

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina) y semisintéticos (metaciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina, tigeciclina, PTK 7906) derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp. Actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias. Son agentes básicamente bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos, por lo que se convirtieron en antibióticos de uso habitual tanto en seres humanos como en animales, y también se utilizaron en algunas áreas de la agricultura. El espectro antimicrobiano relativamente limitado de las tetraciclinas clásicas, la imposibilidad de utilizarse en niños, durante el embarazo y la lactancia, y la aparición de nuevos componentes más eficaces en otras familias de antibióticos, han ocasionado que el uso de tetraciclinas en humanos, con algunas excepciones, sea escaso.

De acuerdo con el orden de descubrimiento, las propiedades farmacocinéticas y el espectro de actividad antimicrobiana las tetraciclinas pueden dividirse en 3 grupos o generaciones.

Generación	Nombre genérico	
Primera (1948-1963)	Clortetraciclina	Producidas por 2 diferentes especies de <i>Streptomyces</i> descubiertas a finales de la década de 1940
	Oxitetraciclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i> en la década de 1950
	Tetraciclina	Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrofobicidad
	Demeclociclina	
	Rolitetraciclina	
	Limeciclina	
Segunda (1965-1972)	Doxiciclina	Derivados semisintéticos de las primeras
	Minociclina	
Tercera (1993-)	Gliciliclinas (tigeciclina)	Derivado semisintético de minociclina
	Arrometiliclinas (PTK 7906)	En desarrollo experimental

Mecanismo de acción

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias. Se fijan con gran afinidad a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, de manera que impiden la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico de transferencia a la subunidad 30S ribosomal, y de esta forma se paraliza la incorporación de aminoácidos durante la síntesis proteica. Atraviesan la membrana externa de las bacterias a través de porinas mediante difusión pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía. Las gliciliclinas, entre las que se encuentra la tigeciclina, se fijan al mismo punto de unión del ribosoma bacteriano, pero la última lo hace con una fuerza 5 veces superior a la de la tetraciclina y la minociclina. Probablemente esta fuerza de anclaje sea la que permite a la tigeciclina vencer el mecanismo de resistencia ribosomal frente a las tetraciclinas clásicas. La fijación de todas las tetraciclinas a la subunidad ribosomal es reversible, lo que explicaría su efecto bacteriostático.

La disminución en la acumulación intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana (achique o efflux) es el mecanismo habitual que les confiere resistencia de forma natural o adquirida en bacterias gramnegativas. La resistencia a las tetraciclinas clásicas principalmente está mediada por el gen *tet(B)* y a la tigeciclina por una sobreexpresión de la bomba AcrAB. Las bombas de achique de las bacterias grampositivas son un poco menos efectivas para expulsar las

tetraciclinas al exterior de la célula. La protección ribosomal es el mecanismo más relevante en bacterias grampositivas, aunque también existe en gramnegativas.

Indicaciones clínicas y dosificación

La resistencia y la llegada de otros antibióticos, como quinolonas fluoradas, han desbancado gran parte de las indicaciones iniciales de las tetraciclinas. Sin embargo, siguen siendo eficaces en gran número de infecciones del adulto y han recuperado algunas indicaciones previamente desechadas por la reversión de las elevadas tasas de resistencia observadas en décadas anteriores.

Clásicamente, son de primera elección en el tratamiento de la brucelosis (habitualmente asociadas a estreptomycin) y el cólera. Son útiles en el tratamiento de infecciones por espiroquetas, en la fase inicial (eritema migrans) de la enfermedad de Lyme, en la fiebre recurrente (*Borrelia* spp.) y en el tratamiento y la profilaxis del paludismo causado por *Plasmodium* resistente a cloroquina. Se recomiendan para una gran variedad de infecciones de transmisión sexual: uretritis no gonocócica, cervicitis, linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*), sífilis en casos de alergia penicilínica y granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis*). Son útiles en el tratamiento de la gastritis y la úlcera péptica asociadas a *H. pylori* (tratamiento combinado con otros antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones). Se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Whipple y son muy eficaces en el acné.

Podrían usarse en la profilaxis y el tratamiento del ántrax. Aparte de otras aplicaciones no antiinfecciosas (efecto neuroprotector de minociclina) que aquí no es lugar para referir, las tetraciclinas de primera y segunda generación, especialmente la doxiciclina, han recuperado su original papel en las infecciones del tracto respiratorio inferior debido a la menor tasa de resistencia en neumococo y a su efecto sobre parte importante de las bacterias implicadas en la neumonía atípica.

Debido al amplio espectro de actividad, la tigeciclina está indicada en el tratamiento de las infecciones intraabdominales graves con factores de riesgo de mala evolución, donde participan con frecuencia microorganismos multirresistentes, tanto en peritonitis secundarias como en peritonitis terciarias. También representa un tratamiento alternativo en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, situaciones en las que con frecuencia se encuentran implicados patógenos multirresistentes, como *S. aureus* resistente a meticilina, enterococo multirresistente y enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro amplio.

Acinetobacter spp. frecuentemente muestra resistencia a un gran número de antimicrobianos, y en ocasiones, tan sólo muestra actividad frente a colimicina y tigeciclina. Por esto, el tratamiento con tigeciclina se promovió casi como el tratamiento de elección en estas infecciones. Desgraciadamente, la CMI90 de los *Acinetobacter baumannii* frecuentemente supera, o está en el límite, de lo que su perfil farmacodinámico indica una actuación antimicrobiana eficaz.

Nombre	Semivida (h)	Dosis (mg)	Intervalo (h)	Vía	Dosis/día
Tetraciclina	8	250-500	6-8	Oral	1-2 g
Oxitetraciclina	9	250-500	6-8	Oral/i.v.	1-2 g
Minociclina	16-18	50-100	12	Oral/i.v.	100-200 mg
Doxiciclina	18-20	50-100	12-24	Oral/i.v.	100-200 mg
Tigeciclina	30-40	50	12	i.v.	100 mg

Efectos adversos y contraindicaciones

Las tetraciclinas son generalmente bien toleradas y actualmente tienen relativamente pocos efectos secundarios.

La doxiciclina es la tetraciclina mejor tolerada, los efectos secundarios más habituales son gastrointestinales, pero se presentan menos frecuentemente que en otras tetraciclinas. La minociclina se ha asociado con toxicidad del sistema nervioso central, especialmente trastornos vestibulares (ataxia, vértigo, tinnitus, etc.); son más comunes en mujeres, por lo que en ellas debe administrarse con precaución.

La intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas) es el efecto secundario más importante y es dependiente de la dosis. Ésta es la reacción adversa más frecuente acaecida tras la administración de tigeiclina. Excepcionalmente, con las tetraciclinas orales se han notificado úlceras esofágicas. Para evitar estas úlceras se aconseja que al tomar la medicación se ingiera agua en abundancia y no tumbarse durante las 2h siguientes. Todas las tetraciclinas pueden producir fotosensibilidad, por lo que no debe olvidarse recomendar al paciente que limite su exposición solar. Las reacciones de hipersensibilidad son diversas (urticaria, dermatitis exfoliativa, exantema fijo medicamentoso) y suelen ser manifestaciones de fotosensibilidad; se presentan menos frecuentemente asociadas a doxiciclina y minociclina que a otras tetraciclinas; edema periorbitario y anafilaxia son raros. No es infrecuente observar micosis (oral o vaginal en mujeres) y diarrea como consecuencia de la alteración de la flora saprofita. Una consecuencia grave, aunque rara, de esta alteración de la flora es la colitis pseudomembranosa. Tras la administración intravenosa pueden observarse localmente fenómenos de toxicidad tisular.

No deben administrarse tetraciclinas (excepto doxiciclina, minociclina y tigeiclina) a pacientes con insuficiencia renal previa, ya que pueden producir insuficiencia renal. Debido a su alta afinidad por el tejido óseo y dental no se recomienda su administración a embarazadas y niños menores de 8 años, ya que se depositan en dientes y huesos en desarrollo. Pueden producir decoloración de los dientes (un problema estético que no alteraría la integridad del diente) u otras alteraciones, como displasia de encías, hipoplasia dental o deformidades óseas.

SULFAMIDAS

Las sulfamidas fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre. Su descubrimiento durante la década de 1930 es el punto de partida del tratamiento antiinfeccioso. 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.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos. 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.

Indicaciones clínicas y dosificación

El uso de sulfamidas ha disminuido según han ido apareciendo nuevos antimicrobianos más eficaces y mejor tolerados o según se ha ido incrementando el número de cepas resistentes. Su interés casi se concentra en las asociaciones con trimetoprima o pirimetamina. El TMP-SXT es primera línea de tratamiento en la infección por *Nocardia* spp., en la prevención y el tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii* y en las enteritis por *Shigella* spp. Mantiene una excelente actividad frente a *S. aureus*, tanto sensible como resistente a metilina, con una tasa de resistencia inferior al 5%.

La 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. La sulfadiazina argéntica es útil en quemaduras y úlceras por decúbito en segundo y tercer grado.

Efectos adversos y contraindicaciones

Una de las principales desventajas de las sulfamidas en comparación con otros antimicrobianos más recientemente comercializados es la elevada frecuencia de efectos secundarios. 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 kernicterus. No se recomiendan durante la lactancia ni en los primeros meses de vida.

Pueden producir interacciones medicamentosas: potencian a anticoagulantes e hipoglucemiantes orales, metotrexato, diuréticos tiazídicos, fenitoína y uricosúricos.