



MEDICINA HUMANA

Nombre de alumno: Jhonatan Sanchez Chanona

Profesora: Gladys Elena Gordillo Aguilar

Nombre del trabajo: resumen del día

Materia: Microbiología y Parasitología

Grado: 2°

Grupo: "B"

Comitán de Domínguez Chiapas a 5 de marzo de 2021

Antimicrobiano: molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), Sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de Bacterias, virus u hongos. Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones, y la toxicidad es selectiva con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, colaborando con el sistema inmunológico en la eliminación de los mismos. Existen distintos tipos de clasificaciones para agrupar a estas moléculas:

DE ACUERDO A LA INTERACCIÓN GERMEN-ANTIBIÓTICO

Estos fármacos pueden dividirse en:

Bactericidas: su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana

Bacteriostáticos: a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana, pero sin llegar a destruirlas.

SEGÚN EL ESPECTRO DE ACCIÓN EN

Antibióticos de espectro amplio, como aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes (aminoglucósidos y carbapenemes)

Antibióticos de espectro reducido, antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies (penicilinas).

SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN

Se dividen en inhibidores de la formación de la pared bacteriana, inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del DNA, inhibidores de la membrana citoplasmática, e inhibidores de vías metabólicas

CLASIFICACIÓN SEGÚN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

A lo que llamamos farmacocinética: absorción, distribución, eliminación.

La farmacodinamia, intenta comprender las relaciones entre las drogas y sus efectos, tanto deseables (muerte bacteriana en nuestro caso) como indeseables.

Los antibióticos pueden clasificarse de acuerdo a la forma en que producen la muerte o inhibición bacteriana. Se clasifican en:

Antibióticos tiempo dependiente y concentración dependientes.

En el tiempo dependiente son los betalactámicos y macrólidos el éxito de la terapéutica viene dado por mantener concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible interdosis (T por encima de CIM).

En los concentración dependientes como aminoglucósidos y quinolonas el éxito terapéutico viene dado por lograr un buen pico sérico de concentración (Pico/CIM) o un buen área bajo la curva (AUC/CIM), dependiendo de cada droga.

ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA PARED BACTERIANA.

Betalactámicos: son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético, que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica, presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Los betalactámicos incluyen bacterias Gram positivas, Gram negativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque estos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como Chlamydia

y Rickettsia. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes.

Penicilinas. Son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, que consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos Gram positivos, cocos Gram negativos (*Neisseria meningitidis*) y bacilos Gram positivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos Gram negativos anaerobios. La penicilina se puede clasificar en, penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinas estafilocócicas (oxacilina, meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina). La absorción oral difiere en las diferentes penicilinas, la penicilina G no se absorbe bien mientras que la V resiste la inactivación gástrica y se absorbe mucho mejor, la amoxicilina se absorbe mejor que la ampicilina (95% contra 40%). Las penicilinas antiestafilocócicas, oxacilina y dicloxacilina, son estables al ácido gástrico y se absorben adecuadamente. La penicilina G benzatínica tiene una absorción lenta desde su depósito intramuscular manteniendo el efecto terapéutico hasta por 28 días, esto determina que los niveles séricos alcanzados sean bajos, y por tanto solo es adecuada para el tratamiento de infecciones por gérmenes extremadamente sensibles como *Streptococcus pyogenes*, y para el tratamiento de la sífilis.

Cefalosporinas: Es productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium*. Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos Gram positivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esa actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos Gram negativos, con algunas excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*. La mayoría de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque existe un número creciente de formulaciones para vía oral como la cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefuroxime axetil y otras. La absorción gastrointestinal de estos compuestos es buena. Se obtienen buenas concentraciones en líquidos biológicos y suero. No se obtienen buenas concentraciones intracelulares. Cefotaxime, ceftriaxona, cefoperazona y cefepime, entran en el LCR alcanzando altas concentraciones. Todas las cefalosporinas, excepto cefoperazona de excreción biliar, se excretan primariamente por el riñón.

Monobactámicos: Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias Gram negativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a Gram positivos y bacterias anaerobias.

Carbapenemes: Son una clase única de betalactámicos que presentan el mayor espectro de actividad conocido dentro de este grupo de antibióticos. Su actividad bactericida se extiende a cocos Gram positivos incluyendo *Staphylococcus* spp. Sensibles a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a betalactámicos, algunas especies de *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Es activo sobre la mayoría de aislamientos de enterobacterias y *Haemophilus* spp., incluyendo las cepas productoras de betalactamasas. Tiene una muy buena actividad anaerobicida, con excepción de *Clostridium difficile*. En el caso de ertapenem, este no es activo sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Estos compuestos son de administración parenteral. Mediante la

administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas. Se distribuyen ampliamente. El imipenem sufre inactivación por las hidroxipeptidasas renales, por ello se combina con cilastatina (inhibidor de hidroxipeptidasas), de manera de lograr concentraciones séricas adecuadas. Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. Nota: Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular.

Infección de piel y partes blandas. La penicilina V y amoxicilina pueden ser una opción para las infecciones producidas por *S. pyogenes* (celulitis, erisipela, impétigo). En infecciones invasivas debe utilizarse penicilina G, y en presencia de un síndrome de sepsis o shock tóxico debe añadirse clindamicina por el mecanismo de acción que tiene esta droga frente a poblaciones no replicativas, inhibiendo además la síntesis proteica y por lo tanto la síntesis de toxinas. En el caso de las celulitis estafilocócicas pueden tratarse con una cefalosporina de primera generación o una penicilina antiestafilocócica si el germen es meticilino sensible. En el caso de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) de perfil comunitario (donde todos los betalactámicos están contraindicados), deberá recurrirse a alternativas como clindamicina o trimetoprimulfametoxazol.

Infecciones de las vías respiratorias. La penicilina benzatínica por vía intramuscular en dosis única o la amoxicilina vía oral, constituyen el tratamiento de elección de la faringitis estreptocócica. La amoxicilina además, es un buen tratamiento empírico en casos de otitis media aguda. Otra opción es amoxicilina/clavulánico cuando se trata de *Moraxella catarrhalis* o *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasas. Amoxicilina/clavulánico es una opción para el tratamiento empírico de los episodios de exacerbación aguda de la bronquitis crónica, en el caso de ser necesario su tratamiento antibiótico. La penicilina G o la amoxicilina por vía oral son los antibióticos de elección para el tratamiento de la neumonía neumocócica

Endocarditis bacteriana. La penicilina es el antibiótico de elección en la endocarditis causada por *Streptococcus viridans*. En general se asocia a gentamicina durante la primera fase del tratamiento. En la endocarditis enterocócica se administra ampicilina más gentamicina empíricamente, y luego de conocer la sensibilidad se debe ajustar el tratamiento.

Infecciones del sistema nervioso central. La ceftriaxona y el cefotaxime son los antibióticos de elección en el tratamiento de la mayoría de pacientes con meningitis bacteriana de origen comunitario. Para meningitis producidas por neumococos con sensibilidad disminuida o resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, debe emplearse dosis elevadas de cefotaxime (300 mg/kg/día), asociada a vancomicina.

Infección intraabdominal. El cefotaxime es una buena opción para el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea, que suele presentarse en pacientes cirróticos con ascitis. La peritonitis secundaria es una infección polimicrobiana que suele incluir anaerobios y aerobios facultativos.

Infección urinaria. El uso de amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam es una buena opción para el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas; los betalactámicos son los fármacos de primera línea para pacientes embarazadas. También se puede usar cefalosporinas de segunda y tercera generación para el tratamiento empírico de los casos de pielonefritis.

Glicopéptidos. Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana. Actualmente hay dos drogas en uso clínico: vancomicina y teicoplanina. La vancomicina es un antibiótico bactericida de espectro reducido (solo actúa sobre bacterias Gram positivas), que se obtiene de *Streptomyces orientalis*. Es una opción terapéutica importante contra *S. aureus* meticilinoresistente de perfil hospitalario (SAMR), *Staphylococcus coagulasa* negativos meticilinoresistentes, *Corynebacterium JK* (multirresistente) y *Enterococcus* resistente a los betalactámicos o a aminoglucósidos. Inhiben la última etapa de síntesis y ensamblado del peptidoglicano de la pared celular, mediante la formación de un complejo con la porción D-alanina-Dalanina del pentapéptido precursor. Daña los protoplastos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática, y altera la síntesis de RNA. Sus múltiples mecanismos de acción contribuyen a la baja frecuencia de desarrollo de resistencia. Se une rápida y firmemente a las bacterias y ejerce su efecto bactericida sin un período de inducción, pero solo sobre microorganismos en multiplicación activa. La vancomicina se administra por vía intravenosa, ya que se absorbe poco si se administra por vía oral. No se administra por vía intramuscular por el intenso dolor que causa en el sitio de inyección. La vancomicina tiene un gran volumen de distribución, alcanzando buenos niveles en fluidos biológicos como líquido pleural y sinovial. Tiene una escasa penetración intracelular, y una penetración variable a nivel del sistema nervioso central, aunque mejora cuando las meninges están inflamadas.

ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA SÍNTESIS PROTEICA

Aminoglucósidos. Se caracterizan por la presencia de dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Los aminoglucósidos disponibles en nuestro país son, gentamicina, amikacina y estreptomina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación tópica para uso oftalmológico. La espectinomicina no tiene aminoazúcares, y a pesar de ser considerada muchas veces en el grupo, no es un verdadero aminoglucósido. Son altamente polares, policationes solubles en agua y generalmente estables al calor y cambios de pH entre 5 y 8. Los aminoglucósidos generalmente son activos frente a los estafilococos, si bien *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la metilina también lo suelen ser a los aminoglucósidos. Los enterococos son moderadamente resistentes a la gentamicina y la estreptomina. Son activos frente a la mayoría de especies de Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae. La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen una actividad similar, con las siguientes excepciones: la tobramicina es más activa frente a *P. aeruginosa*, la gentamicina lo es frente a especies de *Serratia*, y la netilmicina muestra menos actividad frente a *P. aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* y *S. maltophilia* suelen ser resistentes a los aminoglucósidos. Son inactivos frente a las bacterias anaerobias. Los aminoglucósidos entran a la célula bacteriana por un mecanismo complejo que implica la adherencia a moléculas de carga negativa, Al llegar a la membrana citoplásmica se produce el ingreso al citoplasma, por un sistema de transporte acoplado al gradiente protónico. Dicho gradiente depende de la actividad de las cadenas respiratorias aerobias, lo cual explica la inactividad de estos agentes frente a anaerobios. A su vez, la actividad antibacteriana se ve disminuida en pH ácido. Los aminoglucósidos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma,

interfiriendo con la lectura correcta del código genético con el consiguiente bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria. La incorporación de los aminoglucósidos en el interior de la bacteria, especialmente en los cocos Gram positivos, es mayor al administrarse con antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, como son los betalactámicos y los glicopéptidos. La farmacocinética de los aminoglucósidos se caracteriza por su variabilidad entre un paciente y otro. Todos los aminoglucósidos comparten unos aspectos farmacocinéticos similares, excepto en la dosis (la de amikacina es cuatro veces superior a la de gentamicina, tobramicina y netilmicina). En general, se administran por vía intravenosa en perfusión durante 30 minutos. Cuando se emplea la vía intramuscular, la concentración plasmática máxima tarda más tiempo en alcanzarse y depende de la zona de inyección. Los aminoglucósidos penetran en pequeña cantidad en el interior de las células, excepto en las del túbulo proximal renal, donde estos antibióticos alcanzan una concentración superior a la plasmática. Por otro lado atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica, y las concentraciones en las secreciones bronquiales tras su administración parenteral también son bajas. La concentración en el humor acuoso es similar a la plasmática, si bien en el humor vítreo es menor, por lo que en el tratamiento de la vitritis por bacilos Gram negativos se recomienda la administración intravítrea del aminoglucósido. El efecto antibacteriano de los aminoglucósidos depende de la concentración alcanzada, puesto que la capacidad bactericida está en relación con la concentración plasmática, o lo que es lo mismo, a mayor concentración mayor poder bactericida. En este caso, el tiempo de exposición de la bacteria al antibiótico es poco importante para la muerte del microorganismo. El efecto postantibiótico de los aminoglucósidos ocurre tanto para los cocos Gram positivos como para los bacilos Gram negativos y depende de los microorganismos, de la concentración y de la duración de la exposición al aminoglucósido. Para los bacilos Gram negativos el efecto postantibiótico oscila entre dos y cuatro horas, siendo más prolongado in vivo que in vitro. Estas dos propiedades farmacodinámicas son las que permiten administrar el aminoglucósido a dosis elevadas e intervalos prolongados, sin alterar su eficacia antibacteriana. Los aminoglucósidos pueden causar nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular, y en menor medida exantemas cutáneos, fiebre por antibióticos, depresión medular, anemia hemolítica y antagonismo del factor V de la coagulación. Los aminoglucósidos son efectivos en el tratamiento de infecciones donde se sospecha la presencia de bacilos Gram negativos aerobios, incluyendo *P. aeruginosa*. En general este grupo de antibióticos se utiliza en combinación con un betalactámico o un glicopéptido, ya que estas combinaciones son sinérgicas.

Macrólidos. Los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosaminas (lincomicina y clindamicina), los cetólidos y las estreptograminas, son antibióticos que comparten un mecanismo de acción similar pero tienen estructura diferente. Nos centraremos exclusivamente en los macrólidos que son antibióticos semisintéticos, derivados de la eritromicina producida por *Streptomyces erythreus*. Éstos se clasifican de acuerdo al número de carbonos: 14 carbonos (eritromicina y claritromicina), 15 carbonos (azitromicina) y 16 carbonos (espiramicina). Su mecanismo de acción es que se unen a la subunidad 50S del RNA ribosómico (rRNA) en forma reversible. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del rRNA. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y traslocación del ribosoma bacteriano. El comportamiento farmacocinético es muy parecido entre los diferentes macrólidos. La eritromicina está disponible en preparaciones tópicas, intravenosas y por vía oral. La claritromicina y azitromicina vienen en presentaciones vía oral e intravenosa. La absorción intestinal de eritromicina y azitromicina se ve disminuida en presencia de comida, por lo que su

administración debe ser alejada de las mismas. Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir de manera significativa su biodisponibilidad. Los macrólidos con anillo de 14 átomos, pero no los de 15 y 16 átomos, emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, cuya actividad inhiben en mayor o menor grado. La vida media y el pico sérico tienden a incrementarse si se administran dosis altas o múltiples, probablemente por saturación del metabolismo hepático. En medio ácido el macrólido se ioniza (protonación), la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. La concentración intracelular de azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de los macrólidos. Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente tiempo dependiente y con efecto EPA. La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las CIM son sensiblemente inferiores a pH alcalino (8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática. La adición de suero reduce la CIM, y aumenta la actividad de algunos macrólidos, particularmente la de azitromicina y espiramicina, y en menor grado la de claritromicina. La eritromicina presenta buena actividad sobre *Streptococcus*, *S. aureus*, *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Bordetella pertussis* y *Actinomyces*. La claritromicina es más activa que los demás macrólidos, mientras la azitromicina es menos activa sobre bacterias Gram positivas. Claritromicina y azitromicina son activas además sobre *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* y *Mycobacterium avium*. Los macrólidos tienen buena actividad sobre *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y rickettsias. Los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos, y especialmente de eritromicina, son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina, y en especial de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago. Se observan con mayor frecuencia en la población menor de 40 años, especialmente cuando el antibiótico se administra por vía intravenosa en perfusión rápida. Una complicación rara del uso de eritromicina es la hepatotoxicidad. Se observa en adultos, especialmente en la mujer embarazada y se manifiesta hacia la segunda semana de tratamiento en forma de hepatitis colestásica con fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y a veces eosinofilia.

Lincosaminas. La clindamicina pertenece junto a la lincomicina, al grupo de las lincosaminas. La primera es un derivado sintético de la segunda, con mayor actividad, absorción gastrointestinal y espectro, por lo que tiene mayor uso en la práctica clínica. Actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S, impidiendo la iniciación de la cadena peptídica. El sitio de unión al ribosoma es el mismo que para los macrólidos y cloranfenicol, inhibiendo sus acciones por competencia. Por lo tanto estos agentes son antagónicos y no deben ser usados a la vez. Se ha demostrado in vitro que inhiben la producción de toxinas asociadas al síndrome de shock tóxico y previenen la producción de biofilms. La clindamicina es activa contra casi todos los anaerobios, muchos de los cocos Gram positivos y algunos protozoarios. Dentro de los anaerobios muestra actividad contra *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* (exceptuando *C. difficile* y un notable porcentaje de algunas especies de *Clostridium* no *perfringens*). Los bacilos Gram negativos aerobios son resistentes a la acción de la clindamicina, a excepción de *Campylobacter fetus* y algunas cepas de *Haemophilus influenzae*. También presenta alguna actividad contra *Pneumocystis jiroveci*, *Leptospira* spp. y *Chlamydia* spp. La clindamicina se absorbe

un 90% por vía digestiva. Su volumen de distribución es amplio, alcanzando concentraciones clínicamente útiles en muchos tejidos y fluidos corporales, como hueso, líquido sinovial, pleura y peritoneo. Atraviesa con facilidad la barrera placentaria, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, aun con las meninges inflamadas. Es metabolizada en el hígado, y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y en menor grado por vía renal. La clindamicina presenta circulación enterohepática, permaneciendo el fármaco en heces por un tiempo prolongado. Por este motivo, los cambios de la flora intestinal pueden persistir dos semanas después que se interrumpe la medicación, lo que se asocia con colitis por *C. difficile*. Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepatocítica. La clindamicina ejerce un efecto postantibiótico duradero, contra algunas bacterias susceptibles, quizá por la persistencia del fármaco en el sitio de unión ribosómica. Sus efectos adversos más comunes son diarrea y manifestaciones de hipersensibilidad. La clindamicina se utiliza en caso de infecciones por gérmenes anaerobios donde puedan estar involucrados *B. fragilis* u otros anaerobios resistentes a penicilina. Se presenta como tratamiento útil para infecciones de origen dentario, supuración pulmonar (bronquiectasias y abscesos pulmonares), e infecciones intraabdominales en combinación con antibióticos contra bacilos Gram negativos

Estreptograminas. Es un grupo de antibióticos formados por dos componentes: estreptogramina A y estreptogramina B. Un antibiótico a destacar de éste grupo es el Quinupristin-dalfopristin (Q-D). Quinupristin es el componente estreptogramina B y dalfopristin es el componente A. su mecanismo de acción, ejercen su actividad a nivel del ribosoma bacteriano, donde el componente A se une al peptidil tRNA y bloquea la unión de nuevos aminoácidos, y el componente B impide la elongación de la cadena peptídica. El componente A aumenta la afinidad del componente B por la subunidad 50S ribosomal, siendo la combinación de A+B bactericida. La combinación es activa frente a la gran mayoría de gérmenes Gram positivos (menos *Enterococcus faecalis*) y algunos Gram negativos (*H. influenzae*, *Neisseria* spp., *M. catarrhalis*). No presenta actividad frente a enterobacterias, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp. Cubriría algunos microorganismos anaerobios (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*). Quinupristin-dalfopristin presenta efecto postantibiótico, en particular en organismos Gram positivos. Ambos componentes presentan una vida media muy corta (menos de 1 hora). La metabolización ocurre a nivel hepático, con la producción de metabolitos con actividad antimicrobiana. La eliminación es por las heces, y solo parcialmente en orina. Se utiliza en el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina. También en infecciones de piel y tejidos blandos por *S. pyogenes* o *S. aureus* resistentes a meticilina. Es eficaz en el tratamiento de neumonía nosocomial por *S. aureus*.

Oxazolidinonas. Es una clase de antibióticos enteramente sintéticos, en la cual el linezolid es el único disponible para uso clínico en humanos. Linezolid es un antibiótico bacteriostático. Inhibe los primeros pasos de la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad ribosomal 50S en la zona de contacto con la subunidad 30S, impidiendo de este modo la formación del complejo de iniciación 70S. Es activo contra la mayoría de los Gram positivos de importancia clínica como *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. Presenta actividad contra algunos anaerobios (*B. fragilis*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.) y algunas micobacterias. Es prácticamente inefectivo frente a gérmenes Gram negativos (a excepción de *N. meningitidis* y *H. influenzae*). La forma de administración puede ser oral o intravenosa. Presenta una rápida absorción, con una biodisponibilidad cercana al 100%. El linezolid se metaboliza por oxidación a nivel hepático sin interaccionar con la enzima citocromo P450. La unión a proteínas es del 31%. Presenta eliminación por vía urinaria (85%) y fecal (25%). Es útil

para el tratamiento de infecciones por Gram positivos. Es un recurso importante para infecciones por *S. aureus* meticilino resistente y *Enterococcus* resistentes a la vancomicina.

ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA REPLICACIÓN DEL DNA

Quinolonas. Las quinolonas son antibióticos bactericidas y actúan inhibiendo las topoisomerasas, enzimas que catalizan el superenrollamiento del DNA cromosómico y que aseguran una adecuada división celular. Las quinolonas pueden clasificarse en generaciones. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) tienen actividad sobre enterobacterias y son inactivas sobre Gram positivos y anaerobios. Alcanzan concentraciones muy bajas en suero, su distribución sistémica es baja y solo se usan para casos de infecciones del tracto urinario bajo por su buena concentración en orina. Las de segunda generación (norfloxacin y ciprofloxacina) son llamadas fluoradas ya que incorporan un átomo de flúor, y presentan mayor actividad sobre Gram negativos. La ciprofloxacina es la quinolona con mejor actividad sobre *P. aeruginosa*. Tienen una moderada actividad sobre Gram positivos, son activas sobre gérmenes atípicos y no presentan actividad sobre anaerobios. Las de tercera generación (levofloxacina, gatifloxacina) retienen la actividad sobre Gram negativos y mejoran la actividad sobre Gram positivos. Es importante su actividad sobre *Streptococcus* y especialmente sobre *S. pneumoniae*. Además tienen una muy buena actividad sobre gérmenes atípicos. Las de cuarta generación (moxifloxacina, trovafloxacina) retienen actividad sobre Gram negativos y aumentan la actividad sobre Gram positivos, especialmente *S. aureus* y *Enterococcus*. Además agregan actividad sobre microorganismos anaerobios. Las quinolonas inhiben la síntesis de DNA y a concentraciones altas también la de RNA. Cuando interacciona con la DNA girasa, la inhibición ocurre rápidamente, mientras que cuando interacciona con la topoisomerasa IV la inhibición es más lenta. Las quinolonas interactúan con dos sitios diferentes pero relacionados dentro de la célula bacteriana: la DNA girasa y la topoisomerasa IV. La primera es más sensible a la acción de las quinolonas en caso de gérmenes Gram negativos, mientras que en Gram positivos la más sensible es la topoisomerasa IV. Las quinolonas son bien absorbidas luego de la administración por vía oral, mostrando una biodisponibilidad muy buena. Las concentraciones séricas alcanzadas con la administración vía oral son similares a las alcanzadas por vía intravenosa. La ciprofloxacina y quinolonas de tercera y cuarta generaciones se distribuyen ampliamente por el organismo, siendo el volumen de distribución alto, lo que implica que alcanzan concentraciones intracelulares altas. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, riñón y neutrófilos es superior a la sérica. Efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, que incluyen náuseas, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Se han reportado en segundo lugar alteraciones a nivel del sistema nervioso central como cefaleas, insomnio y alteraciones del humor. Indicaciones en:

Infecciones del tracto urinario. Se utilizan para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario tanto bajo como alto. En las cistitis se utilizan quinolonas de primera generación o norfloxacina. La ciprofloxacina o levofloxacina se reservan para el tratamiento de pielonefritis. Las fluoroquinolonas se concentran en tejido prostático, por lo cual son de elección en el tratamiento de las prostatitis.

Enfermedades de transmisión sexual. La ciprofloxacina en monodosis es una opción en el tratamiento de infecciones por *N. gonorrhoeae*, pero no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones por *Chlamydia trachomatis*, para las cuales se necesitan tratamientos de siete días.

Enfermedades gastrointestinales. La ciprofloxacina tiene buena actividad sobre patógenos causantes de gastroenteritis (Salmonella, Shigella y otros), y en aquella minoría de casos que requiere tratamiento se ha mostrado eficaz.

Infecciones óseas. Las fluoroquinolonas constituyen una opción válida en el tratamiento de las osteomielitis crónicas por su buena penetración ósea. En las causadas por *S. aureus* o *P. aeruginosa* puede aparecer resistencia intratratamiento, lo que lleva a la persistencia de la infección.

Infecciones respiratorias. Las quinolonas de tercera y cuarta generaciones son las que tienen buena actividad sobre *S. pneumoniae* y otros patógenos respiratorios de origen comunitario. Sin embargo, en nuestro país su uso se desaconseja, ya que existen otras opciones antes de recurrir a estos fármacos caros y con un espectro tan amplio.

ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA SÍNTESIS DE ÁCIDO FÓLICO

Sulfonamidas. Las sulfonamidas fueron las primeras drogas eficaces empleadas para el tratamiento sistémico de infecciones bacterianas.

Debido a la aparición de resistencia bacteriana y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, su uso se limitó durante un tiempo. Sin embargo actualmente, con la recuperación de la sensibilidad de algunas bacterias y la aparición de la combinación de trimetoprim y sulfonamidas que actúan de manera sinérgica, estos antibióticos han vuelto a ser usados. El compuesto base de las sulfonamidas es la sulfanilamida, cuya estructura es similar al ácido paraminobenzoico (PABA), factor requerido para la síntesis del ácido fólico. Se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo a la rapidez de absorción y eliminación: los que se absorben (por ejemplo sulfametoxazol); sulfonamidas con acción tópica (sulfacetamida, mafenida y sulfadiazina argéntica) y aquellas de acción prolongada como la sulfadoxina. Todas tienen el mismo mecanismo de acción, y sus diferencias son generalmente farmacocinéticas. Ejercen actividad inhibitoria frente a un gran número de bacterias Gram positivas y Gram negativas, y también *Actinomyces*, *Plasmodium*, *Nocardia*, *S. maltophilia*, *Toxoplasma* y *P. jiroveci*. Son antibióticos bacteriostáticos que actúan alterando la síntesis del ácido fólico, lo cual repercute sobre la síntesis nucleotídica, con la consiguiente inhibición del crecimiento bacteriano. Por ser bacteriostáticos requieren de un sistema inmunológico indemne para erradicar la infección. Son inhibidores competitivos de la enzima dihidropteroato sintasa, encargada de la condensación del PABA y la pteridina para la formación del ácido fólico. El ácido fólico actúa como coenzima en la transferencia de grupos metilos a las bases purínicas y pirimidínicas para la síntesis del DNA y RNA. Se administran habitualmente por vía oral. Tienen una buena y rápida absorción gastrointestinal (70-100%), excepto las sulfas de acción tópica, apareciendo en orina a los 30 minutos. También existen formas tópicas como la sulfadiazina de plata que se utiliza en los pacientes quemados, con el inconveniente de tener una buena absorción percutánea, tienen una buena distribución en la mayoría de los tejidos. Presentan una amplia gama de efectos adversos, con una incidencia global del 5%. A nivel renal pueden producir cristaluria y depósitos tubulares de cristales de sulfonamida, sobre todo en pacientes con diuresis reducida, insuficiencia renal, pH urinario bajo o con las sulfas de preparaciones primitivas menos solubles. Pueden producir necrosis tubular y nefritis intersticial. A nivel hematopoyético pueden producir anemia hemolítica aguda; y menos frecuentemente leucopenia, trombocitopenia o anemia aplásica. Ocurre eosinofilia frecuentemente que disminuye rápidamente al retirar el fármaco. También presentan reacciones de hipersensibilidad variadas. La administración de sulfas a neonatos o a embarazadas en el último mes, puede provocar aumento de la bilirrubina no conjugada en el recién nacido, o en el feto, debido a que estas drogas desplazan a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas. Las sulfas se unen a las proteínas plasmáticas en los

mismos sitios donde lo hace la bilirrubina; en el neonato la bilirrubina libre, puede depositarse en los núcleos grises cerebrales provocando ictericia nuclear o kernicterus, una encefalopatía tóxica.

Trimetoprim-sulfametoxazol. Trimetoprim es una 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil) pirimidina. A pesar de tener actividad antimicrobiana propia, esta droga fue sintetizada como un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) con la finalidad de potenciar la actividad de las sulfonamidas. El Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es activo contra algunas cepas de cocos Gram positivos, bacilos Gram positivos, bacilos Gram negativos, cocobacilos Gram negativos y algunos otros como *C. trachomatis*, *Nocardia* y *Pneumocystis jiroveci*. No cubre a los anaerobios, las micobacterias y el *Treponema pallidum*. El TMP-SMX se absorbe de forma rápida y completa (95%) a nivel del tracto gastrointestinal (el TMP en 2 horas y el SMX en 4 horas). Para obtener el máximo efecto sinérgico la relación en las concentraciones séricas pico debe ser de 20:1 de SMX a TMP, lo cual se logra al utilizar dosis en una relación de 5:1. El 45% del TMP y el 70% del SMX se unen a proteínas. La vida media plasmática para el TMP es de 6 a 17 horas y 9 horas para el SMX. Efectos adversos son:

Gastrointestinales. Puede producir anorexia, náuseas, vómitos y diarrea en un 10% de los pacientes.

Reacciones de Hipersensibilidad. Principalmente en la forma de rash o fiebre; ocurre en el 3 al 5% de los pacientes. Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en los pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (V.I.H.).

Otros. Hipercalemia, meningitis aséptica y meningoencefalitis, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, hemólisis, necrosis hepática fulminante, hepatitis y nefritis intersticial. Pueden utilizarse en el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario como en infecciones urinarias no complicadas, prostatitis, epididimitis y orquitis.

OTROS ANTIBIÓTICOS

Rifampicina. Es un antibiótico semisintético, el cual inhibe la enzima RNA polimerasa DNA dependiente bacteriana, sin tener ningún efecto sobre su enzima homóloga humana. Es un agente bactericida, y su alta liposolubilidad favorece la penetración en el fagosoma. La resistencia antimicrobiana emerge rápidamente si se realizan tratamientos con este antibiótico como monodroga. Se utiliza en nuestro país como fármaco de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis asociada a otros antibióticos, y como profilaxis en la meningitis producida por *N. meningitidis*.

Nitrofurantoína. Pertenece al grupo sintético de nitrofuranos, junto a furazolidona y nitrofurazona. Su acción bactericida se debe a la capacidad de unión a proteínas ribosomales, daño cromosómico e inhibición de la respiración y metabolismo del piruvato. Su actividad en muchos casos parece necesitar la reducción enzimática dentro de la célula bacteriana. Es una buena opción para el tratamiento de las infecciones urinarias bajas no complicadas.

Cloranfenicol. Es un agente de actividad bactericida, sobre microorganismos agentes de meningitis, tales como *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y bacteriostática frente a otros gérmenes. Su penetración en la célula requiere un proceso energía-dependiente, y una vez dentro inhibe la síntesis proteica por unión a la subunidad ribosomal 50S.

Tetraciclina. Las tetraciclinas son un grupo de agentes bactericidas activos sobre microorganismos Gram positivos y negativos, y patógenos intracelulares como clamidias,

micoplasmas y rickettsias. Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de la síntesis proteica por unión a la subunidad ribosomal 30S.