficiencia renal grave (FG <10 mL/min), la semivida de eliminación de amoxicilina se alarga significativamente más que la de clavulánico (5 a 20 h vs 3-4 h). El ácido clavuláni-

co se acumula menos debido a la eliminación compensatoria por mecanismos no renales.⁴Concentración crítica (CT) es la concentración mínima del inhibidor capaz de restaurar la actividad del β-lactámico.

● AMPICILINA

Aminopenicilina

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

PM 349,4

MECANISMO DE ACCIÓN. Bloquea la actividad transpeptidasa de las PBP. La síntesis de peptidoglucano disminuye y la bacteria muere por efecto osmótico o digerida por enzimas autolíticas. Actividad bactericida tiempo-dependiente.

ESPECTRO. Microorganismos grampositivos: activa frente a estreptococos (β-hemolíticos y del grupo viridans), *S. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis* (CIM 1-4 mg/L)¹. La mayoría de *S. aureus*, *S. coagulans*-negativa y *E. faecium* son resistentes². Otras especies de *Enterococcus* como *E. avium* o *E. raffinosus* muestran sensibilidad intermedia. Activa frente a bacilos, incluyendo *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *Lactobacillus*, *Listeria* y *Erysipelothrix*.

Microorganismos gramnegativos: activa frente a *N. meningitidis*, *H. influenzae* (70 % de aislados), Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella* spp)³. Ampicilina es algo más activa que amoxicilina frente a *Shigella* y *Haemophilus* y menos frente a *E. faecalis* y *Salmonella*. *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp, *Yersinia enterocolitica* y la mayoría de aislados de *N. gonorrhoeae* son resistentes. Otros BGN sensibles incluyen: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Kingella*, *Leptospira*, *Gardnerella vaginalis* y *Agrobacterium tumefaciens*. *Legionella pneumophila* y *Brucella* son sensibles *in vitro*, pero ampicilina no es efectiva *in vivo*. *Haemophilus ducreyi* es sensible, pero muchas cepas producen β-lactamasas. Los BGN no fermentadores, *Campylobacter*, *Vibrio* y la mayoría de aislados de *M. catarrhalis* son resistentes. **Microorganismos anaerobios:** es activa frente a *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Cutibacterium*, *Eikenella corrodens*, *Clostridium* (*C. tetani*, *C. perfringens*, *C. botulinum*), *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Fusobacterium* spp (algunas cepas son resistentes por producción de β-lactamasas). *Bacteroides fragilis* y más del 50 % de otras especies de *Bacteroides* son resistentes.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. Adulto: oral 0,5-1 g/6-8 h. Por vía iv 100-300 mg/kg (peso ajustado)/día (1-2 g/4-6 h). Estabilidad de la dilución para administración por vía iv: 8 h a 25 °C. **Niño:** oral 50-100 mg/kg/día en 4 dosis. Por vía iv 100-300 mg/kg/día en 4 dosis (hasta 400 mg/kg/día en 4-6 dosis en meningitis). **Vía subconjuntival:** 100 mg. **Vía intravítrea:** 0,5 mg en 0,1-0,2 mL. **Vía intraperitoneal:** 1.^a bolsa 1 g seguido de 125 mg/L en cada bolsa.

– **Insuficiencia renal:** FG >50: sin cambios. FG 30-50: iv 1-2 g/6 h. FG 10-30: iv 1-2 g/8 h. FG <10: iv 1 g/12 h. **Hemodiálisis:** CC: 0,69. Dializa 20-50 %, dosis 0,5-1 g/12 h (administrar la dosis correspondiente después de la sesión). **Diálisis peritoneal:** dializa <5 %, dosis 1 g/12 h. **TRRC:** 1-2 g/6-8 h. **Insuficiencia hepática:** sin cambios.

– **Embarazo:** (B) probablemente seguro. **Lactancia:** puede emplearse.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS. Biodisponibilidad oral: 40 %; la administración con comida puede disminuir la absorción más del 30 %. **Cmáx:** 3 mg/L con 500 mg oral; 10 mg/L con 0,5 g im; 40-60 mg/L con 1 g iv. **ABC_{24h}^{3s}:** 618 mg × h/L con 6 g/día iv. **t_{1/2}:** 0,8-1 h (en la IRG: 7-20 h). **Fijación proteica:** 20 %. **Vd:** 0,17-0,31 L/kg. **Metabolismo:** hepático 10 %. **Excreción:** renal, 70 % (FG y ST) inmodificado, concentración urinaria (pico) de 200-700 mg/L con 500 mg oral; biliar <5 %, concentración en bilis superior a la sérica. **Difusión tisular:** Hidrosolubilidad (log P) =0,88. **Difusión al SNC:** ABC en LCR <10 % del ABC en suero. **FC/FD:** eficacia clínica: fT >CIM del 50-100 % del intervalo entre dosis consecutivas⁴.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS. Véanse comentarios generales sobre penicilinas (pág. 18). Incompatible en solución con aminoglucósidos, metronidazol, eritromicina, anfotericina B, heparina y cortisol. Puede reducir la absorción intestinal de anticonceptivos orales y de atenolol. Puede aumentar la concentración de ciclosporina y de metotrexato.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Véanse comentarios generales sobre penicilinas (pág. 18). Reacciones de hipersensibilidad. Erupción macular que puede observarse especialmente con el empleo de dosis altas, en caso de insuficiencia renal, tratamiento concomitante con alopurinol, en pacientes con leucemia linfática y en la mononucleosis, infección por CMV o por VIH. Náuseas, molestias epigástricas y diarrea (administración oral). Colitis por *C. difficile*. Nefritis intersticial. Hepatitis colestásica. Con el empleo de dosis altas, en tratamientos prolongados puede producirse: neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica Coombs positiva, convulsiones. Contenido en Na: 2,9 mEq/g.

Nombre comercial [Compañía farmacéutica].

Britapén [Reig Jofré] cápsulas con 500 mg, comprimidos con 1 g, suspensión oral con 50 mg/mL, viales con 500 mg y 1 g (im, iv). *Gobemicina* [Normon] viales con 250-500 mg y 1 g (im, iv). *Retarpen* [Chemifarma] viales con 500 mg de ampicilina-benzatina y 100 mg de ampicilina (im), viales con 1.200 mg de ampicilina-benzatina y 300 mg de ampicilina (im).

Comentarios. ¹*E. faecium* suele ser tolerante a las penicilinas (CBM/CIM ≥ 32) y la monoterapia con una penicilina puede fracasar en una infección grave. Incluso los aislados que no muestran tolerancia inicialmente, pueden desarrollarla con la exposición intermitente a la penicilina. Esta observación ha llevado a emplear la ampicilina en infusión continua. ²La CIM de ampicilina frente a la mayoría de aislados de *E. faecium* es de ≥ 32 mg/L. Un ≈ 10 % de cepas son moderadamente sensibles (CIM de 8 mg/L). ³Tasas de resistencia por producción de β -lactamasas, variables según el área geográfica (60 % de *E. coli*, 20 % de *Salmonella* y 30 % de *Shigella*). ⁴Se alcanza una eficacia óptima cuando la concentración sérica del fármaco permanece 4 veces por encima del valor de la CIM durante todo, o la mayor parte del intervalo entre dosis consecutivas.

● AMPICILINA-SULBACTAM (SULTAMICILINA)¹

Sulbactam: sulfona del ácido penicilánico C₈H₁₁NO₅S

PM 255

MECANISMO DE ACCIÓN. Sulbactam bloquea transitoriamente la mayoría de β -lactamasas de clase A, incluyendo las BLEEs (tipo CTX-M, TEM, SHV) y evita la hidrólisis de ampicilina. La β -lactamasa permanece bloqueada el tiempo que ésta tarda en hidrolizar el sulbactam (inhibidor suicida). No inhibe a las β -lactamasas de clase A con actividad carbapenemasa (KPC, GES) ni las de clase B, C o D. Es un inhibidor menos potente que clavulánico¹.

ESPECTRO. Sulbactam amplía el espectro de ampicilina frente a bacterias que han desarrollado resistencia por producción de β -lactamasas de clase A. **Microorganismos grampositivos:** son sensibles *S. aureus* y *S. epidermidis* (excepto los resistentes a meticilina), *E. faecalis* y *Nocardia* spp. **Microorganismos gramnegativos:** pueden producir β -lactamasas de clase A y son sensibles a la asociación con ampicilina: *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*, *Campylobacter* spp, Enterobacterales (*E. coli*, *Klebsiella*², *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), *Helicobacter pylori*, *Plesiomonas* y *Burkholderia pseudomallei*. *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Providencia rettgeri*, *P. stuartii*, *Citrobacter freundii* y los BGN no fermentadores, son resistentes. Sulbactam tiene cierta actividad intrínseca frente a *Acinetobacter baumannii* (CIM₉₀ ≈ 3 mg/L) y *Neisseria* spp. **Microorganismos anaerobios:** pueden producir β -lactamasas inhibibles con sulbactam y son sensibles a la asociación con ampicilina: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bilophila wadsworthia* y *Capnocytophaga*. **Otros**