

UNIDAD XII: ANTIINFECCIOSOS

Lección 43

Fármacos antibacterianos

Guión

1. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR
2. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS.
3. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN EN LA SÍNTESIS O LA ACCIÓN DEL FOLATO.
4. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS.

1. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR



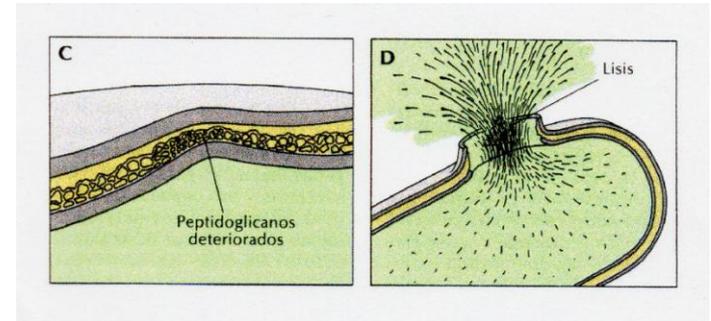
- I. Antibióticos Beta-Lactámicos
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
 - Carbapenémicos: imipenem
 - Monobactámicos: aztreonam

- II. Glucopéptidos:
 - Vancomicina

Antibióticos Beta-Lactámicos

Mecanismo de acción

- ✓ Unión covalente a proteínas fijadoras de penicilina (**PBPs**):
 - Interfieren en la **síntesis del peptidoglicano** de la pared celular bacteriana

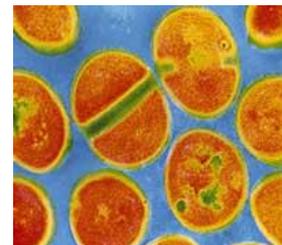


- ✓ **Bactericidas sólo en fase de crecimiento activo**
- ✓ Diferencias en el espectro de actividad
- ✓ Efecto **tiempo-dependiente**

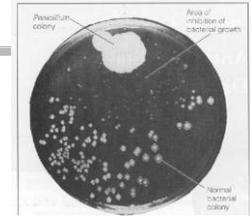
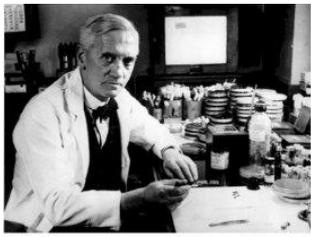
Resistencia bacteriana



1. Enzimas inactivantes: **betalactamasas**.
 - Distinta sensibilidad entre los betalactámicos a la acción de las mismas
 - Empleo de fármacos **inhibidores de las betalactamasas...**
2. Cambio en la diana: Modificación del PBP (**estafilococo resistente a meticilina**)



Penicilinas

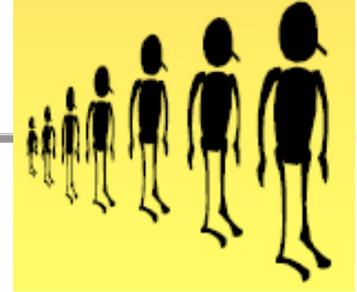


- Penicilina G (bencilpenicilina)
 - Penicilina V: activa por vía oral
 - Penicilina G procaína (i.m.) (\approx 12-18h)
 - Penicilina G benzatina (i.m.) (\approx 2-3 sem)

- Penicilinas resistentes a betalactamasas (Antiéstafilocócicas): Cloxacilina

- Penicilinas de amplio espectro

Penicilinas de amplio espectro



❑ ¡Destruídas por las beta-lactamasas!

- Aminopenicilinas:
 - Ampicilina
 - **Amoxicilina**
 - FC más favorable
 - Menor incidencia de RAM

- Penicilinas de espectro ampliado
 - **Ticarcilina**
 - activas sobre **pseudomona aeruginosa**
 - Asociado a aminoglucósidos



- ▶ Inhibidores beta-lactamasas
 - Acido clavulánico
 - Sulbactam
 - Tazobactam



RAM

→ Índice terapéutico amplio

- ▶ **Reacción alérgica** (0,7- 4 %) :
 - Son las más frecuentes
 - **Penicilina G** es la que produce con mayor frecuencia reacciones de anafilaxia (0.01%)
 - **Puede ser cruzada** a todos los betalactámicos
 - ▶ ¡Evitar!
- ▶ Irritación local por vía parenteral
- ▶ Molestias digestivas
- ▶ **Sobreinfección** por penicilinas de amplio espectro.



Cefalosporinas

Clasificación

- Farmacocinética poco favorable

- 1 Cefalosporinas 1^a generación
 - Cefalexina (oral)
- 2 Cefalosporinas 2^a generación
 - Cefaclor (oral)
 - Cefuroxima
- 3 Cefalosporinas 3^a generación
 - Cefixima (oral)
 - Cefotaxima
- 4 Cefalosporinas 4^a generación
 - Cefepima

Gram +

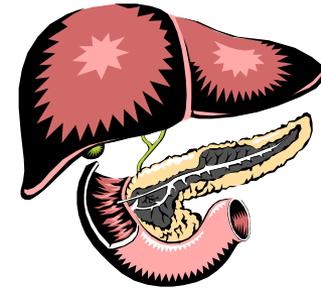
Gram -

Menos sensibles a betalactamasas



↑ actividad frente a Pseudomonas

RAM



- ▶ Seguras **¿Cruzada a otros beta-lactámicos?**
- ▶ Reacciones de hipersensibilidad
- ▶ Alteraciones gastrointestinales: diarrea, elevación transaminasas
- ▶ Sobreinfección intestinal
- ▶ Específicas (sólo algunos preparados)
 - Alteraciones de la coagulación
 - Nefrotoxicidad
 - Reacción tipo disulfiram (**¿qué deben evitar los pacientes?**)

Carbapenémicos

Imipenem



- **Cilastatina** inhibe su degradación enzimática a nivel renal.
- **Espectro antibacteriano** muy amplio
 - Resistencia extensa a las betalactamasas
- En **infecciones graves** de etiología múltiple (vía i.v.).

RAM

- Reacciones alérgicas (baja incidencia)
 - **Hipersensibilidad cruzada** con otros betalactámicos.
- Náuseas y vómitos (lo más frecuente)
- **Convulsiones** (dosis elevadas)

Monobactámicos

Aztreonam

Buen comportamiento frente a betalactamasas

- Espectro limitado a bacilos gramnegativos aerobios.
- Administración parenteral.

RAM

- Parecidas a las de otros betalactámicos
- **No presenta hipersensibilidad cruzada** con otros betalactámicos **(o es muy rara)**

Glucopéptidos

Vancomicina

- Inhibición síntesis de la pared por unión a los **precursores estructurales**.
 - **Antibiótico de uso H.**
 - Activo **Gram positivos** aerobios y anaerobios
 - No se absorbe vía oral. Excreción renal.
- Vía oral para el tratamiento de colitis pseudomembranosa por clostridium difficile
 - **Infecciones graves por estafilococo resistente a meticilina**
 - En pacientes alérgicos a betalactámicos, frente a microorganismos sensibles

Vancomicina

RAM

→ Vigilar niveles plasmáticos

- Bajo índice terapéutico

- **Toxicidad renal** (rara a concentraciones adecuadas).

- **Ototoxicidad** (a concentraciones elevadas)

- “Síndrome del hombre rojo” (por liberación de histamina) (¿provocado por la administración demasiado rápida?)



2. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS.

- **Aminoglucósidos** (y en la memb
citoplasmática)
- **Macrólidos**
- Clindamicina
- Cloranfenicol
- Tetraciclinas

Aminoglucósidos

- ▶ **Gentamicina:** primera opción tratamiento empírico.
- ▶ **Amikacina:** sólo atacado por dos enzimas (*antibiótico de reserva*)
- ▶ **Estreptomina:** anti TBC
- ▶ **Neomicina:** uso tópico

- **Bactericidas y efecto postantibiótico** prolongado
- Bacilos **Gramnegativos** aerobios.
 - **Sinergia con los beta-lactámicos**.
 - No mezclar ambos antibióticos en la misma solución parenteral
- Algunos aminoglucósidos son activos frente a micobacterias.

Resistencia bacteriana:

- Enzimas inactivantes (hasta 13 distintas)
- **Diferencias** entre los aminoglucósidos.

Farmacocinética y RAM

→ Vigilar niveles plasmáticos



- **Hidrosolubles.**
 - Administración parenteral.
 - No atraviesan BHE.
 - Excreción renal
- **Ototoxicidad:** irreversible y acumulativa
 - **Nefrotoxicidad:** generalmente reversible

Macrólidos

- **Eritromicina** (Pantomicina®)
- Roxitromicina. Claritromicina. Azitromicina

- ▶ Espectro actividad \approx Penicilina G.
 - Infecciones cocos gram positivos (**en pacientes alérgicos penicilinas**)

Primera elección: Clamidas. Mycoplasma Pneumoniae. Legionella pneumophila. Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*). Tosferina (*Bordetella pertussis*)

- ▶ Acné

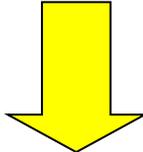
RAM

- Alta seguridad.
- **Efectos irritativos sobre aparato digestivo.**
- Afectación hepática e ictericia (uso crónico)

Interacciones

- ▶ **Inhibición del sistema enzimático P-450 (CYP3A4):** interacciona con **gran número** de fármacos (teofilina, anticoagulantes orales, antihistamínicos, ciclosporina....)
- ▶ Los nuevos macrólidos en general producen menor número de interacciones

Clindamicina

- ▶ Espectro actividad \approx macrólidos 
 - Mayor actividad bacterias Anaerobias.
- ▶ Rápida absorción vía oral y penetra en la mayoría de los tejidos, **excepto SNC.**

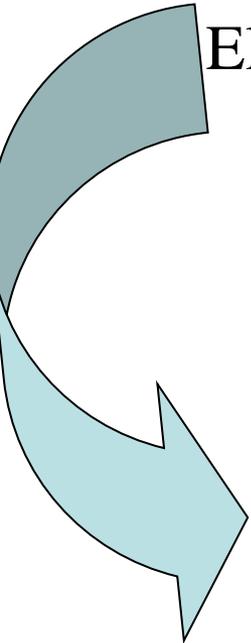
RAM:

- ▶ **Diarrea (frecuente)**
- ▶ **Colitis pseudomembranosa** (por superinfección por Clostridium difficile)

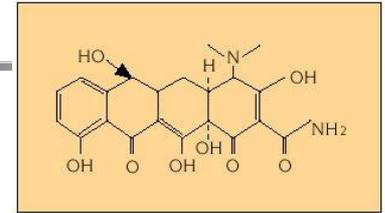
Cloranfenicol

- Amplio Espectro.
- Uso restringido: sólo en infecciones sensibles potencialmente mortales
- Conjuntivitis bacteriana (tópico)
- Muy liposoluble: **farmacocinética favorable.**

Eliminación hepática: Glucouronoconjugación

- 
- Toxicidad médula ósea
 - Dosis dependiente. Reversible.
 - Idiosincrásica. Anemia aplásica irreversible (1:50000).
 - Síndrome gris del RN: alta mortalidad.

Tetraciclinas



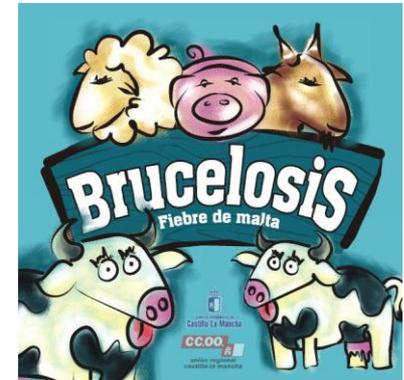
- Tetraciclina, oxitretetraciclina, minociclina y **doxiciclina**

- ▶ **Amplio Espectro**

- Tasas elevadas de resistencias.

- ▶ **Primera elección:** brucelosis, cólera rickettsias, clamidias y micoplasmas.

- ▶ Acné (→ minociclina)



- ▶ **V.O.: problemas con los alimentos, antiácidos, preparados de hierro y calcio.**

RAM



- ▶ Alteraciones dentarias y óseas por depósito del antibiótico: no debe emplearse en niños ni durante el embarazo y la lactancia.
- ▶ Alteraciones digestivas y hepáticas
- ▶ Fotosensibilidad.
- ▶ Superinfección

Interacciones



- ▶ Forma **complejos insolubles** con Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} y Al^{3+}

3. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SINTESIS O LA UTILIZACIÓN DEL FOLATO

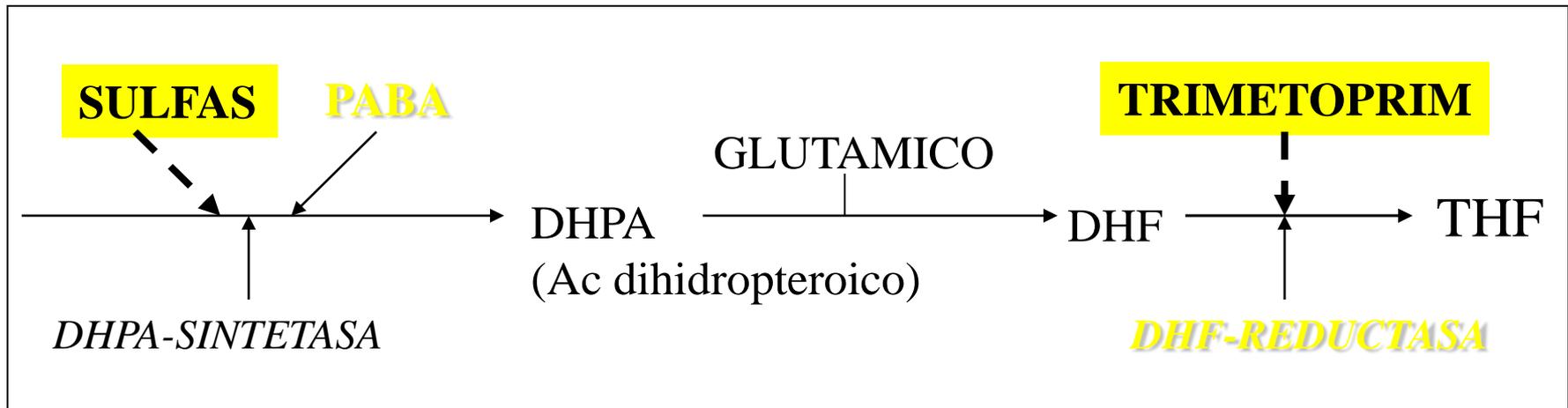
Sulfamidas y trimetoprim

Las sulfamidas constituyeron los **primeros agentes antibacterianos eficaces** en la curación de las infecciones en el hombre. **Actualmente su uso ha descendido...**



Sulfamidas y Trimetoprim

► Inhiben síntesis ácido fólico



➤ **Cotrimoxazol:** Sulfametoxazol + Trimetoprim (Septrim®).

- ▶ Amplio espectro. Efectos bactericidas.
- ▶ Infecciones urinarias
- ➔ **Neumonía por *Pneumocistis carinii***

- ▶ Trastornos GI.
- ▶ Reacciones alérgicas
- ▶ Alteraciones sanguíneas.
- ▶ Cristaluria: ↑ ingesta de agua

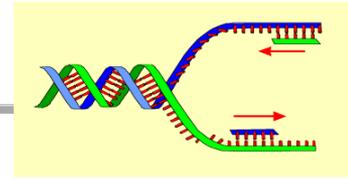
Raras, pero graves



4. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS.

- **Fluoroquinolonas**
 - Metronidazol
 - Rifampicina
- ↳
- Anti TBC 1ª línea
 - Profilaxis meningitis meningocócica y meningitis por Haemophilus influenzae tipo b

Fluoroquinolonas



- ▶ **Ciprofloxacino.** (Baycip®)
- ▶ Levofloxacino. (Tavanic®)

- **Inhibición ADN-girasa** (o topoisomerasa II): preparación del ADN para su replicación.
- **Bactericidas**
- **Efecto postantibiótico** prolongado **Amplio espectro**
- Resistencia: Cromosómica.

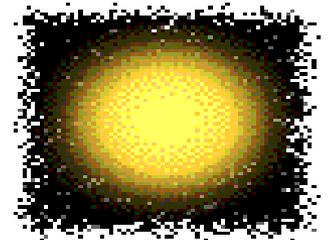
▶ **Farmacocinética muy favorable**

La mayoría no atraviesa la BHE

RAM

Alta seguridad

- Síntomas gastrointestinales.
- **Lesiones articulares en animales en crecimiento:** (precaución en niños y adolescentes, embarazo y lactancia).
- Lesión tendinosa, incluida rotura (rara).
- Fotosensibilidad.



Interacciones: **¿Con qué no los debería tomar?**



- ▶ Cationes multivalentes
- ▶ **Inhiben a la Citocromo P-450: ↑ toxicidad de teofilina, antidepresivos..**

Metronidazol (Derivado nitroimidazol)

(Flagyl®)

- Profármaco → metabolito activo que inhibe la síntesis de ADN y daña al existente
- **Bactericida**



▶ Espectro

- Bacterias **anaerobias**
- ▶ **Colitis pseudomembranosa**
- Protozoos: ***Trichomonas***

Helicobacter Pylori

RAM

- Molestias gastrointestinales (lo más frecuente)
- Muy raramente: cefalea, neurotoxicidad, alts psiquiátricas...

Interacciones:

- ▶ Inhibe a la Citocromo P-450
- ▶ Reacción tipo disulfiram con _____.

