

SECCIÓN V:

FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

CAPITULO 29:

-QUIMIOTERAPIA DE LAS INFECCIONES. CONCEPTOS GENERALES. CLASIFICACIÓN GENERAL DE ANTIBIÓTICOS.

Malgor-Valsecia

QUIMIOTERAPIA DE LAS INFECCIONES

Las enfermedades infecciosas, constituyen uno de los problemas terapéuticos más importantes de la medicina. Se estima que gracias al advenimiento de la era antibiótica y quimioterápica, la expectativa de vida de las poblaciones se incrementó significativamente en los últimos 30-40 años. Sin embargo, tanto los antibióticos como los quimioterápicos antibacterianos, son posiblemente los agentes farmacológicos de peor utilización en la terapéutica farmacológica. Es por eso que el médico debe conocer con cierto detalle, los aspectos fundamentales de la farmacología de estos agentes, tan útiles en la terapéutica, y que a su vez son también importantes factores en la aparición de esa novel patología conocida como "patología farmacológica"

BACTERIOSTÁTICOS: Son agentes antibacterianos, que impiden el desarrollo y la multiplicación de los microorganismos, pero que no los destruyen. Requieren el complemento del sistema inmunológico defensivo del huésped, para dominar definitivamente la infección. Son ejemplos de bacteriostáticos las sulfonamidas, las tetraciclinas, el cloramfenicol, entre otros.

BACTERICIDAS: Son antibióticos o quimioterápicos capaces de provocar la lisis bacteriana o destrucción de los microorganismos. Son bactericidas por ejemplo: las penicilinas, las cefalosporinas, los antibióticos polipeptídicos, aminoglucósidos (dosis altas).

QUIMIOTERAPICOS: Son agentes químicos antibacterianos, producidos en forma sintética o semisintética, en el laboratorio bioquímico farmacológico.

ANTIBIÓTICOS: Son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos vivos (actinomicetes, hongos, bacterias, etc), capaces de provocar la muerte o lisis de otros microorganismos vivos. Es lo que se conoce con el nombre de antibiosis en Biología. Conocida la estructura química, de muchos antibióticos y los sitios activos dentro de la molécula de los mismos, el químico-orgánico farmacológico, ha sido capaz de establecer modificaciones químicas en la estructura original, para introducir cambios en las acciones farmacológicas de estos agentes, de tal manera de ampliar su espectro farmacológico antibacteriano, o hacerlo más selectivo, o disminuir efectos colaterales adversos.

CONDICIONES BÁSICAS DE LA TERAPÉUTICA ANTIBACTERIANA

A fin de establecer el uso racional y científico de los agentes antibacterianos, es absolutamente indispensable en la actualidad cumplir con los siguientes aspectos terapéuticos y farmacológicos:

1- Diagnóstico clínico de certeza: Antes de establecer una terapéutica farmacológica antibacteriana, el médico debe confirmar de un análisis concienzudo de signos y síntomas, la presencia de una infección bacteriana. En tal sentido, y a modo de ejemplo, se estima que aproximadamente el 80 % de las anginas, son víricas y no requieren tratamiento con antibióticos. Lo mismo podría decirse de algunas infecciones respiratorias superiores, bronquitis, estados gripales, etc.

2- Identificación bacteriológica: El uso racional de un agente antibiótico o quimioterápico, debe basarse en condiciones ideales en la identificación previa a la administración del fármaco, del agente bacteriano, que provoca la infección a tratar. Es razonable admitir que en muchos casos ello no podrá llevarse a cabo por razones prácticas, y de poca trascendencia de la infección en cuestión. Sin embargo aún en estos casos, y de acuerdo a la impresión clínica y experiencia del médico tratante, el mismo debe aproximar un diagnóstico de identificación bacteriológica, antes de administrar los agentes antibacterianos. Cuando sea necesario primero debería determinarse la presencia de gérmenes Gram positivos, o Gram negativos, determinación relativamente fácil de llevar a cabo, y en muchos casos continuar con determinaciones posteriores para identificar exactamente el germen causante de la infección, y fijar la terapéutica más adecuada. La identificación bacteriana es indispensable, para establecer el tratamiento de infecciones tales como: endocarditis bacteriana, meningitis, meningococcal meningitis, pielonefritis, infecciones intraabdominales, sepsis, etc.

3- Test de sensibilidad y antibiograma: Estos tests permiten determinar con relativa exactitud, la sensibilidad in vitro de un germen cultivado en medios apropiados, frente a determinados antibióticos. El antibiograma, se realiza utilizando los siguientes métodos básicos:

Antibiograma por difusión en discos o placas: El germen proveniente del material séptico extraído del paciente, se cultiva en medios semisólidos o sólidos, contenidos en placas o discos que poseen pequeños agujeros o depresiones, que contienen diferentes antibióticos.

El germen se multiplica, y desarrolla en el medio de cultivo. Alrededor de cada depresión o agujero, y dependiendo de la sensibilidad del germen hacia el antibiótico, se desarrolla un halo de inhibición que demuestra la sensibilidad del germen y la posibilidad de la utilización de dicho antibiótico en el tratamiento del paciente.

Test de sensibilidad por dilución o turbidimetría: Es un método mucho más exacto y sensible que el anterior, ya que es capaz de cuantificar el grado de inhibición del crecimiento bacteriano producido por diferentes concentraciones del antibiótico.

Consiste en cultivos, utilizando medios líquidos que permiten el desarrollo bacteriano, en tubos de ensayo, donde se colocan concentraciones crecientes del antibiótico en estudio. El grado de turbidez, indica el mayor o menor desarrollo bacteriano, y el primer tubo de ensayo transparente y sin turbidez, indica la concentración inhibitoria mínima (CIM), del antibiótico en estudio, importante, ya que indica con claridad la sensibilidad del germen al antibiótico.

4- Farmacología de los agentes antibacterianos: Por último, dentro de las condiciones básicas de la terapéutica antibacteriana el médico tiene la obligación de conocer los siguientes aspectos fundamentales de la farmacología de los distintos grupos de antibióticos y quimioterápicos: origen y química; espectro antibacteriano; mecanismos de la acción antibacteriana; mecanismos de resistencia bacteriana; clasificación de los grupos de agentes antibacterianos, y determinación de los prototipos; principales parámetros farmacocinéticos; efectos adversos e indicaciones o usos terapéuticos de los agentes antibacterianos.

CLASIFICACIÓN GENERAL DE AGENTES ANTIBACTERIANOS. ANTIMICOTICOS. ANTIVIROICOS

I- ANTIBIÓTICOS BETA LACTAMICOS

Penicilinas
Cefalosporinas
Monobactams
Carbapenems

II- ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCOSIDOS

Prototipo: Gentamicina

III- ANTIBIÓTICOS AZUCARES COMPLEJOS

Prototipo: Clindamicina

IV- ANTIBIÓTICOS POLIPEPTIDICOS

Prototipo: Polimixina

V- RIFAMICINAS

Prototipo: Rifampicina

VI- TETRACICLINAS

Prototipo: Clortetraciclina

VII- CLORAMFENICOL Y DERIVADOS

Prototipo: Cloramfenicol

VIII- MACROLIDOS

Prototipo: Eritromicina

IX- ANTIBIÓTICOS MISCELÁNEOS

Espectinomicina, Virginiamicina, Vancomicina, G-
preomicina, Cicloserina, Fosfomicina, Nbvobiocina.

X- QUIMIOTERAPÉUTICOS ANTIBACTERIANOS

Sulfonamidas

Sulfonamidas + Trimetoprim

Nitrofuranos

Derivados de la Naftiridina y Quinolonas.

XI- ANTIMICOTICOS Y ANTIFUNGICOS

Anfotericina B, Imidazoles (Ketoconazol, fluconazol, itraconazol), Griseofulvina, Fluocitosina, Nistatina.

XII- ANTI- VIRÓTICOS

Aciclovir, Amantadina, Vidarabina, Idoxuridina, Interferón, Azidotimidina.

ANTIBIÓTICOS

Son sustancias químicas elaboradas por numerosas especies de microorganismos (hongos, bacterias y actinomicetos), que actuando sobre otros microorganismos son capaces de suprimir su crecimiento y multiplicación (acción bacteriostática) o eventualmente provocar su destrucción (acción bactericida).

Aunque básicamente los antibióticos son producidos por microorganismos, el conocimiento pleno de su estructura química y el avance de la farmacología molecular y de los procedimientos de síntesis química, han posibilitado que en la actualidad algunos antibióticos puedan ser completamente sintetizados en el laboratorio, como el ceframfenicol, por ejemplo.

Otros muchos antibióticos tienen un origen semisintético, es decir que son producto de una modificación química en la estructura del antibiótico original producido por el microorganismo correspondiente. Estas modificaciones semisintéticas otorgan al antibiótico nuevas propiedades, tales como un mayor espectro antibacteriano o un espectro selectivo o mejor tolerancia y biodisponibilidad, ácido resistencia para su administración oral y otros cambios farmacocinéticos que pueden ser de utilidad en terapéutica. A modo de ejemplo puede considerarse al estafilococo aureus, que es resistente a la Penicilina G y que sin embargo es sensible al betalactámico semisintético meticilina o dicloxacilina, derivados de la pe-

nicilina G. Así mismo algunos microorganismos Gram negativos (Gram -) como la E. coli o el H. influenzae son sensibles al agente semisintético ampicilina aunque originariamente son resistentes a la acción de la penicilina G de la que deriva la ampicilina. También el agregado de un grupo énoximetil a la estructura de la penicilina G le confiere ácido resistencia y es así que la fenoximetilpenicilina o penicilina V es una penicilina que puede administrarse por vía oral, que no puede llevarse a cabo con la original penicilina G.

De esa manera el fenómeno biológico de la antibiosis se ha enriquecido notablemente con el advenimiento de numerosos compuestos sintéticos y semisintéticos de investigación y producción permanentes, que con los antibióticos naturales constituyen la base del arsenal terapéutico actual de las infecciones.

Los antibióticos pueden ser estudiados desde varios puntos de vista:

1- De acuerdo a su origen: Los antibióticos pueden clasificarse en:

Micóticos: Producidos por hongos telúricos como las penicilinas y cefalosporinas.

Bacterianos: Como las polimixinas, tirotricina, colistina.

Actinomicetos: Como la estreptomina.

Sintéticos o semisintéticos: Como la carbenicilina, mezlocilina, ampicilina.

2- De acuerdo a su mecanismo de acción: Los antibióticos también pueden estudiarse de acuerdo a su mecanismo de acción, ya que el conocimiento de dichos mecanismos puede ser de gran importancia en la correcta selección del antibiótico o para establecer una combinación racional de los mismos. El conocimiento de los mecanismos de acción posibilita la comprensión del desarrollo y el mecanismo de resistencia bacteriana u otros factores importantes en la terapéutica antiinfecciosa.

A. Antibióticos que inhiben o interfieren con la síntesis de la pared bacteriana: Estos antibióticos inhiben la síntesis de la pared bacteriana interrumpiendo en distintas etapas el proceso de transpeptidación y de unión de los péptidoglicanos que constituyen la pared bacteriana.

Penicilinas Cicloserina

Cefalosporinas Vancomicina
Novobiocina Bacitracina
Miconazol (Antifúngico)
Ketoconazol “
Itraconazol “
Fluconazol’ “

B. Antibióticos que afectan la membrana celular: Estos agentes son, en general, detergentes catiónicos que modifican marcadamente la permeabilidad de la membrana celular bacteriana.

Polimixinas Colistina
Tirotricina
Anfotericina B (Antifúngico)
Nistatina “

Estos agentes provocan una grave alteración de la membrana celular, modificando la permeabilidad y permitiendo el escape de aminoácidos intracelulares, purinas, pirimidinas y otras moléculas fundamentales para la vida celular. Estos antibióticos reaccionan con los esteroides de la pared celular, como grupos fosfatos de los fosfolípidos de la membrana, con lo que desorganizan y alteran a las lipoproteínas, desencadenando los efectos mencionados.

C Antibióticos que interfieren con la síntesis proteica o de los ácidos nucleicos:

Los antibióticos pueden inhibir la síntesis proteica bacteriana, generalmente en forma reversible de las siguientes maneras:

- Por inhibición selectiva de la síntesis o replicación del DNA bacteriano: así actúan el ácido nalidíxico y sus análogos, la griseofulvina, el metronidazol y otros.
- Inhibición del RNA polimerasa, por ligadura específica afectando el metabolismo de los ácidos nucleicos e impidiendo la síntesis de todas las formas del RNA bacteriano. Así actúan básicamente las Rifampicinas.
- Interferencia con la función de los ribosomas bacterianos: estas estructuras bacterianas actúan como una línea de montaje en la síntesis proteica, por lo que la afectación de su función provoca una supresión de la síntesis proteica. Los antibióticos que interfieren con los ribosomas bacterianos actúan de las siguientes maneras diferentes:

Inhibición de la subunidad ribosomal 30S: así actúan los aminoglucósidos, las tetraciclinas y la espectinomicina.

Inhibición de la subunidad ribosomal 50S: así actúan el cloramfenicol y derivados, los macrólidos, los azúcares complejos, la espiromicina y la virginiamicina entre otros.

Fijación a enzimas virales esenciales para la síntesis del DNA, impidiendo la replicación viral: así actúan el aciclovir, la vidarabina.

d. Inhibición de la síntesis del ácido fólico bacteriano. Los agentes que actúan por este mecanismo no son antibióticos sino quimioterápicos y son considerados aquí solamente para unificar los conceptos acerca de mecanismos de acción. Estos agentes compiten con el PABA interfiriendo con la síntesis del ácido fólico e inhibiendo secuencialmente la enzima dihidrofolato reductasa. Así actúan las sulfonamidas, la trimetoprima, la tetroxoprima, la pirimetamina y las sulfonas. Los tetrahidrofolatos que se forman finalmente a partir del ácido fólico actúan como enzimas necesarias para la transferencia de unidades de un átomo de C, metilos, formilos, en la síntesis de purinas, pirimidinas, componentes esenciales del DNA y RNA bacterianos.

3- De acuerdo con su actividad o espectro antibacteriano:

A. Antibióticos primariamente efectivos contra cocos y bacilos Gram positivos:

Penicilinas
Cefalosporinas
Lincomicina, Clindamicina
Vancomicina
Bacitracina

B. Antibióticos primariamente efectivos contra bacilos Gram negativos:

Aminoglucósidos
Polimixinas

C. Antibióticos efectivos contra cocos y bacilos Gram + y Gram - :

Penicilinas de espectro ampliado
Cefalosporinas de última generación
Tetraciclinas
Cloramfenicol
Macrólidos
Rifampicina
Sulfas + TMP

D. Antibióticos de espectro selectivo o dirigido:

Carbenicilina Mezlocilina
Piperacilina Tobramicina
Espectinomicina Ticarcilina