

Nombre del alumno:

Erika Yatziri Castillo Figueroa

Nombre del profesor:

Lic. Ervin Silvestre Castillo

Licenciatura:

Enfermería 3er Cuatrimestre

Materia:

Farmacología

Nombre del trabajo:

Cuadro sinóptico del tema:

“ANTIBIÓTICOS MACROLIDOS Y QUINOLONAS”

ANTIBIÓTICOS MACROLÍDOS Y QUINOLONAS

MACROLÍDOS

Clasificación

Esta familia de antibióticos está formada por compuestos con un anillo de 14, 15 o 16 átomos de carbono al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos.

Las diferencias en el anillo macrocíclico permite su clasificación en: a) macrólidos de 14 anillos: eritromicina, roxitromicina, fluritromicina, diritromicina, claritromicina; b) macrólidos de 15 anillos: azitromicina, y c) macrólidos de 16 anillos: josamicina, espiramicina, midecamicina,

Los macrólidos de 14 átomos de carbono, son más estables en medio ácido y tienen mejor biodisponibilidad oral. La azitromicina es el único macrólido de 15 átomos de carbono.

Mecanismo de acción

Los macrólidos actúan inhibiendo la síntesis de proteína dependiente del ARN de la bacteria (L22 y L33), uniéndose a subunidades ribosomiales 50S de microorganismos sensibles, bloqueando las reacciones de transpeptidación y/o translocación del ARN de transferencia del proceso de formación de la cadena polipeptídica.

Presentan una actividad bacteriostática o bactericida según el microorganismo, la fase de crecimiento y concentración alcanzada por el fármaco en el tejido diana.

Hay que tener en cuenta que los macrólidos se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB), y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida depende del tiempo

Acciones farmacológicas

Los macrólidos poseen, en general, una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos grampositivos.

Los bacilos gramnegativos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos debido a la impermeabilidad de su membrana.

La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármaco de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a los betalactámicos.

Actividad frente a otros patógenos menos habituales

Los macrólidos no son agentes con actividad antimicobacteriana, pero la claritromicina y la azitromicina ejercen efectos sinérgicos asociados a fármacos como isoniacida, rifampicina y etambutol, en las infecciones originadas por *Mycobacterium avium* complex

Ampliando el espectro a otras micobacterias por parte de la claritromicina (*M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. leprae*). Roxitromicina, claritromicina y azitromicina inhiben el crecimiento intracelular de *Toxoplasma gondii*.

Tam bién muestran sensibilidad frente a *Cryptosporidium* spp. y *Plasmodium* spp., y la azitromicina amplía su espectro de actividad frente a gramnegativos (*Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Pasteurella* spp., *Eikenella* spp.) y algunas enterobacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp.).

Mecanismo de resistencia

La resistencia a macrólidos puede producirse por una baja permeabilidad (causante de la resistencia intrínseca de enterobacterias), aparición de cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma, existencia de bombas de expulsión activa y presencia de enzimas inactivantes.

Este último mecanismo implica una metilación, llevada a cabo por una metilasa codificada por el gen estructural *erm*, de un residuo de adenina del ARN ribosómico 23S que induce cambio conformacional del ribosoma, lo que provoca una reducción en la afinidad del antibiótico por la subunidad 50S.

Surge así un fenotipo de resistencia conocido como MLS_B, que implica resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. La expresión de este fenotipo puede ser constitutiva o inducible.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es moderada; no obstante, la administración en forma de ésteres la mejora, y permite la administración oral.

La roxitromicina es el macrólido que presenta mayor biodisponibilidad, ya que se absorbe en su totalidad y no presenta efecto de primer paso. Los macrólidos se distribuyen ampliamente en los tejidos y se fijan entre un 60 y un 90% a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la alfa-2-globulina.

Plasmáticas, fundamentalmente a la alfa-2-globulina. En general, penetran muy bien en leucocitos polimorfos nucleares, macrófagos y linfocitos.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con más frecuencia al uso de eritromicina son: alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea), tanto tras la administración oral como parenteral, y parecen debidas a un efecto estimulante del fármaco sobre la motilidad gastrointestinal (efecto procinético); se ha descrito prácticamente con todos los macrólidos, pero parece mayor con los derivados que poseen anillo de 14 átomos.

Aparece a las pocas horas de la administración y cede tras la supresión del fármaco. Se piensa que se debe a un espasmo en el esfínter de Oddi. Más raramente se produce hepatotoxicidad y reacciones alérgicas (erupción cutánea, fiebre y eosinofilia).

Interacciones farmacológicas

Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático en el sistema del citocromo P-450, aumentando la concentración sérica de éstos.

El mayor efecto se produce con la administración de eritromicina, ya que se administra a dosis más elevadas, si bien la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos .

Los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos que sean metabolizados por enzimas del citocromo P-450.

Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones, en líneas generales, son superponibles a todos los macrólidos, ya sean electivas o alternativas; estas últimas, principalmente, en caso de alergia a la penicilina o contraindicación al uso de tetraciclinas.

Entre las indicaciones figuran el tratamiento de infecciones de vías respiratorias superiores, inferiores y área de otorrinolaringología, infecciones de piel y tejidos blandos, acné, infecciones genitales no gonocócicas, gastroenteritis (ocasionadas por *Campylobacter jejuni*), úlcera gástrica y duodenal (por *H. pylori*)

TELITROMICINA

La telitromicina pertenece al grupo de los cetólidos, emparentados con la familia de los macrólidos. Su estructura química deriva de los macrólidos de 14 átomos donde se ha sustituido la L cladinosa por un grupo ceto en posición C3, se ha añadido un grupo metoxi en C6 y un grupo carbamato en C11 y C12.

La presencia de los grupos ceto y metoxi le confiere mayor estabilidad en medio ácido, mejora su biodisponibilidad, la actividad intracelular e impide la inducción de resistencia MLS.

Clasificación

Al igual que las cefalosporinas, se clasifican en cuatro generaciones, que guardan relación con un espectro similar entre las quinolonas pertenecientes a un mismo.

Mecanismo de

Las quinolonas producen una inhibición directa en la síntesis de ADN bacteriano, mediante una interacción del fármaco con complejos formados por el ADN y una de las dos enzimas dianas de las quinolonas (pertenecientes a la familia de las topoisomerasas tipo II): ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

La inhibición de la ADN-girasa se traduce en alteraciones del «superenrollamiento» y, en el caso de la topoisomerasa IV en la inhibición de las hebras de ADN-hijo.

Al parecer, la actividad de las quinolonas en las bacterias gramnegativas se centra en el bloqueo de la ADN-girasa, mientras que en las bacterias grampositivas acontece sobre la topoisomerasa IV, aunque existen excepciones para algunas bacterias.

Resistencia

Se conocen dos mecanismos de resistencia: a) la disminución de las concentraciones intrabacterianas del fármaco, mediado por una alteración en las porinas o la existencia de bombas de expulsión, y b) la alteración de las dianas de las quinolonas por mutación en los genes que codifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

Se ha encontrado una relación inversa entre la concentración de la quinolona y la selección de mutantes resistentes. La infradosificación de las quinolonas o el empleo de preparados de baja actividad condicionará la selección de cepas en una primera mutación, tras lo cual estas cepas podrán desarrollar con facilidad una segunda mutación que hará extensiva la resistencia a toda la familia de quinolonas.

Farmacocinética

Absorción

Todas las quinolonas presentan una buena y rápida absorción por vía oral, que es dificultada por los alimentos.

Su excelente biodisponibilidad los convierte en antibióticos útiles para el tratamiento ambulatorio (por vía oral) y para el tratamiento secuencial de la vía intravenosa a la oral en pacientes hospitalizados

Distribución

Todas las quinolonas se unen a proteínas plasmáticas en un bajo porcentaje, inferior al 50% (en general en un 20-40%) y se distribuyen ampliamente por tejidos y fluidos corporales (volumen de distribución de 1-4 l/kg).

Metabolismo y eliminación

Su eliminación se produce fundamentalmente por vía renal por secreción tubular y filtración glomerular en más del 90% en forma activa, y el resto se metaboliza a nivel hepático.

La metabolización hepática se produce por oxidación (citocromo P-450) y conjugación. La metabolización por vía del citocromo puede conducir a una inhibición competitiva del metabolismo de otros fármacos.

Efectos adversos

En general, las quinolonas son bien toleradas; sin embargo, pueden producir con frecuencia efectos indeseables leves y reversibles.

Entre estos efectos adversos, en su mayoría extensivos a todo el grupo, cabe destacar: alteraciones digestivas (náuseas, vómitos), alteraciones del sistema nervioso central (vértigo, cefalea) y alteraciones articulares

Interacciones

Las principales interacciones que pueden originar las fluorquinolonas son: aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina (excepto ofloxacino), prolongación del tiempo de protrombina cuando se administran junto a derivados cumarínicos, y en los pacientes tratados con cimetidina y pefloxacino hay que reajustar la dosis de la quinolona por aumento de la semivida plasmática de este último.

Aplicaciones terapéuticas

Las quinolonas de primera generación se utilizan exclusivamente en las infecciones del tracto urinario bajo, no complicadas y producidas por gérmenes sensibles.

Las fluorquinolonas han demostrado su eficacia en infecciones dérmicas producidas por estafilococos, así como en infecciones mixtas de tejidos blandos producidas por aerobios gramnegativos, en la osteomielitis en pacientes ambulatorios, en infecciones del sistema nervioso central (pefloxacino y ofloxacino) producidas por gramnegativos, infecciones biliares, intestinales (se consideran de elección frente a *Shigella* spp.) y pulmonares (sobreinfecciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias, donde suelen predominar microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas* spp.).

Ciprofloxacino es uno de los fármacos de elección frente al *M. avium complex*. Además, el ciprofloxacino es una alternativa válida en el tratamiento de los portadores del meningococo en el adulto (contraindicado en niños). No obstante, las excelentes características de las fluorquinolonas han contribuido a su utilización masiva, detectándose de forma frecuente una incorrecta prescripción. Este uso abusivo está permitiendo la aparición de resistencias. Por ello algunos autores recomiendan evitar su uso en determinadas infecciones en las que podrían ser utilizados otros antibióticos de forma más efectiva.

QUINOLONAS