

TETRACICLINAS

Los fármacos que se revisan en este capítulo son un grupo de antibióticos de amplio espectro antibacteriano y de segunda elección; no obstante, en algunos procesos infecciosos, son medicamentos de primera elección. Tienen en común la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas a nivel de los ribosomas de las bacterias susceptibles; la selectividad de su acción depende de las diferencias en las características moleculares.

Farmacodinamia y espectro de actividad antibacteriana. Para que las tetraciclinas ejerzan su acción a nivel del ribosoma de las bacterias gramnegativas, se requiere que penetren a la célula del microorganismo por mecanismos de difusión pasiva a través de los canales hidrófilos (porinas) y por procesos de transporte activo dependiente de energía. Lo anterior determina que la concentración intracelular sea mayor que la extracelular. Una vez dentro de la célula, las tetraciclinas se unen de manera reversible a los receptores en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y de esta manera bloquear la fijación del aminoacil-tRNA al sitio aceptor en el complejo mRNA-ribosoma, esto evita la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento, inhibiendo la síntesis de proteínas.

Espectro de actividad antibacteriana.

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro. Eficaces contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Son también activos contra gérmenes resistentes a los antibióticos beta lactámicos como la *Rickettsia* (fiebre manchada de las montañas rocosas, tifo murino, tifo epidémico y tifo tropical), *Coxiella burnetti* (tifo vesicular y fiebre Q), *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia psittaci* (psitacosis y ornitosis) y *trachomatis* (linfogranuloma venéreo); *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal) y *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios), *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis). También son muy sensibles diversas cepas de *Brucella*, el *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularemia) y *Pasteurella multocida*; Son activas contra diversos microorganismos anaerobios como el *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium* y *Peptococcus*. A nivel intestinal alteran la flora normal, lo que da lugar a la proliferación por oportunistas como *Candida*, enterococos y producir colitis pseudomembranosa por la toxina del *Clostridium difficile*.

Mecanismo de resistencia.

Las bacterias que desarrollan resistencia a una tetraciclina, habitualmente la presentan cruzada con otras. La resistencia es adquirida por plásmidos y es un rasgo inducible. Los tres mecanismos que dan lugar a este fenómeno son:

- 1) pérdida o disminución de la permeabilidad bacteriana para el antibiótico o la adquisición de una vía de salida dependiente de energía;
- 2) menor acceso de la tetraciclina al ribosoma bacteriano
- 3) formación de enzimas bacterianas que metabolizan al antibiótico.

Reacciones adversas

Todas las tetraciclinas son irritantes para la mucosa gastrointestinal en mayor o menor grado, y se manifiesta como ardor y molestias epigástricas, náusea, vómito y diarrea. La diarrea puede ser consecuencia de la supresión de la flora normal y la proliferación por bacterias y hongos resistentes a las tetraciclinas como pseudomonas, proteus, estafilococos, coliformes, clostridios y candida. Lo anterior puede dar lugar a trastorno funcional intestinal, prurito anal, candidiasis vaginal u oral, incluso enterocolitis con choque y muerte.

Indicaciones, vía de administración y dosis

Tratamiento de linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, tifo epidémico, tifo murino, tifo tropical, tifo vesicular, fiebre Q, tracoma, conjuntivitis de inclusión, brucelosis, cólera, psitacosis y en otras infecciones provocadas por bacterias gramnegativas susceptibles. Acné grave, bronquitis crónica, tratamiento de la gonorrea y de la sífilis. Junto con otros fármacos para la erradicación del *Helicobacter pylori*.

SULFAMIDAS

SULFONAMIDAS Y SUS COMBINACIONES

Las sulfonamidas son análogos del ácido p-aminobenzoico. La primera de importancia clínica fue el prontosil (sulfamidocrisoidina), que se sintetizó en 1935, en Alemania, y se metaboliza in vivo a sulfanilamida. Después, se han sintetizado muchas sulfonamidas, las cuales difieren poco en sus actividades antimicrobianas, pero bastante en sus propiedades farmacocinéticas. Usualmente son bacteriostáticas e interfieren con la síntesis del ácido fólico, actuando como inhibidores competitivos del ácido p-aminobenzoico en los microorganismos susceptibles. Su espectro de acción es amplio, abarca la mayoría de los microorganismos grampositivos y muchos gramnegativos, especialmente estos últimos, pero su uso se ha limitado debido al desarrollo de resistencia.

Cuando se administran durante la gestación, se alcanzan niveles altos en el feto. Se unen débilmente, en grado variable y de forma reversible a la albúmina sérica, forma en la que es inactiva y no difunde, lo cual puede afectar su eficacia antibacteriana, su distribución y su eliminación. La acción antibacteriana de las sulfamidas se inhibe por el pus y actualmente se indican sólo en el tratamiento de infecciones urinarias (IU) y otras pocas infecciones, como nocardiosis. Para el tratamiento sistémico hay que elegir las más posibles, como el sulfisoxazol y el sulfametoxazol, y el paciente debe estar bien hidratado. Se usan como alternativa a la penicilina en la profilaxis de la fiebre reumática, y para la profilaxis contra ciertas cepas de meningococos sensibles. De acuerdo con su tiempo de excreción se clasifican en: acción corta, media o intermedia, larga, ultralarga y de escasa absorción.

Las de acción corta se excretan por la orina en concentraciones altas y por ello se usan en el tratamiento de IU. Las primeras sulfonamidas de acción corta, como la sulfapiridina y su metabolito acetilo, se usan poco hoy día debido a la cristaluria que originan por su baja solubilidad. La sulfadiazina, es la más usada, aunque es también poco soluble en la orina, mientras que la sulfadimidina y el sulfafurazol y su derivado acetilo son muy solubles. El sulfafurazol por su parte, se absorbe y excreta rápidamente y tiene una excelente actividad antibacteriana, por lo que ha reemplazado a los agentes menos solubles; debido a que su alta solubilidad elimina mucho de la toxicidad renal inherente al uso de las sulfonamidas anteriores. La sulfacitina alcanza concentraciones sanguíneas menores que el sulfisoxazol y sólo se usa en el tratamiento de IU, al igual que el sulfametizol. Las triple sulfas, son tres sulfonamidas de acción corta que se usan juntas para reducir el riesgo de cristaluria.

Las sulfonamidas de acción media, como el sulfametoxazol, no originan altas concentraciones en la orina. El sulfametoxazol es un congéneres cercano del sulfisoxazol, pero sus porcentajes de absorción entérica y excreción urinaria son menores. Se emplea para infecciones sistémicas y del tracto urinario, pero deben

tomarse precauciones para evitar la cristaluria, debido a la alta proporción de la forma acetilada, relativamente insoluble, del fármaco en la orina.

Las sulfonamidas de acción larga, como sulfadimetoxina, sulfametoxidiazina y sulfametoxipiridazina y las de acción ultralarga, como sulfadoxina y sulfametopirazina no originan tampoco altas concentraciones en la orina, y raramente causan cristaluria. Las sulfonamidas que se excretan más lentamente del organismo, es más común que desarrollen reacciones adversas como el síndrome de Stevens-Johnson.

Las sulfasalazina, es una sulfonamida de escasa absorción que en su estructura es un conjugado del ácido 5-aminosalicílico (mesalazina) y sulfapiridina. Se usa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino y de artritis reumatoide. Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enteritis regional, aunque tiende a producir recidivas en alrededor de un tercio de los pacientes que experimentan una respuesta inicial satisfactoria. También se emplea como el primer enfoque para el tratamiento de los casos algo leves de enteritis regional y colitis granulomatosa.