

tetraciclinas y sulfamidas

Tetraciclinas:

Definición

Las tetraciclinas son una serie de derivados de una estructura básica de cuatro anillos. Las tetraciclinas libres son sustancias anfóteras cristalinas de baja solubilidad. Están disponibles como hidroclozuros, que son más solubles. Tales soluciones son ácidas y bastante estables.

Mecanismo de acción y efectividad contra microorganismos

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 ribosomamRNA. Esto evita la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento. 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. Las cepas resistentes a tetraciclina pueden ser susceptibles a doxiciclina, minociclina y tigeciclina, todas ellas son sustratos pobres para la bomba de eflujo, si éste es el mecanismo de resistencia.

Indicaciones

Las tetraciclinas siguen siendo útiles como terapia de primera línea para las infecciones causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias. La doxiciclina, el miembro más importante de las tetraciclinas, es el fármaco de elección para muchas enfermedades de transmisión sexual, infecciones por rickettsias, peste, brucelosis, tularemia e infecciones por espiroquetas, y también se utiliza para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio e infecciones de la piel y tejidos blandos causadas

por cepas de MRSA provenientes de la comunidad, contra las cuales la minociclina también es efectiva.

La doxiciclina tiene actividad satisfactoria contra *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae*, y una excelente actividad contra patógenos atípicos como *Mycoplasma* y *Chlamydomphila pneumoniae*. La tigeciclina es efectiva para usar como fármaco único en adultos hospitalizados con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. La tigeciclina está aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos. La doxiciclina y la minociclina tienen una buena actividad contra los estafilococos y pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones cutáneas por MRSA. Se han usado dosis bajas de tetraciclina para tratar el acné. La tigeciclina posee una actividad excelente contra estos patógenos (enterobacterias y los anaerobios gramnegativos) y contra *Enterococcus*. La doxiciclina está indicada para la prevención o el tratamiento del ántrax.

Eventos adversos

Todas las tetraciclinas pueden producir irritación gastrointestinal, más a menudo después de la administración oral. Pueden causar ardor y malestar epigástrico, molestias abdominales, náuseas, vómitos y diarrea. La demeclociclina, la doxiciclina y otras tetraciclinas, así como las glucilciclinas, en menor medida, pueden producir reacciones de fotosensibilidad en individuos tratados expuestos a la luz solar. La onicólisis y la pigmentación de las uñas pueden aparecer con o sin fotosensibilidad acompañante. La toxicidad hepática se ha desarrollado en sujetos con insuficiencia renal que reciben 2 g o más de tetraciclina al día por vía parenteral, pero este efecto también puede ocurrir cuando se administran grandes cantidades por vía oral. Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en individuos con enfermedad renal, debido a sus efectos catabólicos. Los niños que reciben tetraciclina o glucilciclina pueden presentar manchas pardas permanentemente en los dientes. Las tetraciclinas se depositan en el esqueleto del feto durante la gestación y en toda la niñez, y pueden deprimir el crecimiento óseo en los bebés prematuros.

Sulfamidas:

Definición

Las sulfamidas fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre. Son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, inicialmente con actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos pero con posterior desarrollo de amplia resistencia. Dentro de las sulfamidas existen numerosos compuestos con diferentes propiedades farmacocinéticas y efectos secundarios. Sin embargo, todos comparten el mismo modo de acción y es frecuente la resistencia cruzada entre ellos.

Mecanismo de acción

Están estructuralmente relacionadas con PABA y compiten con él por la enzima dihidropteroato sintetasa que interviene en el metabolismo del ácido fólico. El ácido fólico es imprescindible para la síntesis de precursores de los ácidos nucleicos bacterianos. Las células de los mamíferos requieren ácido fólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo y, por tanto, no se ven afectadas por la acción de las sulfamidas. La actividad antibacteriana es inhibida en presencia de pus o restos de tejido necrótico (reducen la necesidad de la bacteria de sintetizar ácido fólico). Las diaminopirimidinas (como el trimetoprima), al igual que las sulfamidas, interfieren en el metabolismo del ácido fólico por lo que combinadas tienen efecto sinérgico.

La resistencia a sulfamidas es un fenómeno creciente y generalizado, y cuando se presenta afecta a todos los componentes del grupo. Diferentes mecanismos determinan la resistencia bacteriana a las sulfamidas: disminución de la permeabilidad, expulsión activa (achique o eflujo) o alteraciones enzimáticas que por una vía alternativa o por hiperproducción permiten la síntesis del ácido fólico. La resistencia unas veces es debida a mutaciones y otras, más frecuentemente, a la adquisición de plásmidos u otros elementos genéticos móviles que además de la resistencia a sulfamidas portan genes de resistencia a otros antibióticos.

Efectividad contra microorganismos

Está limitado debido a la cada vez más extendida resistencia adquirida. De no considerar esta resistencia adquirida, las sulfamidas son inicialmente activas frente a un amplio grupo de bacterias grampositivas, incluyendo cepas de estreptococos, estafilococos y neumococos, aunque son naturalmente resistentes frente a *Enterococcus* spp. Otros microorganismos frente a los que presenta sensibilidad son *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., *Bacillus anthracis* y *Corynebacterium diphtheriae*. Dentro de las bacterias gramnegativas son sensibles a numerosas especies de enterobacterias, *Neisseria* spp. y patógenos respiratorios como *H. influenzae*, *Bordetella pertussis* o *Legionella pneumophila*. También son inicialmente activas frente a *Yersinia pestis*, *Brucella* spp. y algunos microorganismos involucrados en infecciones de transmisión sexual como *C. trachomatis*, *H. ducreyi* y *C. granulomatis*. *P. aeruginosa* suele ser naturalmente resistente pero no *Stenotrophomonas maltophilia*. Las micobacterias son resistentes exceptuando algunos compuestos de larga duración con moderada actividad frente a *Mycobacterium leprae*. Con compuestos de la familia de las diaminopirimidinas como pirimetamina y trimetoprima se produce un efecto sinérgico y la combinación las hace activas frente a *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp. y *Pneumocystis carinii*.

Indicaciones

El uso de sulfamidas ha disminuido según han ido apareciendo nuevos antimicrobianos más eficaces y mejor tolerados o se ha ido incrementando el número de cepas resistentes. Actualmente el sulfametoxazol, en combinación con trimetoprima (cotrimoxazol), ya no es una buena alternativa en la profilaxis de la infección urinaria debido a la resistencia adquirida (20-35% en *Escherichia coli* y resistencia natural en *Enterococcus* spp.), aunque constituye una excelente opción terapéutica para el tratamiento en presencia de un antibiograma que muestre sensibilidad a su agente causal. El tratamiento de la infección respiratoria con cotrimoxazol está indicado en la infección por *Nocardia* spp. y en la prevención y el tratamiento de la neumonía por *P. carinii*. Para infecciones respiratorias bacterianas actualmente es poco útil en nuestro medio, ya que el porcentaje de cepas

resistentes, *Moraxella catarrhalis* (> 90%), *H. influenzae* (20-30%) o neumococo (30-50%) es muy elevado. Debido a que mantiene un bajo grado de resistencia frente a *S. aureus* y a su comodidad de administración, cotrimoxazol es una alternativa económica y eficaz en el prolongado tratamiento de las infecciones óseas. El cotrimoxazol también está indicado en el tratamiento de algunos parásitos intracelulares de hábitat intestinal como *Isospora belli* o *Cyclospora cayetanensis*. Sulfadiazina asociada a pirimetamina es el tratamiento de elección en la toxoplasmosis del niño y del adulto, incluido los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La sulfadiazina argéntica es útil en quemaduras y úlceras por decúbito en segundo y tercer grado.

Eventos adversos

Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes: exantema, fiebre, anafilaxia, eritema multiforme, dermatitis necrosante, síndrome de Stevens-Johnson (raro pero a menudo grave). Pueden producir trastornos digestivos como náuseas, vómitos y diarrea. Los trastornos hepáticos son raros. También pueden producir alteraciones hematológicas (anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia megaloblástica, por su acción antifólica, etc.). Están contraindicadas en el último trimestre de embarazo porque pueden desencadenar "kernícterus". No se recomiendan durante la lactancia ni en los primeros meses de vida. La baja solubilidad de algunas sulfamidas, especialmente sus metabolitos, puede causar precipitación en los túbulos renales y obstrucción de la vía urinaria.