

Antibióticos de amplio espectro

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina
U.N.N.E.

Macrólidos

- Tienen un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares
- Prototipo: Eritromicina
- Número elevado de fármacos que integran este grupo

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Objetivos

- Mejorar la actividad antibacteriana de eritromicina
- Mejorar la absorción oral
- Prolongar la vida media
- Disminuir las reacciones adversas, especialmente las gastrointestinales
- Disminuir las interacciones farmacológicas

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Química

- **Anillo lactónico 14 átomos:**
Eritromicina, Roxitromicina, Claritromicina, Oleandomicina, Diritromicina, Fluritromicina, Telitromicina
- **Anillo lactónico 15 átomos:**
Azitromicina
- **Anillo lactónico 16 átomos:**
Espiramicina, Josamicina, Rokitamicina, Midecamicina

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Bacteriostáticos y o Bactericidas

- Depende del tipo del microorganismo
- Del tamaño del inóculo
- De la fase de crecimiento de las bacterias
- De la concentración del antibiótico en el lugar de la infección
- Necesitan 2-4 veces la CMI (concentración mínima inhibitoria) para conseguir la CMB (concentración mínima bactericida) y mantener esta concentración un tiempo suficiente

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Mecanismo de acción

- Inhibe la síntesis proteica de las bacterias por unión a la Subunidad 50 del ribosoma
 - Eritromicina bloquea translocación del peptidil-ARNt en el ribosoma (proteína L 22)
 - Espiramicina: bloquea enlace peptídico previo a traslocación (proteína L 27)

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Espectro Antimicrobiano

- Cocos grampositivos: neumococos, streptococos; NO enterococos, MRSA
- Bacilos grampositivos: *Corynebacterium diphtheriae*
- Espiroquetas: *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*
- *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni*
Bordetella pertusis
- *Rickettsia*, *Coxiella*, *Helicobacter pylori*, *T.gondii*
- Anaerobios bucales, bacterias intracelulares

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Espectro Antimicrobiano

- *Mycoplasma pneumoniae*: Neumonía atípica
- *Legionella pneumophila*: claritromicina
- *Chlamydia trachomatis*: claritromicina
- *Mycobacterium avium*: claritromicina
- *Campylobacter jejuni*: azitromicina
- *Helicobacter pylori*: claritromicina
- *Toxoplasma gondii*: espiramicina, claritro y azitromicina

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Resistencia Antimicrobiana

- La mayoría son inducibles y cruzadas
 - Disminución permeabilidad (enterobacterias)
 - Modificación ribosoma bacteriano (baja dosis)
 - Cambio del lugar de fijación S.50R (bacterias grampositivas)
 - Hidrólisis anillo lactónico por esterasas, fosforilasas
 - Expulsión activa al exterior (14 y 15 átomos)

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Farmacocinética

Absorción

- Eritromicina base se inactiva por jugo gástrico
- Sales aumentan biodisponibilidad oral: etilsuccinato, estolato, estereato,
- Lactobionato soluble en agua: vía E.V., la vía I.M. es muy dolorosa
- Biodisponibilidad oral: claritromicina 2 veces mayor y azitromicina 1,5 veces mayor que eritro
- Alimento: disminuye 50% absorción azitromicina y favorece absorción claritromicina

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Distribución

- Buena distribución en el organismo
- Concentración plasmática: 1,5-3 hs. Vía oral
- Fijación proteínas: 60-90% (alfa2 globulina)
- [Azitromicina] en pulmón, amígdalas, próstata, riñón es de 10-100 veces superior a la plasmática y se mantiene 2-4 días
- Claritromicina: no tiene esa relación tejido/plasma
- Alta concentración intracelular: macrófagos alveolares 9-23 y en leucocitos 9-24 veces mayores que en el líquido extracelular

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

- Pasa poco al L.C.R. aunque concentran bien en cerebro
- Pasa barrera placentaria: [2%] de la plasmática
- Pasa leche materna: [50%] de la plasmática

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Metabolismo y Eliminación

- Sistema microsomal hepático: CYP3A4
- Eritromicina: se concentra en hígado, sufre desmetilación, se elimina por bilis, se reabsorbe en intestino y se elimina por heces y un 5% por orina. No es eliminada por hemodiálisis ni diálisis peritoneal
- Claritro: 78% hepático. Metabolito activo: 14-hidroxi; renal
- Azitro: se elimina por bilis y 6-15% por orina

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Vida Media

- Eritromicina: 1,5-3 hs.
- Claritromicina: 3,5-7 hs.
- Roxitromicina: 13 hs.
- Azitromicina: 40 hs.
- Diritromicina: 30-44 hs.
- Telitromicina: 10 hs.

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Reacciones Adversas

- Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea; pancreatitis
- Reacciones alérgicas: erupción, eosinofilia, fiebre que desaparecen al retirar fármaco
- Colestasis: aparece después de los 10 días
- Sordera, vértigos, acúfenos solo en dosis elevadas, son reversibles
- Nerviosas: cefalea, alucinaciones.
- Sobreinfecciones por hongos. Cardíacos: arritmias

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Interacciones Farmacológicas

- Son producidas por inhibir metabolismo de otros fármacos y aumentar su concentración plasmática.
- Potencia los efectos de teofilina, alfentanilo carbamazepina, anticoagulantes, midazolam ciclosporina, metilprednisolona, fenitoína

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Indicaciones Terapéuticas

- Primera elección: Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; difteria; tos ferina y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*
- Uretritis No gonocócica (azitromicina) y gastritis por *H. Pylori* (claritromicina)
- Alternativos a penicilinas en pacientes alérgicos
- Alternativos a tetraciclinas en infecciones por *Chlamydia trachomatis* en niños y embarazadas

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Diferencias Antimicrobianas

- Eritromicina es la más útil en alérgicos a penicilina en infecciones por cocos grampositivos
- Azitromicina es la más eficaz en infecciones respiratorias por *Haemophilus influenzae*
- Claritromicina es la más eficaz en infecciones por *Mycobacterium avium* y *Helicobacter pylori*

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Tetraciclinas

- Son uno de los grupos de antibióticos más antiguos
- Tienen una estructura tetracíclica lo que da su nombre
- Mismo mecanismo de acción y similar espectro antibacteriano

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Clasificación

- **Acción corta:** Tetraciclina, Clortetraciclina, Oxitetraciclina
- **Acción intermedia:** Demeclociclina
- **Acción larga:** Doxiciclina y Minociclina

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Mecanismo de acción

- Penetran por difusión pasiva a través de los poros de la pared bacteriana y luego en el interior por mecanismo de transporte activo asociado a un transportador
- Inhiben la síntesis proteica por unirse a S30 del ribosoma impidiendo la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica
- Quelan el Mg necesario para la unión ribosómica
- Inhiben sistemas enzimáticos bacterianos como fosforilación oxidativa

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

- Son **bacteriostáticas**, pero si las bacterias son sensibles y están en concentraciones elevadas tienen efecto bactericidas

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Espectro Antimicrobiano

- Cocos grampositivos: estafilococo aureus (minociclina); neumococos, estreptococos
- Cocos gramnegativos: meningococos
- Bacilos gramnegativos: H.influenzae, H. ducreyi
Pseudomona seudomallei
- Anaerobios: Bacteroides fragilis (doxiciclina)
Actinomyces
- Espiroquetas: Treponema; Borrelia
- Vibrión cólera
- **Son muy eficaces contra Brucella, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsias , Legionella, Leptospira**

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Resistencia Antibacteriana

- Suelen ser cruzada entre todos los del grupo, pero menores para minociclina y doxiciclina debido a su alta liposolubilidad
 - Impedir concentración intracelular del antibiótico
 - Síntesis de proteínas que protegen al ribosoma
 - Inactivación por enzimas (rara vez)

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Farmacocinética Absorción

- 30-70% en la primera porción intestino delgado salvo las de acción prolongada que alcanzan 90%
- Alimentos y cationes (Ca;Mg;Al;Mn;Zn;Fe) **interfieren en la absorción**. Es menos importante en las de acción prolongada
- Concentración Máxima: 1-3 hs.

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Distribución

- Llegan a todos los tejidos del organismo por su liposolubilidad.
- Unión a proteínas: clortetraciclina 40% y minociclina 93%
- Pasan la placenta: 10-60% concentrándose en tejido óseo y dental fetal
- En L.C.R. alcanzan 5-25%, sin inflamación meníngea, minociclina es la mayor pasa

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Metabolismo y Excreción

- **Las de acción corta e intermedia se eliminan vía renal por filtración glomerular**, ajuste dosis en insuficiencia renal
- Mal hemodializadas y no se eliminan por diálisis peritoneal
- **Minociclina y doxiciclina se metabolizan en hígado con ácido glucurónico (50%)**. Excreción biliofecal tras sufrir circulación enteropática

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Vida Media

- Clortetraciclina: 6 hs.
- Oxitetraciclina: 9 hs.
- Tetraciclina: 8 hs.
- Demeclociclina: 12 hs.
- Doxiciclina: 18 hs.
- Minociclina: 16 hs.

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Reacciones Adversas

- Gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal (15%); úlceras esofágicas, diarreas; hígado graso; pancreatitis
- Renal: balance nitrogenado negativo, aumenta uremia. Síndrome Fanconi (vencidas). Demeclociclina produce diabetes insípida nefrogénica
- Huesos y dientes: interfiere en la osteogénesis, hiperpigmentación de dientes
- Piel: fotosensibilidad, urticaria, pápulas, reacción liquenoide, onicólisis; excepción mino y doxiciclina
- S.N.C. Vértigos, seudotumor cerebral. Agrava miastenia

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Aplicaciones Terapéuticas

- De elección: brucelosis, infecciones por chlamydias, mycoplasma, rickettsias, cólera, linfogranuloma venéreo, enfermedad de Lyme, fiebre recurrente, muermo
- Alternativa: sífilis cuando hay alergia penicilina, mycoplasma, legionella, actinomicosis, leptospirosis, ántrax, gastroenteritis por yersinia, nocardiosis, paludismo

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Fenicoles

- Son derivados del ácido dicloroacético
- Cloranfenicol: grupo nitro. Se aisló 1947
- Tianfenicol: grupo sulfometil.

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Mecanismo de acción

- Pasa por difusión facilitada al citoplasma bacteriano. **Se fija a la S50 del ribosoma impidiendo la síntesis proteica**
- Son bacteriostáticos

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Espectro Antimicrobiano

- Anaerobios: son de gran utilidad
- Salmonella typhi
- Haemophilus influenzae
- Pseudomona mallei
- Bacilos gramnegativos
- Coccus grampositivos; V. cholera; Actinomyces; Listeria; Chlamydias; Rickettsias

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Farmacocinética

- Absorción oral: esteropalmitato de cloranfenicol es una prodroga, sufre hidrólisis en duodeno por lipasa; tianfenicol no; ambas se absorben completamente
- Distribución: buena, L.C.R.(60%); próstata; humor acuoso
- Metabolismo: cloranfenicol se conjuga con ác. glucurónico (60 %) y tianfenicol (10%)
- Eliminación: renal del cloranfenicol en forma activa solo 10%; mientras el tianfenicol es eliminado en forma activa fundamentalmente
- **Vida media: 2,5-4 hs.**

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Reacciones Adversas

- Depresión médula ósea: pancitopenia, reticulocitopenia. ferremia elevada. Mecanismo idiosincrático (1/25000-40000) y dosis dependiente (mayor 4 gr/d). Tianfenicol menor toxicidad.
- Nervioso: alteraciones vestibulares, hipoacusia; III par craneal, neuropatía periférica
- Síndrome gris del recién nacido
- Digestivas: náuseas, vómitos, diarreas, dolor

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Interacciones

- Cloranfenicol inhibe sistema microsomal hepático por lo que aumenta niveles de tolbutamida, fenitoína, ciclofosfamida, anticoagulantes orales y ciclosporina.
- Paracetamol reduce metabolismo de cloranfenicol
- Barbitúricos y rifampicina pueden aumentar metabolismo del cloranfenicol

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.

Aplicaciones Terapéuticas

- Infecciones por anaerobios
- Absceso cerebral
- Fiebre tifoidea
- Meningitis por haemophilus influenza en alérgicos a betalactámicos
- Rickettsiosis cuando están contraindicadas tetraciclinas
- Alternativa a tetraciclinas en brucelosis, fiebre recurrente, linfogranuloma venereo; tularemia; junto a tetraciclinas en mieloidosis

Dardo E. Spessot Farmacología. Medicina U.N.N.E.