

NOMBRE DE ESTUDIANTE:
KARLA LIZETH VALENCIA PÉREZ

DOCENTE: ALFREDO LÓPEZ LÓPEZ

→
MATERIA: FARMACOLOGÍA

TEMA: ANTIBIOTICOS

CARRERA: MEDICINA HUMANA

SEMESTRE: 4°

FECHA: 24/06/2020

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son sustancias cristalinas anfotéricas con baja solubilidad, disponibles en la forma de clorhidratos, que son más solubles. En solución son ácidas y, con excepción de la clortetraciclina, bastante estables. Las tetraciclinas quelan iones metálicos divalentes, lo que puede interferir con su absorción y actividad. Un nuevo análogo aprobado de la tetraciclina, la tigeciclina, es una glicilciclina, derivado semisintético de la minociclina. Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que suprimen la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas entran a los microorganismos en parte por difusión pasiva y en parte por un proceso de transporte activo dependiente de energía. Los organismos susceptibles concentran el fármaco en su interior. Las tetraciclinas tienen actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos ciertos anaerobios, rickettsias, clamidias y micoplasmas. La actividad antibacteriana de casi todas las tetraciclinas es similar, salvo porque las cepas resistentes a este fármaco pueden ser susceptibles a la doxiciclina, minociclina y tigeciclina, todas las cuales son malos sustratos para la bomba de expulsión que media la resistencia.

RESISTENCIA

Se han descrito tres mecanismos de resistencia a los análogos de las tetraciclinas:

1) Alteración de la entrada o incremento de la salida por la bomba proteínica de transporte activo; 2) protección de ribosomas por la producción de proteínas que interfieren con la unión de tetraciclinas al ribosoma, y 3) inactivación enzimática. Los más importantes son la producción de una bomba de salida y la protección de ribosomas. Las especies gramnegativas que expresan la bomba de salida Tet(AE) son resistentes a las tetraciclinas más antiguas, doxiciclina y minociclina.

La proteína de protección ribosómica Tet(M) expresada por los microorganismos grampositivos produce resistencia a la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, pero no a la tigeciclina, por su radical t-butilglicilamida pesado que tiene efecto de obstrucción estérica en la unión de Tet(M) al ribosoma.

FARMACOCINÉTICA

Las tetraciclinas difieren en su absorción después de la administración oral y su eliminación. Luego de la ingestión, la absorción es de casi 30% para la clortetraciclina; 60 a 70% para tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina y metaciclina; y 95 a 100% para doxiciclina y minociclina. La tigeciclina se absorbe mal por vía oral y debe administrarse por vía intravenosa. Una porción de la dosis de tetraciclina administrada por vía oral se mantiene en la luz del intestino, modifica la flora intestinal y se excreta en las heces. La absorción tiene lugar sobre todo en la porción superior del intestino delgado y se altera por la presencia de alimentos (excepto doxiciclina y minociclina que son tetraciclinas de segunda generación); cationes divalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) o Al^{3+} ; productos lácteos y antiácidos, que contienen cationes multivalentes; y el pH alcalino. Se cuenta con fórmulas en especial amortiguadas de tetraciclina para su administración intravenosa. Las tetraciclinas se unen en 40 a 80% a las proteínas séricas. Las dosis orales de 500 mg cada

6 h de clorhidrato de tetraciclina u oxitetraciclina producen concentraciones sanguíneas máximas de 4 a 6 µg/ml. Las tetraciclinas que se inyectan por vía intravenosa aportan cifras un poco mayores, pero sólo de manera temporal. Se alcanzan concentraciones máximas de 2 a 4 µg/ml con una dosis de 200 mg de doxiciclina o minociclina. Las concentraciones séricas máximas en estado estable de la tigeciclina son 0.6 µg/ml con la dosis estándar. Las tetraciclinas se distribuyen de manera amplia en los tejidos y líquidos corporales, excepto en el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones son de 10 a 25% de las correspondientes en suero. Las tetraciclinas cruzan la placenta para alcanzar al feto y también se excretan en la leche. Como resultado de la quelación con calcio, éstas se unen a los huesos y dientes en crecimientos y los dañan. La carbamazepina, la fenitoína, los barbitúricos y la ingestión crónica de alcohol pueden disminuir la semivida de la doxiciclina en 50% por inducción de enzimas hepáticas que degradan el fármaco.

Las tetraciclinas se excretan sobre todo en la bilis y la orina. Las concentraciones biliares rebasan 10 veces a las séricas. Una parte del fármaco eliminado en la bilis se resorbe en el intestino (circulación enterohepática), lo que puede contribuir al mantenimiento de la concentración sérica. La excreción de 10 a 50% de varias tetraciclinas se lleva a cabo en la orina, en particular por filtración glomerular; 10 a 40% del fármaco se excreta en las heces. La doxiciclina y la tigeciclina, a diferencia de otras tetraciclinas, se eliminan por mecanismos no renales, no se acumulan en forma significativa y no es necesario el ajuste posológico en la insuficiencia renal.

Las tetraciclinas se clasifican como de acción breve (clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina), acción intermedia (demeclociclina y metaciclina) o acción prolongada (doxiciclina y minociclina) con base en sus semividas séricas de 6 a 8, 12 y 16 a 18 h, respectivamente. La tigeciclina tiene una semivida de 36 h. La absorción casi completa y la excreción lenta de la doxiciclina y minociclina permiten la administración una vez al día para ciertas indicaciones, pero por su absorción estos dos fármacos casi siempre se administran dos veces al día.

DOSIS ORAL

La dosis oral de las tetraciclinas de excreción rápida, equivalente a la del clorhidrato de tetraciclina, es de 0.25 a 0.5 g cada 6 h para adultos y 20 a 40 mg/kg/día para niños (de ocho años y mayores). Para las infecciones sistémicas graves está indicada la dosis más alta, al menos durante los primeros días. La dosis diaria de demeclociclina y metaciclina es de 600 mg, la de doxiciclina de 100 mg una o dos veces al día, y la de minociclina de 100 mg cada 12 h. La doxiciclina es la tetraciclina oral de elección porque puede administrarse dos veces al día y su absorción no se altera en forma significativa con los alimentos. Todas las tetraciclinas quelan a los metales y no deben administrarse por vía oral junto con leche, antiácidos o sulfato ferroso.

DOSIFICACIÓN PARENTERAL

Se dispone de varias tetraciclinas para inyección intravenosa a dosis de 0.1 a 0.5 g cada 6 a 12 h (similares a las orales), pero la doxiciclina es el fármaco usual que se prefiere a dosis de 100 mg cada 12 a 24 h. No se recomienda su inyección intramuscular porque produce dolor e inflamación en el sitio de aplicación.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones de hipersensibilidad a las tetraciclinas (fiebre por fármacos, exantemas) son raras. La mayor parte de los efectos adversos se debe a toxicidad directa del fármaco o alteraciones de la flora microbiana.

Sulfamidas

Se obtienen sulfonamidas con propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antibacterianas variables al añadir sustituyentes a los grupos amido ($-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}$) o amino ($-\text{NH}_2$) del núcleo de la sulfanilamida. Las sulfonamidas tienden a ser mucho más solubles en pH alcalino que en pH ácido. Casi todas se pueden preparar como sales de sodio, que se utilizan para administración intravenosa.

MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Las sulfonamidas inhiben a la dihidropteroato sintetasa y la producción de folato. Las sulfonamidas inhiben a las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas *Nocardia* sp, *Chlamydia trachomatis* y algunos protozoarios. También inhiben algunas bacterias entéricas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella* y *Enterobacter* sp. La combinación de una sulfonamida con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (trimetoprim o pirimetamina) tiene actividad sinérgica por inhabilitación secuencial de la síntesis de folato.

RESISTENCIA

Causan sobreproducción de PABA; 2) ocasionan la producción de una enzima de síntesis de ácido fólico que tiene poca afinidad por las sulfonamidas, o 3) alteran la permeabilidad a éstas. La dihidropteroato sintetasa con afinidad baja a la sulfonamida a menudo se codifica en un plásmido que es transmisible y se puede diseminar en forma rápida y amplia. Las mutantes de la dihidropteroato sintetasa resistentes a sulfonamidas también surgen bajo presión selectiva.

FARMACOCINÉTICA

Las sulfonamidas se pueden dividir en tres grupos principales: 1) orales absorbibles; 2) orales no absorbibles, y 3) tópicas. Las primeras se pueden clasificar como de acción breve, intermedia y prolongada, con base en sus vidas medias.

Se absorben del estómago y el intestino delgado y se distribuyen ampliamente a los tejidos y líquidos corporales (incluidos el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo), la placenta y el feto.

APLICACIONES CLÍNICAS

Las sulfonamidas rara vez se utilizan como fármacos únicos. Muchas cepas de especies antes susceptibles, incluidos meningococos, neumococos, estreptococos, estafilococos y gonococos, actualmente son resistentes. La combinación de fármaco trimetoprim-

sulfametoxazol es el preparado ideal para infecciones como la producida por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*) neumonía por toxoplasmosis, nocardiosis y, en ocasiones, otras infecciones bacterianas.

FÁRMACOS ORALES ABSORBIBLES

El sulfisoxazol y el sulfametoxazol son fármacos de acción breve a intermedia que se utilizan casi en forma exclusiva para tratar infecciones de vías urinarias. La dosis habitual en adultos es de 1 g de sulfisoxazol cada 6 h o 1 g de sulfametoxazol cada 8 o 12 h. La sulfadiacina en combinación con pirimetamina es el tratamiento ideal para la toxoplasmosis aguda. La combinación de sulfadiacina con pirimetamina, un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, es sinérgica porque esos fármacos bloquean pasos secuenciales en la vía sintética del folato. La dosis de sulfadiacina es de 1 g cada 6 h, con pirimetamina, la dosis de carga es de 75 mg, seguida por 25 mg una vez al día. También debe administrarse ácido fólico, 10 mg por vía oral diarios, para disminuir al mínimo la supresión de la médula ósea. La sulfadoxina es la única sulfonamida de acción prolongada actualmente disponible en Estados Unidos y sólo en combinación con pirimetamina, un fármaco de segunda línea en el tratamiento del paludismo.

FÁRMACOS ORALES NO ABSORBIBLES

La sulfasalazina (salicilazosulfapiridina) se utiliza ampliamente para tratar la colitis ulcerosa, enteritis y otras patologías intestinales inflamatorias.

FÁRMACOS TÓPICOS

La solución de sulfacetamida sódica oftálmica o en ungüento es eficaz para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y como tratamiento complementario en el tracoma. Otra sulfonamida, el acetato de mafenida, se administra en forma tópica pero puede absorberse en sitios de quemaduras. El fármaco y su principal metabolito inhiben a la carbonato deshidratasa y pueden causar acidosis metabólica, un efecto secundario que limita su utilidad. La sulfadiacina argéntica es una sulfonamida tópica mucho menos tóxica y se prefiere sobre la mafenida para la prevención de infecciones de heridas por quemadura.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha considerado que todas las sulfonamidas, incluidos sulfas antimicrobianas, diuréticos, diazóxido y los fármacos hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, tienen capacidad alérgica parcial cruzada. No hay pruebas exhaustivas. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, exantema, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, náusea, vómito, diarrea y sintomatología referible a las vías urinarias. El síndrome de Stevens-Johnson es un tipo de exantema cutáneo y de membranas mucosas particularmente grave y potencialmente letal que se asocia con el uso de las sulfonamidas. Otros efectos indeseados incluyen estomatitis, conjuntivitis, alteraciones hematopoyéticas, hepatitis y, rara vez, poliarteritis nudosa y psicosis.

TRASTORNOS DE LAS VÍAS URINARIAS

Las sulfonamidas pueden precipitarse en la orina, en especial ante un pH neutro o ácido, con producción de cristaluria, hematuria, o incluso obstrucción. Esto rara vez es un problema con las sulfonamidas más solubles (p. ej., sulfisoxazol). La sulfadiazina, cuando se administra en grandes dosis, principalmente si la ingestión de líquidos es escasa, provoca cristaluria. La cristaluria se trata con bicarbonato de sodio, para alcalinizar la orina, y líquidos para aumentar el flujo urinario. Las sulfonamidas también se han señalado como participantes de diversos tipos de nefrosis y en la nefritis alérgica.

TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS

Las sulfonamidas pueden causar anemia hemolítica o aplásica, granulocitopenia, trombocitopenia o reacciones leucemoides. Las sulfonamidas pueden provocar afecciones hemolíticas en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las sulfonamidas tomadas cerca del término del embarazo aumentan el riesgo de kernicterus en los recién nacidos.

Monobactámicos

Los monobactámicos son fármacos con un anillo lactámico β monocíclico. Su espectro de actividad se limita a bacilos aeróbicos gramnegativos (incluida *P. aeruginosa*). A diferencia de otros antibióticos lactámicos β , no tienen actividad contra bacterias grampositivas o microorganismos anaerobios. El aztreonam tiene similitudes estructurales con la ceftazidima; por lo tanto, su espectro contra microorganismos gramnegativos es similar al de las cefalosporinas de tercera generación. Es estable ante muchas lactamasas β , con notorias excepciones que incluyen a la lactamasa β AmpC y las de espectro ampliado. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo. El aztreonam se administra por vía intravenosa a dosis de 1 a 2 g cada 8 h, lo que aporta concentraciones séricas máximas de 100 $\mu\text{g/ml}$, su semivida es de 1 a 2 h y se prolonga bastante en presencia de insuficiencia renal. En pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina se puede usar aztreonam para tratar las infecciones graves, como neumonía, meningitis y septicemia causadas por microorganismos patógenos gramnegativos susceptibles.

INHIBIDORES DE LA LACTAMASA (ÁCIDO CLAVULÁNICO, SULBACTAM Y TAZOBACTAM)

Estas sustancias tienen similitud estructural con los lactámicos β , pero ejercen una muy débil acción antibacteriana. Son inhibidores potentes de muchas lactamasas β bacterianas, aunque no todas, y pueden proteger a las penicilinas hidrolizables de la inactivación por dichas enzimas. Los inhibidores de la lactamasa β tienen actividad máxima contra las lactamasas β de clase A de Ambler (en particular las lactamasas β de elemento de transposición codificado en plásmido [TEM]), como las producidas por estafilococos. Los tres inhibidores difieren ligeramente en sus aspectos farmacológicos, estabilidad, potencia y actividad, pero esas diferencias suelen ser de escasa importancia terapéutica. Los inhibidores de la lactamasa β están disponibles sólo en combinaciones fijas con penicilinas

específicas. El espectro antibacteriano de la combinación se determina por la penicilina acompañante, no por el inhibidor de la lactamasa β .

Un inhibidor amplía el espectro de una penicilina siempre y cuando la inactividad de ésta se deba a la destrucción por la lactamasa β y que el inhibidor sea activo contra la lactamasa β que se produce. En consecuencia, la combinación de ampicilina-sulbactam es activa contra *S. aureus* y *H. influenzae* productores de lactamasa β , pero no contra *Serratia* que produce una lactamasa β que no es inhibida por el sulbactam. De igual manera, si una cepa de *P. aeruginosa* es resistente a la piperacilina, también lo es a la combinación piperacilina-tazobactam, ya que el tazobactam no inhibe a la lactamasa β cromosómica que produce *P. aeruginosa*.

Las indicaciones de combinaciones de penicilina-inhibidor de lactamasa β incluyen el tratamiento empírico de infecciones causadas por una amplia variedad de microorganismos patógenos potenciales en pacientes con inmunodepresión y con buena respuesta inmunitaria y el de infecciones mixtas por microorganismos aerobios y anaerobios, como las intraabdominales. Las dosis son las mismas administradas para los fármacos únicos, excepto que la recomendada de la piperacilina en la combinación piperacilina-tazobactam es de 3 a 4 g cada 6 h. Se hacen ajustes para la insuficiencia renal con base en el componente de penicilina.

Carbapenémicos

Los carbapenémicos tienen relación estructural con los antibióticos lactámicos β .

El imipenem, el primer fármaco de esta clase, tiene un espectro amplio de actividad contra muchos bacilos gramnegativos, incluidos *P. aeruginosa*, patógenos grampositivos y anaerobios. Es resistente a la mayor parte de las lactamasas β , pero no a las carbapenemasas ni a las metalolactamasas β . *Enterococcus faecium*, cepas de estafilococos resistentes a meticilina, *Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes. El imipenem es inactivado por las deshidropeptidasas en los túbulos renales, con el resultado de bajas concentraciones urinarias. Se administra junto con cilastatina, un inhibidor de la deshidropeptidasa renal, para su uso clínico. El doripenem y el meropenem son similares al imipenem, pero tienen una actividad ligeramente mayor contra microorganismos aerobios gramnegativos y un poco menor contra los grampositivos. No se degradan en proporción significativa por la deshidropeptidasa renal y no requieren un inhibidor.

Los carbapenémicos penetran bien tejidos y líquidos, incluido el líquido cefalorraquídeo. Todos se depuran por vía renal y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. La dosis habitual de imipenem es de 0.25 a 0.5 g cada 6 a 8 h por vía intravenosa (semivida de 1 h).

La dosis regular del adulto del meropenem es de 0.5 a 1 g por vía intravenosa cada 8 h. La dosis usual del doripenem para el adulto es 0.5 g administrado en infusión durante 1 o 4 h cada 8 h. El ertapenem tiene la semivida más prolongada (4 h) y se administra a dosis única diaria de 1 g por vía intravenosa o intramuscular. El ertapenem intramuscular es irritante y,

por ese motivo, el fármaco se presenta en un preparado con lidocaína al 1% para administración por esa vía.

Está indicado un carbapenémico para infecciones causadas por microorganismos susceptibles que son resistentes a otros fármacos disponibles (p. ej., *P. aeruginosa*) y para el tratamiento de infecciones mixtas, aerobias y anaerobias. Los carbapenémicos tienen actividad contra muchas cepas de neumococos no susceptibles a la penicilina. Los carbapenémicos son muy activos en el tratamiento de infecciones por *Enterobacter* porque son resistentes a la destrucción con la lactamasa β producida por estas bacterias. El ertapenem carece de actividad suficiente contra *P. aeruginosa* y no debe utilizarse para tratar infecciones causadas por este patógeno.

El imipenem, meropenem o doripenem, con o sin un aminoglucósido, pueden ser efectivos en pacientes neutropénicos febriles. Los efectos adversos más frecuentes de los carbapenémicos, que tienden a ser más comunes con imipenem, son náusea, vómito, diarrea, exantemas y reacciones en los sitios de administración en solución. Las concentraciones excesivas de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden causar convulsiones. El meropenem, doripenem y ertapenem tienen mucha menos probabilidad de causar convulsiones que el imipenem. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden también ser alérgicos a los carbapenémicos.