



**FACULTADE DE ENFERMERÍA E PODOLOXÍA**

**Grao de Enfermería**

**Curso académico 2012/2013**

**TRABALLO FIN DE GRAO**

**Estudio de las principales reacciones  
adversas de dos grupos farmacológicos  
utilizados en la terapéutica antiinfecciosa: los  
beta-lactámicos y los aminoglucósidos.**

**Marta María Sánchez Novo**

**Data de presentación do traballo: 16/05/2013**

Trabajo de fin de grado tutorizado por:

Dra. Lucía Núñez Fernández

## ÍNDICE

<b>1. Resumen .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Introducción .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Antibióticos betalactámicos .....</b>	<b>8</b>
2.1.1. <i>Penicilinas</i> .....	8
2.1.1.1. <u>Principios activos</u> .....	9
2.1.1.2. <u>Espectro de acción</u> .....	9
2.1.2. <i>Cefalosporinas</i> .....	10
2.1.2.1. <u>Principios activos</u> .....	10
2.1.2.2. <u>Espectro de acción</u> .....	10
2.1.2.3. <u>Utilidad clínica</u> .....	11
2.1.3. <i>Carbapenems</i> .....	12
2.1.3.1. <u>Principios activos</u> .....	12
2.1.3.2. <u>Espectro de acción</u> .....	13
2.1.3.3. <u>Utilidad clínica</u> .....	13
2.1.4. <i>Monobactámicos</i> .....	13
2.1.4.1. <u>Principios activos</u> .....	13
2.1.4.2. <u>Espectro de acción</u> .....	14
2.1.4.3. <u>Utilidad clínica</u> .....	14
2.1.5. <i>Mecanismo de acción</i> .....	14
2.1.6. <i>Mecanismos de resistencia</i> .....	15
2.1.6.1. <u>Inhibidores de las betalactamasas</u> .....	15
2.1.7. <i>Farmacocinética</i> .....	16
2.1.8. <i>Interacciones</i> .....	17
<b>2.2. Antibióticos aminoglucósidos .....</b>	<b>17</b>
2.2.1. <i>Principios activos</i> .....	18
2.2.2. <i>Mecanismos de acción</i> .....	18
2.2.3. <i>Mecanismos de resistencia</i> .....	18
2.2.4. <i>Espectro antibacteriano</i> .....	19
2.2.5. <i>Farmacocinética</i> .....	19
2.2.6. <i>Principales usos clínicos</i> .....	20
2.2.7. <i>Interacciones</i> .....	21

<b>2.3. Reacciones adversas</b> .....	<b>21</b>
2.3.1. <i>Clasificación de las reacciones adversas</i> .....	21
<b>3. Formulación de la pregunta a estudio</b> .....	<b>23</b>
<b>4. Metodología</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1. Base de datos de búsqueda de estudios</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2. Búsqueda de estudios</b> .....	<b>24</b>
4.2.1. <i>Selección de estudios</i> .....	25
4.2.1.1. <u>Búsqueda de artículos sobre las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos en el tratamiento de la NAC</u> .....	25
4.2.1.2. <u>Búsqueda de artículos sobre las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones urinarias</u> .....	27
<b>5. Resultados</b> .....	<b>29</b>
<b>5.1. Reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos</b> .....	<b>30</b>
5.1.1. <i>Clasificación de las reacciones adversas por artículo estudiado</i> ...	30
5.1.2. <i>Clasificación de las reacciones adversas en función del sistema corporal afectado</i> .....	33
5.1.2.1. <u>Trastornos gastrointestinales</u> .....	33
5.1.2.2. <u>Trastornos hematológicos</u> .....	34
5.1.2.3. <u>Trastornos hepáticos</u> .....	34
5.1.2.4. <u>Trastornos renales</u> .....	35
5.1.2.5. <u>Trastornos neurológicos</u> .....	35
5.1.2.6. <u>Trastornos cardiovasculares</u> .....	34
5.1.2.7. <u>Reacciones cutáneas</u> .....	35
5.1.2.8. <u>Trastornos respiratorios</u> .....	35
5.1.2.9. <u>Procesos infecciosos secundarios</u> .....	35
<b>5.2. Reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos</b> .....	<b>36</b>
5.2.1. <i>Clasificación de las reacciones adversas por artículo estudiado</i> ...	36
5.2.2. <i>Clasificación de las reacciones adversas según el sistema corporal al que afecten</i> .....	37
5.2.2.1. <u>Nefrotoxicidad</u> .....	37
5.2.2.2. <u>Ototoxicidad</u> .....	38

5.2.2.3. <u>Reacciones cutáneas</u> .....	38
5.2.2.4. <u>Alteraciones hematológicas</u> .....	39
<b>6. Síntesis de resultados y discusión</b> .....	<b>39</b>
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>41</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>41</b>
<b>Anexo I. Abreviaturas</b> .....	<b>45</b>

## 1. Resumen

Introducción: un quimioterápico es una sustancia de composición química definida que, introducida en el organismo, puede destruir o inhibir la proliferación de un patógeno vivo productor de enfermedad. Hoy en día disponemos de un amplio arsenal terapéutico para tratar las enfermedades infecciosas. Dos de estos grupos farmacológicos son los betalactámicos y los aminoglucósidos. Estos dos grupos de fármacos son eficaces y seguros, pero presentan reacciones adversas que debemos conocer.

Formulación de la pregunta a estudio: estudia las principales reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos. Para ello, elegimos una patología determinada, la neumonía adquirida en la comunidad en el caso de los betalactámicos, y, en el caso de los antibióticos aminoglucósidos, las infecciones urinarias.

Metodología: para la búsqueda de estudios se ha utilizado la base de datos PubMed, que tras una búsqueda exhaustiva, se han seleccionado un total de 19 estudios, 11 para el estudio de las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos y 8 para el estudio de las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos.

Resultados: las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que han sido tratadas con antibióticos betalactámicos son diarrea, náuseas, la elevación de parámetros sanguíneos como AST, ALT y fosfatasa alcalina, cefalea y flebitis. En el caso de las reacciones adversas causadas por antibióticos aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones urinarias son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

Conclusiones: los antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos pueden producir importantes reacciones adversas tras su administración, y es esencial que el personal de enfermería las conozca.

## 2. Introducción

Un fármaco quimioterápico es una sustancia de composición química definida (se excluyen sueros, vacunas y gammaglobulinas) que,

introducida en el organismo (se excluyen antisépticos), puede destruir o inhibir la proliferación de un microorganismo patógeno vivo productor de enfermedad. La mayoría de los quimioterápicos se obtienen en la actualidad por síntesis química: sin embargo, algunos quimioterápicos proceden de hongos o bacterias que reciben el nombre de antibióticos. Sin embargo, muchas veces se ha utilizado el término antibiótico con el mismo sentido que quimioterápico. <sup>(1)</sup>.

Las enfermedades infecciosas han provocado millones de muertes a lo largo de la historia de la humanidad, pero con el descubrimiento de los antibióticos se produjo una gran revolución. Con los antibióticos se ha conseguido disminuir drásticamente la morbimortalidad de las enfermedades infecciosas.

El uso de compuestos orgánicos para la curación de las enfermedades infecciosas es conocido desde la antigüedad. Así, el hombre utilizó extractos de plantas y el hongo de algunos quesos para el tratamiento tópico de algunas infecciones, aunque desconocía la base científica del procedimiento.

Sin embargo, la historia de los antibióticos modernos comienza en 1928 cuando el científico británico Alexander Fleming descubrió por accidente la penicilina. Fleming se percató que un moho que contaminaba sus placas de cultivo habían eliminado la bacteria que cultivaba en ella, pero tuvieron que pasar 10 años para que fuera estudiada por el bioquímico británico Ernest Boris Chain y por el patólogo Howard Walter Foley, entre otros científicos. Años más tarde, en 1939, el bacteriólogo René Rubós consiguió aislar la tirotricina, el primer antibiótico usado en humanos, que era tópico debido a su toxicidad. En 1940, Florey y Chain utilizan por primera vez la penicilina e humanos.

En la actualidad se conocen numerosos antibióticos, y son muy frecuentemente utilizados en la práctica clínica diaria. Los criterios de clasificación son diversos, por lo que ha podido agruparse de la siguiente manera: según su estructura química; según su espectro de acción, en amplio espectro, espectro intermedio y espectro reducido; por su efecto

antimicrobiano en bacteriostáticos, fármacos que bloquean el desarrollo de la bacteria, o bactericidas, los que provocan la muerte de la bacteria; y, según su mecanismo de acción en inhibidores de la síntesis de la pared celular, en inhibidores de la permeabilidad de la membrana plasmática, en inhibidores de la síntesis proteica o en inhibidores de la función de ácidos grasos <sup>(2)</sup>.

### **2.1. Antibióticos betalactámicos**

Los antibióticos betalactámicos son los antibióticos más prescritos en los hospitales y en atención primaria. Su composición química se define por la presencia de un anillo betalactámico, que es común a todos los antibióticos de esta familia y de donde deriva el nombre genérico de todos los compuestos. Además del anillo betalactámico, la estructura química de los betalactámicos consta de una parte que protege al anillo y que es diferente en las penicilinas y cefalosporinas, y también presenta una cadena lateral que es diferente en cada compuesto, y que explica la diversidad del espectro bacteriano y de las características cinéticas de los betalactámicos <sup>(1)</sup>.

Basándose en su estructura química, clasificamos a los betalactámicos en cuatro grandes grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos <sup>(3)</sup>.

#### **2.1.1. Penicilinas**

La estructura química de las penicilinas está compuesta por un anillo tiazolidínico unido a un anillo betalactámico y a una cadena lateral de aminoácidos (alanina y  $\beta$ -dimetilcisteína) <sup>(3)</sup>.

Los efectos antibacterianos de la penicilina en seres humanos se comprobaron en 1942 cuando con una pequeña cantidad de penicilina extraída de cultivos crudos que se utilizó en un policia que presentaba septicemia con múltiples abscesos. En aquellos momentos se disponía de sulfamidas pero éstas no habían tenido efecto debido a la presencia de pus. Para ello se aplicaron inyecciones intravenosas de penicilina cada tres horas, y se recogía la orina para extraer de ella la penicilina excretada y poder reutilizarla. Tras cinco días de tratamiento la situación

del enfermo había mejorado mucho y casi se habían resuelto los abscesos, y además no se habían apreciado efectos adversos del fármaco. Cuando se agotó el suministro de penicilina el paciente empeoró y murió un mes después. Actualmente las penicilinas combinadas con otros antibióticos continúan siendo el tratamiento de elección en numerosas infecciones <sup>(4)</sup>.

#### 2.1.1.1. Principios activos

Los principales principios activos de las penicilinas se recogen en la Tabla 1:

Tipos de penicilinas	Principios activos	Tipos de penicilinas	Principios activos
<b>Penicilinas naturales</b>	Penicilina G sódica Penicilina G potásica Penicilina G procaína Penicilina G benzatina	<b>Aminopenicilinas</b>	Amoxicilina
<b>Penicilinas resistentes a ácidos</b>	Penicilina V	<b>Penicilinas de amplio espectro con actividad</b>	Piperacilina
<b>Penicilinas resistentes a betalactamasas</b>	Cloxacilina		

Tabla 1. Principios activos de las penicilinas comercializados en España <sup>(3)</sup>.

#### 2.1.1.2. Espectro de acción

El espectro de acción de los distintos principios activos depende del subgrupo al que pertenecen, tal y como se muestran en la Tabla 2:

<b>Penicilinas estándares o bencilpenicilinas</b>	Presentan amplio espectro de actividad: -Cocos aerobios grampositivos -Aerobios gramnegativos ( <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Pasteurella multocida</i> ) -Anaerobios (excepto <i>Bacteroides fragilis</i> ) - <i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G Penicilina G procaína Penicilina G benzatina Penicilina V
<b>Penicilinas resistentes a penicilinasas o penicilinas antiestafilocócicas</b>	Se utilizan para tratamiento de <i>Staphylococcus aureus</i> Actividad frente estreptococos (no considerado de elección) No actividad frente a enterococos	Meticilina Nafcilina Penicilinas isoxazólicas: -Oxacilina -Cloxacilina
<b>Penicilinas de espectro ampliado</b>	Bacterias grampositivas (enterococos no productores de betalactamasas y <i>Lysteria monocytogenes</i> ) Bacterias gramnegativas ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Salmonella typhi</i> )	Ampilicina Amoxicilina

Tabla 2. Espectro de acción de las penicilinas <sup>(1)</sup>

Penicilinas antipseudomonas	Amplian el espectro antibacteriano de las aminopenicilinas con <i>Pseudomonas</i> y <i>B. fragilis</i>	Carboxipenicilinas: -Carbenicilina -Ticarcilina Ureidopenicilinas: -Piperacilina -Azlocilina -Mezlocilina
-----------------------------	--	---

Tabla 2. Continuación I. Espectro de acción de las penicilinas <sup>(1)</sup>

### 2.1.2. Cefalosporinas

Las cefalosporinas fueron descubiertas por Brotzu en 1948. Durante un tiempo había observado que la autodepuración de las aguas residuales de la ciudad italiana de Cagliari era consecuencia de la acción de un hongo: *Cephalosporium acremonium*, y a su vez comprobó que el caldo de cultivo de este hongo impedía el crecimiento *in vitro* del *S. aureus* <sup>(4)</sup>.

Se ha clasificado a las cefalosporinas como de primera, segunda, tercer y cuarta generación según su orden de aparición. Así, las cefalosporinas de segunda generación son más activas frente a bacterias gramnegativas que las de primera generación, y menos que las de tercera y cuarta generación.

#### 2.1.2.1. Principios activos

Los principales principios activos pertenecientes al grupo de cefalosporinas se recogen en la Tabla 3

1ª generación	2ª generación	3ª generación	4ª generación
Cefalotina	Cefoxitina	Cefotaxima	
Cefazolina	Cefonocoda	Ceftriaxona	
Cefalexima	Cefuroxima	Ceftazidima	Cefepima
Cefadroxilo	Cefuroxima acetilo	Cefixima	
	Cefaclor	Ceftibuteno	
		Cefditoren	

Tabla 3. Principios activos de las cefalosporinas comercializadas en España <sup>(3)</sup>.

#### 2.1.2.2. Espectro de acción

El espectro de acción de las diferentes familias de cefalosporinas consiste en <sup>(5)</sup>:

- Las cefalosporinas de primera generación actúan frente a bacterias grampositivas y discreta actividad frente a bacterias gramnegativas. La mayoría de los cocos grampositivos son sensibles (excepto *Enterococci spp*, *S. Aureus* resistente a meticilina y *S. pneumoniae* resistente a

penicilina), y además presentan buena actividad frente a algunas enterobacterias como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

- Las cefalosporinas de segunda generación mejoran el espectro con su actividad frente a microorganismos gramnegativos, aunque pierden cierta actividad frente a los grampositivos.
- Las cefalosporinas de tercera generación aumentan el espectro y actividad porque son más resistentes a la hidrólisis por betalactamasas, son muy activas frente a cocos y bacilos sensibles a las demás generaciones, y además su espectro se amplía a *Morganella*, *Providencia*, *Serratia* y *Citrobacter*. La ceftacídima presenta actividad frente a *P. aeruginosa*, en cambio, son inactivos frente a *Staphylococcus* resistentes a meticilina y *Enterococcus*.
- Las cefalosporinas de cuarta generación mejoran la actividad de las cefalosporinas de tercera generación frente a *Staphylococcus* sensibles a meticilina, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* y *Pseudomonas* (excepto la ceftacídima).

#### 2.1.2.3. Utilidad clínica

La utilidad clínica de las cefalosporinas las vamos a clasificar según la vía de administración utilizada <sup>(1)</sup>:

- Cefalosporinas orales: son buenas alternativas a las penicilinas en el tratamiento de infecciones estafilocócicas o estreptocócicas. Se usan como continuación de un tratamiento por vía parenteral de artritis u osteomielitis por *S. aureus*. La cefuroxima acetilo es útil en el tratamiento de procesos respiratorios o de oído medio causados por *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasas. Las cefalosporinas orales de tercera generación pueden usarse como alternativa a otros tratamientos, en infecciones urinarias no complicadas y en infecciones respiratorias y neumonía adquirida en la comunidad que presenten baja sensibilidad a las penicilinas. También pueden usarse como tratamiento secuencial de pacientes que han recibido inicialmente tratamiento por vía intravenosa.
- Cefalosporinas parenterales:

- Primera generación: la cefazolina resulta útil en la profilaxis antibiótica de la cirugía cardiovascular, ortopédica y biliar.
- Segunda generación: la cefuroxima y la cefonicida son eficaces en la neumonía adquirida en la comunidad en las que se sospecha de infección de *H. influenzae* resistente a penicilinas; infecciones del tracto urinario, piel y tejidos blandos. La cefoxitina se usa en profilaxis quirúrgica de infecciones intraabdominales. Se usan combinadas con otros antibióticos, sobretodo aminoglucósidos, en infecciones pélvicas o intraabdominales, neumonías por aspiración y úlcera plantar en pacientes diabéticos.
- Tercera generación: son antibióticos de elección en meningitis nosocomiales adquiridas en la comunidad, infecciones nosocomiales que se sospechen de existencia de gérmenes gramnegativos multirresistentes. Además la ceftriaxona es el tratamiento de elección en la gonorrea, y la ceftazidima es de elección en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* y en pacientes inmunodeprimidos (combinada con un aminoglucósido).
- Cuarta generación: sus indicaciones se restringen al ámbito hospitalario, como fiebre en el paciente neutropénico, infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, infecciones graves por pseudomonas.

### 2.1.3. Carbapenems

La estructura básica de los carbapenems consiste en un anillo betalactámico fusionado a un pirrolidínico compartiendo un nitrógeno <sup>(6)</sup>.

#### 2.1.3.1. Principios activos

Podemos clasificar los principios activos derivados de la tienamicina y que tienen el grupo de los carbapenems en cuatro grupos <sup>(1)</sup>:

- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenm
- Doripenem

#### 2.1.3.2. Espectro de acción

Los fármacos de este grupo presentan un espectro de acción muy amplio, en el que se incluyen bacterias gramnegativas y grampositivas aerobias y anaerobias. Su espectro es el más amplio de los antibióticos actuales, debido a su gran capacidad de penetración a través de las paredes bacterianas y su resistencia a betalactamasas <sup>(3)</sup>.

En caso de infección por *P. aeruginosa* es necesario asociar los aminoglucósidos. Se reservan para el tratamiento de infecciones graves en las que puede presumirse resistencia a otros antibacterianos, o en las causadas por varios microorganismos, o en las causadas por varios microorganismos que requerirían el empleo simultáneo de varios antibióticos. No son activos frente a *Clostridium difficile*, ni frente a estafilococos meticilin-resistentes.

#### 2.1.3.3. Utilidad clínica

Los carbapenems se emplean en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y mixtas graves o resistentes a otros antimicrobianos: bacteriemias, infecciones intraabdominales, ginecológicas, piel y tejidos blandos, neumonías graves con participación de anaerobios o *P. aeruginosa*. En asociación se emplean en episodios febriles en pacientes neutropénicos <sup>(5)</sup>.

#### 2.1.4. *Monobactámicos*

Los monobactámicos son antibióticos estructuralmente relacionados con los betalactámicos, pero con configuración monocíclica. Los antibióticos monobactámicos son derivados del ácido 3-aminimonobactámico. Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario <sup>(6)</sup>.

##### 2.1.4.1. Principios activos

El aztreoman es el único compuesto comercializado en España, aunque hay otros monobactámicos como el carumonam y el tigemonam <sup>(3)</sup>.

#### 2.1.4.2. Espectro de acción

El aztreonam presenta excelente espectro de actividad frente gramnegativos aerobios, comparable a los aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación.

El aztreonam presenta un aspecto de actividad que incluye las bacterias gramnegativas como *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* <sup>(1)</sup>.

#### 2.1.4.3. Utilidad clínica

Los monobactámicos se utilizan en infecciones urinarias, biliares y gonocócicas, neumonías, osteomielitis, sepsis, meningitis e infecciones de piel por gramnegativos aerobios <sup>(2)</sup>.

Además están indicados en infecciones por *Pseudomonas* en la fibrosis quística.

En asociación, los monobactámicos se emplean en infecciones abdominales, obstétrico-ginecológicas y óseas postraumáticas, así como en infecciones en inmunodeprimidos, grandes quemados y meningitis neonatal.

#### 2.1.5. *Mecanismos de acción*

Los antibióticos betalactámicos inhiben la síntesis de la pared bacteriana impidiendo la formación de los entrecruzamientos de las cadenas de peptidoglucano, que se cataliza por transpeptidasas y carboxipeptidasas. La conformación espacial de los betalactámicos es muy similar a la del sustrato de las transpeptidasas, de manera que los primeros acetilan el núcleo activo de serina de las isoenzimas, que se transforman en isoenzimas, inactivándolas de forma irreversible. Para ello, los betalactámicos deben alcanzar el lugar en el que se encuentran estas isoenzimas, es decir, las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). La inhibición de las transpeptidasas conduce a la inhibición de la síntesis de la pared y a la lisis de la bacteria, es decir, son bactericidas. Este fenómeno depende de la acción de enzimas autolíticas localizadas en la pared celular que se denominan autolisinas. Si una bacteria es deficitaria en estas hidrolasas, los antibióticos betalactámicos pueden inhibir su

crecimiento sin provocar su destrucción. Estas bacterias se denominan tolerantes a penicilina y se han aislado cepas de *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* <sup>(2)</sup>.

Los efectos de los betalactámicos parecen depender del mantenimiento de concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria durante el mayor tiempo posible.

#### 2.1.6. Mecanismos de resistencia

El mecanismo de resistencia a penicilinas es común al resto de los betalactámicos, y se puede clasificar en cuatro tipos <sup>(3)</sup>:

- Bloqueo del transporte: los betalactámicos deben alcanzar las PBP en la cara externa de la membrana citoplasmática de las porinas. La pérdida de las porinas funcionales alteran el acceso de los betalactámicos a las PBP. En ocasiones se producen mutaciones de las porinas, sobretodo de las bacterias gramnegativas, lo que impide el paso de los betalactámicos.
- Mecanismos de expulsión: a través de bombas de expulsión las bacterias expulsan al espacio periplásmico a los betalactámicos.
- Modificación de los sitios de acción: es un mecanismo habitual de resistencia a los betalactámicos, sobretodo en bacterias grampositivas, porque la producción de PBP tienen una afinidad más baja por estos antibióticos. Este tipo de resistencia puede anularse aumentando la dosis de betalactámicos.
- Producción de betalactamasas: es el mecanismo de resistencia más importante a los betalactámicos. Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de estos antibióticos transformándolos en compuestos inactivos.

##### 2.1.6.1. Inhibidores de las betalactamasas

El aumento de resistencias por la producción de betalactamasas obligó a que se crearan compuestos capaces de resistir la hidrólisis de estas enzimas y de sustancias que inhibieran su actividad. En la actualidad se usan tres inhibidores de las betalactamasas: ácido clavulánico, sulbactam y el tazobactam. El ácido clavulánico se asocia con la amoxicilina y ticarcilina <sup>(1)</sup>.

Estos fármacos no alteran la farmacocinética de las penicilinas con las que se asocian. Esta combinación es necesaria, sobretodo para el tratamiento de infecciones de enterobacterias productoras de betalactamasas, estafilococo productores de penicilasas y *B. fragilis* productor de betalactamasas.

#### 2.1.7. Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de los antibióticos betalactámicos son <sup>(2)</sup>:

- Absorción: hay grandes diferencias en la absorción de las distintas penicilinas, que tienen su origen en la escasa estabilidad en medio ácido que presentan algunos de los componentes de esta familia y, entre ellos, la penicilina G, la meticilina, la nafcilina o las penicilinas con actividad frente a *P. aeruginosa*. Las restantes se absorben mejor. Algunas cefalosporinas presentan una absorción adecuada después de su administración por vía oral como la cefalexina, cefadroxilo, cefaclor, cefprozilo, cefixima, entre otros.
- Distribución: los betalactámicos circulan unidos a proteínas plasmáticas. La distribución de las penicilinas en el líquido extracelular de la mayoría de los órganos es buena. La concentración alcanzada dentro de los abscesos y en la mayoría de los líquidos corporales son suficientes siempre que exista una respuesta inflamatoria local. Las cefalosporinas alcanzan concentraciones adecuadas en los distintos tejidos y fluidos del organismo. Los carbapenems presentan un volumen de distribución elevado y escasa eliminación biliar, y en ausencia de inflamación meníngea su penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es escasa. Todos los antibióticos de esta familia atraviesan la barrera placentaria y alcanzan concentraciones en la circulación fetal, pero debido a su escasa toxicidad, en general, no están contraindicados durante la gestación.
- Eliminación: el mecanismo fundamental de eliminación es la excreción renal sin ser metabolizados. Las penicilinas se eliminan rápidamente. La eliminación se realiza por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La mayoría de las cefalosporinas se eliminan por orina, aunque

son muy pocos los que sufren secreción tubular, por lo que es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

### 2.1.8. Interacciones

Las interacciones de los antibióticos betalactámicos se exponen en la Tabla 4:

BETALACTÁMICOS	INTERACCIÓN	CAUSA
Penicilinas	<i>Anovulatorios orales</i>	Disminuye el efecto de los anticonceptivos orales con ampicilina, oxacilina y benzilpenicilina, por interrupción de la circulación enterohepática de los estrógenos, reduciendo la hidrólisis bacteriana de los estrógenos conjugados en el intestino
	<i>Tetraciclinas</i>	Disminuye la eficacia de las penicilinas por antagonismo entre bactericidas y bacteriostáticos
	<i>Metotrexato</i>	Aumento de la concentración de metotrexato
Cefalosporinas	<i>Aminoglucósidos</i>	Riesgo de insuficiencia renal
	<i>Anticoagulantes orales</i>	Moxolactam, Cefoperazona, Cefanandol, Cefotetan y Cefmetazol pueden producir hipoprotrombinemia e incrementar el efecto anticoagulante
	<i>Diuréticos de asa</i>	Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad con furosemida y cefaloridina o cefalotina
	<i>Probenecid</i>	Incrementan la concentración de cefalosporinas por disminución de la eliminación renal
Carbapenems	<i>Ácido Valproico</i>	El meropenem reduce los niveles de valproico por debajo del rango terapéutico, lo que puede dar lugar a un control inadecuado de las convulsiones
	<i>Probenecid</i>	Aumenta los niveles de doripenem
Monobactámicos	No se conocen datos suficientes, aunque parece interactuar con anticoagulantes orales	

Tabla 4. Interacciones de los antibióticos betalactámicos <sup>(3)</sup>

## 2.2. Antibióticos aminoglucósidos

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de sustancias bactericidas de gran importancia en antibioterapia, principalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas*), que frecuentemente son resistentes a otros antibióticos. Sin embargo, el alto índice de resistencias y su toxicidad condicionan en gran medida su utilización <sup>(3)</sup>.

El nivel de resistencia y sus efectos tóxicos hicieron perder posición en terapéutica a estos antibióticos. En la actualidad la generalización de resistencias a la mayoría de los antibióticos disponibles han hecho posible el resurgimiento de los aminoglucósidos.

La mayoría de los aminoglucósidos son de origen natural (aislados de cultivos de *Streptomyces* o *Actinomices*), aunque también se han desarrollado derivados semisintéticos.

### 2.2.1. Principios activos

Aunque hay una gran variedad de principios activos de los aminoglucósidos, en España solo se comercializan cinco de ellos: estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y neomicina <sup>(2)</sup>.

### 2.2.2. Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos, en las bacterias gramnegativas, atraviesan la membrana externa mediante mecanismos no dependientes de energía y acceden al espacio periplásmico. Desde aquí alcanzan el interior de la bacteria, usando mecanismos de transporte dependientes de energía que no se dan en condiciones anaerobias. Este tipo de mecanismos de transporte activo también permiten el paso de los aminoglucósidos a través de la membrana plasmática hacia el citoplasma de algunos cocos grampositivos. Los aminoglucósidos alteran la síntesis proteica bacteriana en los ribosomas <sup>(2)</sup>.

Debido a que esta acción no explica por sí sola el efecto bactericida, se ha propuesto que otros mecanismos, como alteraciones en la composición de la membrana bacteriana, podrían participar en el efecto.

### 2.2.3. Mecanismos de resistencia

La aparición de resistencias bacteriana a los aminoglucósidos es frecuente y uno de los problemas que ha restringido su uso.

Los mecanismos de resistencia pueden producirse por <sup>(3)</sup>:

- Modificación enzimática de la estructura química del aminoglucósido.
- Disminución de la concentración alcanzada por el aminoglucósido.
- Mutación de la subunidad 30S.
- Metilación del sitio de unión del aminoglucósido.

La inactivación enzimática es el mecanismo principal de resistencia de estos antibióticos. Esto se debe a la síntesis de enzimas que modifican la estructura y disminuyen la actividad de los aminoglucósidos: acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferas. La síntesis de

estas enzimas es constitutiva, es decir, se producen en presencia o ausencia del antibiótico.

El aminoglucósido modificado enzimáticamente tiene mucha mayor dificultad para atravesar la membrana plasmática bacteriana, unirse a los ribosomas y alterar la síntesis proteica.

La amikacina es menos vulnerable a la inactivación enzimática porque es sensible a muy pocas enzimas.

#### 2.2.4. Espectro antibacteriano

Los aminoglucósidos son muy activos frente a bacilos gramnegativos aerobios (entre ellos enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*) y moderadamente activos frente a bacterias grampositivas. Sin embargo, no son activos frente a microorganismos anaerobios <sup>(1)</sup>.

La actividad frente a bacterias grampositivas es limitada, excepto de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*. Los estreptococos y enterococos son con frecuencia resistentes a los aminoglucósidos.

Además es interesante resaltar que:

- Estreptomicina y amikacina: son activas frente a *Mycobacterium tuberculosis*.
- Amikacina: es activa frente a micobacterias atípicas.
- Estreptomicina: es activa frente a *Brucella*, *Yersinia* y *Pasteurella*.

Los aminoglucósidos no experimentan efecto inóculo, por lo que su actividad no disminuye por una mayor densidad bacteriana, y además presentan un efecto postantibiótico de larga duración.

#### 2.2.5. Farmacocinética

La estructura molecular policatiónica de los aminoglucósidos les confiere escasa liposolubilidad, lo que condiciona notablemente su capacidad de paso a través de las membranas celulares y sus características farmacocinéticas <sup>(2)</sup>:

- Absorción y distribución: por vía oral la absorción es mínima, aunque se absorben fácilmente tras la administración intramuscular y muy frecuentemente se administra en forma directa en infusión intravenosa continua. Las concentraciones intracelulares en los distintos tejidos son

bajas, excepto en las células de los túbulos renales y en la perilinfa y en la endolinfa en el oído interno, donde se acumulan.

- Eliminación: los aminoglucósidos se eliminan sin biotransformar por filtración glomerular, alcanzando concentraciones urinarias muy superiores a las plasmáticas. Una pequeña cantidad del fármaco filtrado se absorbe por las células de la pared tubular donde se acumula y es liberado lentamente. Los aminoglucósidos son eliminados por hemodiálisis, y en menor medida, por diálisis peritoneal. La eliminación plasmática de los aminoglucósidos es un proceso trifásico, siendo la segunda fase la que se considera en los esquemas de dosificación. Este valor es mayor en los recién nacidos, sobretodos si son prematuros o de bajo peso, también se prolonga en pacientes ancianos y en patologías que disminuyen la función renal.

#### 2.2.6. Principales usos clínicos

La estreptomicina se utiliza en el tratamiento alternativo de la tuberculosis resistente, también es el tratamiento de elección de la turalemia y la peste. En el tratamiento de la brucelosis se usa la estreptomicina asociada a doxiciclina <sup>(1)</sup>.

La mayor utilidad de los aminoglucósidos del grupo II es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias y *P. aeruginosa*, especialmente frente a enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado.

Sin embargo no se preconiza su uso como monoterapia, sino asociados a otros antibióticos, generalmente betalactámicos o glucopéptidos. La única excepción sería el tratamiento de las infecciones urinarias.

Los aminoglucósidos se usan en combinación con betalactámicos o glucopéptidos en el tratamiento de las endocarditis producidas por estreptococo, estafilococo o enterococo.

La tobramicina administrada en forma de aerosol inhalado es eficaz en el tratamiento crónico de pacientes con fibrosis quística que sufren graves infecciones respiratorias por *P. aeruginosa*.

Se aconseja restringir el uso de la amikacina a situaciones graves o infecciones producidas por microorganismos resistentes al resto de aminoglucósidos o en pacientes inmunodeprimidos porque su espectro es mayor al resto de los aminoglucósidos.

La neomicina se utiliza ocasionalmente en el tratamiento de la encefalopatía hepática y habitualmente en la profilaxis de la cirugía de colon. La neomicina y otros aminoglucósidos se utilizan también por vía tópica en infecciones de oído o conjuntiva, se recomienda el uso de neomicina ya que no se emplea por vía sistémica por su elevada toxicidad, y evitar el uso tópico de los otros aminoglucósidos para no inducir resistencias.

#### *2.2.7. Interacciones*

Las interacciones de los aminoglucósidos que presentan mayor relevancia son las que se producen por la administración conjunta con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, o los que pueden favorecer la nefrotoxicidad. Se ha descrito un efecto protector del verapamilo en relación con la nefrotoxicidad por aminoglucósidos <sup>(3)</sup>.

Se puede mejorar su eficacia asociándolos con betalactámicos para obtener un efecto sinérgico, pero hay que tener en cuenta que algunas penicilinas interaccionan con aminoglucósidos formándose amidas inactivas. Por ello, no se deben mezclar ambos en el mismo sistema de perfusión.

Los aminoglucósidos administrados por vía oral pueden alterar la flora intestinal y reducir la producción de vitamina K, por ello puede verse incrementada la acción de los anticoagulantes orales.

#### **2.3. Reacciones adversas**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera reacción adversa de un fármaco cualquier respuesta nociva y no intencionada que se produzca en dosis que normalmente son utilizadas por el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de las funciones fisiológicas <sup>(2)</sup>.

Las reacciones adversas constituyen un importante problema sanitario importante.

Existen diversos mecanismos implicados en las reacciones adversas:

- Farmacocinéticos: relacionados con el curso temporal del fármaco en el organismo.
- Farmacodinámicos: relacionados con el incremento de la sensibilidad del fármaco en el órgano o tejido diana.

### 2.3.1. Clasificación de las reacciones adversas

Las formas en que los medicamentos producen reacciones adversas son muy variadas, pero la manera clásica es la siguiente:

- **Reacciones adversas tipo A (*augmented*):** son las reacciones producidas por un efecto exagerado, pero en general esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad se relaciona con la dosis administrada, es decir, son dosis dependientes, y por ello, su tratamiento es el ajuste posológico correcto. Este tipo de reacciones adversas son muy comunes en fármacos que presentan índices terapéuticos bajos. Por ejemplo la hipoglucemia secundaria a la administración fármacos antidiabéticos.
- **Reacciones tipo B (*bizarre*):** este tipo de reacciones no son previsibles, no están relacionadas con la dosis administrada y se deben a ciertas características que presenta el paciente. Aparecen en un bajo porcentaje de paciente, pero cuando lo hacen se asocian a una alta mortalidad. Generalmente se deben a causas inmunológicas o genéticas. Por ejemplo las reacciones anafilácticas a la penicilina.
- **Reacciones adversas tipo C (*chronic*):** este tipo de reacciones aparecen como consecuencia de una interacción crónica, intensa y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se trata de fenómenos de rebote como la insuficiencia corticosuprarrenal tras suspender el tratamiento con corticoides. También se incluyen en este tipo las reacciones adversas por la administración prolongada de un fármaco como por ejemplo la nefrotoxicidad por analgésicos.

- **Reacciones adversas tipo D (*delayed*):** son las reacciones diferidas en el tiempo, y entre ellas:
  - **Carcinogénesis:** en su desarrollo están involucrados mecanismos de toxicidad genética e inmunológica. Algunos fármacos y sus metabolitos pueden actuar causando mutaciones o activando oncogenes. Sin embargo, si los sistemas de reparación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) funcionan, los genes alterados pueden recuperar sus características normales. Tanto los fármacos citotóxicos como los inmunosupresores actúan sobre el sistema inmunitario disminuyendo su inmunocompetencia, que se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer. Por ejemplo, la administración continua de estrógenos se relaciona con la aparición de cáncer de endometrio.
  - **Teratogénesis:** el fármaco puede actuar directamente sobre el embrión o feto y afectar a la síntesis proteica o de ADN (como la talidomida), o de manera indirecta sobre la placenta (como la vitamina A), el útero (vasoconstrictores) o sobre la síntesis de hormonas maternas. El periodo más crítico es entre las 3-10 semanas cuando se está produciendo la organogénesis.

### **3. Formulación de la pregunta a estudio**

Los antibióticos son los principales fármacos prescritos por los facultativos día a día en la mayoría de los distintos niveles de atención sanitaria. Por ello, en este estudio decidimos centrarnos en los dos grupos farmacológicos más pautados: los antibióticos betalactámicos y los aminoglucósidos. Aunque los facultativos son los encargados de pautar la medicación que deben recibir los pacientes, el personal de enfermería es el encargado de administrarlo, por lo que, es de vital importancia conocer las reacciones adversas derivadas de la administración de los mismos. Es decir, el personal de enfermería es el que tiene acceso prioritario para poder detectar y, en su caso, poder actuar ante las reacciones adversas.

Como hemos visto en la introducción, los antibióticos betalactámicos y los aminoglucósidos tienen una amplia utilidad clínica en numerosas patologías, por lo que decidimos centrarnos en una indicación en cada caso para realizar el estudio. De esta manera elegimos estudiar las reacciones adversas en la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) para los antibióticos betalactámicos.

Los antibióticos aminoglucósidos se usan poco en monoterapia. Para estudiar las reacciones adversas se necesita de un solo aminoglucósido, por lo tanto tenemos que descartar patologías como la endocarditis que, frecuentemente, es tratada con antibióticos aminoglucósidos en combinación con antibióticos betalactámicos. Por ello, hemos revisado las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos en las infecciones urinarias en estudios publicados a partir del año 1970 cuando éstos se usaban más en monoterapia para tratar este tipo de infecciones.

Por lo tanto, las preguntas que intentaremos resolver en la realización de este estudio son:

- 1) ¿Cuáles son las principales reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos en el tratamiento de la NAC?
- 2) ¿Cuáles son las principales reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones urinarias?

## **4. Metodología**

### **4.1. Base de datos de búsqueda de estudios**

Para la localización de los documentos bibliográficos se ha utilizado la base de datos MEDLINE a través del portal PubMed.

Medline es la base de datos más importante de la *National Library of Medicine (NLM)* que abarca campos de la medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas<sup>(8)</sup>.

PubMed es un proyecto desarrollado por la *National Center For Biotechnology Information (NCBI)* en la NLM. PubMed permite acceder a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE, Genbak y Complete Genoma. Este buscador, PubMed, ha sido el único utilizado porque se trata de una base de datos que cuenta con suficientes subases para la realización de este estudio.

#### **4.2. Búsqueda de estudios**

Para la búsqueda de estudios acerca de las reacciones adversas de los antibióticos, nos hemos centrado en patologías específicas ya que los antibióticos betalactámicos y antibióticos aminoglucósidos, como hemos visto en la introducción, poseen una amplia utilidad clínica. Para la selección de patologías en las que nos vamos a centrar, se realizó una búsqueda general de artículos, y se seleccionaron las patologías según la los estudios publicados.

En el caso de los antibióticos betalactámicos, decidimos centrarnos en su utilidad para el tratamiento de la NAC, mientras que en el caso de los antibióticos aminoglucósidos fue las infecciones urinarias. Esto se debe a que en muy pocas patologías se administras antibióticos aminoglucósidos en monoterapia. Por lo tanto, elegimos las infecciones urinarias y artículos antiguos para poder estudiar los tipos de reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos.

##### **4.2.1. Selección de estudios**

A la hora de seleccionar los artículos solo se han revisado aquellos estudios que contuvieran información acerca de las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos usados en la patología seleccionada. Se descartaron aquellos que se centraran en resistencias antibióticas, farmacoeconomía, farmacogenómica, o los que no desarrollaran reacciones adversas que se habían dado durante el estudio.

Para poder enfocar la búsqueda bibliográfica adecuadamente, se han usado diversos criterios de búsqueda en función de los tipos de antibióticos en cada caso, utilizando siempre en cada búsqueda los filtros de “*Clinical trial*” y “*Humans*”.

Los artículos revisados se obtienen con los siguientes criterios de búsqueda:

#### 4.2.1.1. Búsqueda de artículos sobre las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos en el tratamiento de la NAC.

El primer término introducido para realizar el análisis de las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos fue “*Adverse reactions to beta-lactams in the treatment of pneumonia*” del cual se han obtenido 209 resultados, que después de utilizar los filtros de búsqueda citados anteriormente, obtuvimos un total de 83 resultados. De estos 83 resultados obtenido hemos seleccionado 12 de ellos para su análisis porque solo estamos interesados en los artículos que estudien las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos comercializados en España. Tras haber leído el *abstract* de cada uno hemos utilizado un total de 2 artículos para realizar este estudio <sup>(9, 10)</sup>.

El siguiente término para realizar este estudio de las reacciones adversas ha sido “*Betalactams antibiotics in pneumonia*” del que hemos obtenido 13 resultados, que tras introducir los filtros de búsqueda anteriormente nombrados quedaron un total de 4 resultados que hemos analizado, pero que después de haber leído el *abstract* de cada uno utilizamos 1 de ellos para incluirlo en este estudio <sup>(11)</sup>.

Otro de los criterios utilizados para la búsqueda de estudio fue “*Adverse reactions in the treatment of pneumonia*” del cual obtuvimos un total de 810 resultados, que tras haber aplicado los filtros de “*Clinical trials*” y “*Humans*” se obtuvieron 200 resultados. Se descartaron los artículos que no estudiaran antibióticos aminoglucósidos comercializados en España, y seleccionamos 25, de los cuales, tras leer su *abstract* hemos seleccionado 1 de ellos para realizar esta revisión <sup>(12)</sup>.

El siguiente término usado para la búsqueda en PubMed ha sido “*Treatment of pneumonia caused by S. Pneumoniae*”, del que hemos obtenido un total de 920 artículos. Se aplicaron los filtros de búsqueda y el resultado se redujo a 89 estudios. De estos 89 artículos resultantes de la búsqueda solo seleccionamos aquellos desarrollados con antibióticos comercializados en España, por ello, hemos seleccionado 22 artículos, y tras haber leído su *abstract* utilizamos para su estudio 4 de ellos <sup>(13, 14, 15, 16)</sup>.

El último criterio de búsqueda utilizado fue “*Use of cephalosporins in the treatment of community-acquired pneumonia*” del que se han obtenido 458 resultados, y tras haber aplicado los filtros de búsqueda se redujeron a 128 resultados. Como solo nos interesan los estudios en los que se hayan utilizado antibióticos betalactámicos comercializados en España, seleccionamos 15 artículos para su estudio. Al haber leído el *abstract* de cada artículo decidimos usar para esta revisión 3 de ellos <sup>(17, 18, 19)</sup>.

Por lo tanto, al final de la búsqueda seleccionamos 11 estudios publicados en revistas internacionales (Tabla 5).

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	ANO	REFERENCIA
Yamamoto <i>et al</i>	Nationwide, multicenter survey on the efficacy and safety of piperacilin for adult community-acquired pneumonia in Japan	Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese association for infectious diseases	2012	9
Rosón <i>et al</i>	Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant Streptococcus pneumonia: a randomized study of amoxicillin-clavulante and ceftriaxone	Microbial drug resistance	2001	10
Seki <i>et al</i>	A clinical comparative study of piperacilin and sulbactam/ampicilin in patients with community-acquired bacterial pneumonia	Internal Medicine	2009	11
Zervos <i>et al</i>	Cefepime versus ceftriaxone for empiric treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia	Antimicrobial agents and chemotherapy	1998	12
Pertel <i>et al</i>	Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomicin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia	Clinical infectious diseases	2008	13
File <i>et al</i>	FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxine in community-acquired pneumonia	Journal of antimicrobial chemotherapy	2011	14

Tabla 5. Artículos seleccionados para la realización del estudio de las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	REFERENCIA
Low <i>et al</i>	Focus 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia	Journal of antimicrobial chemotherapy	2011	15
File <i>et al</i>	Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicentre phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia	Clinical Infectious diseases	2010	16
Higuera <i>et al</i>	Comparison of oral cefuroxime axetil and oral amoxicillin/clavulante in the treatment of community-acquired pneumonia	Journal of antimicrobial chemotherapy	1996	17
Ortiz-Ruiz <i>et al</i>	Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies	Journal of antimicrobial chemotherapy	2004	18
Ortiz-Ruiz <i>et al</i>	A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults	Clinical infectious diseases	2002	19

Tabla 5. Continuación I. Artículos seleccionados para la realización del estudio de las reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos.

#### 4.2.1.2. Búsqueda de artículos sobre las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones urinarias

Para la búsqueda de artículos acerca de las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos hemos utilizado los mismos filtros de búsqueda que en el caso de los antibióticos betalactámicos, utilizando los siguientes criterios de búsqueda:

El primer criterio de búsqueda utilizado fue *“Prophylaxis of urinary tract infections”* del que se han obtenido 6117 resultados, al aplicar los filtros de búsqueda se obtienen 977 resultados y seleccionamos 36 para su estudio. Estos 36 estudios fueron seleccionados tras haber descartado al resto porque estudiaban las reacciones adversas de principios activos de los antibióticos aminoglucósidos que no se comercializan en España, pero tras leer su *abstract* se decidió utilizar para la revisión 4 artículos <sup>(21,22, 23,24)</sup>.

El siguiente término para buscar artículos ha sido *“Aminoglycosides an urinary tract infections”* del que se obtuvieron 1660 resultados, y tras aplicar los filtros de búsqueda nos quedaron 256 artículos. De estos artículos, escogimos los que se referían a principios activos

comercializados en España, seleccionando para su estudio 25. Al leer el *abstract* de cada uno, decidimos utilizar 2 de ellos para su estudio <sup>(25,26)</sup>.

Otro de los criterios de búsqueda usados fue “*Treatment of urinary tract infections with aminoglycosides*” del que hemos obtenido 1443 resultados, pero al aplicar los filtros de búsqueda se redujeron a 249. De éstos, escogimos para su lectura 18 artículos, descartando aquellos que estudiaban principios activos de los antibióticos aminoglucósidos no comercializados en España. Después de haber leído el *abstract* de cada artículo, utilizamos 2 para realizar este estudio <sup>(27,28)</sup>.

En la Tabla 6 se exponen los resultados obtenidos tras haber utilizado los criterios de búsqueda anteriormente comentados.

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	REFERENCIA
Prins <i>et al</i>	Validation and nephrotoxicity of a simplified once daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy	Antimicrobial agents and chemotherapy	1996	21
Hoepelman <i>et al</i>	Carumoran compared with gentamicin for treatment of complicated urinary tract infections	Antimicrobial agents and chemotherapy	1988	22
Maigaard <i>et al</i>	Comparison of netilmicin and amikacin in treatment of complicated urinary tract infections	Antimicrobial agents and chemotherapy	1978	23
Penn <i>et al</i>	Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections	Antimicrobial agents and chemotherapy	1983	24
Bock <i>et al</i>	Prospective comparative study of efficacy and toxicity of netilmicin and amikacin	Antimicrobial agents and chemotherapy	1980	25
Labovitz <i>et al</i>	Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection	Antimicrobial agents and chemotherapy	1974	26

Tabla 6. Artículos seleccionados para la realización del estudio de las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	REFERENCIA
Vidal <i>et al</i>	Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	2007	27
Fang <i>et al</i>	Use of ciprofloxacin versus use of aminoglycosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospective, randomized clinical and pharmacokinetic study	Antimicrobial agents and chemotherapy	1991	28

Tabla 6. Continuación I. Artículos seleccionados para la realización del estudio de las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos

## 5. Resultados

A continuación se recogen los principales datos sobre las reacciones adversas recogidas en los 19 artículos analizados.

### 5.1. Reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos

En los 11 artículos analizados acerca de la NAC se describen las reacciones adversas producidas en 2936 pacientes (Tabla 7). El principal grupo químico estudiado son las cefalosporinas, en especial la ceftriaxona, aunque también, en un artículo se estudia la cefepima y en otro la cefuroxima acetilo. En dos artículos se estudia la piperacilina, amoxicilina y ampicilina que pertenecen al grupo de las penicilinas.

AUTOR	PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO QUÍMICO	Nº PACIENTES	Nº REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS
Yamamoto <i>et al</i> <sup>(9)</sup>	Piperacilina	Penicilina	333	38
Rosón <i>et al</i> <sup>(10)</sup>	Amoxicilina y Ceftriaxona	Cefalosporina	166	34
Seki <i>et al</i> <sup>(11)</sup>	Ampicilina y Piperacilina	Penicilina	53	3
Zervos <i>et al</i> <sup>(12)</sup>	Cefepima y Ceftriaxona	Cefalosporina	115	69

Tabla 7. Resultados utilizados para la realización de ésta revisión

AUTOR	PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO QUÍMICO	Nº PACIENTES	Nº REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS
Pertel <i>et al</i> <sup>(13)</sup>	Ceftriaxona	Cefalosporina	460	174
File <i>et al</i> <sup>(14)</sup>	Ceftriaxona	Cefalosporina	308	64
Low <i>et al</i> <sup>(15)</sup>	Ceftriaxona	Cefalosporina	307	59
File <i>et al</i> <sup>(16)</sup>	Ceftriaxona	Cefalosporina	615	97
Higuera <i>et al</i> <sup>(17)</sup>	Cefuroxima acetilo	Cefalosporina	84	4
Ortiz-Ruiz <i>et al</i> <sup>(18)</sup>	Ceftriaxona	Cefalosporinas	379	101
Ortiz-Ruiz <i>et al</i> <sup>(19)</sup>	Ceftriaxona	Cefalosporinas	116	53

Tabla 7. Continuación I. Resultados utilizados para la realización de ésta revisión

### 5.1.1. Clasificación de las reacciones adversas por artículo estudiado

A continuación veremos las reacciones adversas en cada uno de los estudios revisados:

En el primer ensayo <sup>(9)</sup> revisado se estudian un total de 333 pacientes que han sido tratados con piperacilina, en el en cual se producen 38 reacciones adversas a este principio activo. Se produce 1 caso de colitis pseudomembranosa, otro caso de anemia, 1 paciente desarrolló granulocitopenia, 2 pacientes sufrieron cefalea y se desarrolló 1 caso de diarrea. También 1 paciente sufrió una hemorragia por úlcera gástrica, otro desencadenó hemorragia gastrointestinal y 1 paciente presentó náuseas. Otros 7 pacientes presentaron función hepática anormal, en 3 casos se desencadenaron trastornos del hígado, 2 pacientes presentaron erupción cutánea, se dio 1 caso de insuficiencia renal y en 2 pacientes se presentaron episodios febriles. Además, se describieron alteraciones analíticas tales como aumento de la Alalina Aminotransferasa (ALT) (n=2), elevación de la Aspartato Aminotranseferasa (AST) (n=2), aumento de amilasa en sangre (n=1), elevación de la Lactato Deshidrogenasa (LDH) (n=1), aumento de la gamma-glutamyl tranferasa (n=2), disminución del recuento de neutrófilos (n=1), descenso del recuento de glóbulos blancos (n=4) y elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (n=1).

Rosón *et al* <sup>(10)</sup> estudió 166 casos de NAC que han sido tratados con ceftriaxona en los que se han desarrollado un total de 27 reacciones

adversas, de las cuales 25 casos desarrollaron flebitis y 2 pacientes sufrieron molestias gastrointestinales.

En otro artículo estudiado <sup>(11)</sup> se han desarrollado 53 casos que fueron tratados con piperacilina, y se desarrollaron 3 reacciones adversas: 2 pacientes sufrieron procesos diarreicos y 1 caso presentó disfunción hepática.

Zervós *et al* <sup>(12)</sup> estudiaron un total de 115 pacientes, 59 tratados con cefepima y 56 tratados con ceftriaxona. En un total de 69 casos se desencadenaron reacciones adversas, 40 pacientes desarrollaron reacciones adversas a la cefepima y 29 casos desencadenaron reacciones adversas al tratamiento con ceftriaxona. Las reacciones adversas que se desarrollaron, aunque no se especifican según el principio activo, fueron abdomen ampliado, fiebre, flebitis en el lugar de inyección, dolor de abdomen, dispepsia, infección del tracto urinario, diarrea, monolisis por *Cándida* y monolisis oral.

En el siguiente artículo estudiado <sup>(13)</sup> se tratan 460 casos con ceftriaxona, en los que se desencadenaron 174 casos de reacciones adversas derivadas del tratamiento: 5 pacientes presentaron cefalea, 27 casos presentaron náuseas, en 24 pacientes se desencadenaron procesos diarreicos y en 15 casos sufrieron de estreñimiento. Además, 15 pacientes tuvieron vómitos, otros 15 casos sufrieron de insomnio, 10 pacientes sufrieron dolor abdominal y en 9 casos se produjeron edemas en miembros inferiores. Otros casos presentaron flebitis en el sitios de la inyección (n=6), mareos (n=10), dolor abdominal (n=10), otros presentaron dolor en el pecho (n=3), y otros desarrollaron herpes simple (n=2). También se describieron alteraciones analíticas como elevación de la ALT (n=11) e incremento de la AST (n=12).

File *et al* <sup>(14)</sup> estudiaron 308 casos tratados con ceftriaxona en los cuales se desarrollaron 63 reacciones adversas. En 7 pacientes se desarrollaron procesos diarreicos, 4 casos sufrieron cefalea, 6 pacientes sufrieron

insomnio y 8 casos tuvieron náuseas. Otras de las reacciones adversas desencadenadas, fueron estreñimiento (n=5), flebitis en la zona de inyección (n=5), hipertensión (n=8) e hipopotasemia (n=10). Además, los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria (n=2), otros sufrieron gastroenteritis (n=2), algunos casos presentaron bradicardia (n=3), y otros presentaron prolongación del intervalo QT (n=3).

En el siguiente ensayo <sup>(15)</sup> se estudiaron 307 casos tratados con ceftriaxona en los que se han dado 59 eventos adversos: diarrea (n=9), cefaleas (n=5), hipopotasemia (n=5) e insomnio (n=8). También se dieron casos de flebitis en el lugar de inyección (n=8), hipertensión (n=8), náuseas (n=6), casos de derrame pleural (n=7) y prolongación del intervalo QT (n=3).

File *et al* <sup>(16)</sup> han estudiado un total de 615 pacientes y en los que se han desarrollado 102 reacciones adversas: 16 pacientes desencadenaron procesos diarreicos, 9 casos sufrieron cefaleas, y 14 pacientes sufrieron de insomnio. Además 13 casos presentaron flebitis en la zona de inyección, 16 desarrollaron hipertensión, en 15 descendieron los niveles de potasio, 14 pacientes sufrieron náuseas y en 5 casos se presentó prolongación del intervalo QT.

En el siguiente artículo <sup>(17)</sup> donde se estudiaron 84 pacientes que han sido tratados con cefuroxima axetilo se desencadenaron 3 eventos adversos descritos: 2 pacientes sufrieron de diarrea y otro tuvo un evento gastrointestinal.

Ortiz-Ruiz *et al* <sup>(18)</sup> estudiaron 379 casos de NAC que fueron tratados con ceftriaxona que desencadenaron 101 eventos adversos: procesos diarreicos (n=17), náuseas (n=7) y candidiasis oral (n=8). Otros sufrieron de cefaleas (n=5), flebitis en zona de inyección (n=4) y vómitos (n=3). Además se describieron alteraciones analíticas como aumento de ALT (n=24), elevación de AST (n=22), incremento de la fosfatasa alcalina (n=7) y elevación del número de plaquetas (n=4).

En el último artículo estudiado <sup>(19)</sup> se analizaron 116 casos tratados con ceftriaxona, en el que se describen 53 casos de reacciones adversas. Se dieron 7 episodios de diarrea, 5 pacientes sufrieron náuseas y 4 desarrollaron cefaleas. Otras de las reacciones adversas fueron las alteraciones de los parámetros analíticos: en 15 pacientes se incrementaron los niveles de ALT, en 13 casos se elevaron los niveles de AST, en otros 6 pacientes aumentaron los valores de fosfatasa alcalina y en 3 casos se incrementó el recuento de plaquetas.

### *5.1.2. Clasificación de las reacciones adversas en función del sistema fisiológico afectado.*

A continuación clasificaremos las reacciones adversas en función de los sistemas fisiológicos a los que afecten. Una de las reacciones que no se puede incluir en ningún grupo es la aparición de procesos febriles <sup>(9,12)</sup>.

#### 5.1.2.1. Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas descritas en los diferentes estudios que frecuentemente afectan al tracto gastrointestinal se desarrollaron en todos los estudios analizados <sup>(9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19)</sup>.

Los trastornos gastrointestinales debido al uso de de los antibióticos betalactámicos son: la diarrea <sup>(9,11,12,13,14,15,16,17,18,19)</sup> se describen en casi todos los estudios analizados, seguido de las náuseas <sup>(9,13,14,15,16,18,19)</sup>, los vómitos <sup>(13,18)</sup>, el dolor abdominal <sup>(12,13)</sup> y el estreñimiento <sup>(13,14)</sup>. Otras de las alteraciones gastrointestinales que se desarrollaron en menor medida fueron: colitis pseudomembranosa <sup>(9)</sup>, hemorragia por úlcera gástrica <sup>(9)</sup>, hemorragia gastrointestinal <sup>(9)</sup>, dispepsia <sup>(12)</sup> y gastroenteritis <sup>(14)</sup>.

Una gran mayoría de medicamentos presentan entre sus reacciones adversas náuseas y vómitos, que se deben generalmente a un efecto directo sobre la zona reflexógena o en el centro del vómito. Aunque este tipo de síntomas pueden desaparecer tras la administración continua, pero puede ser necesario la administración de algún antiemético <sup>(20)</sup>.

La diarrea es una reacción adversa frecuente que se ha observado en numerosos fármacos. El mecanismo de producción suele ser multifactorial y en ocasiones se desconoce.

La colitis pseudomembranosa es una complicación rara pero potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con antibacterianos que se debe a la proliferación de *C. difficile*. Los síntomas suelen aparecer a los 5-10 días de comenzar el tratamiento, pero pueden darse antes o más tarde. Se produce porque se alcanzan altas concentraciones de antibiótico en la luz intestinal que alteran la flora intestinal.

#### 5.1.2.2. Trastornos hematológicos

En los estudios analizados se han dado como reacción adversa los trastornos hematológicos en 7 <sup>(9,13,14,15,16,18,19)</sup> de los 11 artículos utilizados. Las alteraciones analíticas más frecuentes fueron el aumento de ALT y AST <sup>(9, 13, 18, 19)</sup>, elevación de la fosfatasa alcalina <sup>(9, 18, 19)</sup>, hipopotasemia <sup>(14, 15, 16)</sup>, e incremento del recuento de plaquetas <sup>(18, 19)</sup>. También se describieron casos de anemia <sup>(9)</sup>, granulocitopenia <sup>(9)</sup>, incremento de la amilasa en sangre <sup>(9)</sup>, aumento de la LDH <sup>(9)</sup>, descenso del recuento de glóbulos blancos y del recuento de plaquetas <sup>(9)</sup>.

#### 5.1.2.3. Trastornos hepáticos

Las alteraciones hepáticas provocadas por la administración de piperacilina se dieron en 2 de los estudios <sup>(9 y 11)</sup> analizados: disfunción hepática <sup>(9, 11)</sup> y trastornos hepáticos <sup>(9)</sup>.

#### 5.1.2.4. Trastornos renales

Se han desencadenado trastornos renales en dos artículos estudiados <sup>(9 y 12)</sup> como insuficiencia renal <sup>(9)</sup> e infección del tracto urinario <sup>(12)</sup>.

#### 5.1.2.5. Trastornos neurológicos

Los trastornos de tipo neurológico se dieron en 9 artículos (9,12,13,14,15,16,18,19) estudiados, los cuales fueron, en la mayoría de los casos cefalea (9,13,14,15,16,18,19), insomnio (13,14,15,16) y mareos (13).

#### 5.1.2.6. Trastornos cardiovasculares

Las afectaciones de tipo cardiovascular se produjeron en cuatro de los estudios utilizados (13,14,15,16). Estas alteraciones fueron incremento del intervalo QT (14,15,16) por bloqueo de los canales cardíacos, hipertensión (14,15,16), dolor en el pecho (13) y bradicardia (14). Es importante recordar que la prolongación del intervalo QT puede provocar arritmias potencialmente mortales. Estas reacciones se dieron en todos los casos en los que se trataron con ceftriaxona.

#### 5.1.2.7. Reacciones cutáneas

Las afectaciones de tipo cutáneas dadas en los algunos de los artículos (9,10,13,14,15,16,18) utilizados fueron flebitis en la zona de inyección (10,13,14,15,16,18) erupción cutánea (9), y edema en miembros inferiores (13).

#### 5.1.2.8. Trastornos respiratorios

Los trastornos de tipo respiratorio se dan en dos (14,15) de los 11 estudios utilizados para la revisión, estos fueron insuficiencia respiratoria (14), asma (14) y derrame pleural (15).

#### 5.1.2.9. Procesos infecciosos secundarios

Tras la administración de antibióticos aminoglucósidos en tres (12,13,18) de los artículos utilizados se desencadenaron otros procesos infecciosos secundarios como son candidiasis oral (12,18) y herpes simple (13).

## 5.2. Reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos

Para estudiar las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos hemos revisado 8 artículos en los que se estudian los siguientes principios activos: gentamicina, tobramicina y amikacina (Tabla 8).

Agrupando todos los pacientes de los 8 artículos analizados se revisaron las reacciones adversas en 346 pacientes.

AUTOR	PRINCIPIO ACTIVO	Nº PACIENTES	Nº RA ADVERSAS DESCRITAS
Prins <i>et al</i> <sup>(21)</sup>	Gentamicina y Tobramicina	179	26
Hoepelman <i>et al</i> <sup>(22)</sup>	Gentamicina	22	3
Maigaard <i>et al</i> <sup>(23)</sup>	Amikacina	28	6
Penn <i>et al</i> <sup>(24)</sup>	Gentamicina	23	2
Bock <i>et al</i> <sup>(25)</sup>	Amikacina	35	14
Labovitz <i>et al</i> <sup>(26)</sup>	Gentamicina	21	7
Vidal <i>et al</i> <sup>(27)</sup>	Tobramicina y Gentamicina	33	4
Fang <i>et al</i> <sup>(28)</sup>	Tobramicina y Gentamicina	5	2

Tabla 8. Estudios analizados para la realización de la revisión

En los 8 artículos analizados sobre ensayos clínicos, en los cuales nos describen las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos, desarrollaremos en primer lugar las reacciones adversas en cada estudio revisado y por otro lado, agruparemos las reacciones adversas en función del sistema al que afecten:

### 5.2.1. Clasificación de las reacciones adversas por artículo estudiado

En el primer artículo analizado <sup>(21)</sup> en el que se estudian un total de 179 pacientes tratados con gentamicina y tobramicina en el 14% de los pacientes se le describieron al menos una reacción adversa, la nefrotoxicidad.

Hoepelman *et al* <sup>(22)</sup> evaluaron 22 pacientes que han sido tratados con gentamicina. De ellos 3 pacientes desarrollaron reacciones adversas: 2 pacientes nefrotoxicidad y 1 paciente presentó elevación de las enzimas AST y ALT.

Otro de los estudios analizados <sup>(23)</sup>, donde se han investigado 28 pacientes tratados con amikacina, se han descrito 6 reacciones adversas. En todos los casos se desarrolló un dolor localizado en el lugar de administración del antibiótico.

Penn *et al* <sup>(24)</sup> analizaron 23 pacientes con infección urinaria que han sido tratados con gentamicina, y donde, a dos de ellos se le han diagnosticado episodios de nefrotoxicidad durante el tratamiento.

El siguiente artículo estudiado <sup>(25)</sup>, revisa el caso de 35 pacientes tratados con amikacina, de los cuales se han dado 14 reacciones adversas. De ellos, 8 sufrieron episodios de nefrotoxicidad y en 6 se dieron episodios de ototoxicidad.

Labovitz *et al* <sup>(26)</sup> estudian 21 casos tratados con gentamicina, en los que se han producido 7 reacciones adversas, 6 de ellas por nefrotoxicidad y 1 por disminución de la agudeza auditiva durante el tratamiento.

El siguiente estudio <sup>(27)</sup> revisado en el que 33 pacientes han sido tratados con tobramicina y gentamicina, se han dado 4 casos de nefrotoxicidad.

El último artículo <sup>(28)</sup> analizado se han estudiado 5 pacientes con tobramicina y gentamicina, en el se desarrollaron 2 casos de reacciones adversas, 1 por eosinofilia y otro por rash macopapular eritematoso.

### *5.2.2. Clasificación de las reacciones adversas según el sistema al que afectan*

A continuación, se desarrollan las reacciones adversas en función del sistema al que afectan, aunque la característica principal de los antibióticos aminoglucósidos es la nefrotoxicidad y la ototoxicidad que provocan.

#### 5.2.2.1. Nefrotoxicidad

En seis de los ocho estudios revisados <sup>(21,22,24,25,26,27)</sup> se han descrito como reacción adversa la nefrotoxicidad.

Es conocido que los antibióticos aminoglucósidos provocan una insuficiencia renal transitoria en el 10-30% de pacientes, y son la causa de la mitad de los casos de insuficiencia renal aguda (IRA) inducida por fármacos en los hospitales. Entre los síntomas se incluye la elevación moderada de la creatinina sérica, con un volumen normal de orina. La creatinina sérica habitualmente aumenta a los 3-5 días de tratamiento, pero en ocasiones las IRA no aparece hasta después de haber interrumpido el tratamiento. El daño que provoca el aminoglucósido se localiza principalmente en el túbulo proximal renal. No está claro el mecanismo de nefrotoxicidad, pero en el interviene la acumulación del fármaco y de fosfolípidos en los lisosomas<sup>(20)</sup>.

#### 5.2.2.2. Ototoxicidad

En 2 de los 8 artículos revisados<sup>(24,26)</sup> se han producido un total de 7 reacciones adversas de ototoxicidad.

La ototoxicidad es clínicamente detectable en 0,05-5% de los pacientes tratados con aminoglucósidos, porque estos alcanzan concentraciones muy elevadas en la perilinfa durante 10-12 horas. Su toxicidad se manifiesta con pérdida de la función auditiva, que en ocasiones se manifiesta con la sensación de ocupación del conducto auditivo. Generalmente afecta bilateralmente, y su gravedad es dosis-dependiente, y mayor en tratamientos prolongados, es decir, es una reacción adversa de tipo A. Es importante tener en cuenta que los tratamientos repetitivos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa, lo que está en relación con la imposibilidad de las células cocleares previamente destruidas<sup>(29)</sup>.

#### 5.2.2.3. Reacciones cutáneas

En dos<sup>(23,28)</sup> de los ocho estudios analizados se han descrito reacciones cutáneas por la administración de aminoglucósidos, 6 por dolor local en zona de administración, y en 1 caso rash macopapular eritematoso.

#### 5.2.2.4. Alteraciones hematológicas

En dos de los ocho estudios revisados solo se han dado dos casos <sup>(22,28)</sup> de alteraciones hematológicas, 1 elevación de los niveles sanguíneos de AST y ALT, y 1 eosinofilia.

### **6. Síntesis de los resultados y discusión**

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de 11 artículos acerca de las reacciones adversas de antibióticos betalactámicos y 8 sobre las reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas en los artículos analizados en el tratamiento de la NAC con antibióticos betalactámicos fueron las alteraciones gastrointestinales, elevación de de las enzimas AST, ALT y fosfatasa alcalina séricas, cefalea y flebitis. Una de las más importantes es la prolongación del intervalo QT ya que, puede provocar arritmias potencialmente mortales.

En el caso de los antibióticos aminoglucósidos, las reacciones adversas provocadas en más casos, durante el tratamiento de las infecciones urinarias, fueron la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

Desde el mundo de la enfermería, es esencial que, todo el personal de enfermería tenga que conocer las reacciones adversas de los fármacos que administra para poder informar a los pacientes de los eventos adversos que puede provocarles los fármacos que se están administrando o sobre los que toma en su domicilio. Además es el primero en detectar las posibles reacciones adversas causadas por el fármaco administrado

Para conocer las reacciones adversas disponemos de las fichas técnicas de los fármacos. Hay que recordar que la ficha técnica contiene información científica del fármaco, y en ella, se incluyen las reacciones adversas recogidas en los estudios clínicos y los estudios post-comercialización de cada fármaco. Sin embargo, si se quiere estudiar las reacciones adversas en función de una patología se debe realizar una búsqueda bibliográfica como la realizada en este trabajo. También se

debe hacer una búsqueda bibliográfica en aquellos principios activos que aún no estén comercializados

Debemos recordar que para la correcta elaboración de la ficha técnica es esencial la farmacovigilancia. Es decir, la actividad de la salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados <sup>(30)</sup>. Debemos recordar que en los ensayos clínicos la población está controlada por los criterios de inclusión, pero que cuando los fármacos son administrados a la población general es cuando aparecen las reacciones adversas reales.

Es importante notificar las reacciones adversas desencadenadas para que cada vez se dispongan de fichas técnicas más completas. Debemos recordar que la notificación de las reacciones adversas debe realizarse mediante la tarjeta amarilla en la que se recogen los datos mínimos necesarios para evaluar una posible relación de causalidad entre un medicamento y una reacción adversa. Es decir, si detectamos alguna reacción adversa a un fármaco, debemos notificarlo utilizando la tarjeta amarilla <sup>(30)</sup>.

La labor del personal de enfermería, en relación con las reacciones adversas, no solo es el primero en detectarlas, sino que se encarga de prestar ayuda para que no se desencadenen dichas reacciones adversas, dando consejos de cómo evitarlas, como por ejemplo, en el caso de las náuseas y los vómitos debidos al tratamiento con algún fármaco podemos aconsejarle que realice la toma de medicación con las comidas, o cuidados necesarios para evitar la flebitis producida en la zona de administración del fármaco como es el caso de los betalactámicos, desarrollados en este trabajo.

El personal de enfermería debe de explicar a los pacientes como deben tomar la medicación, explicarle la importancia de que realicen la toma en horarios fijos y, que si en alguna ocasión se olvidan de tomarla, no dupliquen la dosis. Este tipo de estrategias minimizan el riesgo de reacciones adversas en los distintos tratamientos.

Otro punto importante en el que debemos trabajar desde la enfermería es recordar la importancia de una buena anamnesis para poder conocer las reacciones adversas previas, saber cómo toma la medicación o reacciones adversas que se están desencadenando para poder informar y actuar. Por ejemplo cuando un paciente sufre sobreinfecciones, como es el caso de las mujeres que están siendo tratadas con antibióticos deben ser tratadas con óvulos vaginales, al mismo tiempo, porque los antibióticos le barren toda la flora vaginal y desencadenan infecciones por hongos.

## **7. Conclusiones**

Las conclusiones obtenidas tras la realización de este trabajo son:

- a) Las principales reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos en el tratamiento de la NAC son diarrea, náuseas, vómitos, incremento de los niveles séricos de ALT, AST y fosfatasa alcalina, cefalea, flebitis y la prolongación del intervalo QT.
- b) Las principales reacciones adversas de los antibióticos aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones urinarias son nefrotoxicidad y ototoxicidad
- c) El papel de la enfermería es fundamental a la hora de detectar precozmente las reacciones adversas desencadenadas por fármacos, es el encargado de informar previamente a los pacientes y de prestar ayuda para poder evitarlas.

## **8. Bibliografía**

1. Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería (2ª Edición). Madrid: Elsevier España S.A.; 2007.
2. Lorenzo Hernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A. Velázquez, manual de farmacología clínica y básica (18º Edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2013.

3. Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería (3ª Edición). Barcelona: Elsevier España S.L.; 2012.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale, farmacología (7ª Edición). Barcelona: Elsevier España S.L.; 2012.
5. Velázquez B, Lorenzo Fernández P. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana, 2009.
6. Marin M, Gudiol F. Antibioticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:42-55.
7. Palomino J, Pachón J. Aminogluco-sídeos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:105-114.
8. Sobrido M, González Guitián C. Buscar en Medline con PubMed. Santiago de Compostela. Bibliosaúde. 2011. Actualizado mayo 2012 [04/04/2013].
9. Yoshiriro Yamamoto, Akira Watanabe *et al*. Nationwide, multicenter survey on the efficacy and safety of piperacilin for adult community-acquired pneumonia in Japan. *J Infect Chemother*. 2012;18:544-55.
10. Rosón B, Carratalá J, Tubau F *et al*. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulante and ceftriaxone. *Microbial drug resistance*. 2001;7:85-87.
11. Seki M, Higashiyama Y, Imamura Y *et al*. A clinical comparative study of piperacilin and sulbactam/ampicilin in patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Inter Med*. 2009;48:49-55.
12. Zervós M, Nelson M. The Cefepime Study Group. Cefepime versus ceftriaxone for empiric treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42:729-733.
13. Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C *et al*. Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomicin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia. *CDI*. 2008;46:1142-1151.
14. File TM, Low DE, Eckburg PB *et al*. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline

fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Supl 3):iii19-iii32.

15. Low DE, File TM, Eckburg PB *et al.* Focus 2: a randomized, double-blind, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Supl3):iii33-iii44.

16. File TM, Low DE, Eckburg PB *et al.* Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicentre phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *CID.* 2010;51:1395-1405.

17. Higuera F, Hidalgo H, Feris J *et al.* Comparison of oral cefuroxime axetil and oral amoxicillin/clavulante in the treatment of community-acquired pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1996;37:555-564.

18. Ortiz-Ruíz G, Vetter N, Isaacs R *et al.* Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;53 (Suppl S2):ii59-ii66.

19. Ortiz-Ruíz G, Caballero-López J, Friedland IR *et al.* A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *CID.* 2002;34:1076-1083.

20. Lee A. *Reacciones adversas a los medicamentos (1ª Edición).* Barcelona: Pharma Editores S.L.; 2007.

21. Prins JM. Validation and nephrotoxicity of a simplified once daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1996;40:2494-2499.

22. Hoepelman AIM. Carumoran compared with gentamicin for treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1988;32:473-476.

23. Maigaard S. Comparison of netilmicin and amikacin in treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1978;14:544-548.
24. Penn RG. Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1983;24:494-499.
25. Bock BV. Prospective comparative study of efficacy and toxicity of netilmicin and amikacin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1980;17:217-225.
26. Labovitz E. Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1974;6:465-470.
27. Vidal L. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60:247-257.
28. Fang G. Use of ciprofloxacin versus use of aminoglycosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospective, randomized clinical and pharmacokinetic study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35:1848-1855.
29. Flórez J. *Farmacología Humana*. 5ª ed. Barcelona: Masson, 2008.
30. Centro de farmacovigilancia de Galicia:  
[http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N2\\_T01.aspx?IdPaxina=61699](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61699).

### **Anexo I: Abreviaturas**

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ALT: Alanina Aminotransferasa

AST: Aspartato Aminotransferasa

IRA: Insuficiencia Renal Aguda

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LDH: Lactado Deshidrogenasa

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NLM: National Library of Medicine

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBP: Proteínas Fijadoras de Penicilinas