



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Terapéutica Farmacológica

Trabajo:

Resumen de Tetraciclinas y Sulfamidas

Docente:

Dr. Alfredo López López.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

4° "A"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 28 de Noviembre de 2020.

TETRACICLINAS

Todas las tetraciclinas tienen la estructura básica que se muestra a la derecha. Las tetraciclinas libres son sustancias anfóteras cristalinas de baja solubilidad. Están disponibles como hidrocloruros, que son más solubles. Tales soluciones son ácidas y bastante estables. Las tetraciclinas quelatan los iones metálicos divalentes, que pueden interferir con su absorción y actividad. La tigeciclina es una glicilciclina y un derivado semisintético de la minociclina.

Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas entran en los microorganismos en parte por difusión pasiva y en parte por un proceso de transporte activo dependiente de la energía. Los organismos susceptibles concentran el fármaco intracelularmente. Una vez dentro de la célula, las tetraciclinas se unen de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, bloqueando la unión de aminoacil-tRNA al sitio receptor en el complejo de ribosoma mRNA

Las tetraciclinas son activas contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos ciertos anaerobios, rickettsias, clamidias y micoplasmas. Para los organismos susceptibles, las diferencias en la eficacia clínica pueden ser atribuibles a las características de absorción, distribución y excreción de fármacos individuales.

Resistencia

Se han descrito tres mecanismos de resistencia a los análogos de tetraciclina: 1) disminución de la afluencia o aumento del eflujo por una bomba de proteína de transporte activa; 2) protección de ribosomas debido a la producción de proteínas

que interfieren con la unión de tetraciclina al ribosoma, y 3) inactivación enzimática. El más importante de éstos es la producción de una bomba de eflujo y protección ribosomal.

Las especies gramnegativas que expresan la bomba de eflujo Tet(AE) son resistentes a las tetraciclinas anteriores, la doxiciclina y la minociclina. Sin embargo, son susceptibles a la tigeciclina, que no es un sustrato de estas bombas. La tigeciclina es un sustrato de las bombas de eflujo multidrogas codificadas cromosómicamente de *Proteus sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, lo que explica su resistencia intrínseca a todas las tetraciclinas, incluida la tigeciclina.

Farmacocinética

Las tetraciclinas difieren en su absorción después de la administración oral y en su eliminación. La absorción después de la administración oral es de aproximadamente 60-70% para la tetraciclina y la demeclociclina (no se usa típicamente como antibiótico, véase a continuación), y 95-100% para doxiciclina y minociclina. La tigeciclina se absorbe poco por vía oral y debe administrarse por vía intravenosa. Una porción de una dosis de tetraciclina administrada por vía oral permanece en la luz intestinal, altera la flora intestinal y se excreta en las heces. La absorción se produce principalmente en el intestino delgado superior y está alterada por cationes multivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+}); por productos lácteos y antiácidos, que contienen cationes multivalentes, y por pH alcalino.

Las tetraciclinas están 40-80% unidas por proteínas séricas. Las dosis orales de 500 mg cada 6 horas de hidroclicloruro de tetraciclina producen niveles máximos en sangre de 4-6 mcg/mL. Se alcanzan niveles máximos de 2-4 mcg/mL con una dosis de 200 mg de doxiciclina o minociclina. Las concentraciones séricas pico en estado estacionario de tigeciclina son 0.6 mcg/mL en la dosificación estándar. Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente a los tejidos y fluidos corporales a

excepción del líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones son de 10 a 25% de las del suero.

Las tetraciclinas se excretan principalmente en la bilis y la orina. Las concentraciones en la bilis superan a las del suero en 10 veces. Parte del medicamento que se excreta en la bilis se reabsorbe del intestino (circulación enterohepática) y puede contribuir al mantenimiento de los niveles séricos. De 10 a 50% de varias tetraciclinas se excreta en la orina, principalmente por filtración glomerular. De 10 a 40% de la droga se excreta en las heces. La doxiciclina y la tigeciclina, a diferencia de otras tetraciclinas, se eliminan por mecanismos no renales y no se acumulan significativamente en la insuficiencia renal, y no requieren un ajuste de la dosis.

Usos clínicos

Una tetraciclina es el fármaco de elección en el tratamiento de la mayoría de las infecciones causadas por rickettsias y *Borrelia* sp., incluida la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la enfermedad de Lyme. Las tetraciclinas se usan preferentemente para tratar *Anaplasma phagocytophilum* y *Ehrlichia* sp. Las tetraciclinas también son fármacos excelentes para el tratamiento de *Mycoplasma pneumoniae*, clamidias y algunas espiroquetas. Se usan en regímenes combinados para tratar la enfermedad de úlcera gástrica y duodenal causada por *Helicobacter pylori*. Se pueden usar en diversas infecciones bacterianas grampositivas y gramnegativas, incluidas las infecciones por vibrio, siempre que el organismo no sea resistente. En el cólera, las tetraciclinas detienen rápidamente el desprendimiento de vibrios, pero la resistencia a las tetraciclinas es un problema creciente. Las tetraciclinas siguen siendo efectivas en la mayoría de las infecciones por clamidia, incluidas las infecciones de transmisión sexual. La doxiciclina es también un agente alternativo recomendado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades para la sífilis primaria y secundaria en

pacientes con alergia a la penicilina. Una tetraciclina, en combinación con otros antibióticos, está indicada para la peste, la tularemia y la brucelosis.

La minociclina, 100 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días, puede erradicar el estado portador del meningococo, pero debido a los efectos secundarios y la resistencia de muchas cepas meningocócicas, se prefiere la ciprofloxacina o la rifampicina. La demeclociclina rara vez se usa como antibacteriana, pero se ha utilizado de manera no indicada en el tratamiento de la secreción inadecuada de hormona antidiurética debido a su inhibición de la hormona antidiurética en el túbulo renal.

La tigeciclina, la primera glicilciclina en alcanzar la práctica clínica, tiene varias características únicas que merecen su consideración aparte de las tetraciclinas más antiguas. Su espectro es muy amplio, y muchas cepas resistentes a tetraciclina son susceptibles a la tigeciclina porque no se ve afectada por los determinantes de resistencia comunes.

La tigeciclina, formulada sólo para administración intravenosa, se administra como una dosis de carga de 100 mg, luego 50 mg cada 12 horas. Como con todas las tetraciclinas, la penetración intracelular y de tejidos es excelente; en consecuencia, el volumen de distribución es bastante grande y las concentraciones séricas máximas son bajas. La eliminación es principalmente biliar y no se necesita un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal. Además de los efectos de clase de la tetraciclina, el principal efecto adverso de la tigeciclina es la náusea, que ocurre hasta en un tercio de los pacientes y en ocasiones vómitos. Ni las náuseas ni los vómitos por lo general requieren la interrupción del medicamento.

A. Dosis oral

La dosificación oral de tetraciclinas excretadas rápidamente, equivalentes a clorhidrato de tetraciclina, es 0.25-0.5 g cuatro veces al día para adultos y 25-50

mg/kg/d para niños (8 años de edad en adelante). Para infecciones sistémicas severas, se indica la dosificación más alta, al menos durante los primeros días.

B. Dosificación parenteral

La doxiciclina y la minociclina están disponibles para inyección intravenosa a las mismas dosis que las formulaciones orales. No se recomienda la inyección intramuscular debido al dolor y la inflamación en el sitio de la inyección.

Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad (fiebre por medicamentos, erupciones cutáneas) a las tetraciclinas son poco comunes. La mayoría de los efectos adversos se deben a la toxicidad directa del fármaco o a la alteración de la flora microbiana.

A. Efectos adversos gastrointestinales

Las náuseas, los vómitos y la diarrea son las razones más comunes para suspender las tetraciclinas. Estos efectos son atribuibles a la irritación local directa del tracto intestinal. Las tetraciclinas orales rara vez pueden causar ulceración esofágica, por lo que se debe indicar a los pacientes que las tomen con 8 onzas de agua y que permanezcan erguidos durante al menos 30 minutos después de cada dosis.

B. Estructuras óseas y dientes

Las tetraciclinas se unen de manera muy fácil al calcio depositado en huesos o dientes recién formados en niños pequeños. Cuando se administra tetraciclina durante el embarazo, puede depositarse en los dientes del feto, lo que provoca fluorescencia, decoloración y displasia del esmalte.

C. Otras toxicidades

Las tetraciclinas pueden alterar la función hepática, en especial durante el embarazo, en pacientes con enfermedad hepática preexistente y cuando se administran dosis altas por vía intravenosa. La necrosis hepática ha sido reportada con dosis diarias de 4 g o más por vía intravenosa. La acidosis tubular renal y el síndrome de Fanconi se han atribuido a la administración de preparaciones anticuadas de tetraciclina. Las tetraciclinas administradas junto con los diuréticos pueden causar nefrotoxicidad. La tetraciclina y la minociclina pueden acumularse a niveles tóxicos en pacientes con insuficiencia renal. La inyección intravenosa puede provocar trombosis venosa.

SULFONAMIDAS

Química

Las fórmulas básicas de las sulfonamidas y su similitud estructural con el ácido paminobenzoico (PABA, p-aminobenzoic acid). Las sulfonamidas con diferentes propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antibacterianas se producen al unir los sustitutos al grupo amida ($-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}$) o al grupo amina ($-\text{NH}_2$) del núcleo sulfamida. Las sulfonamidas tienden a ser mucho más solubles en un pH alcalino que en el ácido. La mayoría se puede preparar como sales de sodio, que se usan para la administración intravenosa.

Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

A diferencia de los mamíferos, los organismos sensibles a la sulfonamida no pueden usar folato exógeno, de modo que deben sintetizarlo a partir del PABA. Por tanto, esta vía es esencial para la producción de purinas y la síntesis de ácidos nucleicos. Como análogos estructurales del PABA, las sulfonamidas inhiben la producción de dihidropteroato sintasa y folato. Las sulfonamidas inhiben tanto a bacterias grampositivas, como *Staphylococcus* sp. como a bacterias

entéricas gramnegativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella* y *Enterobacter sp.*, así como a *Nocardia sp.*, *Chlamydia trachomatis*, y algunos protozoos. Las sulfonamidas no inhiben a las rickettsias, sino que estimulan su crecimiento.

Resistencia

Algunas bacterias carecen de las enzimas necesarias para la síntesis de folato de PABA y, al igual que los mamíferos, dependen de fuentes exógenas de ácido fólico. Por tanto, estos organismos no son sensibles a las sulfamidas. La resistencia a las sulfamidas también puede ocurrir como resultado de mutaciones que: 1) ocasionan una sobreproducción de PABA, 2) estimulen la producción de enzimas de baja afinidad por la sulfamida o 3) dañen la permeabilidad a la misma. La dihidropteroato sintasa de baja afinidad por las sulfamidas es a menudo codificada por un plásmido que es transmisible y puede ser diseminado rápida y ampliamente.

Farmacocinética

Las sulfonamidas se pueden dividir en tres grupos principales: 1) orales absorbibles, 2) orales no absorbibles y 3) tópicas. Las absorbibles por vía oral se absorben en el estómago y el intestino delgado y se distribuyen ampliamente por los tejidos y fluidos corporales (incluidos el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo), la placenta y el feto.

Las concentraciones terapéuticas alcanzan entre 40-100 mcg/mL y los niveles sanguíneos generalmente alcanzan sus concentraciones máximas entre 2-6 horas después de su administración oral. Una porción del fármaco absorbido es acetilada o glucuronidada en el hígado.

Usos clínicos

Las sulfonamidas se usan con poca frecuencia como agentes únicos. Muchas cepas de especies antiguamente sensibles, incluidos meningococos, neumococos, estreptococos, estafilococos y gonococos, son resistentes hoy en día. La combinación fija de trimeto- prim-sulfametoxazol es el fármaco preferido para el tratamiento de infecciones como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), la toxoplasmosis y la nocardiosis.

A. Agentes absorbibles orales

El sulfametoxazol es un agente absorbible comúnmente utilizado; sin embargo, en Estados Unidos sólo está disponible como la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol. Las dosis e indicaciones habituales se analizan más abajo.

La administración de sulfadiazina con pirimetamina es la terapia de primera línea para el tratamiento de la toxoplasmosis aguda. El uso de sulfadiazina más pirimetamina, un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tiene un efecto sinérgico, al bloquear los pasos secuenciales en la vía de síntesis de folato. Sin embargo, desde 2015, la fabricación, el suministro y el precio de la pirimetamina en Estados Unidos ha constituido un desafío. En algunos casos, los clínicos han obtenido un producto compuesto a través de farmacias especializadas o agentes alternativos prescritos, como trimetoprim-sulfametoxazol.

B. Agentes orales no absorbibles

La sulfasalazina (salicilazosulfapiridina) se usa ampliamente en el tratamiento de la colitis ulcerosa, la enteritis y otras enfermedades inflamatorias del intestino.

C. Agentes tópicos

La solución o pomada oftálmica de sulfacetamida sódica es efectiva en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y como terapia adyuvante para el tracoma. Otra sulfonamida, el acetato de mafenida, se emplea como tópico, pero puede ser absorbido en las zonas afectadas por quemaduras. El fármaco y su metabolito primario inhiben la anhidrasa carbónica y pueden causar acidosis metabólica, un efecto secundario que limita su utilidad. La sulfadiazina de plata es una sulfonamida tópica menos toxica que, en comparación con la mafenida, es más utilizada para prevenir la infección de las quemaduras.

Reacciones adversas

Históricamente, los fármacos que contienen una parte de sulfonamida, entre los que se incluyen sulfas antimicrobianas, diuréticos, diazóxidos y los agentes hipoglucémicos de sulfonilurea, se consideraron alergenos cruzados. Sin embargo, la evidencia más reciente sugiere que la reactividad cruzada es poco común y muchos pacientes alérgicos a las sulfonamidas no antibióticas toleran los antibióticos de sulfonamida. Los efectos adversos más comunes son fiebre, erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y dificultades asociadas al tracto urinario. El síndrome de Stevens-Johnson, aunque relativamente poco frecuente (<1% de los ciclos de tratamiento), es un tipo de erupción cutánea y de la membrana mucosa, particularmente grave y mortal en potencia, asociada al uso de sulfonamida.

A. Alteraciones del tracto urinario

Las sulfonamidas pueden precipitarse en la orina, especialmente a pH neutro o ácido, produciendo cristaluria, hematuria o incluso obstrucción. Esto raramente resulta un problema con las sulfonamidas más solubles (p. ej., sulfisoxazol). La sulfadiazina y el sulfametoxazol son relativamente insolubles en la orina ácida y

pueden causar cristaluria, particularmente cuando se administran en grandes dosis o si la ingesta de líquidos es deficiente.

B. Alteraciones hematopoyéticas

Las sulfonamidas pueden causar anemia hemolítica o aplásica, granulocitopenia, trombocitopenia o reacciones leucemoides. Las sulfonamidas pueden provocar reacciones hemolíticas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Su administración en los periodos finales del embarazo aumentan el riesgo de kernícterus en los recién nacidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (13a Edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.