

## Tetraciclinas y sulfamidas

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina) y semisintéticos 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

Primera generación: la constituyen los agentes más antiguos. Son los menos lipofílicos y los que peor absorción muestran. Aquí se incluyen tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, limeciclina, metaciclina y rolitetraciclina. Todos ellos, excepto rolitetraciclina, pueden administrarse por vía oral.

Segunda generación: presentan una mejor absorción y son entre 3 y 5 veces más lipofílicos que los componentes del grupo anterior. En este grupo se incluyen doxiciclina y minociclina. Se pueden administrar por vía oral y también por vía intravenosa.

Tercera generación: las glicilciclinas pertenecen a la última generación de tetraciclinas. Son análogos semisintéticos obtenidos tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico de los compuestos de las generaciones anteriores. La tigeiciclina es el 9-tert-butil-glicilamido derivado de la minociclina y constituye el principal representante de este nuevo grupo. Además de las glicilciclinas, en esta tercera generación se incluyen nuevos compuestos en desarrollo, como las aminometilciclinas, de cuyo grupo ya ha pasado a experimentación humana la PTK 0796 para administración oral e intravenosa en una sola dosis diaria.

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 glicilciclinas, entre las que se encuentra la tigeiciclina,

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 resistencia se produce principalmente impidiendo la unión del antibiótico a la diana (protección ribosomal) o mediante la expulsión del antibiótico al exterior de la célula por medio de bombas (achique o efflux). Los determinantes de resistencia se encuentran en genes que se localizan normalmente en elementos móviles, como plásmidos, transposones conjugativos e integrones. Estos elementos móviles portadores de los genes de resistencia pueden transferirse a bacterias de la misma especie o de especies diferentes mediante conjugación y transformación bacteriana. En los integrones, junto al gen que confiere la resistencia a tetraciclinas con frecuencia se encuentran otros genes (*gene cassettes*) que confieren resistencia a otros antibióticos, por lo que las tetraciclinas u otros antimicrobianos pueden seleccionar estas cepas multirresistentes. Los determinantes genéticos implicados en la resistencia a tetraciclinas son los genes *tet* y *otr*. Existen genes *tet* que codifican resistencia tanto por bomba de achique como por modificación ribosomal. 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.

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.

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 ampliado. La mayoría de las tetraciclinas se deben administrar 4 veces al día para mantener concentraciones terapéuticas, pero demeclociclina y minociclina se pueden dar en 2 dosis y doxiciclina en una. La tigeciclina se administra únicamente por vía intravenosa en 2 dosis diarias. No está indicada la administración de tetraciclinas en niños ni en mujeres embarazadas.

### **Efectos adversos y contraindicaciones**

Las tetraciclinas son generalmente bien toleradas y actualmente tienen relativamente pocos efectos secundarios. Antiguamente, las tetraciclinas tras dosis elevadas fueron causa frecuente de insuficiencia renal y toxicidad hepática, especialmente en mujeres embarazadas. En la actualidad están contraindicadas en estos casos, por lo que son efectos raramente observados. 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. Oxitetraciclina y tetraciclina presentan efectos secundarios comunes a otros compuestos de la familia.

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 tigeciclina. 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 tigeciclina) 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.

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. Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas, como la pirimetamina y el trimetoprima, contra bacterias y algunos protozoos. El cotrimoxazol, una asociación de trimetoprima y sulfametoxazol en proporción 1/5, es la combinación empleada más frecuentemente. Las únicas sulfamidas de uso sistémico comercializadas en España, excluyendo alguna asociación múltiple de dudosa utilidad, son la sulfadiazina y la combinación de sulfametoxazol con trimetoprima.

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 meticilina, con una tasa de resistencia inferior al 5%. Este hecho junto con su comodidad de administración y el bajo coste económico hacen que represente una alternativa eficaz en el tratamiento de infecciones estafilocócicas, especialmente en el prolongado tratamiento de las infecciones óseas. Para infecciones respiratorias bacterianas actualmente es poco útil en nuestro medio, ya que el porcentaje de cepas resistentes, *M. catarrhalis* (>90%), *H. influenzae* (20–30%) o neumococo (30–50%) es muy elevado. Tampoco es una buena alternativa en la profilaxis de la infección urinaria debido a la resistencia adquirida (el 20–35% en *E. 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 TMP-SXT también está indicado en el tratamiento de algunos parásitos intracelulares de hábitat intestinal como *Isospora belli* o *Cyclospora cayetanensis*. 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.

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. Son potenciadas por indometacina, fenilbutazona, salicilatos y probenecid.