

**NOMBRE DE ESTUDIANTE:  
KARLA LIZETH VALENCIA PÉREZ**

**DOCENTE: ALFREDO LÓPEZ LÓPEZ**

→  
**MATERIA: FARMACOLOGÍA**

**TEMA: ANTIBIOTICOS**

**CARRERA: MEDICINA HUMANA**

**SEMESTRE: 4°**

**FECHA: 16/06/2020**

# Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos incluyen estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina y otros. Se utilizan con mayor frecuencia combinados con algún antibiótico lactámico  $\beta$  en las infecciones graves por bacterias gramnegativas, combinado con vancomicina o algún lactámico  $\beta$  contra endocarditis por grampositivos y para el tratamiento de la tuberculosis.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La forma de acción de la estreptomina se ha estudiado en forma mucho más profunda que las de otros aminoglucósidos, aunque tal vez actúan de manera similar. Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteína pero se desconoce el mecanismo preciso de su actividad bactericida. El paso inicial es la difusión pasiva a través de conductos de porina de la membrana externa. El fármaco se transporta después en forma activa a través de la membrana celular hacia el citoplasma por un proceso dependiente del oxígeno. El gradiente electroquímico transmembrana provee energía para dicho proceso y el transporte está acoplado con una bomba de protones. Las condiciones de pH extracelular bajo y anaeróbicas inhiben el transporte al hacer decrecer el gradiente. El transporte se puede estimular mediante fármacos activos sobre la pared celular, como la penicilina o vancomicina; ese refuerzo puede ser la base del sinergismo de estos últimos antibióticos con los aminoglucósidos.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se han establecido tres mecanismos principales: 1) producción de una o varias enzimas transferasas que inactivan al aminoglucósido por adenilación, acetilación y fosforilación. Este es el tipo principal de resistencia que se encuentra en la clínica (las enzimas transferasas específicas se revisan más adelante). 2) Alteración de la entrada del aminoglucósido a la célula, lo que pudiese ser genotípico, por ejemplo, resultante de mutación o deleción del gen de una porina o las proteínas vinculadas al transporte y mantenimiento del gradiente electroquímico; o fenotípica, por ejemplo, resultante de condiciones de proliferación bajo las cuales el proceso del transporte dependiente del oxígeno, antes descrito, no es funcional. 3) Alteración o eliminación de la proteína del receptor en la subunidad ribosómica 30S como resultado de una mutación. Los aminoglucósidos presentan una aniquilación dependiente de la concentración; esto es, entre mayor sea la concentración del fármaco, mayor será el porcentaje de bacterias que éste aniquile y con mayor velocidad. También tienen un efecto posantibiótico significativo, de manera que la actividad antibacteriana persiste más allá del periodo durante el cual el fármaco está presente en cantidad medible. El efecto posantibiótico puede durar varias horas. Los efectos adversos de los aminoglucósidos dependen tanto de la concentración como del tiempo. Es poco probable que ocurra toxicidad hasta que se alcanza cierto umbral de concentración, pero una vez alcanzado, el tiempo transcurrido se torna crítico. Dicho umbral no está definido de manera precisa, pero una concentración mínima mayor de 2  $\mu\text{g/ml}$  puede indicar toxicidad. Cuando se trata con dosis importantes en términos clínicos, el tiempo total transcurrido por arriba de ese umbral es mayor con múltiples dosis más pequeñas de fármaco que con una sola dosis grande. La eficacia de una sola dosis diaria

de aminoglucósido en un esquema combinado para infecciones por enterococos y en la endocarditis estafilocócica aún no se define y todavía se recomienda la administración estándar de dosis bajas cada 8 h. Los aminoglucósidos se eliminan por vía renal y su excreción es directamente proporcional a la eliminación de creatinina. Para evitar su acumulación y una concentración nociva.

También es importante vigilar si la función renal cambia rápidamente, como sucede con una lesión renal aguda, para evitar una sobredosis o una dosis insuficiente. Si se evitan estas dificultades, la administración del aminoglucósido una sola vez al día es segura y efectiva. Si la eliminación de creatinina es  $>60$  ml/min se recomienda administrar una sola dosis diaria de 5 a 7 mg/kg de gentamicina o tobramicina (15 mg/kg para amikacina). El objetivo es administrar la cantidad de fármaco necesaria para obtener una concentración menor de 1  $\mu\text{g/ml}$  entre 18 y 24 horas después de su administración. De esta manera transcurre el tiempo suficiente para que se elimine el fármaco antes de la siguiente dosis. La concentración mínima adecuada se establece con precisión midiendo la concentración sérica en muestras obtenidas entre 2 y 12 horas después de la última dosis y ajustando la dosis según la eliminación real del fármaco o midiendo la concentración en una muestra obtenida 8 horas después de la dosis. Si la concentración a las 8 horas es 1.5 a 6  $\mu\text{g/ml}$ , la concentración mínima ideal se obtendrá a las 18 horas. Para un esquema usual de dosificación de dos o tres veces al día, deben determinarse las concentraciones séricas máximas a partir de una muestra sanguínea obtenida de 30 a 60 min después de una dosis y la concentración mínima en una muestra obtenida apenas antes de la siguiente dosis. La dosis de gentamicina y tobramicina se ajusta para mantener una concentración máxima de 5 a 10  $\mu\text{g/ml}$  y una concentración mínima menor de 2  $\mu\text{g/ml}$  ( $<1$   $\mu\text{g/ml}$  es ideal).

## EFFECTOS ADVERSOS

Todos los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos. La ototoxicidad y nefrotoxicidad son más probables cuando el tratamiento se continúa durante más de cinco días, a dosis mayores, en individuos de edad avanzada y en el contexto de la insuficiencia renal. Su uso concomitante con diuréticos de asa (p. ej., furosemida, ácido etacrínico) u otros agentes antimicrobianos nefrotóxicos (p. ej., vancomicina más anfotericina) puede potenciar la nefrotoxicidad y debe evitarse en lo posible. La ototoxicidad se puede manifestar como daño auditivo que produce acúfenos y pérdida de la audición de alta frecuencia inicialmente, o como daño vestibular, evidenciado por la presencia de vértigo, ataxia y pérdida del equilibrio. La nefrotoxicidad causa concentraciones crecientes de creatinina sérica o disminución de su eliminación.

A dosis muy altas, los aminoglucósidos pueden producir un efecto similar al del curare, con bloqueo neuromuscular que causa parálisis respiratoria. La parálisis suele ser reversible con la administración de gluconato de calcio (de inyección rápida) o neostigmina. Rara vez ocurre hipersensibilidad.

## USOS CLÍNICOS

Los aminoglucósidos se utilizan principalmente contra bacterias intestinales gramnegativas, en especial cuando los microorganismos aislados pueden ser resistentes a fármacos y si hay sospecha de septicemia. Casi siempre se utilizan en combinación con un antibiótico lactámico  $\beta$  para ampliar su cobertura y abarcar microorganismos patógenos grampositivos

potenciales y sacar ventajas del sinergismo entre esas dos clases de fármacos. También se utilizan combinaciones de penicilina y aminoglucósidos para lograr actividad bactericida en el tratamiento de la endocarditis enterocócica y acortar la duración del tratamiento contra *Streptococcus viridans* y en algunos pacientes con endocarditis por estafilococo. La elección del aminoglucósido y dosis dependen del tipo de infección y susceptibilidad del microorganismo aislado.

## Macrólidos

Los macrólidos constituyen un grupo de compuestos muy relacionados, caracterizados por un anillo macrocíclico de lactona (casi siempre constituido por 14 a 16 átomos) al que se unen desoxiazúcares. La claritromicina y la azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina.

### ERITROMICINA

La actividad antibacteriana de la eritromicina y otros macrólidos puede ser inhibidora o bactericida, sobre todo en concentraciones altas, para los microorganismos susceptibles. La actividad se intensifica con un pH alcalino. La inhibición de la síntesis de proteína se produce por unión con el RNA ribosómico 50S. El sitio de unión se halla próximo al centro de la peptidiltransferasa y la elongación de la cadena peptídica (es decir, transpeptidación) se evita por el bloqueo del túnel de salida del polipéptido. La resistencia a la eritromicina suele codificarse por plásmidos. Se han identificado tres mecanismos: 1) disminución de la permeabilidad de la membrana celular o salida activa; 2) producción de estererasas que hidrolizan los macrólidos (por especies de Enterobacteriaceae), y 3) modificación del sitio de unión ribosómico (la llamada protección ribosómica) por mutación cromosómica o una metilasa constitutiva o inducible por macrólidos. La salida y la producción de metilasa corresponden en gran cantidad a los principales mecanismos de resistencia en los microorganismos grampositivos. La resistencia cruzada es completa entre la eritromicina y los otros macrólidos. La producción constitutiva de metilasa también confiere resistencia a compuestos no relacionados desde el punto de vista estructura.

### FARMACOCINÉTICA

La eritromicina base es destruida por el ácido gástrico y debe administrarse con cubierta entérica. Los alimentos interfieren con la absorción. Los estearatos y ésteres son bastante acidorresistentes y se absorben un poco mejor. La sal laurílica del éster propionilo de la eritromicina (estolato de eritromicina) es el preparado oral con mejor absorción. Una dosis oral de 2 g/día produce concentraciones de casi 2 µg/ml de eritromicina base sérica y su éster. Sin embargo, sólo la base tiene actividad microbiológica y su concentración tiende a ser similar, cualquiera que sea la fórmula. Una dosis intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina produce concentraciones séricas de 10 µg/ml 1 h después de su administración. La semivida sérica por lo regular es de casi 1.5 h y 5 h en pacientes con anuria. No es necesario el ajuste para la insuficiencia renal. La eritromicina no se elimina por diálisis. Se excretan grandes cantidades de una dosis administrada en la bilis y se pierden en las heces, y sólo 5% se elimina en la orina. El fármaco absorbido se distribuye

en forma amplia, excepto en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La eritromicina es captada por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos; atraviesa la placenta y llega al feto.

#### REACCIONES ADVERSAS

Son frecuentes la anorexia, náusea, vómito y diarrea. La intolerancia gastrointestinal, que se debe a una estimulación directa de la movilidad del intestino, es el motivo más frecuente de interrupción de la eritromicina y su reemplazo por otro antibiótico. Las eritromicinas, en particular el estolato, pueden producir hepatitis colestásica aguda (fiebre, ictericia, alteración de la función hepática), tal vez como reacción de hipersensibilidad. La mayoría de los pacientes se recupera, pero la hepatitis recurre si se continúa el fármaco. Otras reacciones alérgicas incluyen fiebre, eosinofilia y exantemas.

#### CLARITROMICINA

La claritromicina se deriva de la eritromicina por adición de un grupo metilo y tiene mejor estabilidad de ácido y absorción oral, en comparación con la eritromicina. Su mecanismo de acción es el mismo. La claritromicina y la eritromicina son similares en cuanto a su actividad antibacteriana, salvo porque la primera ejerce mayor actividad contra el complejo *Mycobacterium avium*. Una dosis de 500 mg de claritromicina produce concentraciones séricas de 2 a 3 µg/ml. La semivida más prolongada de la claritromicina (6 h), en comparación con la de la eritromicina, permite su dosificación cada 12 h. La dosis recomendada es de 250 a 500 mg cada 12 h o 1 000 mg de la fórmula de liberación prolongada una vez al día. La claritromicina penetra bien en casi todos los tejidos, con concentraciones iguales o mayores a las séricas.

La claritromicina se degrada en el hígado. Su principal metabolito es la 14-hidroxiclaritromicina que también posee actividad antibacteriana. Una porción del fármaco activo y su metabolito principal se eliminan en la orina y se recomienda la disminución de la dosis (p. ej., una dosis de carga de 500 mg y después 250 mg una o dos veces al día) en pacientes con eliminación de creatinina menor de 30 ml/min. La claritromicina tiene interacciones farmacológicas similares a las descritas para la eritromicina.

#### AZITROMICINA

La azitromicina es activa contra el complejo *M. avium* y *T. gondii*; es un poco menos activa que la eritromicina y la claritromicina contra los estafilococos y estreptococos, y ligeramente más activa contra *H. influenzae*; tiene actividad elevada contra especies de *Chlamydia*. La azitromicina difiere de la eritromicina y la claritromicina sobre todo por sus propiedades farmacocinéticas. Una dosis de 500 mg de azitromicina produce concentraciones séricas relativamente bajas, de casi 0.4 µg/ml; no obstante, penetra muy bien en casi todos los tejidos (excepto el líquido cefalorraquídeo) y células fagocíticas, con concentraciones hícticas que rebasan a las séricas por 10 a 100 veces. El fármaco se libera con lentitud desde los tejidos (semivida híctica de dos a cuatro días) para dar lugar a una semivida de eliminación de casi tres días. Estas propiedades exclusivas permiten la dosificación una vez al día y por consecuencia la disminución en la duración del tratamiento en muchos casos.

# Quinolonas

Las quinolonas importantes son análogos fluorados sintéticos del ácido nalidíxico con actividad contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Las quinolonas bloquean la síntesis de DNA bacteriano por inhibición de la topoisomerasa II bacteriana (DNA girasa) y la topoisomerasa IV. La inhibición de la DNA girasa previene la relajación del DNA positivamente superenrollado necesario para la transcripción y la replicación normales. La inhibición de la topoisomerasa IV interfiere con la separación del DNA cromosómico replicado en las células hijas respectivas durante la división celular.

## ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

Las quinolonas anteriores, como el ácido nalidíxico, no alcanzan concentraciones antibacterianas sistémicas y sólo fueron útiles para el tratamiento de infecciones de vías urinarias bajas. Los derivados fluorados (ciprofloxacina, levofloxacina y otros, tienen una actividad antibacteriana mucho mejor en comparación con el ácido nalidíxico y sí alcanzan concentraciones bactericidas en sangre y tejidos. Las fluoroquinolonas originalmente se desarrollaron por su excelente actividad contra las bacterias aerobias gramnegativas; su actividad contra microorganismos grampositivos era limitada. En varios fármacos más recientes se ha mejorado su actividad contra cocos grampositivos.

La ciprofloxacina es el fármaco más activo de este grupo contra los microorganismos gramnegativos, particularmente *P. aeruginosa*. La levofloxacina, el isómero I de ofloxacina, tiene actividad superior contra microorganismos grampositivos, incluido *Streptococcus pneumoniae*. La gatifloxacina, la gemifloxacina y la moxifloxacina constituyen un tercer grupo de fluoroquinolonas con mejor actividad contra microorganismos grampositivos, en particular *S. pneumoniae* y algunos estafilococos. La gemifloxacina es activa in vitro contra cepas de *S. pneumoniae* resistentes a ciprofloxacina pero no se ha demostrado su eficacia in vivo.

## RESISTENCIA

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, surge aproximadamente un microorganismo resistente de cada 10<sup>7</sup>-10<sup>9</sup> microorganismos, sobre todo entre los estafilococos, *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens*. La resistencia se debe a una o más mutaciones puntuales en la región de unión de quinolona de la enzima o a un cambio en la permeabilidad del microorganismo. Sin embargo, esto no cuenta para la facilidad relativa con que aparece resistencia en bacterias sumamente susceptibles. En fechas recientes se describieron dos tipos de resistencia mediada por plásmidos. En el primer tipo se utilizan proteínas Qnr que protegen a la DNA girasa de las fluoroquinolonas. La segunda es una variante de un aminoglucósido acetiltransferasa capaz de modificar la ciprofloxacina. Ambos mecanismos confieren una resistencia de bajo grado que puede facilitar las mutaciones puntuales que confieren resistencia de grado alto. La resistencia a una fluoroquinolona, en particular si ésta es de grado alto, en general confiere resistencia cruzada contra todos los demás miembros de esa clase.

## FARMACOCINÉTICA

Después de su administración oral, las fluoroquinolonas se absorben bien (biodisponibilidad de 80 a 95%) y se distribuyen en forma amplia en los líquidos y tejidos corporales. Las vidas medias séricas varían de 3 a 10 h. Las vidas medias relativamente prolongadas de levofloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin permiten su dosificaci3n una vez al d3a. La absorci3n oral se altera por la presencia de cationes divalentes y trivalentes, incluidos los de los anti3cidos. Por tanto, las fluoroquinolonas orales deben administrarse 2 h antes o 4 h despu3s de cualquier producto que contenga esos cationes. Las concentraciones s3ricas del f3rmaco administrado por v3a intravenosa son similares a las del tomado por v3a oral. Casi todas las fluoroquinolonas se eliminan por mecanismos renales, ya sea secreci3n tubular o filtraci3n glomerular. Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con depuraci3n de creatinina menor de 50 ml/min; un ajuste exacto depende del grado de alteraci3n renal y la fluoroquinolona espec3fica que se utiliza. No es necesario el ajuste de dosis para la insuficiencia renal con la moxifloxacin. Las fluoroquinolonas que no se eliminan por v3a renal est3n relativamente contraindicadas en pacientes con insuficiencia hep3tica.

## APLICACIONES CL3NICAS

Las fluoroquinolonas (excepto la moxifloxacin, que alcanza una concentraci3n urinaria relativamente baja) son efectivas en las infecciones urinarias producidas por diversos microorganismos, incluida *P. aeruginosa*. Estos f3rmacos tambi3n son eficaces para la diarrea bacteriana causada por especies de *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* toxig3nica y *Campylobacter*. Las fluoroquinolonas (excepto la norfloxacin, que no alcanza concentraciones sist3micas adecuadas) se han usado en infecciones de tejidos blandos, huesos y articulaciones, as3 como en las del aparato respiratorio e intraabdominales, incluidas las producidas por microorganismos multirresistentes, como las especies de *Pseudomonas* y *Enterobacter*. La ciprofloxacin es un f3rmaco ideal para la profilaxis y tratamiento del carbunco, aunque las nuevas fluoroquinolonas son activas al respecto *in vitro* y muy probablemente tambi3n *in vivo*.

## EFFECTOS ADVERSOS

En general, las fluoroquinolonas son bien toleradas. Los efectos m3s frecuentes son n3usea, v3mito y diarrea. En ocasiones cefalea, mareo, insomnio, exantema o anomal3as de las pruebas de funci3n hep3tica. Se ha comunicado fotosensibilidad con la lomefloxacin y pefloxacin. Puede ocurrir prolongaci3n del intervalo QTc con gatifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin y moxifloxacin, que deben evitarse o administrarse con precauci3n en pacientes con prolongaci3n conocida del intervalo QTc o hipopotasemia no corregida; en aquellos que reciben f3rmacos antiarr3tmicos de clase IA (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (sotalol, ibutilida, amiodarona); as3 como en quienes reciben otros f3rmacos que se sabe aumentan el intervalo QTc (p. ej., eritromicina, antidepressivos tric3clicos). La gatifloxacin se vincula con hiperglucemia en pacientes con diabetes y con hipoglucemia en los que reciben tambi3n f3rmacos hipoglucemiantes orales.

# *Lincosamidas*

## MECANISMO DE ACCIÓN

Las lincosamidas y los macrolidos inhiben la síntesis proteica a nivel del ribosoma 50s. Dicho sitio de fijación es el mismo que el de los macrólidos y del cloramfenicol y, por consiguiente, hay que prever una competencia en caso de administración simultánea. La síntesis proteica está bloqueada a nivel de la elongación de la cadena primaria, por interferencia con la reacción de transpeptidación, al bloquear el sitio donante de péptido. Como los macrolidos, las lincosamidas estimulan la disociación peptidil-ácido ribonucleico (arn) de transferencia del ribosoma. El resultado es un paro reversible de la fabricación de la cadena proteica.

## CLINDAMICINA

La clindamicina es un compuesto con un radical cloro derivado de la lincomicina, un antibiótico elaborado por *Streptomyces lincolnensis*. La clindamicina, como la eritromicina, inhibe las síntesis de proteínas por interferencia con la formación del complejo de inicio y las reacciones de translocación de aminoácidos. El sitio de unión de la clindamicina es la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, idéntico al correspondiente para la eritromicina. La clindamicina en dosis de 0.5 a 5 µg/ml inhibe a los estreptococos, estafilococos y neumococos. Los enterococos y los microorganismos aerobios gramnegativos son resistentes. Las especies de *Bacteroides* y otros anaerobios grampositivos y gramnegativos son casi siempre sensibles. La resistencia a la clindamicina, que en general confiere resistencia cruzada a los macrólidos, se debe a 1) una mutación del sitio receptor del ribosoma; 2) la modificación del receptor por una metilasa de expresión constitutiva (véase antes la sección sobre resistencia a la eritromicina), y 3) inactivación enzimática de la clindamicina.

## FARMACOCINÉTICA

La dosis oral de la clindamicina, 0.15 a 0.3 g cada 8 h (10 a 20 mg/ kg/día en niños), aporta concentraciones séricas de 2 a 3 µg/ml. Cuando se administra por vía intravenosa, 600 mg de clindamicina cada 8 h llevan a concentraciones de 5 a 15 µg/ml; el fármaco tiene casi 90% de unión a proteínas. La clindamicina penetra bien en casi todos los tejidos, con excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Penetra bien en los abscesos y es captada en forma activa por las células fagocíticas que la concentran. La clindamicina se degrada en el hígado y tanto el fármaco activo como sus metabolitos activos se excretan en la bilis y la orina. La semivida es de casi 2.5 h en individuos normales, y aumenta a 6 h en enfermos con anuria. No se requiere ajuste posológico en presencia de insuficiencia renal. Está indicada para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por estreptococos y estafilococos. A menudo es activa contra las cepas de *S. aureus* extrahospitalarias resistentes a la meticilina, una causa cada vez más frecuente de infecciones de piel y tejidos blandos. La clindamicina también está indicada para el tratamiento de la infección por microorganismos anaerobios provocada por especies de *Bacteroides* y otras que suelen participar en infecciones mixtas. La clindamicina, algunas veces combinada con un aminoglucósido o cefalosporina, se usa en el tratamiento de heridas penetrantes del abdomen y el



intestino; infecciones originadas en el aparato genital femenino, como aborto séptico, abscesos pélvicos o enfermedad pélvica inflamatoria; y abscesos pulmonares.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos frecuentes son diarrea, náusea y exantemas. En ocasiones ocurren alteración de la función hepática (con o sin ictericia) y neutropenia. La administración de clindamicina es un factor de riesgo para diarrea y colitis por *C. difficile*.