



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



DOCENTE:
DR. ALFREDO LOPEZ LOPEZ

ALUMNO:
LUIS ALBERTO ALVAREZ HERNANDEZ

MATERIA:
TERAPEUTICA FARMACOLOGICA

UNIDAD:
TERCERA

TEMA:
TETRACICLINAS
SULFAMIDAS

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS. 27/ NOVIEMBRE/ 2020.

TETRACICLINAS

Son antibióticos naturales o semisintéticos, derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. Poseen actividad frente a un amplio abanico de bacterias. Está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un medicamento esencial. Debido a sus efectos adversos y al desarrollo de nuevas familias de antibióticos, su empleo clínico ha disminuido en las últimas décadas.

Clasificación y estructura química

Se clasifican en tres grupos según su momento de desarrollo y sus características farmacocinéticas.

Primera generación: desarrolladas entre 1948 y 1963, son los agentes menos lipófilos y los que presentan peor absorción por vía oral. Ha este grupo pertenecen la clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, rolitetraciclina, limeciclina y metaciclina. Todos se pueden administrar por vía oral, excepto la rolitetraciclina.

Segunda generación: desarrolladas entre 1965 y 1972, presentan mejor absorción por vía oral y son 3-5 veces más lipófilas que las de la primera generación. Ha este grupo pertenecen la doxiciclina y la minociclina. Ambas pueden administrarse por vía oral o intravenosa.

Tercera generación: desarrolladas a partir de 1993, son las glicilciclinas, que incluyen a la tigeciclina. Este antibiótico se sintetiza a partir de la modificación de la minociclina.

Las tetraciclinas se constituyen químicamente a partir de un núcleo central formado por 4 anillos fusionados dispuestos linealmente. Todos ellos forman complejos quelantes con distintos cationes, como calcio, magnesio o hierro, que los hacen insolubles en agua, lo cual dificulta su absorción.

Mecanismo de acción

Son capaces de atravesar la pared externa de las bacterias gramnegativas a través de porinas de difusión pasiva de tipo OmpF y OmpC, en forma de catión formado por la combinación de tetraciclina y magnesio. En el espacio periplásmico el complejo se disocia y la tetraciclina difunde al citoplasma a través de la membrana celular gracias a un mecanismo que depende de energía.

El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias mediante su capacidad para interferir de manera reversible sobre la fracción 30S de los ribosomas. La reversibilidad de esta unión es lo que explica que actúen como antibióticos bacteriostáticos en vez de bactericidas. Se unen con gran afinidad a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, impidiendo que el ARN de transferencia se una al complejo del ARN mensajero ribosómico. Como consecuencia, se paraliza la incorporación de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas.

Espectro de actividad

Las tetraciclinas son antibióticos con amplio espectro de actividad frente a diversos grupos de bacterias aerobias y anaerobias, que incluyen rickettsias, clamidias, micoplasmas, espiroquetas, micobacterias e incluso algunos protozoos.

Mecanismos de resistencia

La resistencia de las bacterias a la acción de las tetraciclinas se produce básicamente mediante 2 mecanismos. La primera posibilidad es el impedimento de la unión del antibiótico a su diana terapéutica («protección ribosómica»). La segunda posibilidad es la expulsión del antibiótico fuera de la célula mediante bombas de expulsión. La resistencia a las tetraciclinas suele estar codificada genéticamente en elementos móviles, como plásmidos, integrones o transposones.

Indicaciones

Se consideran antibióticos de primera elección o una alternativa razonable para un amplio abanico de infecciones. Habitualmente se administran en 4 dosis diarias, pero la demeclociclina y la minociclina pueden administrarse en 2 dosis diarias, y la doxiciclina en una dosis diaria. La minociclina se administra en dosis de 50-100 mg cada 12 horas, y la doxiciclina en dosis de 100 mg cada 12-24 horas.

Se consideran antibióticos de primera elección, especialmente la doxiciclina, para el tratamiento de la brucelosis (combinado con un aminoglucósido) y del cólera. La doxiciclina también es el tratamiento de elección de la primera fase de la enfermedad de Lyme producida por *B. burgdorferi*.

En las infecciones producidas por *Rickettsia* sp., como la fiebre botonosa mediterránea o los tifus endémico y epidémico, el fármaco de elección es la

doxiciclina, al igual que en la fiebre Q producida por *C. burnetii*. Puede emplearse para el tratamiento de diversos microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual, sobre todo *Chlamydia trachomatis*. Esta bacteria es la causante de la tradicionalmente denominada “uretritis no gonocócica”, pero también de otros procesos patológicos, como cervicitis y el linfogranuloma venéreo. También se puede emplear para tratar el granuloma inguinal (*Klebsiella granulomatis*) y es una alternativa para el tratamiento de la sífilis en pacientes alérgicos a B-lactámicos en los que no pueda realizarse una desensibilización ha estos antibióticos.

Las tetraciclinas, especialmente la doxiciclina, se emplean para el tratamiento de la enfermedad de Whipple, en asociación con hidroxiclороquina. La doxiciclina es también una alternativa para las afecciones gástricas producidas por *H pylori*. Las tetraciclinas pueden emplearse, así mismo, para el tratamiento de infecciones como la tularemia, la leptospirosis y la peste, infecciones por *Pasteurella multocida*, infecciones cutáneas por *M. marinum* y la angiomasosis bacilar (*Bartonella henselae*).

Farmacocinética y farmacodinamia

Se administran fundamentalmente por vía oral, algunas se pueden administrar por vía intravenosa. La administración por vía intramuscular es muy dolorosa, por lo que no se emplea esta vía. La absorción en el tubo digestivo se produce en el estómago y en el intestino delgado. La doxiciclina y la minociclina, la absorción puede alcanzar el 90-100 % de la dosis administrada, con independencia de que se tomen, o no, junto con el alimento.

La administración con preparados que contengan hierro puede disminuir su absorción en el tubo digestivo de manera significativa. La administración con leche o con preparados que contengan magnesio, calcio, bismuto o aluminio puede disminuir ligeramente su absorción.

Toxicidad

Son fármacos bien tolerados y con pocos efectos adversos. Las manifestaciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). La doxiciclina suele ser la tetraciclina mejor tolerada desde el punto de vista de los efectos adversos digestivos. También se ha descrito la colitis

seudomembranosa por *Clostridium difficile* como efecto secundario del tratamiento con tetraciclinas. Un efecto adverso característico de las tetraciclinas, pero poco frecuente, es el desarrollo de úlceras esofágicas. Para evitar esta posibilidad se recomienda administrar las tetraciclinas con agua abundante (al menos 200-250 ml) y evitar la postura en decúbito durante un mínimo de 2 horas tras la toma de cada dosis.

SULFAMIDAS Y TRIMETOPRIMA

Fueron los primeros quimioterápicos eficaces utilizados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades bacterianas y su uso determinó una disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. El advenimiento de los antibióticos limitó su utilidad médica, pero aún siguen ocupando un lugar en la terapéutica antibacteriana.

Clasificación y estructura química

La estructura química de las sulfamidas se caracteriza por un núcleo benceno, un grupo amino (NH_2) en posición 4, y un grupo sulfonamida (SO_2NH_2) en posición 1. El grupo NH_2 en posición 4 es esencial para su actividad farmacológica; el grupo SO_2NH_2 debe estar unido directamente al benceno; el grupo amídico ($-\text{NH}_2$) en posición 1 admite sustituciones con distintos radicales dando lugar a los distintos tipos de sulfamidas. Una clasificación práctica de las sulfamidas es la clasificación farmacocinética que las divide en absorbibles (de acción rápida, intermedia o prolongada), no absorbibles y de uso tópico.

La trimetoprima es una 2,4 -aminopiridina, análogo estructural de la pteridina del ácido fólico y relacionado químicamente con el antipalúdico pirimetamina.

Mecanismo de acción

Las sulfamidas y la trimetoprima bloquean competitiva y secuencialmente la síntesis del ácido fólico bacteriano, produciendo un efecto bacteriostático. El ácido fólico (FH_4) interviene en la síntesis de timidina, purinas y metionina, necesarias para la síntesis de ADN y ARN y proteínas, necesarios a su vez para el crecimiento bacteriano. Las bacterias no son capaces de captar ácido fólico del medio, como los organismos superiores, y, por consiguiente, lo sintetizan.

Aunque las sulfamidas y la trimetoprima son bacteriostáticos, si las bacterias crecen en un medio pobre en timina, pueden convertirse en bactericidas. Este hecho

tiene interés clínico, ya que ambos fármacos pueden ser bactericidas en algunos líquidos orgánicos (sangre, orina) que contienen poca o nula cantidad de timina.

Actividad antibacteriana

El espectro antibacteriano de las sulfamidas abarca una amplia variedad de microorganismos grampositivos, gramnegativos, hongos y protozoos. La trimetoprima abarca un espectro de microorganismos más reducido. La asociación de sulfamidas y trimetoprima (cotrimoxazol) refuerza la actividad bacteriostática y permite reducir la dosis manteniendo la eficacia, mejora la tolerancia y disminuye la resistencia bacteriana.

Resistencia bacteriana

El desarrollo de resistencias bacterianas a las sulfamidas o la trimetoprima se presenta en el 20-40 % y se debe fundamentalmente a:

- ✓ Aumento de la selectividad enzimática.
- ✓ Aparición de vías metabólicas alternativas.
- ✓ Síntesis de enzimas inactivadoras.

La resistencia puede originarse por mutación cromosómica, que aparece en una cepa bacteriana pero no se transmite a otras bacterias, o por plásmidos (factor R) con capacidad de transmitirse de una célula a otra.

Farmacocinética

Las sulfamidas se absorben bien en el aparato gastrointestinal y alcanzan los líquidos orgánicos: pleura, líquido sinovial, peritoneal, prostático, humor acuoso y cefalorraquídeo (LCR). Por vía parenteral se absorben bien las sales solubles. Las sulfamidas indicadas como antisépticos intestinales no se absorben o lo hacen en mínimas proporciones. Las de administración tópica pueden originar niveles plasmáticos elevados si se aplican sobre amplias superficies (quemaduras).

Reacciones adversas

Los efectos adversos tras la administración de sulfamidas se presentan en el 5 % de los pacientes y no suelen revestir gravedad. Las reacciones alérgicas se limitan a manifestaciones cutáneas (exantemas, urticaria). Manifestaciones más graves, como la enfermedad del suero, son muy poco frecuentes. En el recién nacido, por aumento de la bilirrubina libre, puede manifestarse un kernícterus,

encefalopatía tóxica grave, por lo que se debe evitar el uso de estos fármacos en los primeros días de vida y en la etapa final del embarazo.

Toxicidad de las sulfamidas y del cotrimoxazol

- ✓ Manifestaciones cutáneas (exantemas).
- ✓ Encefalopatía tóxica (kernicterus) en recién nacidos.
- ✓ Cristalurias (en orina ácida).
- ✓ Anemia hemolítica (en déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa).
- ✓ Colitis pseudomembranosa (cotrimoxazol).
- ✓ Dispepsias, Hepatotoxicidad.
- ✓ Crisis hipoglucémicas (en diabetes tratadas con sulfamidas hipoglucemiantes).
- ✓ Pancitopenia (cotrimoxazol) (en ancianos tratados con diuréticos tiazídicos).
- ✓ Hemorragias (interacción con anticoagulantes orales).

Indicaciones terapéuticas

Las sulfamidas, aunque menos utilizadas que el cotrimoxazol, están indicadas en diversos procesos.

- ✓ **Infecciones por Nocardia:** Tratamiento de primera elección. Las más útiles son el sulfixosazol y la sulfadiazina. El tratamiento debe prolongarse durante meses (6-8 g/ día) y con frecuencia es necesario asociarlas con otros antibióticos.
- ✓ **Infecciones por Chlamydia:** (linfogranuloma venéreo). Fármacos de segunda elección, tras las tetraciclinas, que constituyen la primera elección.
- ✓ **Infecciones urinarias:** La sulfamida más útil es el sulfixosazol, por su mayor solubilidad.
- ✓ **Dermatitis herpetiforme:** Indicada la sulfapiridina asociada a dapsona.
- ✓ **Infecciones meníngeas:** Las sulfamidas son útiles en la profilaxis, solas o asociadas a rifampicina.
- ✓ **Colitis ulcerosa:** Asociada a corticosteroides, la sulfamida más útil es la sulfasalazina.

- ✓ **Infecciones intestinales:** Las sulfamidas no absorbibles (ftalilsulfaciazol, succinilsulfatiazol, sulfaguanidina, etc.). Tienen cierta utilidad en enteritis y otras infecciones intestinales por gérmenes sensibles.
- ✓ **Infecciones por protozoos:** En las infecciones por Plasmodium, Toxoplasma y Pneumocystis jiroveci es más útil el cotrimoxazol.
- ✓ **Infecciones dermatológicas:** Para la prevención de infecciones en quemaduras, las sulfamidas más útiles son el sulfamilón (mafénido), que puede alcanzar la circulación sistémica y ocasionar acidosis metabólica por inhibición de la anhidrasa carbónica si el área quemada es muy extensa, y la sulfadiazina argéntica, en la que la placa es la principal responsable del efecto antiséptico.
- ✓ **Lepra:** Asociadas a rifampicina, isoniazida o protionamida, las sulfamidas han demostrado utilidad clínica al acortar el tiempo de tratamiento.
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la fiebre reumática:** Indicadas en individuos con hipersensibilidad a la penicilina (primera elección). Son útiles las sulfamidas de acción retardada (sulfametoxipiridazina) cada 7 días.
- ✓ **Infecciones urinarias:** Indicadas frecuentemente, en las infecciones recidivates. Una dosis masiva (320 mg de trimetoprima y 1.600 mg de sulfametoxazol) o un tratamiento de 3 días suele ser suficiente en infecciones agudas no complicadas.
- ✓ **Clasificación de las sulfamidas**

Absorbibles por vía oral	No absorbibles (acción intestinal)	De uso tópico
Acción rápida (semi vida < 6 horas). Sulfametazina Sulfapiridina Sulfatiazol Sulfisoxazol	Ftalilsulfacetamida Ftalilsulfatiazol Salazopirina Succinilsulfatiazol Sulfaguanidina Sulfaguanol Sulfasalazina	Sulfacetamida Sulfadiazina argéntica Sulfamilón (mafénido)
Acción intermedia (semivida 11- 18 horas). Sulfadiazina Sulfamerazina Sulfametoxazol		
Acción prolongada (semivida 24-60 horas). Sulfadoxina Sulfadimetoxina Sulfametoxidiazina Sulfametoxipiridazina		