



**NOMBRE DEL ESTUDIANTE:**

**Adly Candy Vázquez Hernández**

**DOCENTE:**

**Dr. Alfredo López López**

**MATERIA:**

**Terapéutica Farmacológica**

**TEMA:**

**“Tetraciclinas, Sulfamidas, Monobactamicos y  
Carbapenemicos”**

**CARRERA:**

**Medicina Humana**

**SEMESTRE:**

**4°**

**Tuxtla Gutiérrez, Chiapas**

**26/06/2020**

## 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** constituyen una familia de productos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, **tetraciclina**, demeclociclina) y semisintéticos (metaciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina, tigeciclina, PTK 7906) derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

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. Una vez dentro de las células, las tetraciclinas se unen en forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, donde bloquean la unión de aminoacil-tRNA con el sitio receptor del complejo mRNA-ribosoma. 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. Las diferencias en la eficacia clínica para los microorganismos susceptibles son menores y se atribuyen en buena medida a las características de absorción, distribución y excreción de los fármacos individuales.

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.
- 3) inactivación enzimática.

Los más importantes son la producción de una bomba de salida y la protección de ribosomas.

### USOS CLÍNICOS Y DOSIS

El fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por rickettsias es una tetraciclina; Las **rickettsias** y las bacterias (similares a **Rickettsia**) relacionadas (por ejemplo, Ehrlichia, Anaplasma, y Coxiella burnetii) son un tipo poco frecuente de bacterias

que causan varias enfermedades similares, incluyendo las siguientes: Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Tifus epidémico. Ehrlichiosis.

Las tetraciclinas también son alternativas excelentes para las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, clamidias y algunas espiroquetas. Se administran en esquemas combinados para tratar la enfermedad ulceropéptica gástrica y duodenal y la causada por *Helicobacter pylori*. Se pueden utilizar en diversas infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas especies de vibriones, cuando el microorganismo no es resistente.

En el cólera, las tetraciclinas detienen con rapidez la descamación de vibriones, pero se ha observado resistencia al fármaco durante las epidemias. Las tetraciclinas aún son eficaces en la mayor parte de las infecciones por clamidias, incluidas las de transmisión sexual.

Las tetraciclinas no se recomiendan ya para el tratamiento de la enfermedad gonocócica debido a resistencia. Una tetraciclina, combinada con otros antibióticos, está indicada para la peste, tularemia y brucelosis.

Otros usos incluyen el tratamiento del acné, las exacerbaciones de bronquitis, neumonía extrahospitalaria, enfermedad de Lyme, fiebre recurrente, leptospirosis y algunas infecciones micobacterianas diferentes de la tuberculosis (p. ej., por *Mycobacterium marinum*). Las tetraciclinas se utilizaron antes para diversas infecciones frecuentes, entre ellas gastroenteritis bacteriana e infecciones de vías urinarias. Sin embargo, muchas cepas de bacterias que causan estas infecciones hoy son resistentes y otros compuestos han sustituido en gran parte a las tetraciclinas.

Doxiciclina: oral e IV; semivida más prolongada (18 h), por lo que se administra cada 12 h; eliminación no renal; la absorción se afecta de manera mínima por cationes divalentes; se usa para tratar la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones de bronquitis

- Minociclina: oral; semivida más prolongada (16 h), por lo que se dosifica cada 12 h; a menudo causa toxicidad vestibular reversible
- Tigeciclina: IV se aplica con una dosis de carga de 100 mg; y después 50 mg cada 12 h.; no afectada por los mecanismos comunes de resistencia a las tetraciclinas; espectro de actividad muy amplio contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y bacterias anaerobias; la náusea y el vómito son sus principales efectos tóxicos
- demeclociclina inhibe la acción de la hormona antidiurética en el túbulo renal y se ha utilizado para el tratamiento de la secreción inapropiada de hormona antidiurética o péptidos similares por ciertos tumores).

La tigeciclina tiene la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la infección de la piel y sus anexos, infecciones intraabdominales y neumonía adquirida en la comunidad.

#### **A. 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. Con la finalidad de evitar su acumulación en huesos o dientes en crecimiento, no están indicadas en mujeres embarazadas y niños menores de ocho años.

#### **B. 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.

#### **Efectos adversos gastrointestinales**

La náusea, vómito y diarrea son los motivos más frecuentes de interrupción de las tetraciclinas. Estos efectos se atribuyen a la irritación local directa del tubo digestivo. Por lo general, la náusea, anorexia y diarrea se controlan con la administración del fármaco con los alimentos o carboximetilcelulosa, disminución de la dosis o su interrupción.

#### **Estructuras óseas y dientes**

Las tetraciclinas se unen con facilidad al calcio depositado en el hueso de reciente formación o los dientes de los niños pequeños. Cuando se administran durante el embarazo pueden acumularse en los dientes fetales y causar fluorescencia, cambios de color y displasia del esmalte vetado de dientes; también se pueden depositar en el hueso provocando osteítis, donde producen deformidad o inhibición del crecimiento. Debido a tales efectos, en general se evitan durante el embarazo. Si se administran estos fármacos

durante periodos prolongados a niños menores de ocho años pueden aparecer resultados similares.

#### Otros efectos tóxicos

Las tetraciclinas pueden alterar la función hepática, en especial durante el embarazo, en pacientes con insuficiencia hepática previa y cuando se administran en dosis altas por vía intravenosa. Se ha comunicado necrosis hepática con dosis diarias de 4 g o más por vía intravenosa. Se han atribuido la acidosis tubular renal y otras lesiones del riñón que producen retención de nitrógeno a la administración de preparados de tetraciclina caducados (síndrome de Fanconi). Las tetraciclinas que se administran junto con diuréticos pueden ocasionar retención de nitrógeno. Aquellas diferentes de la doxiciclina se pueden acumular hasta concentraciones tóxicas en pacientes con alteración de la función renal. La inyección intravenosa puede causar trombosis venosa. La inyección intramuscular produce irritación local dolorosa y debe evitarse. Las tetraciclinas administradas por vía sistémica, en especial la demeclociclina, pueden inducir sensibilidad a la luz ultravioleta o solar, en particular en personas de piel clara. Se han observado mareo, vértigo, náusea y vómito, sobre todo con la doxiciclina a dosis mayores de 100 mg; con dosis de 200 a 400 mg/día de minociclina, 35 a 70% de los pacientes presentan dichas reacciones.

## SULFONAMIDAS

Las sulfamidas son antibióticos bacteriostáticos sintéticos que inhiben de forma competitiva la conversión de ácido *p*-aminobenzoico en dihidropteroato, que las bacterias necesitan para sintetizar folato y, en última instancia, purinas y DNA. Tres sulfamidas, el sulfisoxazol, el sulfametizol y la sulfasalazina, están disponibles como monodrogas para administración oral. El sulfametoxazol se formula en combinación con trimetoprima (como TMP/SMX). La sulfadoxina combinada con pirimetamina está disponible para uso oral.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Los microorganismos susceptibles a las sulfonamidas no pueden usar el folato exógeno, a diferencia de los mamíferos, sino que deben sintetizarlo a partir de PABA. Por tal razón, esa vía es indispensable para la producción de purinas y la síntesis de ácidos nucleicos. Como análogos estructurales de PABA, 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.

Las rickettsias no son inhibidas por las sulfonamidas sino que su crecimiento se estimula. Su actividad es deficiente contra los anaerobios. *Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente de manera natural a las sulfonamidas. 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.

### 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.

- Sulfacitina , Semivida Breve, Absorción oral Rápida (concentraciones máximas en 1-4 h).
- Sulfisoxazol, semivida Breve (6 h), Absorción oral Rápida.
- Sulfametizol, Semivida Breve (9 h) , Absorción renal Rápida.
- Sulfadiacina, Semivida Intermedia (10-17 h), Absorción renal Lenta (concentraciones máximas en 4-8 h).
- Sulfametoxazol, Semivida Intermedia (10-12 h), Absorción renal Lenta.
- Sulfapiridina, Semivida Intermedia (17 h), Absorción renal Lenta.
- Sulfadoxina , Semivida Prolongada (7-9 días), Absorción renal Intermedia.

Se absorben del estómago y el intestino delgado y se distribuyen ampliamente a los tejidos y líquidos corporales (incluidos el SNC y el LC), 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, 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. Sin embargo, 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 (véase más adelante).

Aunque es relativamente raro, 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.

## MONOBÁCTAMICOS

Monobactamas son antibióticos bactericidas parenterales beta-lactámicos. **El aztreonam** es actualmente el único monobactámico disponible. El aztreonam tiene actividad similar a la ceftazidima contra , Enterobacteriaceae que no producen beta-lactamasa ampC, beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) o *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) Y *Pseudomonas aeruginosa*. La actividad de aztreonam es exclusiva contra bacterias gramnegativas, incluyendo *P. aeruginosa*.

### MECANISMOS DE ACCIÓN

El aztreonam como otros antibióticos betalactámicos se une a proteínas que ligan penicilina (PBP) impidiendo su función normal. Este antibiótico es resistente a la hidrólisis producida por algunas betalactamasas. Las bacterias que tienen betalactamasas inducibles pueden ser resistentes.

### FARMACOCINÉTICA

El aztreonam sólo se administra por vía parenteral y de ésta la vía intravenosa es la más utilizada. La vida media es de dos horas, con unión a las proteínas de 56%; después de la administración intravenosa de 1 gramo se obtienen 90 µg/mL. Aztreonam penetra a la mayoría de los tejidos y se elimina por vía renal.

### USOS CLÍNICOS E INDICACIONES

Usualmente se utiliza en combinación con otro antibiótico con actividad contra grampositivos. El aztreonam es una terapia adecuada cuando el paciente no puede recibir un aminoglicósido o una cefalosporina. Se utiliza en neumonías, en combinación en infecciones mixtas intraabdominales/ginecológicas, bacteriemia por gramnegativos y en infecciones urinarias.

### EFFECTOS ADVERSOS

Tiene la misma toxicidad que otros antibióticos betalactámicos. Los pacientes alérgicos a penicilina o cefalosporinas no demuestran alergia a este compuesto. Los efectos adversos más frecuentes incluyen flebitis, diarrea, náusea, vómitos y elevación de las aminotransferasas.

## CARBAPENÉMICOS

Son drogas del tipo beta lactámicos, que difieren de las penicilinas por su composición química, un átomo de carbono ha sido substituido por un átomo de sulfuro y existe una adición de un doble enlace en el anillo pentagonal del núcleo de la penicilina. Estos son derivados de la **tienamicina**, un producto natural de un hongo que reside en el suelo llamado **Streptomyces cattleya**. Los carbapenemes estuvieron disponibles para su uso clínico en los Estados Unidos desde 1985, luego del lanzamiento del imipenem. Más tarde en 1996 apareció el meropenem.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los carbapenémicos al igual que los demás  $\beta$ -lactámicos muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias. Estas enzimas se denominan como PBPs (penicillin binding protein, por sus siglas en inglés) y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas. Cada antibiótico  $\beta$ -lactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP. Se conoce que en bacterias Gram negativas los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por PBPs de alto peso molecular y la diferencia de esta afinidad es lo que determina la capacidad antimicrobiana de cada carbapenémico.<sup>4</sup> Para que el carbapenémico pueda ejercer su función debe llegar a su sitio blanco. En el caso de las bacterias gram positivas las cuáles no presentan membrana externa es fácil. Sin embargo, en las bacterias gram negativas debe primero atravesar la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMPs (outer membrane protein, por sus siglas en inglés). Una vez en el sitio son capaces de inhibir la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que al unirse a residuos de serina que forman parte de las PBPs impiden que la pared bacteriana se ensamble adecuadamente dando como resultado el debilitamiento de ésta y en última instancia la lisis de la célula bacteriana. Su capacidad antimicrobiana depende de la estructura y tiempo de acción de cada carbapenémico. Estas condiciones hacen que su acción ante las diferentes bacterias sea diferente, se ha descrito que en *P. aeruginosa* el Imipenem es menos bactericida que el Meropenem o Doripenem, o en *Listeria monocytogenes* Meropenem y Ertapenem se comportan como bacteriostáticos.

### USO CLÍNICO Y DOSIS

Los carbapenémicos son antibióticos betalactámicos bactericidas por vía parenteral que tienen un espectro de actividad extremadamente amplio. Son activos contra

- *Haemophilus influenzae*
- Anaerobios
- La mayoría de Enterobacteriaceae (incluso las que producen beta-lactamasas de tipo ampC y beta-lactamasas de espectro extendido [ESBL], aunque el *Proteus*

mirabilis tiende a tener concentraciones inhibitorias mínimas [CIM] más altas para imipenem)

- Estafilococos y estreptococos sensibles a la meticilina, incluso *Streptococcus pneumoniae* (excepto posibles cepas con sensibilidad reducida a las penicilinas).

La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y muchas de *Pseudomonas aeruginosa*, incluidas las resistentes a penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro, son sensibles al imipenem, el meropenem y el doripenem, pero resistentes al ertapenem. Sin embargo, meropenem y doripenem son menos activos contra *E. faecalis* que imipenem. Los carbapenémicos son activos en forma sinérgica con los aminoglucósidos contra *P. aeruginosa*. Sin embargo, *E. faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* y los estafilococos resistentes a la meticilina presentan resistencia contra este grupo. Muchas de las bacterias multirresistentes que se transmiten en el ámbito hospitalario son sensibles solo a los carbapenémicos.

El imipenem y el meropenem penetran el LCR cuando hay inflamación de las meninges. El meropenem se usa para las meningitis por bacilos gramnegativos; el imipenem no se utiliza en las meningitis porque puede causar convulsiones. La mayoría de las convulsiones se producen en pacientes que tienen anomalías del SNC o insuficiencia renal y que reciben dosis inadecuadamente elevadas.

El doripenem incluye en su envase un recuadro negro de advertencia, que indica que cuando se usa para tratar a pacientes con neumonía bacteriana asociada a respirador, tiene asociado un mayor riesgo de muerte que el imipenem. Además, las tasas de respuesta clínica fueron menores con doripenem. El doripenem no está aprobado para el tratamiento de la neumonía.

Los fármacos carbapenémicos deben administrarse mediante inyección. A menudo se usan junto con aminoglucósidos para tratar algunas infecciones porque su uso combinado mejora la eficacia de ambos antibióticos. El imipenem siempre se administra con cilastatina. La cilastatina no es un antibiótico. Ayuda a prolongar el efecto del imipenem al protegerlo de la descomposición en los riñones. Algunas bacterias tienen una cubierta externa (pared celular) que las protege. Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, los carbapenémicos impiden que las bacterias formen esta pared celular, lo que provoca su muerte. Con muy poca frecuencia, debido a que los carbapenémicos son estructuralmente similares a las penicilinas, las personas que sufren una reacción alérgica a las penicilinas sufren una reacción alérgica a los carbapenémicos.

## EFFECTOS ADVERSOS

El perfil de toxicidad es similar salvo en el Sistema Nervioso Central. Las reacciones adversas más habituales son náuseas, cefaleas, diarrea, vómitos, flebitis, exantema y prurito. La toxicidad neurológica, aunque rara, es más frecuente tras la administración de

Imipenem/Cilastatina. La aparición de convulsiones con Meropenem, Ertapenem y Doripenem es escasa y similar a la que se observa con otros antimicrobianos. Se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, prueba de Coombs positiva, eosinofilia o trombocitosis y bioquímicas como incrementos moderados y transitorios de transaminasas o fosfatasa alcalina. Hay alergenidad cruzada entre los carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas ante alguno de estos antimicrobianos. En el caso del Doripenem otros efectos adversos comunicados durante la fase de post comercialización son Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Steven-Johnson. No se han realizado estudios en embarazadas, por lo que no está indicado su uso durante este período, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos para el feto o que no haya otra alternativa terapéutica. Se excretan por la leche materna, por lo que se aconseja suspender la lactancia cuando se precise su uso clínico.