

DISPENSACIÓN ACTIVA DE ANTIBIÓTICOS (y II)

Soluciones a los problemas más frecuentes relacionados con los antibióticos

Introducción

Las resistencias bacterianas son el principal problema relacionado con los antibióticos y se deben principalmente al uso incorrecto de estos fármacos. A pesar de que no son un grupo de medicamentos que producen efectos adversos e interacciones con frecuencia, si que pueden provocar trastornos gastrointestinales e infecciones genitales, que en algunos casos, se pueden prevenir. Los casos de alergias y de intoxicaciones involuntarias suelen ser más habituales, sobre todo en niños y ancianos.

De los resultados del Programa de Atención Farmacéutica del C.O.F., el 75% de las intervenciones relacionadas con antibióticos han sido problemas de seguridad, siendo más de la mitad reacciones adversas. De estas, destacan los trastornos gastrointestinales, las infecciones por *Candida Albicans* y las reacciones alérgicas/dermatológicas.

Desde la oficina de farmacia es posible prevenir alguno de estos efectos. Para ello antes de dispensar, siempre con receta, cualquier antibiótico, es necesario realizar una serie de preguntas al paciente; p.ej. saber si lo ha tomado alguna vez, y en caso afirmativo si experimentó algún problema..., en otras ocasiones, será el paciente quién acuda con algún problema derivado del tratamiento antibiótico, en cuyo caso habrá que tratar de solucionarlo.

A continuación se han revisado las citadas reacciones adversas relacionadas con los antibióticos, la prevención si la hubiere y el modo de actuar si se presentan dichos efectos.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Nauseas, vómitos y diarrea son efectos adversos habituales de muchos fármacos. Los antibióticos frecuentemente están relacionados con estos efectos, si bien la incidencia de los mismos varía en función del antimicrobiano específico y de las características clínicas del paciente. Habitualmente la interrupción de la antibioterapia suele ser suficiente para que desaparezcan dichos trastornos.

Prácticamente todos los antibióticos pueden inducir diarrea aunque en la mayoría de los casos se desconoce la causa de la misma. Puede deberse bien a cambios en la flora intestinal, bien a un mecanismo específico del medicamento (p.ej. la fijación de ácidos biliares por neomicina), o bien a la infección por *Clostridium difficile* (el 20% de los casos).

Aunque menos frecuente que la diarrea, se ha descrito colitis por antibióticos, caracterizada por una marcada inflamación del colon y que, ocasionalmente, puede ser pseudomembranosa comportando mayor gravedad.

Los síntomas de infección por *Clostridium difficile* suelen aparecer inmediatamente después de iniciar la antibioterapia o

tras 4-10 días de tratamiento; también pueden retrasarse hasta 2-4 semanas después de finalizado el mismo. Las diarreas suelen ser explosivas, malolientes, acuosas y acompañadas de dolor abdominal, con escasa pérdida de fluidos.

Como se ha comentado, la incidencia de diarrea es variable en función de las características individuales, pero influyen otros factores como el espectro del antibiótico, siendo mayor con los de **amplio espectro**, o la farmacocinética del mismo, presentando una frecuencia mayor tras la administración de antibióticos **orales** que se absorben de forma incompleta. Asimismo, **altas dosis** de antibióticos o **tratamientos prolongados** favorecen la aparición del cuadro (ver Tabla 3)3.

FRECUENTE	OCAZIONAL	RARO
Amoxicilina, Ampicilina	Eritromicina y otros macrólidos	Aminoglucósidos Cloranfenicol, Metronidazol
Cefalosporinas: Cefalexina, Cefalotina, Cefamandol, Cefazolina, Cefotaxima, Cefradina, Cefuroxima	Penicilinas: Bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ticarcilina	Quinolonas Rifampicina
Clindamicina	Trimetoprima + sulfametoxyzol	Sulfamidas: Sulfasalazina
Lincomicina		Tetraciclinas

Tabla 3. Antibióticos implicados en diarrea y enterocolitis por *Clostridium difficile*

S U M A R I O

► Dispensación Activa
de Antibióticos (y II)

pags. 1-4

Cuando se dispense un antibiótico de amplio espectro en la farmacia se debe advertir que existe la posibilidad de aparición de diarrea. Si el paciente manifiesta que en otras ocasiones, durante y/o después de tratamiento antibiótico, ha tenido diarrea, se le puede recomendar fermentos lácticos (ver Tabla 4) con el objeto de restaurar la flora bacteriana normal.

Fermentos lácticos	Microorganismo	Pauta	Dosis
Casenfilus® Lacteo del Dr Boucard® Lactofilus®	Lactobacillus Acidophilus	Separar de la toma del antibiótico. Administrar con agua o leche fría.	<ul style="list-style-type: none"> • Casenfilus®: Adultos, 6-9 sobres/día. Niños > 3 años: 3-6 sobres/día • Lacteo®: Adultos y niños, 1-2 cáps/sobre al día (1 cáps/toma) • Lactofilus®: Adultos, 4-6 cucharaditas colmadas/día. Niños > 3 años, 2-4 cucharaditas colmadas/día
Ultra Levura®	Saccharomyces Boulardii	Antes de las comidas	Adultos: 2 cáps/8 h (dosis ataque). Mantenimiento: 1 cáps/12 h
Infloran®	L. Acidophilus + Bifidobacterium bifidum	15 minutos antes de las comidas	Adultos y niños > 3 años: 1 cáps/8 h

Tabla 4. Fermentos lácticos de *Lactobacillus Acidophilus* o *Saccharomyces Boulardii* disponibles en el mercado¹.

De momento, el empleo de dichos fermentos (*Lactobacillus Acidophilus* o *Saccharomyces Boulardii*) para prevenir diarreas por el uso de antibióticos no está del todo claro, si bien se trata de productos seguros, que podrían ser útiles principalmente en caso de diarreas recurrentes. Sin embargo, todavía no se han determinado las dosis adecuadas, duración de tratamiento y forma de administración de estos productos para la prevención de diarreas por antibióticos^{4,5,6}.

Si acude a la farmacia un paciente con diarrea ligera que últimamente haya estado o esté en tratamiento antibiótico, se debe valorar el tipo de diarrea, ya que en ocasiones no se trata de una diarrea propiamente dicha (aumento del número y volumen de deposiciones) sino de un cambio en la consistencia de las heces (más acuosas) que no hace necesario interrumpir el tratamiento.

En los casos graves se debe remitir al médico para que valore la posibilidad de suspenderlo.

Por último, si durante el tratamiento con un antibiótico aparecen molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y/o dolor abdominal) de forma leve, la primera medida a adoptar es recomendar la toma del fármaco, siempre que sea

75% de mujeres presentan candidiasis vaginal por lo menos una vez en la vida⁷. Los *Lactobacillus* constituyen la barrera defensiva más importante frente a la infección por *Candida*. Por tanto, aquellas circunstancias fisiológicas o patológicas que provoquen una depleción de la flora láctica, comportan un riesgo de infección micótica⁹. Entre estas circunstancias jugaría un papel preponderante la desaparición -merced a la acción de los antibióticos de amplio espectro- de los gérmenes vecinales, lo que produciría un desequilibrio y favorecería el sobrecrecimiento candidásico.

La epidemiología de los factores predisponentes y de sus mecanismos patogénicos no se encuentra bien establecida⁷. Otros factores relacionados con la aparición de la infección son:

- Diabetes: el azúcar o los carbohidratos refinados son el principal sustrato de las candidas. Cualquier situación de hiperglucemia puede favorecer el sobrecrecimiento de los hongos.

- Embarazo: sobre todo a partir de las 28 semanas de gestación, predispone a la infección primaria y a las recurrencias. Durante esta etapa los niveles de progesterona aumentan, induciendo al endometrio a producir glucógeno, un sustrato nutritivo que no sólo estimula la multiplicación, sino que promueve un incremento de la capacidad adhesiva de los hongos. Por otro lado, unos niveles altos de progesterona, pueden provocar resistencia a la insulina, causando un aumento de glucosa en sangre y favoreciendo el crecimiento de las candidas.

- Los anticonceptivos orales: se relaciona directamente con dosis elevadas de estrógenos. El aumento del nivel hormonal ocasiona cambios en el ambiente vaginal. La vulvovaginitis candidásica es menos frecuente en situaciones de hipoestronismo (premenarquia y post-menopausia) y por el contrario se presenta con mayor frecuencia en mujeres gestantes y en usuarias de anticonceptivos orales de altas dosis.

- Alteraciones locales de la piel (humedad): por la utilización de lavados y productos de higiene femenina, ropa ajustada y/o materiales sintéticos. Se ha establecido el lavado íntimo como factor predisponente para candidiasis recurrente.

possible, con alimentos (ver Tabla 1 y 5) ya que la intolerancia digestiva a antibióticos, en ocasiones, se resuelve con la toma conjunta. Si no remite se debe derivar el paciente al médico.

CANDIDIASIS RELACIONADA CON EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Se trata de una micosis superficial producida por levaduras del género *Candida*, en especial *Candida albicans*. Para muchos autores, *Candida spp* forma parte de la flora normal de piel, vagina y orofaringe⁷. La flora intestinal y vaginal junto con el sistema inmunitario nos ayudan a mantener estas levaduras "bajo control"⁸. Otros, en menor medida, creen, en cambio, que el hallazgo de estas especies en dichas localizaciones es anómalo.

Tradicionalmente se ha aceptado que *Candida* -comensal en las localizaciones

citadas- puede producir una infección localizada cuando se presentan unas determinadas condiciones del medio. Se estima que un

Grupo de Antibióticos	Recomendaciones
Penicilinas	Preferentemente en ayunas (los alimentos ↓ su absorción)
Cefalosporinas	Con/Sin Alimentos
Macrólidos	Con/Sin Alimentos (excepto azitromicina o claritromicina)
Quinolonas	Con/Sin Alimentos
Tetraciclinas	Con comidas (exceptuando productos lácteos)

Tabla 5. Recomendaciones con/sin alimento de la toma de antibióticos¹

- Alteraciones del sistema inmunitario (estrés, medicamentos inmunosupresores, corticoides...).

- En la presentación de una candidiasis oral, influyen factores como el uso de corticoides inhalados, el hábito de fumar, una higiene oral deficiente^{8,9}....

Desde el Centro de Farmacovigilancia de Navarra se diseñó y promovió un estudio observacional prospectivo con el objetivo de estimar la incidencia de candidiasis y su relación con el consumo de antibióticos de amplio espectro en el ámbito de Atención Primaria de Navarra.

La muestra fueron todos los pacientes a los que se prescribiera un tratamiento antibiótico por cualquier patología durante una semana de duración, a la búsqueda de determinadas manifestaciones clínicas y valorando la existencia de una serie de factores predisponentes, entre los que se incluyeron: inmunodeficiencia, diabetes, desnutrición, fallo renal, embarazo, xerostomía, tabaquismo, y fármacos (inmuno-depresores, corticoides locales y/o sistémicos, antibióticos y estrógenos).

De los 1.430 pacientes tratados hubo 49 casos de candidiasis localizada, lo que supuso una incidencia del 3,43% (IC 2,61-4,53). Por género, la ratio hombres/mujeres fue de 0,86 siendo la incidencia similar en ambos sexos. El 3,3% de los varones y el 3,5% de las mujeres presentaban clínica positiva de candidiasis.

El análisis del estudio no ha conseguido relacionar la candidiasis localizada secundaria con un factor de riesgo en particular; aunque se constata que ésta es tres veces más frecuente si existen antecedentes de factores de riesgo. Desglosando éstos, se observa que el 10% de los pacientes con factor de riesgo "tabaquismo" presentaba clínica de candidiasis.

De acuerdo con la mayoría de los autores de la bibliografía consultada, se confirmó la relación entre el uso de penicilinas, antibiótico de amplio espectro, con la aparición de candidiasis localizada. Así, en el estudio, el riesgo de desarrollar clínica positiva de candidiasis entre los pacientes que tomaron penicilinas es el doble que el de los que tomaron otro antibiótico de los incluidos en el estudio. Además, existe un riesgo más de tres veces superior si la penicilina utilizada

es la asociación amoxicilina-clavulánico frente al resto de penicilinas utilizadas en el estudio (amoxicilina y ampicilina)⁷.

Prevención

No existe ninguna manera 100% efectiva de prevenir la exposición a la candidiasis. En general no se utilizan medicamentos para prevenir porque la enfermedad no es peligrosa y los medicamentos existentes son capaces de tratarla con mucha eficacia, además, si se utilizaran para prevenirlas, la levadura podría desarrollar resistencias. Sin embargo sí que podemos actuar sobre los factores predisponentes,

informando a los pacientes sobre unas sencillas medidas higiénico-dietéticas (ver Tabla 6).

Así, ante la dispensación de un antibiótico es importante saber si el paciente en alguna ocasión ha presentado candidiasis relacionada con antibioterapia, y en caso afirmativo se indicarán las medidas preventivas.

Si acude un paciente con síntomas de candidiasis y está o ha estado en tratamiento con antibióticos es imprescindible derivar al médico para que instaure el tratamiento adecuado.

Tabla 6. Recomendaciones para evitar candidiasis

- **Limitar los dulces y el azúcar en la dieta.**
- **Evitar los productos lácteos (incluyendo los yogures):** ya se ha comentado anteriormente el papel de los fermentos lácticos en la repoblación intestinal tras el tratamiento con antibióticos. En cuanto a su papel en la prevención de la infección por *candida*, su uso no está justificado y actualmente se encuentra muy discutido. No se recomienda consumir yogures y productos lácteos porque en primer lugar, contienen lactosa y aunque estén fermentados y se supone que la lactosa se ha reducido al máximo, en el proceso de fabricación se suele añadir leche entera para hacerlos más cremosos; y segundo porque suelen fabricarlos con *Lactobacillus bulgaricus* o *Streptococcus thermophilus*, los cuales, aunque ofrecen ciertos beneficios, no colonizan el colon⁸. También se ha comentado la posibilidad de utilizar agentes probióticos (*Lactobacillus acidophilus*) para la repoblación vaginal en infecciones por *candida* después de un tratamiento antibiótico. Sin embargo, en un reciente estudio publicado en el BMJ en 2004 con el objetivo de analizar si la administración oral o vaginal de *lactobacillus* puede prevenir una vulvovaginitis, se han obtenido los siguientes resultados: de las 235 mujeres evaluadas, un 23% desarrollaron vulvovaginitis por *candida*. Comparado con placebo, el riesgo relativo de desarrollar candidiasis con *lactobacillus* oral fue de 1,06 y con *lactobacillus* vaginal de 1,38¹⁰. De los fermentos lácticos comercializados sólo la especialidad Ultra Levura® tiene aprobada la indicación de tratamiento de candidiasis con la siguiente pauta: 2 cápsulas /8 horas, durante 1-2 meses como mínimo.
- **No usar jabón (duchas vaginales), o sustancias que alteren el pH vaginal.** Para la higiene del área genital, recordar que las duchas vaginales no son aconsejables, porque eliminan la flora vaginal, es preferible el uso de jabones neutros que sean suaves, no irritantes, de pH similar al de la piel (que no altere el pH ácido de la vagina) y que no contengan perfumes.
- **No usar toallas higiénicas perfumadas (desodorantes íntimos...).** No es recomendable aplicar desodorantes íntimos, porque pueden provocar irritación y hasta alergia.
- **Evitar ropa sintética y tallas ajustadas (usar ropa de algodón).** Decantarse por la ropa interior confeccionada con tejidos naturales, ya que las fibras sintéticas impiden la transpiración, retienen la humedad y favorecen la proliferación de microorganismos. Lo mismo con la ropa ajustada para evitar rozaduras y que impiden la transpiración.
- **Evitar excesiva humedad.** Evitar, sobre todo en verano mantener un exceso de humedad en el área genital durante un tiempo prolongado, p.ej. permanecer mucho rato con el bañador húmedo después del baño en la playa o en la piscina.
- No utilizar esponjas. Recordar no permanecer con los tampones más de 4 h seguidas y no utilizarlos durante la noche. Después de orinar o defecar es necesario limpiar la zona genital desde delante hacia detrás para evitar arrastrar bacterias procedentes de las heces hacia la zona vaginal...^{8,9}.

ALERGIA BETA-LACTAMAS

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a la familia de antibióticos betalactámicos, que incluye diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas. Son bactericidas que inhiben la síntesis de peptidoglicano (componente esencial de la pared bacteriana), produciendo la lisis de la bacteria¹¹.

En la actualidad, el grupo de las penicilinas siguen siendo uno de los más utilizados en terapéutica antimicrobiana. En general se toleran bien aunque es el grupo de antibióticos que con más frecuencia producen reacciones de hipersensibilidad¹².

Tras la administración de una penicilina, aproximadamente el 5% de la población puede experimentar erupciones cutáneas, generalmente de tipo exantemático. La causa de estas reacciones es la formación de complejos entre la estructura betalactámica y diversas proteínas orgánicas, que actúan como haptenos inductores de la formación de anticuerpos. Estas reacciones alérgicas cutáneas, pueden ser generalizadas, extendiéndose

por todo el cuerpo, o localizadas en una zona de la piel.

En ocasiones pueden producirse reacciones de tipo sistémico, eventualmente graves o incluso mortales, como las reacciones anafilácticas, aunque afortunadamente no son frecuentes (menos de 0,01%)^{1,13}.

Atendiendo al tiempo de aparición, estas reacciones pueden ser de dos tipos: las caracterizadas por aparecer tras la administración del antibiótico (inmediatas) o las que aparecen a partir de las 72h de la administración (tardías):

- Reacciones de hipersensibilidad inmediata: urticaria, angioedema y anafilaxia.
- Reacciones de hipersensibilidad tardía: exantema morbiliforme, eritema pigmentario y otras, menos frecuentes, anemia hemolítica, enfermedad del suero, etc.

Todas las penicilinas presentan inmunogenicidad cruzada entre ellas, debido a que los anticuerpos presentan especificidad frente al ácido peniciloilo que se forma al abrirse el anillo betalactámico.

Entre un 8-10% de los pacientes alérgicos a las penicilinas también lo son a las cefalosporinas. La alternativa a este grupo de pacientes alérgicos son los macrólidos.

También la hipersensibilidad entre penicilinas y carbapenemas es alta pero no ocurre lo mismo con aztreonam (monobactamas), cuyo índice de alergias cruzadas con penicilinas es inferior al 1% de los pacientes¹⁴.

Por último, ante la dispensación de un antibiótico con anillo betalactámico es imprescindible preguntar al paciente si es alérgico a este grupo de antibióticos (a veces sólo conocen los más frecuentes). Igualmente hay que tratar de saber si alguna vez ha tomado dicho medicamento y, en caso afirmativo, si presentó alguna reacción al mismo.

Si acude un paciente con reacciones cutáneas y está en tratamiento antibiótico derivar al médico y recomendar realizar las pruebas dermatológicas de hipersensibilidad.

Autoras:

Mónica Godino, Eva Armendáriz

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: Departamento Técnico; 2005.
2. Interacciones de los anticonceptivos orales. Albarello 2002; (4): 8-16.
3. Diarrea y colitis por antibióticos. Boletín Terapéutico Andaluz 1998; 14 (6): 21-23.
4. Antidiarreicos. The Pharmaceutical Letter 2000; lib IV (4): 1-8.
5. Laxantes y antidiarreicos. Offfarm 2005; 24 (sup 1): 70-76.
6. Jiménez E, Miragall J, Monzón L, Peiró M, Úbeda A. Guía Atención Farmacéutica sobre niño sano. 1ª ed. Faus MJ, Tuneu L, editores. Grupo de Investigación en Farmacia Práctica de Valencia (GIFPV); 2005.
7. Tres JC, Urtiaga M. Candidiasis secundaria a tratamiento antibiótico en Atención Primaria. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2001; 24 (3): 283-300.
8. Elorriaga X, Creus M. Candidiasis vaginal. El Farmacéutico 2005; (335): 77-84.
9. Cervera CH. Candidiasis crónica. [en línea] julio 2002 [citado 2 de junio de 2005]. Disponible en: URL: http://www.calacervera.com/conferencia_candidiasis.htm
10. Candidiasis Vulvovaginal. Lactobacillus como profilaxis después de un tratamiento antibiótico. Panorama Actual Med 2004; 28 (277): 890-1.
11. Marin M, Gudiol F. Antibióticos betaláctamicos. Enferm Infect Microbiol Clin 2003; 21(1): 42-55.
12. Sweetman SC editor. Martindale. Guía completa de consulta farmacéutica 1ª ed. Barcelona: Pharma Editores, S.L.; 2003.
13. Cuellar S. Antibacterianos betalactámicos. Farmacología de las Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Farmacología y Farmacoterapia. Módulo VI. Consejo General de C.O.F. de España; 1999.
14. Antibioterapia en Atención Primaria. Guía de utilización de antibióticos. Gobierno de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; 1999.

Centro de Información de Medicamentos

Directora
María Puy Pérez

Farmacéuticas
María Pilar Ardanaz
Eva Armendáriz
Mónica Godino
Arantza Viamonte

Teléfonos
948 22 48 05 - 948 22 16 16

Fax
948 22 16 16

e-mail
cimna@redfarma.org

Edita:
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º
31002 PAMPLONA

Depósito legal:
NA-569/2003

Horario del CIM

Lunes a Viernes: de 7,30 h. a 14,30 h.
de 16,30 h. a 19,30 h.

Sábados: de 8 h. a 14 h.