

TEMA 14: ANTIBIOTICOS → TETRACICLINAS, TIGECICLINA, LINCOSAMINAS, FENICOLES, ANTIFUNGICOS

TETRACICLINAS

Son la familia de ATB más antigua. **Son antibióticos semisintéticos** de amplio espectro proveniente de la **clortetraciclina** (1er tetraciclina).

La **clortetraciclina** fue obtenida en 1948 a partir del *Streptomyces aureofaciens*, recibiendo entonces el nombre de aureomicina.

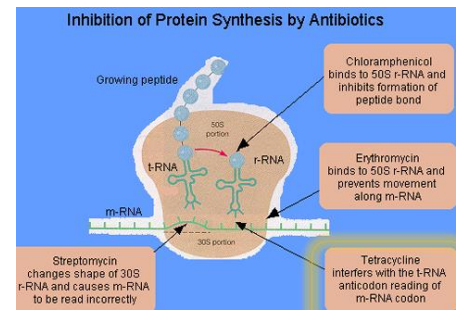
Poseen una estructura tetracíclica, siendo su núcleo central el **octahidronaftaceno**

Tetraciclinas Representantes

- Clortetraciclina
- Oxitetraciclina
- Tetraciclina
- Demeclociclina

Derivados semisintéticos

- Doxiciclina
- Minociclina
- Limeciclina



CLASIFICACIÓN

Vida Media Corta (<9 horas)	Vida Media Intermedia (12-14 horas)	Vida Media Larga (>16 horas)
Clortetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina	Demeclociclina Metaciclina	Doxiciclina Minociclina

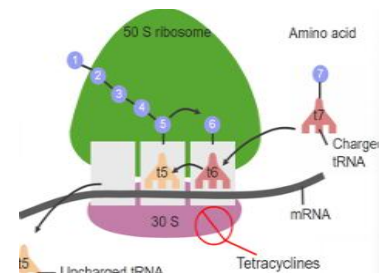
FARMACOCINÉTICA

Absorción	Distribución	Excreción
VO → Tubo digestivo Se absorben de manera incompleta. En las primeras porciones del intestino delgado (30-70%). A excepción de las tetraciclinas de acción prolongada. Su absorción se reduce si se administra con los alimentos o cationes divalentes. Tienen la capacidad de quelar los iones metálicos. La presencia de Ca, Fe, Zn, Al, en el estómago, puede impedir que sean absorbidas de la manera esperada, con excepción de la Minociclina y Doxiciclina	<ul style="list-style-type: none"> ○ Distribución fácil en: Pulmón, vía biliar, hígado, riñón, próstata y en cavidades serosas. ○ Penetra en el interior de las células en crecimiento ○ Se une a proteínas en forma inestable y variable ○ La facilidad con que estos antibióticos difunden a la mayoría de los tejidos está relacionada con su gran liposolubilidad (La doxiciclina y la minociclina son las lipófilas a pH fisiológico). ○ Penetran varios compartimientos corporales como articulaciones, senos maxilares, cavidad pleural, hueso, líquidos, bilis, dientes ○ Las tetraciclinas pasan la placenta, alcanzando concentraciones en líquido amniótico y plasma umbilical del 10-60% de la concentración plasmática. ○ Se concentran en el tejido óseo y dental del feto, por lo que no deben administrarse a embarazadas. ○ En el líquido cefalorraquídeo alcanzan concentraciones del 5-25% de la plasmática, incluso sin inflamación meníngea 	Renal En pequeñas proporciones por bilis, saliva, leche materna y heces, con excepción de la Doxiciclina que se elimina en un 90% en las heces, porque sufren circulación enterohepática. (no se reajustan en IR)

MECANISMO DE ACCIÓN

Son Bacteriostáticos → Las tetraciclinas penetran en el citoplasma bacteriano mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y, posteriormente, por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador.

Actúan inhibiendo la síntesis proteica al unirse reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, de esta forma bloquean la fijación del complejo aminoacil-ARNt transferasa de la subunidad 50S al locus A, que actúa como aceptor del complejo ARNm ribosoma, en consecuencia, bloquean la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento.



También pueden quelar el Mg necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre ellos la fosforilación oxidativa. Mediante este mecanismo de acción, las tetraciclinas producen un efecto bacteriostático, aunque, en ocasiones, si las bacterias son muy sensibles y la concentración elevada, pueden destruirlas.

RESISTENCIA

- **Asociada a plásmidos (En la mayor parte de las Gram + y Gram -):** consiste en la **reducción de la capacidad de acumular el antibiótico** en el citoplasma, como consecuencia de alteraciones producidas en los mecanismos de transporte. Algunas cepas de *N. gonorrhoeae* son resistentes por mutación.
- La tigeciclina (del nuevo grupo de las glicilciclinas) actúa inhibiendo el mecanismo por el que las tetraciclinas son expulsadas del interior del citoplasma bacteriano, esto provoca resistencia a las tetraciclinas antiguas, no así a la doxiciclina ni la minociclina.
- **Síntesis de enzimas inactivadoras**
- **La resistencia puede ser cruzada entre los diferentes fármacos de la familia**, por alteraciones en los transportadores o poros de la pared bacteriana. La doxiciclina y la minociclina siguen actuando, debido a que son lipófilas y no necesitan ser transportadas.

NOTA: la doxiciclina y minociclina no se desactivan por ser LIPOFÍLICOS, no necesitan transportador.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Se redujo notablemente la actividad de esta familia, hasta el punto de que hoy en día no existe especie bacteriana que presente sensibilidad en todas sus cepas.

Gram +	Gram -	Anaerobios	Otros
Actúa contra muchos, pero se han encontrado resistencias entre <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> . Por ello NO SE CONSIDERAN MEDICAMENTO DE ELECCIÓN CONTRA GRAMPOSITIVOS	✓ <i>Chlamydia</i> ✓ <i>Brucella</i> ✓ Algunas cepas de <i>E. coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	✓ Espiroquetas (<i>Borrelia</i> , <i>Treponema</i> , <i>Leptospira</i>) ✓ <i>Rickettsias</i> ✓ <i>Mycoplasma</i> ✓ <i>Chlamydia spp.</i> ✓ <i>Mycobacterias</i> ✓ <i>Haemophilus ducrey</i>

NOTA: Las tetraciclinas en concentraciones elevadas tienen actividad contra *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas). Flores, pág. 1035.

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

PRIMERA ELECCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>) ✓ Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>) ✓ Brucelosis (asociada a gentamicina en pacientes graves) ✓ Infecciones por <i>Chlamydia</i> ✓ <i>Helicobacter pylori</i> ✓ Enfermedad inflamatoria pélvica aguda ✓ Infección por <i>Rickettsia</i> ✓ Uretritis inespecífica ✓ Síndrome uretral agudo ✓ Colera ✓ Infección por <i>V. parahemolyticus</i>
Alternativa terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acné intenso ✓ Actinomicosis ✓ <i>Anthrax</i> ✓ <i>Clostridium tetani</i> ✓ <i>Leptospira</i> ✓ <i>Nocardia</i> ✓ <i>Pasteurella multocida</i> ✓ <i>Treponema pallidum</i> ✓ <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Profilaxis	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Meningitis meningocócica ✓ Cirugía intestinal

REACCIONES ADVERSAS

- Flebitis/Tromboflebitis por vía IV y dolor por vía IM
- **Toxicidad:** La toxicidad renal casi siempre ocurre en relación con una disfunción renal previa. También en hígado, riñón, sangre, oído (zumbidos, vértigo, sordera).
- **Aparición de sobreinfecciones** en: cavidad oral y vaginal (cándida)
- **Fotosensibilidad:** El tratamiento con tetraciclinas con fecha de caducidad cumplida puede provocar un síndrome de **Lignac-De Toni Fanconi**, ocasionado probablemente por algunos productos tóxicos presentes tras la degeneración del fármaco, como epitetraciclina y anhidrotetraciclina. Este síndrome se caracteriza por poliuria, polidipsia, glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia y acidosis.
- **Síntomas Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, pirosis.
- **Renal y medio interno:** Pueden inhibir la transformación de aminoácidos en proteínas, produciendo un equilibrio nitrogenado negativo (efecto anabólico) = Aumento de urea y BUN en sangre
- **Óseo:** Pigmentación dentaria y retardo en el crecimiento por su acción en el esqueleto (Los hijos de madres que toman estos ATB sobre todo a partir del 3er mes, pueden presentar manchas color marrón o amarillo en los dientes)
- **Alteraciones hepáticas:** infiltración lipídica difusa del hígado; es más común en las embarazadas, en presencia de daño hepático previo, está en relación directa con dosis altas (Nauseas, vómitos, ictericia, aumento de la urea, acidosis)

Pigmentación dentaria por Tetraciclinas: Las tetraciclinas, por su acción quelante con el calcio, se depositan en dientes y huesos, especialmente en fase de desarrollo. Pueden interferir en la osteogénesis. Los depósitos de estos fármacos en el diente parece que son irreversibles, mientras que los presentes en el hueso pueden desaparecer a medida que progresa la remodelación de este tejido.

INTERACCIONES

- Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los antibióticos bactericidas, especialmente B-lactámicos.
- La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir de forma significativa si se administran con las comidas.
- La absorción se reduce si se administran con sales de aluminio, calcio o magnesio en fármacos antiácidos.
- Los antihistamínicos pueden disminuir su absorción
- Reducen el efecto de los anticonceptivos y potencian el de los anticoagulantes orales.

GLICILCICLINAS → TIGECICLINA

Tigeciclina: es el 1er ATB autorizado del grupo de las glicilciclinas, derivadas de las tetraciclinas. Se diferencian en la farmacocinética y actividad bacteriana. La mayoría de las bacterias resistentes a doxiciclina, son sensibles a este ATB.

Mecanismo de Acción: al igual que las tetraciclinas, se une de manera reversible al sitio A de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, bloqueando la entrada de las moléculas de ARNt, interfiriendo en la formación del péptido e inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas.

Su actividad es bacteriostática frente a la mayoría de las bacterias, pero es bactericida frente a:

- *S. pneumoniae*,
- *H. influenzae*,
- *N. meningitidis*
- *N. gonorrhoeae*.

FARMACOCINÉTICA

- **Administración y Absorción:** Tienen escasa biodisponibilidad cuando se administran por vía oral, por lo que la tigeciclina tiene que administrarse VIV, en infusión durante 30-60min.
- **Distribución:** es buena. Alcanza concentraciones suficientes en la mayoría de los tejidos
- **Metabolismo:** se metaboliza en el hígado de manera muy mínima.
- **Eliminación:** La mayor parte se elimina sin metabolizar, el 60% de la dosis administrada se elimina por las heces, vía excreción biliar, y un 30% por la orina. Tanto en la bilis como en la orina, el fármaco se encuentra en su forma activa, pero también hay metabolitos, como el N-acetil-9-aminociclina.

ESPECTRO

Actúa sobre un amplio espectro de bacterias **aerobias y anaerobias**:

- *Staphylococcus aureus* resistentes a metilcilina
- *Staphylococcus coagulase negative* (*epidermidis*, *saprophyticus*)
- *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina
- *Enterococcus faecalis* y *faecium*
- *Acinetobacter baumani*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- Algunas enterobacterias: *E. coli*, *Klebsiella productoras de BLEE*.
- **Anaerobios**: *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicada para:

- o Las infecciones de piel y tejidos blandos: Celulitis, absesos
- o Infecciones intraabdominales: apendicitis complicada, colecistitis complicada, absesos intrabdominales, perforación intestinal, perforación de úlcera gástrica o duodenal de menos de 24 horas de evolución.

REACCIONES ADVERSAS

Pueden ser frecuentes y graves.

- **Administración:** Flebitis por vía IV y dolor por vía IM
- **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos y epigastralgia, y excepcionalmente, pancreatitis
- **Hipersensibilidad:** eritema, prurito.
- **Aumento de la amilasa, transaminasas y bilirrubina**
- **Prolongación del PTT y PT.**

Interacciones: aumento del efecto de la Warfarina.

LINCOSAMINAS

Comprenden 2 ATB de importancia clínica:

- Lincomicina
- Clindamicina: derivado de la lincomicina.

Derivados alquílicos de prolina unidos a un derivado de octosa que lleva un grupo sulfuro.

- o La lincosamida es producida por el *Streptomyces lincolnensis*
- o La Clindamicina es el derivado clorado 7-oxo 7-desoxi de la lincomicina, denotado por su mayor actividad antimicrobiana y mejor absorción VO, por lo que se usa más que la lincomicina.
- o La Clindamicina puede ser bactericida o bacteriostática.

Mecanismo de acción: Es exactamente la misma que la de los macrólidos → Se unen a la subunidad 50S de los ribosomas (en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol). Esto, genera inhibición de la síntesis de proteínas al bloquear la elongación por interferencia de la enzima peptidil-transferasa, interfiriendo, en principio, la unión del sustrato aminoacil-ARNt al sitio A de la Subunidad 50s. Se cree que en el bacteroides facilita su fagocitosis.

Resistencia: Es cruzada entre la lincomicina y la clindamicina. La transferencia de plásmidos puede llevar conjuntamente a resistencia a la eritromicina.

CLINDAMICINA

- o La clindamicina se absorbe vía oral y parenteral, tópico, óvulos.
- o En VO → los alimentos no alteran su absorción
- o Biodisponibilidad 90%
- o Semivida de 2 a 2.5 horas
- o Unión a proteínas → 60-95%
- o Penetración en tejidos: óseo y pulmonar

- La distribución es buena, alcanzando concentraciones altas en el hueso y los líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Llega muy mal al sistema nervioso central.
- NO atraviesa barrera HE, PERO **SI atraviesa placenta**
- Se metaboliza en hígado
- Se elimina en bilis (fundamentalmente) y orina (6-10%)
- La clindamicina es de 2 a 4 veces más potente que la lincomicina.

ESPECTRO: contra Gram (+) anaerobios y Gram negativos (los Gram – anaerobios son resistentes)

Su actividad se extiende sobre los estreptococos A, B, C y G, *S. pneumoniae* y *S. aureus metiliclin sensible*; también es susceptible *C. diphtheriae*.

- ✓ *Staphylococcus aureus*, tanto los resistentes como los sensible a metilicina
- ✓ *Streptococcus pneumoniae* tanto los resistentes como los sensible a penicilina
- ✓ *Streptococcus pneumoniae resistente a penicilinas*
- ✓ *Streptococcus pyogenes sensible a penicilina*
- ✓ Especies de *Enterococcus*
- ✓ *Campylobacter jejuni*
- ✓ *Helicobacter pylori*
- ✓ Especies de *Bacteroides*
- ✓ Especies de *Clostridium* → Sobre todo *Clostridium perfringens*
- ✓ Gran actividad sobre anaerobios → *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*..

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

- En Infecciones por anaerobios
- Es una alternativa válida a las penicilinas en las infecciones por *S. aureus MetS* (osteomielitis y artritis séptica), sobre todo en los pacientes alérgicos a penicilinas
- Está indicada, asociada a otros antibióticos, en infecciones abdominales grave
 - Infecciones del tracto respiratorio inferior (empiema, neumonía y absceso pulmonar)
 - Infecciones de la piel y tejidos blandos.
 - Infecciones intraabdominales (peritonitis y abscesos intraabdominales.)
 - Infecciones óseas y articulares (osteomielitis y artritis séptica).
 - Septicemia
 - Infecciones del tracto genital femenino
 - NO en abscesos cerebrales por *S. aureus*.

RESISTENCIA → Cruzada entre lincomicina y clindamicina y su transferencia por plásmidos puede provocar resistencia a eritromicina

EFECTOS ADVERSOS

- VO e IV de clindamicina: diarrea
- **Reacciones alérgicas de baja incidencia:** Exantema cutáneo, urticaria, fiebre, y reacciones anafilácticas.
- **Alteraciones hematológicas:** discrasias sanguíneas, neutropenia, trombocitopenia y agranulocitosis.
- Elevaciones ocasionales o reversibles de las transaminasas (TGO y TGP)
- **Vía parenteral:** dolor en sitio de inyección IM y tromboflebitis por IV
- La administración Vía intravenosa rápida produce hipotensión, debe ser administrado entre 20-60min (lincomicina)
- **TGI:** dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea. Estado potencialmente mortal → **Colitis pseudomembranosa**.
- Puede provocar bloqueo neuromuscular, por lo que, asociada a fármacos con el mismo efecto, puede desencadenar apnea.

INTERACCIONES

- Potencia efectos de bloqueantes neuromusculares
- Antagónico: macrólido, cloranfenicol y tetraciclina
- Sinérgico: rifampicina

CETÓLIDOS

- Estructura semejante a los macrólidos.
- **Son derivados semisintéticos a la eritromicina A.**
- Contiene un anillo lactónico de 14 átomos y el azúcar D-desosamina unido en posición 5.
- **Ellos se consideran como un nuevo grupo de antibióticos por su actividad sobre bacterias como el neumococo**
- Las diferencias mas importantes que condicionan su actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas, son: la desaparición del azúcar neutro L-Cladinosa de la posición 3 y la subsiguiente oxidación del 3-hidroxilo a un grupo cetónico funcional.

Representantes:

- Telitromicina
- Cetricina (aun en estudio)

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhiben la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S en un sitio muy próximo a la peptidiltransferasa.
- También presentan un efecto inhibitor sobre la formación de la subunidad ribosómica 50S.
- A concentraciones elevadas, se altera la formación de la subunidad 30S.
- Su efecto es dependiente de la concentración.

ESPECTRO

- ✓ *Streptococcus* resistentes a los macrólidos → *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos, *S. pyogenes* resistente a eritromicina
- ✓ *Moraxella catarrhalis*
- ✓ *Haemophilus influenzae*
- ✓ *Mycoplasma pneumoniae*
- ✓ *Legionella*
- ✓ *C. pneumoniae*
- ✓ *U. urealyticum*
- ✓ *Bordetella pertussis*
- ✓ *Corynebacterium*
- ✓ *Listeria monocytogenes*.

FARMACOCINÉTICA

Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción
<ul style="list-style-type: none"> - Se absorbe muy bien por vía oral. - Biodisponibilidad 60%. - La absorción es rápida y se ve modificada por los alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> - Por su carácter lipofílico, se distribuye muy bien en los tejidos y alcanza elevadas concentraciones intracelulares, en especial en macrófagos y polimorfonucleares. - En el plasma, se une a proteínas en un 70%. 	<ul style="list-style-type: none"> - El 70% es metabolizada en el hígado por CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> - El 12,7% se elimina sin modificar por la orina. - Un 7%, también en forma activa, se elimina por las heces.

REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES

- Trastornos digestivos: diarrea, náuseas y vómitos.
- Reacciones alérgicas.
- Está asociado a un mayor riesgo empeoramiento de la miastenia gravis, pérdida transitoria de conciencia y alteraciones temporales de la visión, lo que obliga a limitar el uso.
- Se ha reportado hepatotoxicidad grave
- Los macrólidos inhiben la penetración intracelular de los cetolidos, lo que sugiere que tienen mecanismos de transporte comunes.

INDICACIONES TERAPEÚTICAS → Tratamiento de la **neumonía adquirida en la comunidad** (neumocócica) resistente a penicilina y macrólidos

FENICOLES

- ✓ Derivados del ácido dicloroacético
- ✓ Son bacteriostáticos de amplio espectro → inhiben su multiplicación.
- ✓ Son fármacos de reserva por su potencialidad de toxicidad en la medula ósea.
- ✓ Poseen un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol

Incluyen: CLORANFENICOL y Tianfenicol

CLORANFENICOL

El cloranfenicol es un antibiótico obtenido por vez primera en 1947 a partir de una bacteria del suelo de la familia de los actinomicetales, *Streptomyces venezuelae*, más tarde se elaboraría a partir de otras especies de *Streptomyces* y en la actualidad se produce por síntesis química.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tanto el palmitato como el succinato de cloranfenicol deben ser hidrolizados a cloranfenicol en el organismo antes que pueda ejercer su acción antibacteriana.

Es bacteriostático: El antibiótico inhibe la síntesis de proteínas bloqueando la actividad de la enzima peptidil transferasa → Penetran por difusión facilitada al citoplasma bacteriano y se unen a la subunidad 50S del ribosoma, e impide la fijación del aminoacil-ARNt, evitando la formación del enlace peptídico, deteniendo así la síntesis proteica. El resultado final es la inhibición de la multiplicación.

IMPORTANTE: El cloranfenicol es capaz de detener la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justifica los aspectos de su toxicidad.

RESISTENCIA

1. **Elaboración de enzimas inactivantes:** acetil transferasas capaces de acetilar el cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo es extracromosómico y esta mediado por plásmidos (constitutivos, en bacilos Gram -; inducibles en cocos Gram +).
2. Existe también **resistencia cromosómica** por impermeabilidad de la bacteria al antibiótico

ESPECTRO

Primariamente bacteriostático, puede comportarse como bactericida frente a ciertas especies bacterianas. Presenta gran actividad frente a

- ✓ *H. influenzae*,
- ✓ Especies de *Neisseria*
- ✓ *Salmonella*
- ✓ *Brucella*
- ✓ *Bordetella pertussis*.
- ✓ *Rickettsias*
- ✓ Es activo frente a gran parte de los cocos grampositivos, con excepción de *Enterococcus*.
- ✓ También es activo frente a *Shigella spp.*, *V. cholerae* y *espiroquetas*, *S. neumoniae*, *N. meningitidis*
- ✓ **Es el antibiótico de mayor actividad frente a anaerobios**

Gram +	Gram -	Anaerobios
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Listeria</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>N. gonorrhoeae</i> y <i>meningitidis</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Brucella</i> <i>Bordetella pertussis</i> .	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>C. perfringens</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>

Resistentes → *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermidis*

FARMACOCINÉTICA

Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción
VO Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Las sales de palmitato y succinato sódico se hidrolizan rápidamente a cloranfenicol libre.	<ul style="list-style-type: none"> - Distribución muy buena: alcanzan concentraciones activas en todos los órganos y en líquidos de la mayor del cuerpo, incluyendo LCR (60-80% de la concentración plasmática), humor acuoso, sangre fetal, tejido prostático y riñones - Cerca del 60% del fármaco se una a proteínas plasmáticas (es mayor para el cloranfenicol 45-60%, con respecto al tianfenicol 5-10%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Se metaboliza principalmente por la glucuronil transferasa hepática, formando metabolitos inactivos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cerca del 10 al 12% de la dosis se excreta por los riñones como fármaco activo. El resto se elimina en forma de metabolitos sin actividad farmacológica por la bilis. <p>El tianfenicol es eliminado en forma activa por vía renal (Filtración glomerular)</p>

El cloranfenicol puede administrarse en forma de esteropalmitato, profármaco inactivo que sufre hidrólisis en el duodeno por la lipasa pancreática para absorber el antibiótico.

REACCIONES ADVERSAS

- Depresión de la médula ósea** → sucede en 2 formas:
 - La otra **depresión de la médula ósea dependiente de la dosis**, y se relaciona con concentraciones plasmáticas del fármaco (generalmente con dosis >4g/día). Es reversible al suspender la medicación.
 - Se manifiesta con Reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia
 - Aumento de la concentración del hierro, disminución de su incorporación a los hematíes = reducción de las síntesis de Hb.
 - Una **NO dependiente de la dosis administrada ni del tiempo de uso**, es una respuesta idiosincrática, irreversible, que con frecuencia **se manifiesta en forma de aplasia medular** que puede ser mortal.
- Hematológicas:** anemia hipoplásica, granulocitopenia, trombocitopenia
- SNC:** ya sea administración tópica o sistémica, como la neuropatía óptica con disminución de la agudeza visual, neuritis periférica con cefalea, oftalmoplejía y confusión mental
- Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, anorexia.
- Dérmicas:** prurito, edema angioneurótico
- SINDROME DEL NIÑO GRIS:** Recién nacido cianótico, hipotenso, con vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel. Por déficit de glucuronil transferasa = muerte.

INTERACCIONES

- El cloranfenicol inhibe el sistema microsomal hepático, por lo que es capaz de inhibir el metabolismo de la fenitoína, el dicumarol, ciclofosfamida, fenobarbital, anticoagulantes orales, lo que produce que estos fármacos prolonguen su vida media y se incremente su potencial toxicidad.
- El paracetamol puede reducir el metabolismo del cloranfenicol.
- La rifampicina y los barbitúricos incrementar su metabolismo.

PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS

- Cápsulas de 250 mg y 500 mg.
- Ampollas de 1 gr IV
- Suspensión: Conteniendo 150 mg por cada 5 mL.
- Ungüento oftálmico: con cloranfenicol en concentraciones del 1%.
- Solución ótica: Presentación para instilación en el oído

INDICACIONES

- Meningitis bacteriana
- Absceso cerebral
- Infecciones por anaerobios
- Salmonelosis
- Rickettsiosis
- Otras: brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente, entre otros

CONTRAINDICACIONES → NO USAR EN EMBARAZADAS Cloranfenicol ni Tetraciclinas

ANTIFÚNGICOS

Las enfermedades infecciosas causadas por hongos son denominadas micosis.

- Las más comunes son aquellas que afectan a la piel, uñas, pelo o mucosas, llamadas **Micosis Superficiales** (*Epidermophyton, Trichophyton, Micronosporum*)
- Las infecciones fúngicas más complicadas de tratar son las **Micosis Sistémicas** que, al afectar tejidos más profundos u órganos, pueden llegar a comprometer la vida del paciente (*Aspergillus, Histoplasma, Coccidioides, Cryptococcus, Mucor, Candida*).

CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS ANTIFÚNGICOS

ANTIBIÓTICOS	<ul style="list-style-type: none"> • De estructura poliénica <ul style="list-style-type: none"> - Vía sistémica y tópica: Anfotericina B - Vía Tópica: Nistatina y Natamicina • De estructura NO poliénica → Griseofulvina (Vía oral)
AZOLES	<ul style="list-style-type: none"> • Imidazoles: miconazol y ketoconazol. • Triazoles: itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol. • Para uso exclusivamente tópico: bifonazol, butoconazol, clotrimazol, isoconazol, miconazol, econazol, eberconazol, fenticonazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol y tioconazol
ALILAMINAS	Terbinafina y naftifina.
PIRIMIDINAS FLUORADAS	Flucitosina
EQUINOCANDINAS	Anidulafungina, caspofungina y micafungina
OTROS	<ul style="list-style-type: none"> • Para uso tópico: clioquinol, tolnaftato, ácido undecilénico y ciclopirox. • Para uso sistémico: yoduro potásico
EN INVESTIGACIÓN	inhibidores de la quitina sintetasa (polioxinas y nicomicinas), pradimicinas y otros azoles (ravuconazol e isavuconazol).

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL TIPO DE MICOSIS

PARA INFECCIONES SISTÉMICAS	PARA INFECCIONES SUPERFICIALES
<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B • Azoles: ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol • Flucitosina • Equinocandinas: Caspofungina 	<ul style="list-style-type: none"> • Azoles: clotrimazol, miconazol, tioconazol • Terbinafina • Nistatina • Griseofulvina

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición de la síntesis de la membrana celular	Polienos, Azoles, Alilaminas (terbinafina)
Inhibición de la síntesis de la pared fúngica	Pirimidinas fluoradas (Inhibidores de la síntesis de glucano)
Inhibición de la síntesis de DNA/RNA	Flucitosina

ANTIBIÓTICOS FUNGICIDAS

ANFOTERICINA B

- Producida por *Streptomyces nodosus*
- Formada por una porción hidrófila de carbonos hidroxilados y una porción hidrófoba de 7 carbonos unidos por dobles enlaces (Poliénico) + Cadena lateral de micosamina (aminodesoxihexosa)
- Es anfipática → Tiene peculiar acción sobre las membranas
- Puede ser fungostático o fungicida, depende de la concentración del fármaco en el lugar de la infección y la sensibilidad del hongo.
- Tiene un efecto estimulante de las células del sistema inmune (Acción inmunomoduladora) sobre macrófagos especialmente, que es dependiente de la oxidación.
- La anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina

Mecanismo de acción: Se fija ávidamente a los esteroides (**ergosterol**) de la membrana de células eucariotas (pero no de las procariotas = bacterias), originando poros. Sin embargo, es mayor su afinidad por el ergosterol de los hongos (principal esteroide de la membrana fúngica) que por el colesterol de células humanas lo que explica su especificidad. Esta fijación altera la permeabilidad de la membrana, con salida de sodio, potasio, iones hidrógeno → esta acción es letal sobre la célula fúngica.

Actividad Antifúngica:

- ✓ Para alcanzar su lugar de acción, debe atravesar la rígida pared celular del hongo compuesta por quitina y 1,3 betagucanos → Relacionado a mecanismos de resistencia. (no se conoce como es capaz de atravesar esta gruesa pared).
- ✓ Presenta un espectro muy amplio y es todavía el fármaco de elección en muchas **infecciones sistémicas por hongos. Se reserva para las infecciones mas graves** debido a sus efectos secundarios.
- ✓ Es eficaz en las leishmaniasis.
- ✓ Se ha descrito resistencia de algunas especies de *Cándida*, *Aspergillus terreus*, *Actinomyces* y *Scedosporium*

Farmacocinética.

- Se absorbe solo un 5% por VO, por lo que la **vía de elección es endovenosa**. En caso de meningitis la raquídea.
- Volumen de distribución es amplio pues se fija a los tejidos y membranas celulares (4L/Kg)
- Se une ampliamente a lipoproteínas en el plasma, eritrocitos y colesterol (91-95%)
- Penetra mal los compartimentos del organismo (líquidos pleural, peritoneal, sinovial, etc), **no atraviesa la BHE, pero si la placenta**.
- Se metaboliza en el hígado.
- Se elimina por la bilis y escaso por riñón
- Patrón bifásico de eliminación → Semivida inicial de 24-48h, seguida de una fase de eliminación más lenta de 15 días por su redistribución lenta a los tejidos periféricos (12 a 35 días).
- No es necesario reajustar dosis en Insuficiencia hepática o renal.

Reacciones Adversas

Pueden considerarse tres tipos de reacciones adversas:

- **Inmediatas:** relacionadas con la infusión endovenosa. Se presenta un cuadro de escalofríos, aumento de la temperatura, temblor, cefalea, vómitos, hipotensión.
- **En relación con dosis y duración del tratamiento:** el efecto más importante es la **Nefrotoxicidad** → lesión renal reversible al suspender tratamiento (Se acompaña de disminución del FG y flujo sanguíneo renal, alteración en reabsorción de electrolitos en el TP y TD)
 - Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico, hipopotasemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica por pérdida urinaria de iones. Raramente puede aparecer anemia, lesión hepática, trombocitopenia o reacciones anafilácticas.
 - Infusión rápida <60 min: arritmias y paro cardíaco.
- **Reacciones locales:** tromboflebitis. Más frecuente si se administra por vía periférica en venas de calibre pequeño, por lo que se recomienda s vía central o la rotación de los accesos periféricos; hay que pasar las infusiones más lentas (4 h)

Indicaciones terapéuticas: Fármaco de elección en el tratamiento de micosis sistémicas por hongos: meningitis criptocócica, coccidioidomicosis, histoplasmosis.

Presentaciones: Convencional, complejo lipídico, liposómica.

NISTATINA

- Antibiótico antimicótico producido por *Streptomyces noursei*
- Aplicación exclusivamente tópica, para infecciones mucocutáneas. No se puede administrar vía sistémica por su toxicidad.
- Estructura polienica.
- Acción fungostatica y fungicida según concentración
- Carece actividad frente a bacterias, virus y protozoos.
- Casi no se absorbe por vía oral
- Tiene una estructura y mecanismo de acción es similar al de la anfotericina B
- Su acción terapéutica se restringe a infecciones cutaneomucosas por *Candida sp* en TGI y vagina. El tratamiento se prolonga por 48 horas después de desaparecidos los síntomas.
- Reacciones adversas poco frecuente. Ej: Irritación a nivel TGI.

GRISEOFULVINA

- Antibiótico **NATURAL** producido por varias especies de *Penicilium*.
- No es polienico.
- Espectro antimicótico **restringido a dermatofitosis** producidas por *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Carece de actividad frente a otros MO.
- Su acción es en el tratamiento de diversas tiñas.
- Su acción dérmica no se manifiesta por vía tópica, sino sistémica tras su administración oral.

Mecanismo de acción: Acción fungostática, se limita a bloquear la reproducción del hongo, inhibiendo selectivamente el proceso de la mitosis. Se fija a la tubulina de los microtúbulos del huso mitótico del hongo, interfiriendo con la mitosis.
Actúa solamente sobre los hongos que se encuentran en reproducción.

Farmacocinética

- **VO** (Aumenta con ingesta de grasas) → **No se usa vía tópica**
- **Tropismo por la piel y anexos** → Muestra particular afinidad por células de la piel precursoras de queratina, se fija a ellas con gran intensidad, cuando se desarrollan se mantiene unida a la queratina de piel, pelo y uñas, haciéndola resistente a la destrucción por el hongo, a medida que crece nuevo tejido, va desplazando y eliminando al infectado.
- Se incorpora con gran afinidad a las células profundas de la piel recién formadas, donde permanece largo tiempo.
- Curación requiere de varias semanas o meses, dependiendo de la velocidad de recambio del tejido.
- **Se metaboliza en el hígado** con una vida media de 24-36 horas. Tiempo máximo de 4h.
- Es Inductor enzimático (acelera el metabolismo de otros fármacos)
- Estrato corneo queda libre de antibiótico a los 2 o 3 días de haber suspendido el tratamiento.
- Los tratamientos deben ser prolongados.

Reacciones Adversas

- | | |
|--------------------------------|--|
| - Cefalea | - Pérdida del sabor |
| - Fotosensibilidad | - Ocasionalmente produce reacciones alérgicas. |
| - Molestias gastrointestinales | - En niños puede ocasionar signos estrogénicos |

Indicaciones terapéuticas: En Dermatitis producidas por *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* → Tinea capitis, tinea barbae, tinea cruris, tinea corporis, tiña de mano y pie de atleta. **No sirve para tiña versicolor.**

AZOLES

Mecanismo de acción: Actúan sobre las formas de citocromo P450 característica de los hongos, incluso en fase de levadura → Inhiben sus enzimas oxidativas. Acción fungicida requiere de dosis muy elevadas.

- Interfieren con la síntesis de ergosterol, al inhibir la C14-alfadesmetilasa, enzima acoplada al citocromo P-450 y que ocasiona la 14-desmetilación para transformar el lanosterol en ergosterol.
- Esta inhibición altera la fluidez de la membrana, aumentando la permeabilidad y por lo tanto el ambiente intracelular necesario para el desarrollo y división celular.
- Esta inhibición del citocromo P-450 es responsable de los efectos adversos.

También pueden actuar sobre los mecanismos de síntesis y desoxificación del peróxido de hidrógeno, produciendo su acumulación, lo cual genera lesión de la estructura de las organelas intracelulares de los hongos. En la *Candida albicans* pueden inhibir la transformación de levaduras en pseudohifas, siendo las levaduras más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria.

IMIDAZOL → KETOCONAZOL

- Acción sistémica
- Se administra vía oral, absorbiéndose mejor en medio ácido.
- Se distribuye bien, salvo en SNC.
- Unión a Proteínas alta.
- Se elimina por leche materna
- Se elimina por vía hepática con una vida media de 8 horas.
- A dosis elevada pueden inhibir la síntesis de testosterona y esteroides corticales, **produce ginecomastia en varones.**

- El efecto adverso más grave es la aparición de hepatotoxicidad que puede ser fatal. Interacciona con un gran número de fármacos.

Indicaciones: en micosis de piel y mucosas por *Candida*, *Paracoccidioides*, *coccidioidomycosis* y *Blastomyces*. Tratamiento de tiñas (Cruis, corporis o pedis). De elección para la tiña versicolor.

→ Por su capacidad de inhibir la síntesis de glucocorticoides se ha usado en la enfermedad de Cushing

TRIAZOLES → FLUCONAZOL, VORICONAZOL

FLUCONAZOL

Es principalmente **fungistático**, pero puede funcionar como **fungicida**. La actividad de la demetilasa mamífera es mucho menos sensible al fluconazol que la demetilasa fúngica.

- Se administra VO-EV.
- Se absorbe bien VO, con alimentos y antiácidos.
- Se distribuye bien LCR, saliva, esputo, vagina.
- Escasa unión a proteínas (11%)
- Eliminación renal: 80% sin modificar. Semivida de 30h

Espectro:

- | | |
|--|---------------------------------|
| ✓ <i>Blastomyces dermatitidis</i> | ✓ <i>Epidermophyton spp.</i> |
| ✓ <i>Candida spp.</i> (excepto <i>C. krusei</i> y <i>C. glabrata</i>) | ✓ <i>Histoplasma capsulatum</i> |
| ✓ <i>Coccidioides immitis</i> | ✓ <i>Microsporum spp.</i> |
| ✓ <i>Cryptococcus neoformans</i> | ✓ <i>Trichophyton spp.</i> |

Efectos adversos: Escasos.

- **Frecuente:** dolor de cabeza, vértigo, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea y/o una elevación en las enzimas hepáticas (esto último con menor incidencia, 1,5%).
- **Poco frecuente:** anorexia, fatiga, constipación.
- **Rara:** oliguria, hipocalcemia, náusea, parestesia, ataques, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, otras discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad grave, que incluye falla hepática y reacciones anafilácticas.
- **Muy raras:** intervalo QT prolongado, torsades de pointes.

NOTA: Las alteraciones hepáticas y la aparición de exantema cutáneo requieren la vigilancia del paciente y, en caso necesario, la suspensión del tratamiento.

Indicaciones Terapéuticas:

- Candidiasis por razas susceptibles de *Candida*
- Tinea corporis, tinea cruris o tinea pedis
- Onicomycosis
- Meningitis criptocócica
- El fluconazol puede usarse en la primera línea para las siguientes indicaciones:
 - *Coccidioidomycosis*
 - *Criptococosis*
 - *Histoplasmosis*
 - *Profilaxis de candidiasis* en sujetos HIV.

VORICONAZOL

- Amplio espectro de actividad antifúngica. Incluye *Aspergillus sp*, *Fusarium sp*, *P. boydii*, *Candida sp* (incluyendo a *krusei* y *glabrata*), resistentes al fluconazol.

Mecanismo de acción: inhibe la 14-alfa-esterol desmetilasa fúngica, enzima esencial en la biosíntesis de ergosterol.

Indicaciones:

- Aspergilosis invasiva
- Candidiasis graves, *C. krusei* y *glabrata*

Farmacocinética

- La Biodisponibilidad por vía Oral es del 96%.
- VO y VEV terapia secuencial.
- **La administración de alimentos grasos reduce su absorción.**
- Amplia distribución en tejidos, incluyendo LCR.
- Unión a proteínas 55-60%
- En disfunción renal moderada a severa puede resultar en acumulación del vehículo de la presentación intravenosa
- Se metaboliza en el citocromo P-450, por lo que interacciona con fármacos que tan bien son metabolizados por ese sistema enzimático.

Reacciones Adversas:

- | | |
|---|--------------------------|
| ✓ Cambios en la percepción visual (30%) | ✓ Dolor abdominal (1,8%) |
| ✓ Rash (6%) | ✓ Cefaleas (3,2%) |
| ✓ Náuseas (5,9%) | ✓ Edema |
| ✓ Vómitos (4,8%) | ✓ Taquicardia. |

Menos frecuente, alteraciones respiratorias, insuficiencia renal, alteraciones hematológicas (anemia, e hipotensión. Deben vigilarse la bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina.

EQUINOCANDINAS

CASPOFUNGINA

- Antifúngico sistémico derivado de equinocandina que **inhibe la síntesis de péptidoglucano de *Aspergillus* y *Candida*.**
- Tratamiento para Aspergilosis invasiva y Candidiasis.
- Presenta vida media prolongada de 9-11h.
- Circula extensamente unida a la albumina → Unión a proteínas de 97%.
- Se metaboliza lentamente por vía hepática
- Eliminación por heces y escasa por orina.
- Reajuste en Insuficiencia hepática.
- Vía EV diluir la dosis prescrita en 250 ml de SF y administrar lentamente en 1 hora.

Indicaciones: Es un tratamiento alternativo para: Aspergilosis invasiva *Candidiasis graves*, *C krusei* y *glabrata*.

FLUOCITOSINA

- Derivado fluorado de la citosina
- En células fúngicas, por acción de la enzima desaminasa, se convierte en el organismo en 5 fluorouracilo (5-FU), un inhibidor no competitivo de la timidilato sintetasa y de la síntesis de DNA.
- Su selectividad por hongos se basa en que las células mamíferas apenas tienen capacidad de transformarla en producto activo.
- Es activa frente a *C. neoformans*, *Candida albicans* y Cromomicosis por *Cladosporium* y *Phialophora*.

Mecanismo de acción: el 5-fluorouracilo es un inhibidor no competitivo de timidilato sintetasa y de la síntesis de ADN. No debe utilizarse en monoterapia pues los hongos pueden mutar y hacerse resistentes de forma rápida.

Indicaciones: Criptococosis (anfotericina B + flucitosina); Cromomicosis O cromoblastomicosis (*Fonsecae pedrosai*, *Phialophora verrucosa*)

Farmacocinética

- Buena absorción oral (80%), con tiempo máximo de 1-2h.
- Se une escasamente a proteínas
- Se distribuye ampliamente por todo el organismo: atraviesa ojos, articulaciones y BHE (en LCR llega a 80% de la concentración plasmática).
- Vida media de 4h.
- Se elimina sin metabolizar por la orina.
- Requiere ajustes en Insuficiencia renal.

TERBINAFINA

Fármaco de elección para el tratamiento de las dermatofitosis, en especial tinea corporis, cruris y tinea pedis, así como de las onicomicosis, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor.

Mecanismo de acción: inhibe la enzima escualeno epoxidasa fúngica, y disminuye, como consecuencia, la síntesis de ergosterol; a esto se suma la acumulación de cantidades tóxicas de escualeno, todo lo cual provoca la muerte de la célula fúngica.

Espectro: incluye a *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*. También puede ser eficaz contra *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum* y *Scopulariopsis brevicaulis*.

Farmacocinética

- Absorción, es activa por V.O
- Su biodisponibilidad es sólo del 40% a causa del metabolismo de primer paso.
- En administración tópica se absorbe menos de 5%.
- Buena distribución en compartimentos centrales y periféricos.
- Por su gran lipofilia se acumula o deposita en el tejido adiposo y se fija en el estrato corneo de la piel, pelo y uñas. Pasa a la leche materna.
- Su semivida terminal prolongada, de 200 h a 400 h, puede reflejar una liberación lenta a partir de estos tejidos
- La terbinafina se metaboliza extensamente antes de eliminarse a través de la orina.
- Su aclaramiento es menor en los pacientes con insuficiencia renal moderada o cirrosis hepática.

Efectos adversos:

- ✓ Trastornos digestivos (diarrea, dispepsia y náuseas), cefalea y exantemas.
- ✓ Se han descrito alteraciones gustativas y visuales, así como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas séricas.
- ✓ Todos los efectos adversos se resuelven al suspender la administración del fármaco.
- ✓ En algunas raras ocasiones, la terbinafina puede causar hepatotoxicidad y neutrocitopenia.

Interacciones: La rifampicina reduce las concentraciones sanguíneas de terbinafina, mientras que la cimetidina las aumenta. El tratamiento es prolongado, habitualmente unos 3 meses, aunque considerablemente más breve que con la griseofulvina.