

SUMARIO

INFECCIONES EN SITUACIONES ESPECIALES

Infecciones en Embarazo: pág 1

Infecciones en Lactancia: pág 3

Infecciones en Insuficiencia Renal: pág 6

Infecciones en Insuficiencia Hepática: pág 7

Bibliografía: pág 9

Con este Boletín de Uso Racional del Medicamento se da por finalizada la revisión de las infecciones más prevalentes en atención primaria, que comenzó en diciembre de 2006. En este último Boletín se van a tratar las infecciones en situaciones especiales, como el embarazo, la lactancia, la insuficiencia renal y hepática.

* Farmacéuticos Especialistas de Área. Atención Primaria Torrelavega Reinosa.

** FEA. Medicina Interna. Hospital de Sierrallana.

INFECCIONES EN EMBARAZO

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo¹.

Los cambios fisiológicos en el embarazo hacen difícil definir la dosificación óptima de los antimicrobianos y pueden alterar la efectividad de éstos¹. Se produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos, debido al aumento del volumen de distribución y aclaramiento y a la reducción en la vida media de eliminación. Esto conlleva la necesidad de valorar la administración de dosis más altas e intervalos de administración más cortos, sobre todo en el caso de penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, aminoglucósidos u otros fármacos hidrosolubles².

No existe medicina basada en la evidencia para las embarazadas, la información proviene de estudios en animales y los estudios epidemiológicos tienen muchas limitaciones³.

El condicionante más importante de la utilización de antimicrobianos durante el embarazo viene dado por la toxicidad que pueden ejercer sobre el feto, donde la teratogenia es su mayor exponente². Sin embargo, hay situaciones en las que el riesgo por no tratar es mayor que el de continuar con el tratamiento³.

La FDA clasifica a los fármacos según la evidencia existente sobre su teratogenicidad en animales y humanos^{2,3} (ver la tabla 3).

Categoría A: estudios controlados realizados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo durante trimestres posteriores).

Categoría B: estudios realizados en animales no han demostrado riesgo teratogénico para el feto pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas o cuando los estudios realizados en animales han mostrado un efecto

adverso (diferente que un decremento en la fertilidad) que no se ha confirmado en estudios controlados de mujeres embarazadas durante el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores).

Categoría C: los estudios realizados en animales, han mostrado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriocidas u otros) y no existen estudios controlados en mujeres o no existen estudios disponibles ni en mujeres ni en animales. Sólo deben administrarse si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Categoría D: existe clara evidencia de teratogenicidad, pero el beneficio de su uso puede ser aceptable a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco es necesario en una situación límite o para una enfermedad grave en la que fármacos más seguros son inefectivos o no pueden usarse).

Categoría X: estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencia de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana, o ambos, y el riesgo de uso en la mujer embarazada claramente supera un posible beneficio. Contraindicados en mujeres que están o pueden quedarse embarazadas.

RECOMENDACIONES

El mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer advierta que está embarazada y acuda a la visita médica, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas. Por ello, el riesgo teratogénico debe considerarse en cualquier mujer en edad fértil³.

Los medicamentos pueden dañar el feto en cualquier momento del embarazo, aunque el periodo de mayor riesgo es el primer trimestre, donde tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos. Por lo tanto, siempre que sea posible, se evitará el uso de fármacos potencialmente teratogénicos durante ese periodo⁴.

Durante el segundo trimestre se han desarrollado los órganos, mientras continúa el crecimiento fetal. En este periodo tanto los antimicrobianos antimetabolitos, como los antagonistas del ácido fólico (sulfamidas, trimetoprim), son los que pueden ocasionar, potencialmente, mayor toxicidad en el feto⁵.

En el tercer trimestre se produce una disminución en la capacidad metabólica fetal y un mecanismo competitivo entre los fármacos y determinadas sustancias endógenas (ej.: bilirrubina) por la unión a proteínas plasmáticas⁵.

RECOMENDACIONES³:

◆ Siempre hay que valorar individualmente el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos.

◆ Prescribir sólo cuando sea necesario. Debe considerarse el tratamiento tópico antes que el sistémico.

◆ Utilizar los más conocidos y seguros, evitando los más nuevos porque no se conocen todos sus efectos adversos.

◆ Usar las dosis eficaces más bajas y durante el periodo más corto posible.

◆ Usar el menor número de fármacos porque algunos teratogénicos han demostrado efecto sinérgico.

USO DE ANTIINFECCIOSOS POR CATEGORÍA DE RIESGO^{2,6}

CATEGORÍA B

PENICILINAS

Presentan un amplio margen de seguridad, tanto para la madre como para el feto. El único riesgo viene determinado por la posible existencia de alergia materna y/o fetal.

CEFALOSPORINAS

Tienen un margen de seguridad similar al de las penicilinas y alcanzan concentraciones fetales significativas.

MACROLIDOS

Aunque difunden a través de la placenta se los considera como de uso relativamente seguro en el embarazo. Hay mayor hepatotoxicidad con estolato de eritromicina en la madre. Los datos de azitromicina y claritromicina son todavía limitados.

METRONIDAZOL

Los datos actuales sugieren que el uso de metronidazol es seguro incluso administrado en el primer trimestre.

LINCOSAMIDAS

Margen de seguridad aceptable, pero algunos autores recomiendan restringir su uso exclusivamente para procesos graves, debido al riesgo materno de colitis pseudomembranosa.

ISONIACIDA-ETAMBUTOL

La asociación está considerada como de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis en embarazadas.

NITROFURANTOINA

No utilizar en déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) durante el tercer trimestre. Puede producir hemólisis en el neonato.

CATEGORÍA C

AMINOGLUCOSIDOS

Se acumulan en el feto. Hay mayor riesgo de oído y nefrotoxicidad con estreptomina en tratamientos largos. Menor riesgo con amikacina y gentamicina. A altas dosis pueden producir ototoxicidad.

CLORANFENICOL

Difunden bien a través de la placenta. Evitar al final del embarazo. Aunque el feto no está expuesto al riesgo de "síndrome gris" (a

diferencia de los niños prematuros), se prefiere el empleo de otros antibióticos.

FLUORQUINOLONAS

Desaconsejado su uso por la aparición de artropatías en animales.

OTROS ANTIFUNGICOS

Griseofulvina está contraindicada en embarazo y el Ketoconazol hay que utilizarlo con precaución.

RIFAMPICINA

Teratógena en roedores. Sólo está justificada como agente antituberculoso en caso de resistencia a isoniazida + etambutol.

TRIMETOPRIM

Puede producir malformaciones en el primer trimestre.

CATEGORÍA D

TETRACICLINAS

Contraindicadas en el embarazo. Causan retraso de crecimiento óseo, hernia inguinal, hipoplasia en extremidades, etc.

SULFAMIDAS

Contraindicado en el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de kernicterus.

CATEGORÍA X

QUININA, CLOROQUINA: contraindicados.

ANTIVIRALES

Ribavirina y amantadina contraindicados.

PATOLOGÍAS FRECUENTES

CISTITIS AGUDA^{1,7,8,9,10,11}

Requiere urocultivo previo al tratamiento antibiótico (se recomienda hacerlo de control entre las semanas 12 y 16 de gestación y siempre que haya síntomas de ITU). Tanto la cistitis como la bacteriuria asintomática se tratan de la misma forma, y debe guiarse por el antibiograma.

A las 2 semanas de finalización se realizará urocultivo de control:

- si es **negativo** se repetirá cada 4-6 semanas hasta el parto.
- si es **positivo** tratar nuevamente y valorar la instauración de profilaxis hasta el parto.

Tratamiento farmacológico

• De elección

Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8 h, v.o., 7 días ó Cefuroxima-axetilo 250 mg/12 h, v.o., 7 días ó Nitrofurantoína 100 mg/6 h, v.o., 7 días (evitar primer trimestre y últimas semanas del embarazo)

• Alternativa

Fosfomicina trometamol 3 g v.o. dosis única.

VAGINITIS⁸:

FUNGICA

• De elección

Clotrimazol 100 mg, óvulo vaginal, 7 noches.

POR TRICHOMONAS

• De elección

Metronidazol 500 mg/12 h, v.o., 7 días.

BACTERIANA

• De elección

Metronidazol 500 mg/12 h, v.o., 7 días ó Clindamicina 300 mg/12 h, v.o., 7 días.

• Alternativa

Clindamicina 100 mg, óvulo vaginal, durante 3 noches.

URETRITIS Y CERVICITIS⁸

Antes de iniciar tratamiento hacer cultivo.

• De elección

Ceftriaxona, 250 mg, dosis única IM + Azitromicina 1 gr, v.o., dosis única.

BRUCELOSIS¹²

• De elección

Rifampicina 900 mg/24 h (15 mg/kg/día si peso menor de 50 kg) durante 6 semanas.

• Alternativa

Rifampicina 900 mg/24 h v.o. + TMP/SMX 5mg de TPM/kg/12h v.o, ambos durante 4 semanas. Si se pauta este régimen las semanas próximas al parto, hay que tener en cuenta que, al contener una sulfamida, existe la posibilidad de desarrollar kernicterus en el feto.

TUBERCULOSIS¹³

La estreptomocina es el único antituberculoso de primera línea que no se debe administrar durante el embarazo. Parece no haber inconveniente en utilizar la pauta estándar 2HRZ+4HR (2 meses con isoniazida +rifampicina +pirazinamida más 4 meses con isoniazida +rifampicina). Se recomienda añadir piridoxina a las embarazadas mientras toman isoniazida.

INFECCIONES EN LACTANCIA

INTRODUCCION

El hecho de que la mayoría de los fármacos se eliminan en alguna proporción en la leche no quiere decir que no se pueda prescribir ningún fármaco durante la lactancia. Aunque la cantidad de fármaco que llega al neonato es mínima, debido a la inmadurez en los procesos de eliminación, se puede producir acumulación del fármaco con efectos adversos sobre el lactante².

Siempre habrá que sopesar la utilidad de la prescripción para la madre y el riesgo para el niño. En la actualidad existen suficientes medicamentos comercializados considerados

seguros en la lactancia. Su prescripción de una forma crítica y razonable reducirá en gran medida el riesgo de reacciones adversas¹⁴.

A la hora de buscar información sobre el riesgo de un medicamento durante la lactancia es frecuente encontrar resultados contradictorios entre lo que dice el prospecto o ficha técnica y lo que dicen las guías de lactancia^{2,14}.

RECOMENDACIONES

Siempre se debe observar estrechamente al niño ante cualquier posible manifestación de efectos tóxicos (sedación, trastornos del crecimiento, reacciones de hipersensibilidad, etc)¹⁴.

- ◆ Seleccionar los que hayan demostrado ser seguros en la lactancia o para uso pediátrico y que no se excreten por la leche¹⁴.
- ◆ Utilizar la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible¹⁴.
- ◆ Se deben utilizar los fármacos de vida media de eliminación lo más corta posible (evitar fórmulas de liberación retardada), con los que se tenga mayor experiencia y los que se excreten sin metabolizar (por si el metabolito tiene actividad residual). Si hay que utilizar los de vida media larga, una vez al día, administrarlos antes del sueño largo del niño^{2,14}.
- ◆ Utilizar un solo principio activo, hay que evitar las combinaciones de fármacos. Especialmente las asociaciones de antihistamínicos, analgésicos y simpaticomiméticos (muy utilizados en el tratamiento del resfriado común)².
- ◆ Utilizar como vía de administración de elección la vía tópica¹⁵.
- ◆ Administrar el fármaco inmediatamente después o justo antes de dar el pecho, siendo la primera opción la más recomendada².
- ◆ Suspender la lactancia materna si el fármaco es potencialmente tóxico para el niño, pero realmente necesario para la madre¹⁴.

CATEGORÍAS DE RIESGO

La seguridad de los medicamentos durante la lactancia se clasifica según las siguientes categorías¹⁶:

Categoría A: Compatible con la lactancia. Medicamentos que no han mostrado riesgos para el lactante, por lo que, en principio, podrían administrarse a la madre durante la lactancia.

Categoría B: Precaución. Medicamentos que podrían utilizarse con precaución durante la lactancia vigilando la posible aparición de efectos secundarios en el lactante. Se trataría de medicamentos relativamente contraindicados en

ciertas condiciones clínicas determinadas del lactante, o determinadas dosis o vía de administración.

Categoría B*: Precaución por no disponerse de datos sobre su excreción en leche materna. Se recomienda utilizar un medicamento alternativo más seguro durante la lactancia. En ocasiones, aunque no se disponga de datos sobre la excreción en leche materna, la consideración teórica de sus características fisicoquímicas o farmacocinéticas puede hacer que no se recomiende la utilización del fármaco por existir un riesgo significativo de toxicidad.

Categoría C: Contraindicado. Medicamentos contraindicados por haberse descrito efectos secundarios graves o porque se considere elevada la probabilidad de que ocurran.

TABLA 1. CATEGORIAS DE RIESGO^{15,16}

FARMACOS	CATEGORIA
PENICILINAS	A
CEFALOSPORINAS	A
ERITROMICINA	A
ROXITROMICINA	A
FLUCONAZOL	A
RIFAMPICINA	A
ETAMBUTOL	A
ACICLOVIR	A
ISONIAZIDA	A/B
PIRAZINAMIDA	B
FOSFOMICINA	B
ANTIFUNGICOS	B
AMINOGLUCOSIDOS	B
METRONIDAZOL	B/C
TETRACICLINAS	B/C
QUINOLONAS	B*/C
CLORANFENICOL	C
RESTO DE ANTIVIRALES	C

ANTIBIOTICOS EN LACTANCIA

El uso de antibióticos durante el periodo de lactancia puede dar lugar a 3 tipos de problemas¹⁴:

1. modificación de la flora gastrointestinal.
2. efectos directos en el lactante (sensibilizaciones).
3. interferencia con la interpretación de los cultivos en caso de fiebre.

A continuación se revisa la información disponible sobre seguridad de uso de antimicrobianos en madres lactantes y se dividen en 2 grupos^{2,14}:

ANTIBIOTICOS COMPATIBLES CON LA LACTANCIA:

ANTISÉPTICOS URINARIOS¹⁴

La **NITROFURANTOÍNA** es compatible con la lactancia, salvo si el lactante tiene deficiencia de G6PD.

PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS¹⁴

Aparecen en cantidades traza que pueden causar alergias o alteración de la flora gastrointestinal. No hay información sobre cefixima, ceftibuteno y cefpodoxima. Se acepta el uso de **AMOXICILINA** y **CEFALOSPORINAS** en general.

MACROLIDOS¹⁴

Se excretan en leche. No hay datos de seguridad de azitromicina, claritromicina y josamicina, aunque su uso es habitual en lactantes. Se acepta el uso de **ERITROMICINA** y **ROXITROMICINA**.

AMINOGLUCOSIDOS¹⁴

Uso controvertido. Se excretan en leche (se han detectado niveles subterapéuticos de gentamicina en el lactante). Debido a la pobre absorción en el lactante, parece seguro el uso de **GENTAMICINA** y **TOBRAMICINA**.

ANTIFUNGICOS¹⁴

Ketoconazol está contraindicado porque su uso en niños se ha asociado a inhibición de síntesis de testosterona. Itraconazol se excreta en leche y podría tener problemas de acumulación, por lo que se desaconseja su uso. **NISTATINA** parece seguro, porque no se absorbe vía oral, y además se emplea habitualmente en neonatos. Aunque no hay datos sobre el uso de fluconazol en madres lactantes, se ha comunicado el uso seguro de este fármaco en neonatos.

TUBERCULOSTATICOS^{2,14}

Los fármacos antituberculosos se eliminan por leche materna, pero a concentraciones tan bajas que no perjudican al lactante. Isoniazida debe ser usado con precaución, por riesgo teórico de convulsiones y neuropatía en el lactante. Se considera compatible el uso de **ISONIAZIDA**, **RIFAMPICINA**, **ESTREPTOMICINA** y **ETAMBUTOL**.

ANTIVIRALES¹⁴

No hay información disponible de valaciclovir y famciclovir. Aunque se concentra en leche, se acepta el uso de **ACICLOVIR**, ya que se ha utilizado en neonatos sin problemas.

ANTIINFECCIOSOS VIA VAGINAL¹⁴

El metronidazol es de uso controvertido. Se considera a la **CLINDAMICINA** compatible con la lactancia.

OTROS¹⁴

Uso aceptado de **AZTREONAM**, **FOSFOMICINA** y **CLINDAMICINA**.

ANTIINFECCIOSOS VIA TOPICA²

El uso de **MUPIROCINA** y **BACITRACINA** es seguro en la lactancia.

FARMACOS CONTRAINDICADOS DURANTE LA LACTANCIA^{2,14,15}:

En el caso de que sean imprescindibles deberá suspenderse la lactancia.

TETRACICLINAS¹⁴

Teóricamente pueden producir decoloración en los dientes e inhibición del desarrollo óseo, pero la posibilidad parece remota por su mínima absorción en el lactante.

CLORANFENICOL¹⁵

Contraindicado en la lactancia.

QUINOLONAS^{14,15}

Contraindicadas debido a riesgo de artropatías en niños. Ciprofloxacino se excreta en leche. No se sabe si norfloxacino se excreta también. Estudios recientes demuestran un riesgo muy bajo, posiblemente porque el calcio presente en la leche reduce mucho su absorción. Pero se necesitan más datos para confirmarlo.

METRONIDAZOL, TINIDAZOL¹⁴

Efectos desconocidos, pero pueden ser de importancia. Metronidazol a dosis bajas debe usarse con precaución (es mutagénico "in vitro"). Si se dan dosis únicas altas (2 g) interrumpir la lactancia 12-24 horas para que se excrete.

SULFONAMIDAS¹⁴

Pequeño riesgo de kernicterus en niños con ictericia, sobre todo con las de acción larga. Riesgo de hemólisis en niños con deficiencia de G6PD. El **COTRIMOXAZOL** es compatible, excepto en niños con hiperbilirrubinemia o deficiencia de G6pd.

BASES DE DATOS DE CONSULTA

Existen varias bases de datos disponibles de forma gratuita en internet donde se pueden

consultar de forma individual los riesgos de la utilización de los medicamentos en lactancia. Entre ellas está la web de lactancia materna¹⁷ (<http://www.e-lactancia.org/>) desarrollada por el Servicio de pediatría del Hospital de Denia junto con el Comité Español de Lactancia Materna y la "Drugs in Breast Milk"¹⁸ (<http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/grg.htm>)

INFECCIONES EN INSUFICIENCIA RENAL

INTRODUCCIÓN

El riñón participa en la eliminación de la mayoría de los fármacos¹⁹.

En presencia de insuficiencia renal (IR) se altera la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos medicamentos, por lo que deberemos ajustar la posología para lograr el efecto terapéutico deseado y evitar su nefrotoxicidad¹⁹. Una reducción de la función renal puede causar problemas con el tratamiento farmacológico por los siguientes motivos²⁰:

- la incapacidad para excretar un fármaco o sus metabolitos puede producir toxicidad.
- la sensibilidad a algunos fármacos está incrementada, incluso aunque la eliminación renal no esté alterada.
- la eficacia de algunos fármacos puede disminuir.

En la mayoría de los casos estos problemas se pueden resolver mediante un ajuste de dosis o eligiendo un producto alternativo. La especial susceptibilidad de los pacientes nefrópatas a los efectos adversos potenciales de los fármacos obliga a hacer una selección cuidadosa de los fármacos utilizados²¹.

La IR habitualmente se divide en tres grados²⁰ (clasificación propuesta por la OMS):

LEVE: cuando la filtración glomerular (FG) es de 20-50 ml/min o bien creatinina sérica (Cs) aproximada 1,7-3,4 mg/dl.

MODERADA: cuando la FG es de 10-20 ml/min o bien Cs aproximada 3,4-7,9 mg/dl.

GRAVE: cuando la FG es menor de 10 ml/min o bien Cs mayor de 7,9 mg/dl.

PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN LA IR

Normas básicas:

- ◆ Utilizar un número reducido de antibióticos de los que se conozcan sus efectos.
- ◆ Evitar al máximo las combinaciones cuya nefrotoxicidad pueda potenciarse.
- ◆ La frecuencia de efectos adversos está incrementada en los pacientes con IR¹⁹.

◆ Elegir antimicrobianos cuya eliminación no dependa del funcionalismo renal²¹ (ver tabla 4).

◆ Monitorizar clínicamente al paciente.

◆ Es recomendable determinar la función renal antes y durante el período de tratamiento, ajustando la dosis de mantenimiento del antibiótico si se requiere²⁰.

◆ La función renal disminuye con la edad. Cuando se prescribe en personas de edad avanzada, debe asumirse por lo menos un grado leve de alteración renal²⁰.

◆ En pacientes urémicos puede haber una toxicidad farmacológica inesperada, lo que requiere un abordaje individualizado²⁰.

FÁRMACOS PRODUCTORES DE FRACASO RENAL AGUDO²²

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR TOXICIDAD TUBULAR:

Aminoglucósidos, anfotericina B y vancomicina.

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA:

Beta-lactámicos, sulfamidas, quinolonas, rifampicina y etambutol.

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR DEPOSITO Y OBSTRUCCIÓN INTRATUBULAR:

Aciclovir y sulfamotoxazol.

DOSIFICACIÓN EN IR

Hay que ajustar las dosis en caso de IR en tres situaciones²¹:

- 1) cuando la proporción del fármaco que se suele excretar en forma inalterada por la orina es mayor del 50 %
- 2) cuando está alterado el funcionalismo renal (con valores de la depuración de creatinina menores de 50 ml/min)
- 3) cuando el margen terapéutico del fármaco es estrecho, es decir, cuando la diferencia entre la dosis (o concentraciones) terapéutica y la tóxica es pequeña

Para una adecuada dosificación en IR hay que registrar el peso y la altura; ver la presencia de edemas, ascitis o deshidratación del paciente (porque se altera el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles)²².

Hay que hacer una estimación de la función renal: el aclaramiento de la creatinina es el más usado, pero tiene limitaciones (ancianos y mujeres son propensos a presentar IR oculta²⁷, inadecuada recogida de orina...)²². (Ver tabla 2). En pacientes ancianos, hepatopatías, nefropatías con función renal normal, deshidratación subclínica como son los tratados

con diuréticos; en estos casos aunque la creatinina sérica sea normal, resulta práctico utilizar métodos de dosificación asumiendo aclaramientos de creatinina del 50 %¹⁹.

TABLA 2. ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR¹⁹

Cockcroft y Gault:

$Cl_{Cr} (ml/min) = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / \text{Creatinina (mg/dl)} \times 72 \times (0.85 \text{ si mujer})$.

MDRD modificada (Modification of Diet in Renal Disease):

Filtrado glomerular estimado = $186 \times \text{creatinina} - 1,154 \times \text{edad} - 0,203 \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,210 \text{ si es raza negra})$.

CALCULO DE DOSIS²²:

DOSIS INICIAL: es igual que la de un paciente normal. Si hay factores hemodinámicos de depleción del volumen se reducirá al 75 %²².

DOSIS DE MANTENIMIENTO: hay dos métodos.

- 1) Reducción de la dosis: se basa en reducir la cantidad del fármaco en relación al grado de función renal, manteniendo el normal intervalo entre dosis. Es útil para fármacos con un estrecho margen terapéutico y una corta vida media²².
- 2) Aumento del intervalo de administración: se basa en ampliar el tiempo entre dosis sin modificar estas. Es útil en el caso de medicamentos con un amplio margen terapéutico y una larga vida media²².

En la tabla 4 se indica el ajuste de dosis de antibióticos en IR según el valor del aclaramiento de la creatinina^{22,23}.

BASES DE DATOS DE CONSULTA:

Direcciones web con información sobre dosificación de fármacos en IR:

<http://www.fisterra.com/medicamentos>²⁴

<http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/>²⁵

REGLAS GENERALES ANTE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIOTICOS¹⁹

- Determinar si es necesario modificar la dosis del antibiótico: si su metabolización es extrarrenal (ver tabla 4) o la disminución del filtrado glomerular no es > 50 ml/min, no será necesario. Una excepción son los aminoglucósidos, muy tóxicos y con metabolización renal pura.
- Descartar los antimicrobianos que no pueden acceder al sitio de acción, como los antisépticos urinarios, que actúan alcanzando concen-

traciones efectivas en orina, lo que no es posible en IR.

- Vigilar las interacciones de medicamentos, como la producida entre la eritromicina y ciclosporina.
- Vigilar la toxicidad o sobrecarga por algún componente del medicamento o excipiente, como por ejemplo el sodio de la penicilina o ticarcilina.

INFECCIONES EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA

INTRODUCCIÓN

La metabolización o biotransformación de la mayoría de los fármacos se realiza en el hígado, por lo que cualquier modificación en su función puede repercutir sobre los efectos beneficiosos o tóxicos de los fármacos; por ello debe plantearse la posibilidad de que la respuesta a un fármaco se vea alterada en pacientes con alteraciones hepáticas, sobre todo en el caso de insuficiencia hepática²⁶ (IH). El tiempo de semivida biológica de un antibiótico puede prolongarse en insuficiencia hepática⁵.

También se ha observado que la administración de algunos beta-lactámicos en dosis estándar, a pacientes con insuficiencia hepática, se ha asociado con un aumento del riesgo de leucopenia. El mecanismo más probable consiste en la alteración del metabolismo hepático de los beta-lactámicos, con una depresión de la médula ósea que afecta a los precursores de la serie blanca, debido a un exceso de concentración de antibiótico⁵.

En ciertos casos la enfermedad hepática ocasiona secundariamente una alteración de la "sensibilidad" de ciertos órganos –cerebro y riñón particularmente- con lo cual los fármacos administrados provocan un efecto superior al deseado, por ejemplo, con ciertos antibióticos aminoglucósidos y nefrotoxicidad²⁷.

También hay que considerar la posibilidad de una hepatotoxicidad intrínseca del fármaco en un paciente con una enfermedad hepática previa²⁷.

FACTORES DE RIESGO²⁶

DOSIS: para numerosos fármacos hay un umbral de dosis (por ejemplo las tetraciclinas

en dosis mayores de 1,5 g /iv /día puede producir daño hepático)

EDAD: son más susceptibles los mayores de 40 años.

SEXO: mayor incidencia de reacciones idiosincráticas en mujeres.

DURACIÓN DEL USO, NUTRICION, CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS, TOMA DE OTRAS SUSTANCIAS y DAÑO HEPÁTICO PREEXISTENTE.

DAÑO HEPÁTICO PRODUCIDO POR FÁRMACOS²⁶

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR REACCION COLESTASICA:

Estolato de eritrimicina, sulfamidas, penicilinas, nitrofurantoina, pirazinamida, anfotericina B.

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR REACCION NECROINFLAMATORIA:

Sulfamidas, tetraciclina, pirazinamida, isoniazida y rifampicina.

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR PORFIRIA:

Sulfamidas, cloranfenicol, griseofulvina y cloroquina.

FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR GRANULOMATOSIS:

Estolato de eritromicina.

PRESCRIPCIÓN EN LOS ENFERMOS HEPÁTICOS^{26,27}

En la insuficiencia hepática, al contrario de lo que ocurre en la insuficiencia renal, no existen parámetros de laboratorio o clínicos para ajustar las dosis en estos pacientes. La aparición de síntomas claros de hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, colestasis, tiempo de protrombina alargado, etc, solamente avisan que se extremen las precauciones²⁶.

Se debe tener en cuenta lo siguiente:

- ◆ El enfermo con hepatopatía puede responder de manera anómala ante cualquier medicamento²⁷.

- ◆ Ante la necesidad de instaurar un tratamiento se deben evaluar los riesgos y el beneficio. Si el riesgo supera el beneficio, no comenzar el tratamiento²⁶.

- ◆ Cuando se plantee usar un fármaco no utilizado habitualmente, se deberá comprobar los datos correspondientes a su potencial toxicidad²⁷.

- ◆ Seleccionar en lo posible fármacos que se eliminen inalterados por el riñón. Los que se modifican poco en IH y evitar los que se alteran

con facilidad ante la disminución de la función hepática^{26,27} (tabla 5).

- ◆ Evitar fármacos con elevado "efecto de primer paso" (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática; generalmente corresponde a fármacos donde la posología vía oral es muy superior a la utilizada por vía parenteral)²⁷.

- ◆ Comenzar tratamientos con dosis pequeñas.
- ◆ Ajustar adecuadamente las dosis en los casos de fármacos con elevada extracción hepática, metabolización en el hígado y elevada proporción de unión a albúmina²⁷.
- ◆ Algunos fármacos deben administrarse a dosis bajas durante toda la enfermedad²⁶.

ANTIMICROBIANOS

ANTIBIÓTICOS CON EXCRECIÓN HEPÁTICA MAYORITARIA⁵: cefoperazona, claritromicina, cloranfenicol, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, metronidazol, rifampicina y sulfametoxazol.

La semivida de la rifampicina y de la isoniazida está prolongada en los pacientes con cirrosis. Asimismo, la concentración biliar de los antibióticos que se eliminan por esta vía puede disminuir en los pacientes con enfermedad hepática o con obstrucción biliar, como es el caso de la ampicilina²⁸.

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN

ANTIBIÓTICOS²⁷

AMOXICILINA por su eliminación principalmente renal, es un fármaco seguro. Pero tiene estrecho espectro inicial y resistencias. Si se necesita la administración de otros antibióticos durante periodos cortos de tiempo, pueden utilizarse ofloxacino, ciprofloxacino, sulfametoxazol y trimetoprim, aunque la capacidad de eliminación renal de estos agentes es menor y pueden presentarse efectos tóxicos.

AMOXICILINA-CLAVULANICO en ficha técnica indica que tiene un riesgo de producir hepatotoxicidad aguda como reacción idiosincrática, con una incidencia de 1 caso por cada 10.000 tratamientos (en mayores de 60 años y tratamientos prolongados).

CEFALOSPORINAS

Pueden aumentar temporalmente las transaminasas, pero es raro que produzcan daño hepático.

TUBERCULOSTATICOS²⁷

En el paciente con enfermedad hepática la administración de estreptomina y etambutol,

por su eliminación principalmente renal puede realizarse sin cambios de posología. Habrá que valorar la probable hepatotoxicidad de isoniacida, rifampicina y piracinamida. Vigilar estrechamente las transaminasas y bilirrubina.

AJUSTE DE DOSIS EN IH

Mientras que Cloranfenicol y Clindamicina se excretan o detoxifican en el hígado y precisan de ajuste de dosis en IH, otros antimicrobianos como ketonazol, fluconazol, itraconazol, nitrofurantoina, piracinamida, isoniacida y rifampicina deben utilizarse con precaución⁵.

En la tabla 5 se recogen los antimicrobianos que deben evitarse o utilizarse con precaución en caso de enfermedad hepática^{28,29}. La tabla contiene sólo los fármacos que requieren ajuste de dosis. No obstante, la ausencia en la tabla no implica automáticamente seguridad, pues para muchos fármacos faltan datos sobre su seguridad²⁹.

CONCLUSIONES

- En el embarazo el condicionante más importante es la toxicidad que pueda producir el antibiótico sobre el feto. Pero siempre habrá que valorar el beneficio/riesgo.
- Durante la lactancia siempre habrá que sopesar la utilidad de la prescripción para la madre y el riesgo para el niño. Se deben utilizar los antibióticos de vida media corta y administrarlos inmediatamente después de dar el pecho.
- Antes de prescribir un antibiótico valorar la posibilidad de presencia de IR. Las poblaciones de más riesgo son los ancianos, diabéticos e hipertensos. Para algunos antibióticos habrá que ajustar la dosificación según el aclaramiento de creatinina.
- El enfermo en IH puede responder de manera anómala ante cualquier antibiótico. Evitar antibióticos con elevado efecto de primer paso y con alta extracción hepática. Seleccionar los que se eliminen inalterados por el riñón.

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

GERENCIAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LOS SECTORES:
SANTANDER-LAREDO / TORRELAVEGA-REINOSA

Avda. Cardenal Herrera Oria s/n
Edificio anexo a la Residencia Cantabria 39011 SANTANDER
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04

Avenida del Besaya s/n 39300 TORRELAVEGA
Teléfono: 942 83 50 50 Fax: 942 89 81 84

Vindinet (Farmacia/Boletines)

ISSN: 1576-8295 Dep Legal: SA 165-2000
<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 (9):536-542
2. Curso de Farmacología Clínica Aplicada. El médico interactivo. Utilización de fármacos en pediatría: lactancia y embarazo. 18. Disponible en <http://www.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema17-18/lactancia3.htm>
3. Anónimo. Medicamentos y embarazo: motivos de consulta frecuentes. *INFAC* 2005; 13 (1)
4. Anónimo. Curso de formación continuada en farmacoterapia. *SEFH* 2006 (1): 225-264. Disponible en <http://www.formafarmasefh.com>
5. Farmacia Hospitalaria. Tomo 1. Capítulo 1.3.1.5. Animicrobianos. :173-175. *SEFH*. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftom1/cap1315.pdf>
6. Cuellar S, Núñez M, Raposo C. Administración de medicamentos en situaciones especiales: embarazo, lactancia, niños y ancianos. Colegio de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.aguainfant.com/enlaces/farmacologia/farmacologia-lactancia.htm>
7. Viana C, Molina F, Diez M, Castro P. Infecciones de vías urinarias en el adulto. *Guías clínicas Fisterra* 2009; 9 (27). Disponible en <http://www.fisterra.com/guias>
8. Palep V, Martínez-Mir I. Tratamiento empírico de las infecciones. *Fisterra Guías Clínicas* 2010; 10 (1). Disponible en <http://www.fisterra.com/fisterra/>
9. Recomendaciones de uso de antimicrobiano en Atención Primaria (3ª edición). Servicio Aragonés de Salud. Junio 2005 (acceso: mayo 2007). Disponible en : www.areas.org/Farmacologia/Guías/guía_antibio.pdf
10. SEGO. Infección urinaria y embarazo. *Inf Ter del SNS*. 2005;29:33-9
11. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Infección urinaria. *Protocolos Clínicos SEIMC*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (acceso: mayo 2007). Disponible en: www.seimc.org/protocolosclinicos
12. Dale Everett E. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of brucellosis in adults. Up to date. Disponible en <http://www.uptodateonline.com> (acceso 27/5/2009)
13. Aguado JM, Rufi G, García JA, Solera J, Moreno S. Tuberculosis. *Protocolos Clínicos SEIMC*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. En <http://www.Seimc.org/documentos/protocolos/clinicos> (acceso 5/6/2009)
14. Anónimo. Utilización de fármacos en la lactancia. *INFAC* 2000; 8 (10)
15. Madrilejos R, Viñasa A. Recomendaciones para el uso de medicamentos durante la lactancia. *Boletín de información terapéutica*. 2009;21(9):49-54
16. Monografía del Boletín Terapéutico Andaluz. Medicamentos y lactancia. 2001;19
17. Lactancia materna. Disponible en : <http://www.e-lactancia.org/>
18. Drugs in Breast Milk. Disponible en : <http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/grq.htm>
19. Peña JM; Vicente de Vera C. Insuficiencia renal y prescripción de fármacos. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1729/31/00310033_LR.pdf
20. Anónimo. Formulario Modelo de las OMS 2004. Apéndice 4: Alteración renal.
21. Uso de fármacos en la insuficiencia renal. Disponible en : http://www.icf.uab.es/a_primaria/Capituls-Index-Cas/apen2cas.pdf
22. Pla R, Navarro A, Gomis P, Wood MA. Curso de formación continuada en farmacoterapia de la SEFH, Aran. Módulo I (159-169).
23. Anónimo. Administración de medicamentos. Insuficiencia renal y hepática. XAP Santiago. Disponible en: <http://www.sergas.es/Docs/Farmacologia/GF-Anx6.pdf>
24. Dosificación en IR: <http://www.fisterra.com/medicamentos>
25. Dosificación en IR: <http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook>
26. Valsecia M, Mayor L. Utilización de fármacos en enfermedades hepáticas. Capítulo 10(107-115). Disponible en : http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farm_a/volumen5/10_higado.pdf
27. Del Olmo J. Uso de fármacos en el paciente hepático. Tema 49. Página 493-497. Disponible en: http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-49.pdf
28. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4ª edición. Pag: 1090-1094
29. Anónimo. Apéndice 5. Alteración hepática .Disponible en: <http://archives.who.int/eml/wmf/2004/Spanish/pdf/APEN-5.pdf>

TABLA 3. RIESGO DE UTILIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN EMBARAZO^{1,2}

FÁRMACO	CATEGORÍA	COMENTARIOS
Antivirales	B	Están incluidos: Aciclovir, Didanosina, Famciclovir, Ritonavir y Valaciclovir. Zidovudina: categoría C.
Penicilinas	B	Poco riesgo, salvo de alergia materna o fetal. Evitar ticarcilina por teratogenicidad animal.
Cefalosporinas	B	Alcanzan concentraciones fetales significativas. Poco riesgo.
Macrólidos	B	Mayor hepatotoxicidad con estolato de eritromicina en madre. Sin riesgo especial del feto. Claritromicina: categoría C.
Lincosamidas	B	Difunden bien a través de la placenta.
Etambutol	B	Primera elección en tratamiento de tuberculosis.
Anfotericina B	B	Atraviesa bien la barrera placentaria. Riesgo de nefrotoxicidad fetal.
Nitrofurantoína	B	No utilizar en déficit de G-6-PD durante el tercer trimestre. Puede producir hemólisis en el neonato.
Metronidazol	B	Los datos actuales sugieren que el uso de metronidazol es seguro incluso administrado en el primer trimestre.
Vancomicina	B - C	Valorar beneficio/riesgo. Posibilidad teórica de toxicidad ótica o renal en el feto, aunque no se haya descrito.
Isoniacida-	C	Primera elección en tratamiento de tuberculosis.
Cloranfenicol	C	Difunde bien a través de la placenta. Evitar al final del embarazo.
Fluoroquinolonas	C	Desaconsejadas por artropatías en animales.
Otros antifúngicos	C	Contraindicada la griseofulvina, precaución con ketoconazol.
Rifampicina	C	Casos aislados de anencefalia, hidrocefalia, malformaciones en extremidades.
Aminoglucósidos	C - D	Se acumulan en feto, mayor riesgo de oto y nefrotoxicidad con estreptomina en tratamientos largos. Menor riesgo con amikacina y gentamicina.
Tetraciclinas	D	Retraso de crecimiento óseo, hernia inguinal, hipoplasia de extremidades. Evitar durante todo el embarazo. Mayor hepatotoxicidad en embarazadas.
Sulfamidas	B - D	Contraindicado en las últimas dos semanas de embarazo. Riesgo de kernicterus.
Otros antivirales	D - X	En la mayoría hay que valorar el beneficio/riesgo. Rivabirina y amantadina están contraindicadas.
Quinina-cloroquina	X	Aborto y retinopatía.

TABLA 4. AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL^{22,24}

FARMACO	ELIMINACIÓN ¹	AJUSTE	ACLARAMIENTO DE CREATININA		
			> 50 ML/MIN	50-10 ML/MIN	< 10 ML/MIN
ACICLOVIR	renal (H)	DOSIS INTERVALO	cada 8-12 h	12-24 h	50 % dosis en 24 h
AMOXICILINA	renal (H)	INTERVALO	cada 8 h	8-12 h	12-24 h
AMPICILINA	renal (H)	INTERVALO	cada 6 h	6-12 h	12-24 h
PENICILINA G	renal (H)	DOSIS	no varia	75 %	25-50 %
CEFAZOLINA	renal	INTERVALO	cada 6-8 h	12 h	24-48 h
CEFOTAXIMA	renal (H)	INTERVALO	cada 8 h	8-12 h	12-24 h
CEFTAZIDIMA	renal	INTERVALO	cada 8-12 h	24-48 h	48-72 h
ERITROMICINA	hepática (R)	DOSIS	no varia	no varia	50-75 %
AMIKACINA	renal	DOSIS INTERVALO	70-100 % cada 6-12 h	30-70 % 12-18 h	20-30 % 24-48 h
GENTAMICINA Y TOBRAMICINA	renal	DOSIS INTERVALO	70-100 % cada 8-12 h	30-70 % 12-18 h	20-30 % 24-48 h
CIPROFLOXACINO	renal (H)	DOSIS	100 %	50-75 %	50 %
NORFLOXACINO	renal	INTERVALO	no varia	12-24 h	24 h
METRONIDAZOL	hepático (R)	DOSIS INTERVALO	100 % cada 6 H	100 % 6 h	50 % 12 h
FLUCONAZOL	renal	DOSIS	100 %	50 %	25 %
ETAMBUTOL	renal (H)	INTERVALO	24 h	24-36 h	48 h
TRIMETOPRIM + COTRIMOXAZOL	renal (H)	INTERVALO	cada 24 h	48 h	No se recomienda
NITROFURANTOINA	renal	DOSIS	no varia	evitar	evitar
NO PRECISAN AJUSTE:	CLOXACILINA, KETOCONAZOL, MICONAZOL, RIFAMPICINA, ISONIAZIDA CLINDAMICINA Y CLORANFENICOL				

¹ Vía predominante de eliminación. La letra entre paréntesis indica vía de eliminación secundaria (R:renal; H:hepática)

TABLA 5. FÁRMACOS QUE DEBEN EVITARSE O UTILIZARSE CON PRECAUCION EN CASO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA^{28,29}

FÁRMACO	COMENTARIO
AMOXICILINA-CLAVULANICO	Vigilar la función hepática. Se ha descrito ictericia colestásica durante el tratamiento o poco después del mismo; más frecuente en hombres mayores de 65 años. La duración del tratamiento habitualmente no debe superar los 14 días.
AZITROMICINA	Evitar; se ha descrito ictericia.
CEFOPERAZONA	Se debe modificar la dosis en disfunción hepática grave.
CEFTRIAJONA	Reducir la dosis y vigile la concentración plasmática si hay enfermedad hepática y renal grave.
CIPROFLOXACINO	Se ha descrito disfunción hepática.
CLINDAMICINA	Reducir la dosis.
CLORANFENICOL	Evitar si es posible por aumento del riesgo de depresión de médula ósea; reducir la dosis y vigilar la concentración plasmática de cloranfenicol.
CLOXACILINA	Puede producir ictericia colestásica hasta varias semanas después de suspender el tratamiento; la administración durante más de 2 semanas y la edad son factores de riesgo.
DOXICICLINA	Evitar (o administrar con precaución).
ERITROMICINA	Puede causar hepatotoxicidad idiosincrática.
FLUCONAZOL	Toxicidad con fármacos relacionados.
GRISEOFULVINA	Evitar en enfermedad hepática grave.
ISONIACIDA	Usar con precaución; vigilar regularmente la función hepática, sobre todo durante los primeros 2 meses.
ITRACONAZOL	Se debe modificar la dosis en disfunción hepática grave.
KETACONAZOL	Se debe modificar la dosis en disfunción hepática grave.
METRONIDAZOL	En enfermedad hepática grave, reducir a un tercio la dosis diaria total y administrar una vez al día.
NALIDIXICO, ACIDO	Se ha descrito insuficiencia hepática; parcialmente conjugado en el hígado.
NITROFURANTOINA	Se ha descrito ictericia colestásica y hepatitis crónica activa.
OFLOXACINO	Se ha descrito insuficiencia hepática: reducir la dosis en enfermedad hepática grave.
PIRACINAMIDA	Evitar – hepatotoxicidad idiosincrática más frecuente.
RIFAMPICINA	Eliminación alterada; puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad; evitar o no superar 8 mg/kg al día.
SULFADIACINA	Evitar si es grave.
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIM	Se recomienda evitar en enfermedad hepática grave.