

ANTIBIOTICOS INHIBIDORES DE SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

**Cloranfenicol. Tetraciclinas. Otros.
Química. Mecanismo de acción.
Actividad antiinfeciosa. Empleos.**

TETRACICLINAS

- ◆ **Clortetraciclina** (*Streptomyces aureofaciens*):
introducida en clínica en 1948.
- ◆ **Oxitetraciclina** (*S. rimosus*)
- ◆ **Tetraciclina**: a partir de la Clortetraciclina.

- Inhiben síntesis de proteínas
- Quelan Mg^{++} necesario para la unión al ribosoma
- Inhiben fosforilación oxidativa

Duración de acción: corta, media y larga

$t_{1/2} = 8h$

$t_{1/2} = 12h$

$t_{1/2} = 17h$

ESPECTRO

- ◆ Son agentes *bacteriostáticos*
- ◆ **G (+) y G (-):** aerobios y anaerobios
 - Rickettsia
 - *Coxiella burnetti* ⇒ fiebre Q
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - Legionella
 - espiroquetas (*Borrelia*) ⇒ enf Lyme
 - *Ureaplasma* ⇒ uretritis, vaginitis
 - Chlamydia
 - *Campylobacter*
 - Listeria, Neisseria
 - *Plasmodium*.

Resistencia

Extrusión

Mutación en prot. blanco

Inactivación enzimática

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

- ◆ Oral incompleta \Rightarrow \uparrow conc. GI \Rightarrow alteran la flora entérica
 \Rightarrow **SOBREINFECCIONES AÑADIDAS** (enterococos, Proteus, Ps. y Clostridium) y levaduras (Candida)
- ◆ % de absorción:
 - Mínimo (30%): Clortetraciclina
 - Intermedio (60 a 80%): Oxitetraciclina, Meclociclina, Tetraciclina
 - Grande: Doxiciclina (95%), Minociclina (100%)
- ◆ \downarrow con productos lácteos; geles de $\text{Al}(\text{OH})_3$; sales de Ca, Mg, Fe, Zn, Bi.

Distribución:

- ◆ **Amplia: tejidos y secreciones, incluido orina y líquido prostático.**
- ◆ **Se acumulan en células reticulo-endoteliales de hígado, bazo y médula ósea, esmalte de dientes.**

Eliminación:

- ◆ **Filtración glomerular**
- ◆ **Parte sufre recirculación enterohepática.**
- ◆ **Minociclina y Doxiciclina: Metab. Hepático conjugados con glucurónico**

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos gastrointestinales

- Náuseas, vómitos y ardor.
- Superinfección micótica en mucosa bucal
- Ulceraciones esofágicas (mucha agua).
- Diarreas por superinfecciones (colitis).
- Rara hepatotoxicidad con muerte (i.v. en embarazadas y niños).

Efectos en riñón y medio interno

- ◆ Efecto anti-anabólico: ↓ a.á en proteínas ⇒
- ◆ ↑ urea plasmática
 - Olor urinoso de aliento y sudor, vértigo, coma, convulsiones. ...

REACCIONES ADVERSAS

Huesos y dientes:

- ◆ Depósito en dientes y huesos (Ca)
- ⇒ interfieren osteogénesis.
- ◆ Oxitetraciclina < dañina.

Piel y mucosas:

- ◆ Fotosensibilidad (eritema o edema).
- ◆ DEMECLOCICLINA: más dañina
- ◆ DOXICICLINA Y MINOCICLINA las menos.

Otros efectos adversos

- **Cuadro de vértigo (Náuseas, vómitos, anorexia, mareo, dolor abdominal, etc.). (MINOCICLINA)**
- **Hipertensión craneal benigna (niños) (pseudotumor cerebral: cefalea, vómitos, visión borrosa, acúfenos, mareos, etc.)**
- **Anemia: aplásica, megaloblástica, leucopenia, etc.**

PRECAUCIÓN:

- No usarse en niños, ni embarazadas.
- Ojo en insuf. Renal (DOXICICLINA de elección).

TETRACICLINAS: INTERACCIONES

A nivel farmacodinámico

Antagonismo del efecto bactericida de los β -lactámicos.

A nivel farmacocinético: Absorción alterada:

- **Fármacos con cationes di o trivalentes: antiácidos, laxantes osmóticos y sales de hierro.**
- **Antiepilépticos: induct. enzimáticos (Doxiciclina).**
- **↑ nefrotoxicidad con Metoxifluorano**
- **↑ efecto anticoagulantes orales**
- **↓ efecto anticonceptivos orales**

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

- ◆ **Brucelosis** (Brucella): + estreptomomicina.
- ◆ **Cólera** (Vibrio cholerae): vía oral (4 días)+ rehidratación.
- ◆ **Clamidias**: solas o asociadas según gravedad.
- ◆ **Infecciones de transmisión sexual**: 3 semanas o más
- ◆ **Helicobacter pylori**: + Metronidazol y sales de Bi

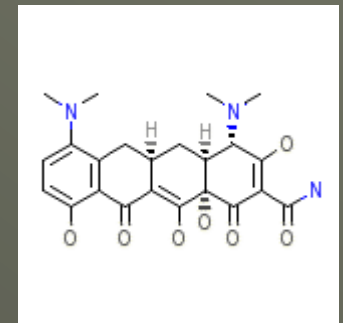
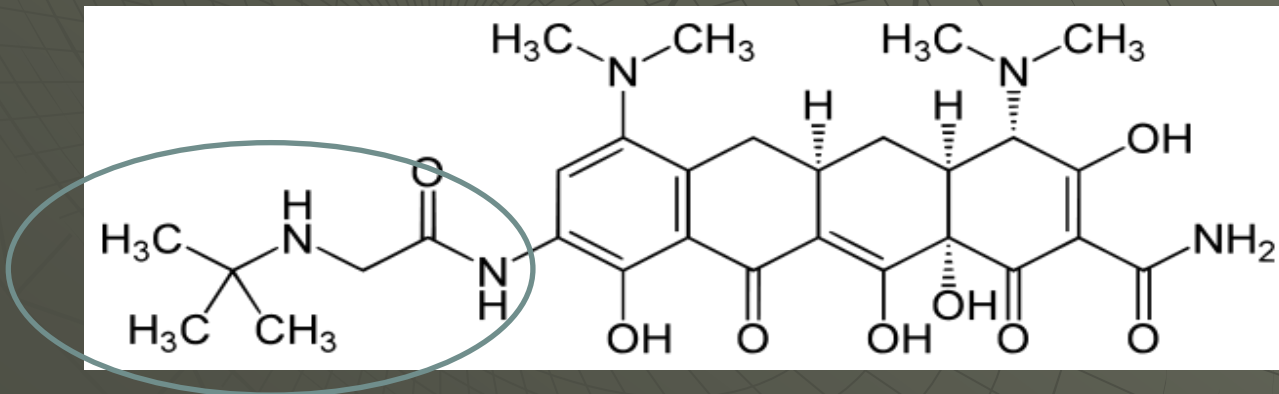
Alternativas:

- ◆ **Rickettsias**: tetraciclinas o cloranfenicol.
- ◆ **Neumonías, ACNÉ GRAVE, gastroenteritis graves, DIARREAS DEL VIAJERO (Doxiciclina), tularemia, leptospirosis, sífilis, ureaplasma.**
- ◆ **Profilaxis: meningococo, cirugía intestinal**

GLICILCICLINAS

TIGECICLINA

- ◆ Tercera generación de tetraciclinas
- ◆ Derivado de **Minociclina**
- ◆ Superar resistencias: extrusión y protección del ribosoma



TIGECICLINA

Mecanismo de acción: igual que tetraciclinas.

bacteriostático

- **Actividad vs gérmenes resistentes a Doxiciclina**

Espectro: G(+), G(-), anaerobios y bacilos intracelulares.

- **Strept., Staphyl., H. influenzae, Enterococcus, E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Clostridium,...**

- **Lysteria monocytogenes, Acinetobacter, Serratia, Moraxella.**

TIGECICLINA

Farmacocinética

- ◆ Administración **i.v.**
- ◆ Distribución rápida
- ◆ **Eliminación biliar** sin metabolizarse
- ◆ 10 a 30% vía renal.

Reacciones adversas e interacciones

Buena tolerancia: trast. GI (náuseas, vómitos), cambios coloración en dientes, fotosensibilidad

↑ **conc. plasmática de warfarina**

Indicaciones

- **Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos**
- **Infecciones intraabdominales (apendicitis, peritonitis)**






CLORANFENICOL

- ◆ **Se aisló de Streptomyces.**
- ◆ **Dicloroacetamida + propanodiol + nitrobencono.**
- ◆ **Sales \Rightarrow Cloranfenicol libre (lipófilo)**

Mecanismo de acción

- ◆ Subunidad 50 S en el sitio de la peptidosintetasa
- ◆ Inhibe la síntesis proteica: **transpeptidación.**
⇒ **bacteriostática**

Espectro:

- ◆ **G(+), G(-), aerobios, anaerobios** 
 - ◆ Espiroquetas (Leptospira, Borrelia, Treponema) 
 - ◆ Clamidas
 - ◆ Rickettsias
 - ◆ Bacteroides
 - ◆ H. influenzae
 - ◆ S. pneumoniae
 - ◆ N. meningitidis
-  Lyme
-  Weil
-  bactericida

Farmacocinética

Absorción

- ◆ **Vía oral:** rápida y completa (C_{máx} en 2 horas).
- ◆ **vía i.v.:** Ester succinato ⇒ cloranfenicol libre.

Distribución

- ◆ Amplia por tejidos y líquidos corporales, incluyendo LCR (60% de la conc. plasm.).
- ◆ Unión a p.p.: 30 a 50%.

Eliminación

- ◆ Renal: 10 %
- ◆ Metabolización hepática: Glucuronidación
- ◆ Ojo en Insuficiencia hepática.

Resistencia: acetiltransferasas

Aplicación clínica

- ◆ Alternativa
 - ◆ Fiebres tifoideas (salmonelosis)
 - ◆ Infecciones
 - H. influenzae
 - Bacteroides fragilis
 - Rickettsias
 - Meningitis
- NO tolerancia a Penicilinas**

Efectos adversos

- Hipersensibilidad
- Alteraciones GI
- Déficit de vit K

◆ Alteraciones hematológicas:

Reversible y dosis-dependiente

- ◆ En tratamiento prolongado y conc. altas.
- ◆ Afecta a **serie roja**
- ◆ ⇒ anemia con trombopenia y neutropenia (↓ Hb)

Irreversible e idiosincrásico (+ grave)

- ◆ anemia aplásica con pancitopenia.
- ◆ Tras primera dosis o incluso meses después de suspenderlo.

Efectos adversos

Hemólisis: déficit de G6P-DH

- Transmisión está ligada al sexo (cromosoma X)

◆ SÍNDROME DEL “NIÑO GRIS”

- ❖ Prematuros o recién nacidos (inmadurez hepática)
- ❖ Vómitos, diarrea, flaccidez, hipotermia y color gris ceniza
- ❖ 40% de mortalidad
- ❖ Conc. altas en la sangre ⇒ bloqueo del transporte de electrones en mitocondrias ⇒ ↓ energía para el metabolismo celular.

⇒ **No se debe usar cloranfenicol en recién nacidos**

Interacciones

- ◆ **Antagonismo con beta-lactámicos**
- ◆ **Fenobarbital, Fenitoína y Rifampicina: inductores enzimáticos del metab. del cloranfenicol.**
- ◆ **Paracetamol: Inhibidor enzimático** ⇒ ↑ conc.plasm. ⇒ ↑ toxicidad.
- ◆ **Cloranfenicol: Inhibidor enzimático de:**
 - ❖ antidiabéticos y anticoagulantes orales
 - ❖ Ciclosporina
 - ❖ Fenitoína
 - ❖ Ciclofosfamida