



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**REVISIÓN BIBLIO-HEMEROGRÁFICA Y DIGITAL ACTUALIZADA
DE ANTIMICROBIANOS SISTÉMICOS.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ANA LAURA FRAGOZO ORTIZ

ASESOR: M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón y que con su infinita bondad y amor, me ha permitido finalizar mi carrera.

A mi padre, por creer en mí y sacarme adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, por que en gran parte es gracias a él, que hoy puedo ver mi meta alcanzada, siempre estuvo impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera y por que el orgullo que sienten por mí fue lo que me hizo llegar hasta el final.

A mi madre, quien permanentemente me apoyo con su espíritu alentador, contribuyendo incondicionalmente a lograr mis objetivos propuestos, brindándome su ejemplo de perseverancia y fomentando en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida.

Mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles. Espero siempre contar con su valioso apoyo, sincero e incondicional y responderles de igual manera.

AGRADECIMIENTOS

A los docentes, que me han acompañado durante lo largo del camino, brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y consolidando mi formación académica.

Con especial reconocimiento a mi asesora, la profesora Lidia Rangel Trujano, por la confianza que me brindo, por creer en mí, por su gran seguridad, su paciencia, su experiencia, su apoyo, por haberme orientado en todo momento en la realización de este proyecto, mil gracias.

Finalmente quisiera agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México, con la cual tengo una deuda infinita por la formación académica, profesional y personal que recibí en sus aulas.

Índice

Introducción.....	5
Objetivo.....	6
Hipótesis.....	6
Generalidades	6
Inhibición de la síntesis de la pared celular.....	8
Alteración de permeabilidad de la membrana celular.....	11
Antimicrobianos inhibidores de la síntesis de ácidos nucleídos.....	12
Antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica.....	15
Actividad No. 1.....	18
Antimicrobianos inhibidores de la síntesis de la pared celular. (Mecanismo de acción)	21
Betalactámicos.....	22
Penicilina.....	22
Cefalosporinas.....	24
Carbapenémicos.....	27
Monobactámicos.....	29
Glucopéptidos.....	32
Vancomicina.....	32
Teicoplanina.....	34
Nuevos glucopéptidos	36
Lipopéptidos cíclicos.....	37
Daptomicina.....	37
Actividad No.2.....	39
Antimicrobianos que actúan alterando la permeabilidad de la membrana celular (Mecanismo de acción)	42
Polimixinas.....	43
Polimixina B.....	43
Colistina o polimixina E.....	45
Gradamicina.....	47
Actividad No. 3.....	50
Antimicrobianos inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos (Mecanismo de acción)	52
Sulfonamidas.....	53
Sulfisoxazol.....	54
Sulfametoxazol en combinación con trimetoprim.....	56
Quinolonas.....	58
Ácido nalidíxico.....	59
Ciprofloxacina.....	60
Levofloxacina.....	62
Moxifloxacina.....	63
Actividad No. 4.....	66
Antimicrobianos inhibidores de la síntesis de proteínas (Mecanismo de acción)	68
Aminoglucósidos	70
Neomicina	70
Kanamicina	72
Gentamicina	73

Estreptomicina	75
Tetraciclinas	78
Tetraciclina	79
Minociclina	81
Doxiciclina	83
Macrólidos	85
Eritromicina	86
Azitromicina	88
Claritromicina.....	89
Cetólidos.....	91
Lincosamidas	93
Lincomicina	93
Clindamicina	95
Oxazolidinonas	97
Linezolida	97
Fenicoles	100
Cloranfenicol	100
Actividad No.5	103
Resistencia Bacteriana.....	109
Resistencia cromosómica	109
Resistencia extracromosómica.....	110
Mecanismos bioquímicos de la resistencia a los fármacos.....	111
Actividad No. 6.....	116
Antimicobacterianos.....	118
Fármacos utilizados en la tuberculosis.....	119
Isoniazida.....	120
Rifampicina.....	122
Pirazinamida	124
Etambutol	125
Etionamida	127
Acido para-aminosalicílico	129
Cicloserina	130
Fármacos utilizados en la lepra	131
Dapsona	133
Actividad No. 7	135
Autoevaluación.....	136
Respuesta de las actividades	152
Autoevaluación Respuestas.....	170
Bibliografía.....	186

Revisión biblio-hemerográfica y digital, actualizada de antimicrobianos sistémicos.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son la base fundamental del tratamiento de las enfermedades infecciosas bacterianas, salvan millones de vidas en todo el planeta, además de que la mortalidad producida por muchas infecciones ha decaído gracias a su uso y un tratamiento rápido y adecuado, estos fármacos puede hacer la diferencia para que un paciente infectado recupere su salud.

Con el paso de los años y su gran eficacia los antimicrobianos se convirtieron en la principal arma de las enfermedades infecciosas, llegando al punto de ser considerados como un producto milagroso, lo que llevo a un uso indiscriminado de los mismos, generando que la célula bacteriana adquiera por medio de mutaciones genéticas resistencia a la acción de los éstos.

Por la razón anteriormente expuesta es que la ley general de salud ha modificado su venta y suministro al público, colocando a los antimicrobianos en el grupo IV del artículo 226, el cual estipula “que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que los prescriba.”
[<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmpsam.html>]

Esta medida, se realizó para disminuir las mutaciones que conllevan a la resistencia bacteriana de antibióticos, así como generar en el paciente una conciencia sobre el uso adecuado de estos fármacos.

Los antimicrobianos tienen una gran influencia sobre la vida humana y en específico en el privilegio de la salud, es por este motivo que considero de suma importancia que el Químico Farmacéutico Biólogo, el Bioquímico Diagnostico, el Licenciado en Farmacia y todos aquellos afines a las áreas de la salud tengan conocimientos de las diferentes propiedades farmacológicas (mecanismos de acción, clasificación de los diferentes grupos, reacciones adversas, farmacocinética, interacciones farmacológicas, usos y contraindicaciones).

Por esto, este material de apoyo se realiza con el fin de que sirva de guía para llevar acabo la elección adecuada de los antibióticos, por medio de conocer sus propiedades farmacológicas; y así como tener las medidas de cuidado necesarias en su forma y tiempo de administración.

OBJETIVO

Elaborar un material de apoyo actualizado sobre, antimicrobianos sistémicos, mediante una revisión biblio-hemerográfica y digital, con ejercicios dinámicos que le servirá a todas aquellas personas relacionadas en el área de la salud.

HIPÓTESIS

Si los alumnos pertenecientes al área de la salud, utilizan este material de apoyo, entonces tendrán un mayor conocimiento de los antimicrobianos sistémicos actuales.

GENERALIDADES

Los agentes antimicrobianos son aquellos producidos por microorganismos, como bacterias o actinomicetos, o aquellos semisintéticos o sintetizados químicamente como sulfas, quinolonas u oxazolidinonas, que poseen la capacidad de destruir, impedir o retardar la multiplicación de otros microorganismos; en la práctica médica a estas tres clases de agentes se las denomina **antibióticos**.^[OPS, 2004]

Dependiendo del origen de los antibióticos es la complejidad de sus estructuras moleculares que dan por resultado dos tipos de efectos realmente significativos, **bactericidas y bacteriostáticos**.

Los fármacos bactericidas son letales es decir, matan a la bacteria, mientras que los fármacos bacteriostáticos solo inhiben la reproducción (crecimiento de la bacteria)^[Walsh, C, 2003]. La tabla 1, nos muestra algunos ejemplos de antibióticos bacteriostáticos y bactericidas.

Tabla 1. Ejemplo de fármacos bacteriostáticos y bactericidas.

Bacteriostáticos	Bactericidas
Trimetoprim	Penicilinas
Sulfonamidas	Cefalosporinas
Tetraciclinas	Quinolonas
Cloranfenicol	Aminoglucósidos

Sin importar los efectos de que puedan causar los antibióticos a la célula bacteriana, el requisito clave para el tratamiento sistémico de la infección, es poder ocasionar el máximo daño al patógeno, sin producir daño al hospedero, esto se basa en la toxicidad selectiva; lo que quiere decir es que: el antibiótico debe actuar sobre las estructuras bacterianas o los procesos metabólicos de éstos, que son diferentes a las células de los mamíferos.^[Mendoza Z. R, 2002]

Algunas de las diferencias entre estas células por ejemplo^{[Voet, D.2009; Palau Jorge, 2005]:}

BACTERIAS	HUÉSPEDES U HOSPEDEROS
Células procariotas haploides	Células eucariotas diploides
Ribosomas: subunidades 30S y 50S*	Ribosoma: subunidades 40S y 60S*
Presencia de pared celular	No hay pared celular
DNA: localizado en el nucleoide.	DNA: localizado en el nucleo
Metabolismo: tiene ácido fólico	Metabolismo: no tiene ácido fólico

*La letra S se refiere a la unidad Svedberg, que indica la velocidad de sedimentación relativa durante una ultracentrifugación)

Estas diferencias básicas permiten a los antibióticos actuar sobre las bacterias y no en las de los huéspedes, y así producir su efecto ya sea bacteriostático o bactericida por alguno de los siguientes mecanismos:

Inhibición de la síntesis de la pared celular.

La mayor parte de las bacterias se clasifican en dos grandes grupos, las grampositivas y las gramnegativas de acuerdo con su respuesta al procedimiento de tinción de Gram, la cual depende de la capacidad de ciertas bacterias (grampositivas) para retener el complejo de cristal violeta y yodo, después de un breve lavado con alcohol-acetona. Las bacterias gramnegativas no retienen el complejo y se vuelven traslucidas, pero después se pueden teñir con safranina. [Jawetz, Melnick, 2008]

La distinción entre estos dos grupos corresponde en realidad a las diferencias estructurales de los recubrimientos celulares (fig. 1)

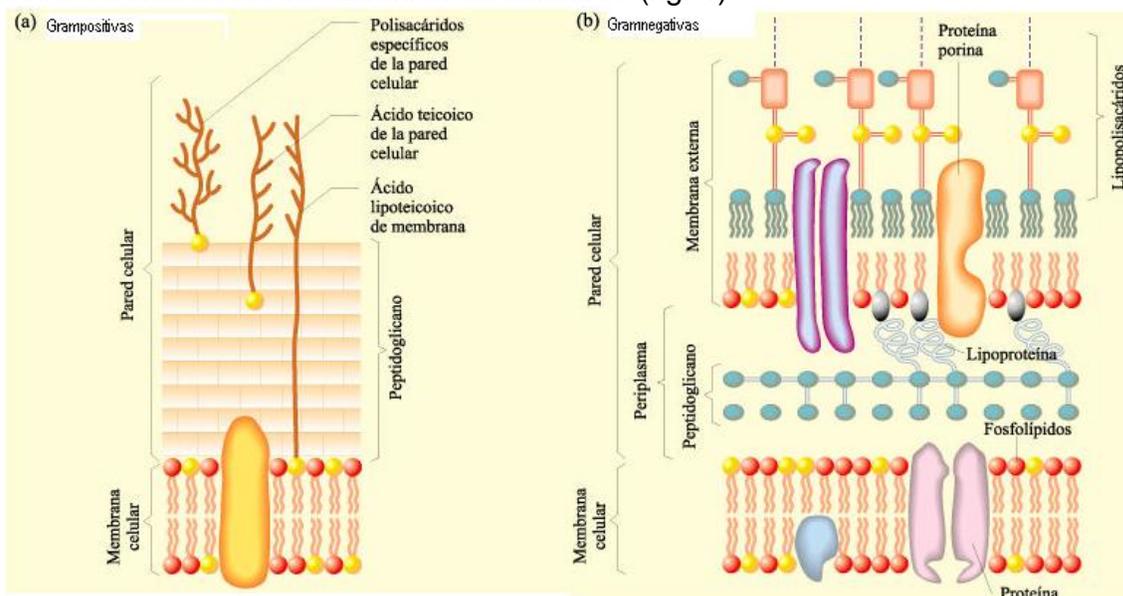


Fig. 1 a) Muestra la estructura de la pared de las bacterias grampositivas que se caracterizan por

una capa relativamente más gruesa de peptidoglucano, además de moléculas de ácidos teicoicos (unidos al peptidoglucano) y ácidos lipoteicoicos (unidos a la membrana citoplasmática). b) Se observa la estructura de la pared de las bacterias gramnegativas, formada por una membrana celular interna, una región conocida como periplasma que contiene todas las proteínas secretadas involucradas en la degradación y transporte de nutrientes, una capa delgada de peptidoglucano, una membrana externa constituida en su mayoría por lipopolisacáridos. [Imagen modificada de http://educativa.catedu.es/44700165/aula/archivos/repositorio/3250/3408/html/22_pared_bacteriana.html, 11/09/2012]

La formación de la pared celular bacteriana esta condicionada de acuerdo a su clasificación. En la pared de las bacterias Grampositivas se caracteriza por contener grandes cantidades de:

- ✓ Ácidos teicoico, son cadenas de una subunidad común, ya sea ribitol-fosfato o glicerol-fosfato, a quien por lo general se anexan varios azúcares y D-alanina. Los ácidos teicoicos están unidos a la molécula de peptidoglucano por enlaces covalentes al ácido N-acetilmurámico.
- ✓ Ácido lipoteicoico, son ácidos teicoicos unidos por enlaces covalentes a glucolípidos de la membrana.
- ✓ Polisacáridos, son subunidades de azúcares, derivados de la hidrólisis de las paredes de las bacterias grampositivas. [Jawetz, Melnick, 2008]

Mientras que la pared las bacterias Gramnegativas, contiene tres componentes que se ubican por fuera de la capa de peptidoglucanos:

- ✓ Membrana externa, es una bicapa lipoproteica con proteínas integrales, altamente asimétrica: la lámina externa contiene 60% de proteínas y 40% de lipopolisacárido (LPS). La lámina interna presenta fosfolípidos, y lipoproteína de Braun responsable de la unión covalente entre la membrana externa y el PG y proteínas.
- ✓ LPS, constituyen el antígeno O y la endotoxina de las bacterias Gramnegativas. Se compone de una porción lipídica muy conservada entre las especies, denominada lípido A responsable de las propiedades patofisiológicas de las endotoxinas. El polisacárido O, que es la porción más externa, le confiere a la bacteria su especificidad serológica. El oligosacárido nuclear o core que une el polisacárido O al lípido A
- ✓ Espacio Periplasmico, es un compartimiento acuoso donde se encuentran: proteínas hidrolíticas, de transporte y quimiorreceptores. [http://www.diversidadmicrobiana.com/index.php?option=com_content&view=article&id=45&Itemid=60]

Los antibióticos no actúan directamente sobre las estructuras anteriormente mencionadas ni sobre su biosíntesis, pero si intervienen en la formación del peptidoglucano, un molécula que le proporciona a las bacterias resistencia y rigidez. La síntesis de este compuesto se desarrolla en 3 etapas y a pesar de las diferencias estructuras de los recubrimientos celulares, en composición la síntesis sigue los mismos pasos en ambos casos, sobre los que pueden actuar diferentes antibióticos, y son:

Etapas 1

En él se sintetizan las unidades precursoras del peptidoglicano: uridindifosfato-N-acetil-glucosamina (UDP-NAG), ácido fosfoenolpirúvico, uridin- trifosfato (UDP) y NADH, a partir de los cuales se forma el ácido uridindifosfato-N-acetilmurámico (UDP-NAM)^[Calvo Jorge, 20011]. Después se unen al azúcar una cadena de aminoácidos compuesta por L-alanina, ácido D-glutámico, L-lisina o ácido diaminopimérico y finalmente, el dipéptido D-alanina-D-alanina^[Drobnic, L. 2002].

Los inhibidores de esta fase son (figura 2):

1. la **fosfomicina** análogo del fosfoenolpiruvato, ésta bloquea la acción de la enzima piruviltransferasa^[Drobnic, L. 2002], responsable de la adición del fosfoenolpiruvato a la molécula de UDP-NAG para formar el precursor UDP-NAM^[Calvo Jorge, 2011].
2. La D-cicloserina, análogo estructural de la D-alanina, inhibiendo competitivamente la actividad de la L-alanina-racemasa (transforma L-ala en D-ala) y la D-alanina-sintetasa, la cual forma los dímeros de D-ala.



Fig. 2 Se observa como la fosfomicina inhibe la conversión de NAG a NAM y a la D-cicloserina inhibiendo a la D- alanina, por ser análogo estructural de está.

[Imagen modificada partir de http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck

/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color (1).pdf revisada el 13/09/2011.]

Etapa 2

Una vez sintetizado el precursor éste es transferido a través de la membrana plasmática a un lugar aceptor de la pared preexistente, interviniendo como transportador de membrana, un fosfolípido de 55 átomos de carbono, el undecaprenilfosfato, una vez que se transfiere el precursor queda pirofosforilado y debe sufrir una defosforilación para convertirse en su forma monofosfato activo^[Drobnic, L. 2002]. En esta fase actúan inhibidores de la fase de transporte de precursores como:

1. **Bacitracina:** este agente forma un complejo con el undecaprenilfosfato impidiendo su defosforilación (figura 3) e impide que pueda utilizarse de nuevo en el transporte de los polímeros lineales de disacárido-pentapéptido a través de la membrana citoplasmática, hasta la pared en formación.^[Walsh, C., 2003]

2. **Mureidomicinas:** son un nuevo grupo de antimicrobianos producidos por *Streptomyces flavidivirens*, que por su analogía estructural con el precursor disacárido pentapéptido, se unen competitivamente con el transportador lipídico, bloqueando el transporte de los precursores a través de la membrana citoplasmática (figura 3). [Calvo, 20011]

Mecanismo de acción de la bacitracina y los glucopeptidos.

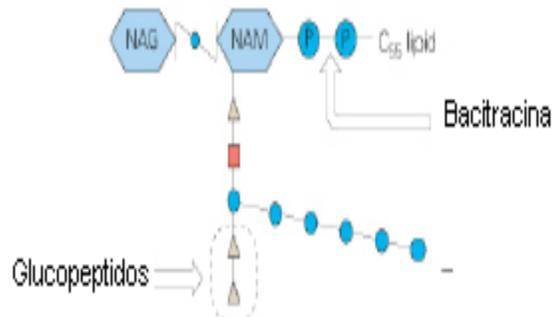


Fig. 3 Ilustra la acción de la bacitracina que es impedir la desfosforilación.
 [Imagen modificada partir de [http://revisiion.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revisiion.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf) revisada el 13/09/2011]

Etapa 3

Como ultimo proceso de la formación de la pared celular, se produce la formación de enlaces peptídicos cruzados entre las moléculas lineales de peptidoglicano preformadas con la intervención de traspeptidasas (figura 4). Los precursores de peptidoglicano se ensamblan con la ayuda de enzimas situados en su superficie conocidos como proteínas fijadoras de penicilina [Drobnic, L. 2002]. En esta etapa los Inhibidores de la organización estructural del peptidoglicano, impiden la formación de éste. Sobre esta fase actúan, tanto aquellos antimicrobianos que bloquean la transferencia del polímero lineal a la pared celular preexistente, como aquellos que interfieren con la organización estructural definitiva del peptidoglicano (Glucopeptidos, β -lactámicos). [Walsh, C. 2003].

Mecanismo de acción de los betalactámicos

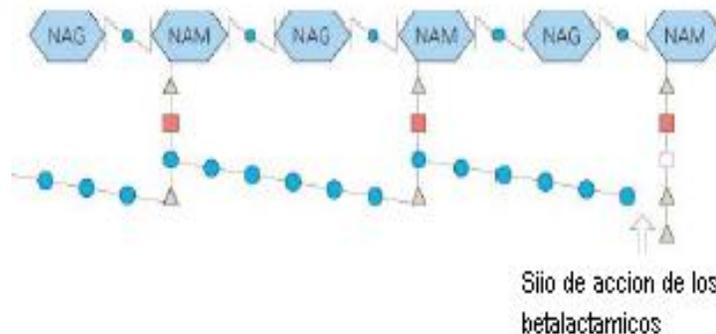


Fig. 4 Se aprecia como se impide la formación del peptidoglicano por acción de los betalactámicos.
 [Imagen modificada partir de [http://revisiion.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revisiion.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf), revisada el 13/09/2011.]

Alteración de la permeabilidad de la membrana celular

La membrana citoplasmática constituye la envoltura limitante de la bacteria e interviene activamente en los procesos de difusión y transporte activo y de esta forma controla la composición del medio interno celular. [Calvo, 2011]

Otras funciones importantes de la membrana son: actuar como barrera osmótica, intervenir en los procesos de transferencia de electrones y fosforilación oxidativa. Por lo que su alteración provoca la salida de elementos esenciales para la vida microbiana o la penetración de otros que en concentraciones excesivas, alteran el funcionamiento bacteriano. [Drobnic, L. 2002]

Los antimicrobianos que tienen el mecanismo de acción de alterar la estructura de la membrana plasmática, se comportan como bactericidas, sin embargo presentan una toxicidad elevada sobre las células eucariotas, limitando su aplicación clínica. [Walsh, C. 2003]

A este grupo pertenecen los ionoforos que pueden incorporar iones alterando el potencial eléctrico; los formadores de poros que alteran la transferencia de cationes: **gramicidina** (figura 6); los disruptores de la membrana: **polimixinas** (figura 5) que se comportan como detergentes catiónicos, desorganizando la estructura de la membrana. [Drobnic, L. 2002]

Mecanismo de acción de la Polimixina

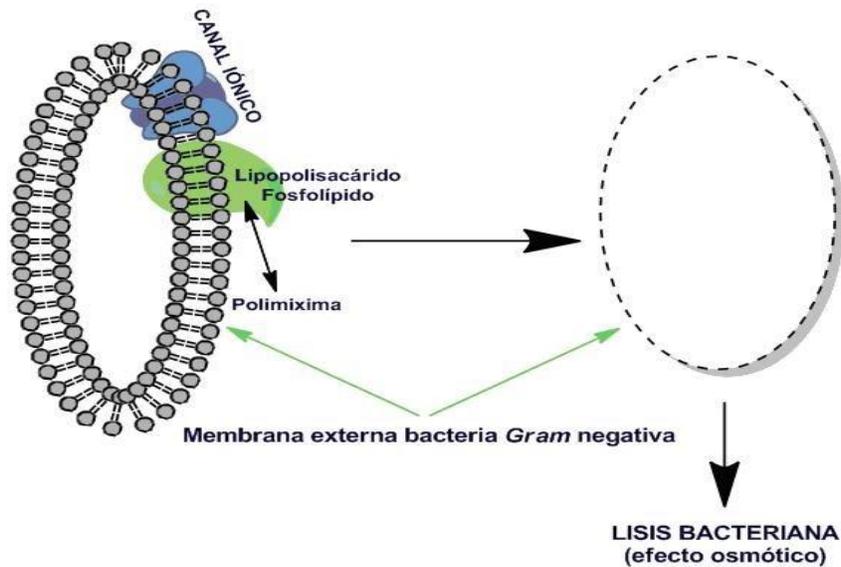


Fig. 5 Muestra la lisis de la membrana por efecto osmótico. [http://www.info-farmacia.com/microbiologia/acinetobacter-baumannii]

Mecanismo de Acción de la gramicidina

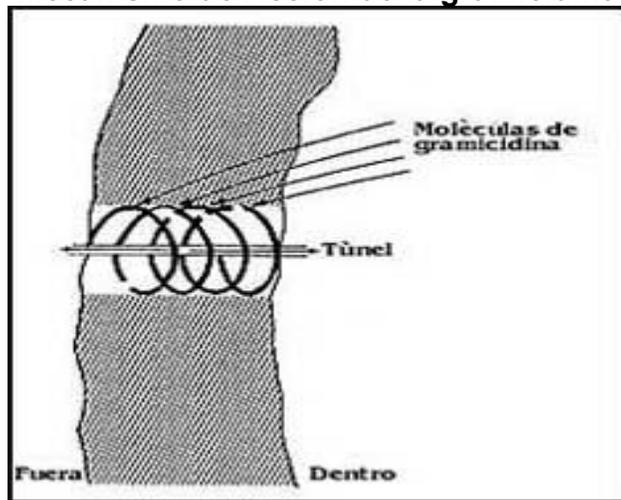


Fig. 6 Se observa la formación de un poro, causando el cambio del potencial eléctrico del microorganismo.

[http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/18/html/sec_8.html]

Antimicrobianos inhibidores de la síntesis de ácidos nucleídos

La replicación, transcripción y traducción del ADN ocurre en varias fases en donde intervienen enzimas como topoisomerasas, girasas y ligasas; así como sustratos activos, representados por los nucleótidos trifosfatados (d-ATP, d-GTP, d-CTP, d-TTP) y un molde de ADN sobre el que se originan las cadenas complementarias de ADN o ARN, de acuerdo con el tipo de polimerasa que actué.

Los inhibidores de la síntesis de ácidos nucleídos se pueden agrupar en cuatro categorías:

1. **Inhibidores de la síntesis de precursores;** interfieren con la síntesis de ácido tetrahidrofólico, interrumpiendo por consecuencia el metabolismo de las bases puricas y pirimidínicas:
 - a. **Sulfonamidas:** análogos del ácido para-aminobenzoico (PABA), se unen con mayor afinidad a la enzima dehidropteroatosintetasa impidiendo la síntesis de ácido dihidropteroico (precursor del ácido tetrahidrofólico) y
 - b. **Diaminopirimidinas,** que compiten por el sustrato con la enzima dihidrofolatorreductasa que cataliza la conversión de ácido dihidropteroico a ácido tetrahidrofólico (figura 7) ^[Drobic, L. 2002]

Mecanismo de acción de inhibidores de ácidos nucleicos

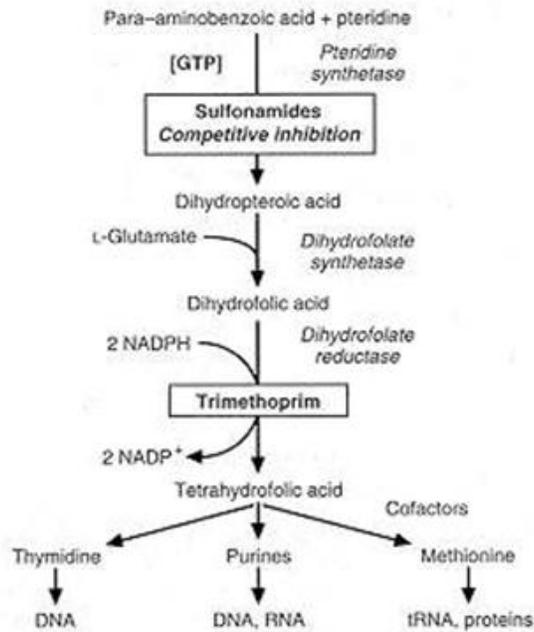


Fig. 7 Indica la biosíntesis de precursores de los ácidos nucleicos, indicando las etapas metabólicas inhibidas competitivamente por interacción de las sulfas y diaminopirimidinas. [http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf revisada el 13/09/2011.]

2. **Inhibidores de la polimerización de los ácidos nucleicos:** en esta categoría se incluye dos grupos de antimicrobianos (figura 8).

- Actinomicina D o la adriamicina** que se fijan al ADN impidiendo que sirva como molde para su replicación o bien su transcripción.
- Bleomicina, derivados nitroimidazólicos y nitrofuranos** que alteran la estructura nativa del ADN provocando escisiones, puentes covalentes intercatenarios, rupturas intracatenarias [Walsh, C. 2003].

Mecanismo de acción de Inhibidores de la polimerización de los ácidos nucleicos.

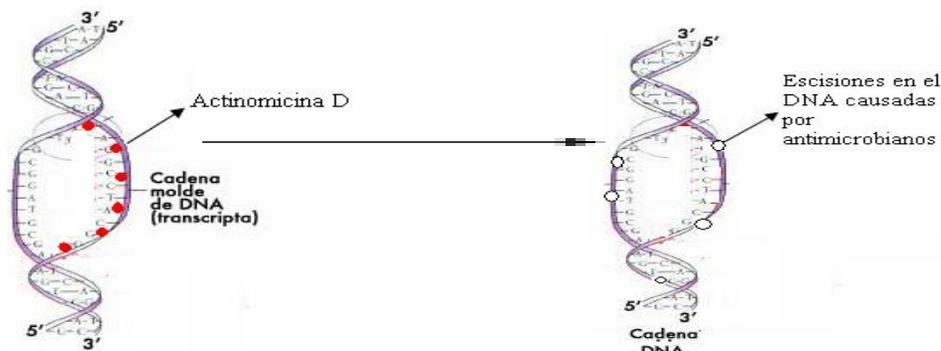


Fig. 8 Muestra las escisiones en el DNA, causadas por la actinomicina D. [Imagen modificada a partir de http://www.google.com/imgres?um=1&hl=en&sa=X&biw=1440&bih=805&tbm=isch&tbnid=6Rm_UcHs1jBAlM:&imgrefurl revisada el 9/03/2012]

2. Inhibidores de la replicación de ADN bacteriano:

La replicación del cromosoma bacteriano se desencadena por una cascada de sucesos relacionados con la velocidad de crecimiento de la célula y se inicia en una secuencia específica del cromosoma denominada OriC [Murray P. 2009], este proceso exige la participación de diferentes enzimas, como son: la helicasa, capaz de desenrollar el ADN, las topoisomerasa que relajan el superenrollamiento con el fin de exponerlo a otra enzima, la primasa, capaz de sintetizar los cebadores que inician el proceso de replicación, para que así la DNA polimerasa sintetice una copia de ADN y una vez finalizada la síntesis, la DNA ligasa une las cadenas por medio de enlaces covalentes. [Tortora G. 2007]

Los antibióticos que actúan inhibiendo de forma selectiva a la ADN girasa (figura 9) en la célula bacteriana son las quinolonas [Walsh, C., 2003]. Esta acción impide el desenrollamiento del ADN o el enrollamiento presenta rupturas, generando alteraciones en la expresión génica con un efecto bactericida. [Medina J, 2000]

Mecanismo de acción de las quinolonas



Fig. 9 Se observa como las quinolonas impiden el desenrollamiento del ADN.
[Imagen modificada a partir de

<http://www.google.com/imgres?start=93&um=1&hl=en&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=wjYpGdcHudj9M:&imgrefurl,>
revisado el 27/02/2012]

3. Inhibidores de la transcripción de ADN bacteriano:

Todo el ARN celular se sintetiza a partir de un molde de ADN mediante el proceso de la transcripción.

La transcripción bacteriana se da en una serie de tres pasos los cuales son:

- a) la etapa de iniciación, en la cual el aparato de transcripción se ensambla sobre el promotor y comienza la síntesis del ARN;
- b) la etapa de elongación, en el cual la ARN polimerasa se mueve a lo largo del ADN, lo desenrolla y añade nuevos nucleótidos uno por vez;
- c) la etapa de terminación, en la que se produce el reconocimiento del extremo de unidad de transcripción y la separación de la molécula de ARN del molde de ADN

[Pierce, B, 2009]

En este grupo de antimicrobianos las **rifamicinas** son el antibiótico prototipo (figura10). Dado que inhiben el crecimiento bacteriano bloqueando la síntesis del ARN mensajero y ribosómico, es decir impiden la fase de inicio de la transcripción [Palau Jorge, 2005]. Este fármaco, interacciona directamente con la subunidad β de la

ARN polimerasa bacteriana impidiendo la iniciación de la síntesis de ARN. Sin embargo una vez iniciada la transcripción difícilmente ejerce su efecto [Drobnic, L. 2002]

Mecanismo de acción de las rifamicinas

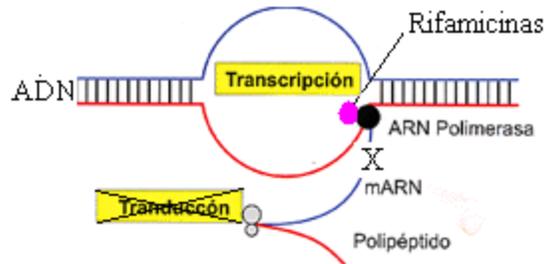


Fig. 10. Se muestra el sitio de acción de las rifamicinas.

[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com.ar/imgres?transcripcionytraduccionDNAbacteriano> revisado el 27/02/2012]

Antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica

La síntesis de proteínas debe considerarse como la traducción del mensaje del ARN, para producir proteínas de utilidad, para la bacteria. La actividad de los antibióticos que actúan a nivel del ribosoma (sitio donde se realiza la síntesis de proteínas), es considerada altamente selectiva debido a una clara diferencia entre la composición y cantidad de los ribosomas. Los ribosomas de las células eucariotas están formados por dos subunidades 40S y 60S, mientras que los ribosomas bacterianos están compuestos por las subunidades 30S y 50S. [Palau J. 2005]

El proceso de la síntesis de proteínas se divide en diferentes etapas en las cuales pueden tener acción los antimicrobianos por ejemplo:

- I. Fase de activación: cada aminoácido es incorporado a un complejo aminoaciladenilato-enzima e interacciona con el ARN de transferencia (*t*ARN) específico de cada aminoácido. En las bacterias la síntesis proteica inicia con la formación del complejo formilmetionil-*t*RNA, codificado por el codón de inicio AUG. [Drobnic, L. 2002]

Los inhibidores de esta etapa puede ser la **mupirocina**, antibiótico bacteriostático (figura 11), que inhibe competitivamente a la enzima isoleucil-ARNt sintetasa, con lo cual no puede incorporarse el aminoácido isoleucina al péptido en formación y la síntesis de proteínas se interrumpe. [Ochsner UA 2007]

Mecanismo de acción de la mupirocina.

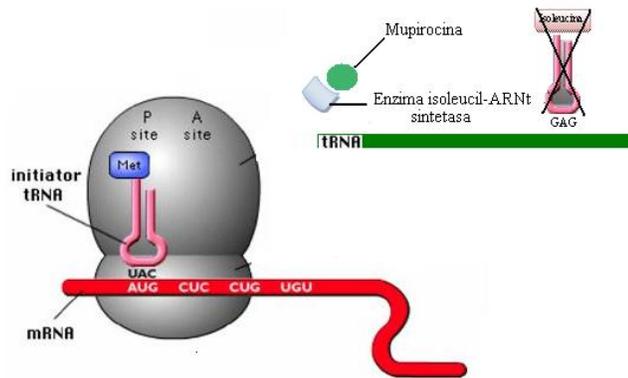


Fig. 11 Podemos observar la inhibición de la enzima isoleucil-ARN-sintetasa, producida por la mupirocina.

[Imagen modificada partir de <http://www.google.com.ar/imgres?q=complejo+aminoacil&hl=es&gbv=2&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=n3b1kU4-XII5UM:&imgrefurl=http://www2.uah.es/biomolq/BM/Esquemas/Tema15.htm&docid=-1DEpNYn8o0aXM&imgurl> revisado el 27/02/2012]

- II. Fase de iniciación: el ARNm dispone de un codón específico para la fijación del ARNt que porta el aminoácido formilmetionina. Ambos se unen en la subunidad 30S, y posteriormente a la subunidad 50S, y constituye el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas. En este complejo hay 2 sitios activos, el locus A, en el que se fijan los aminoacil-ARNt, y el locus P, donde se engarza el péptido en formación y donde se ubicara el formilmetionil-ARNt que inicia la cadena peptídica [Calvo, 2011].

En esta fase los antibióticos que actúan son las **oxazolidinonas** y los **aminoglucósidos** [Ochsner, 2007]. Las primeras se fijan a la subunidad 50S mientras que los aminoglucósidos se fijan de forma irreversible en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano (figura 12), interrumpiendo así la síntesis proteica [Drobnic, 2002].

Mecanismo de acción de las oxazolidinonas y los aminoglucósidos

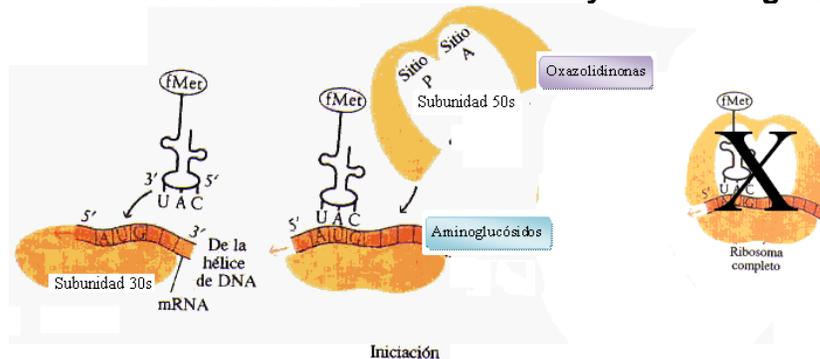


Fig. 12. Señala los diferentes sitios y mecanismos de acción de oxazolidinonas y aminoglucósidos.

[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?um=1&hl=en&sa=N&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=kwYBKIN32nvKIM:&imgrefurl=>, revisada el 06/03/2012]

- III. La fase de elongación consiste en tres etapas sucesivas: en la primera se produce la fijación de nuevos aminoacil-t-ARN, cuyo lugar de unión es el locus A, reacción catalizada por los cofactores Tu de elongación. La

segunda etapa consiste en la formación de enlaces peptídicos entre los diferentes aminoácidos que se van incorporando al péptido.

Este proceso puede ser bloqueado por los antimicrobianos MLS_B (macrólidos, Lincosamidas, estreptograminas del grupo B) y los quetólidos que interaccionan con el rRNA en el canal peptídico de salida (figura 13) [Drobnic, 2002]

Mecanismo de acción de los MLS_B y quetólidos

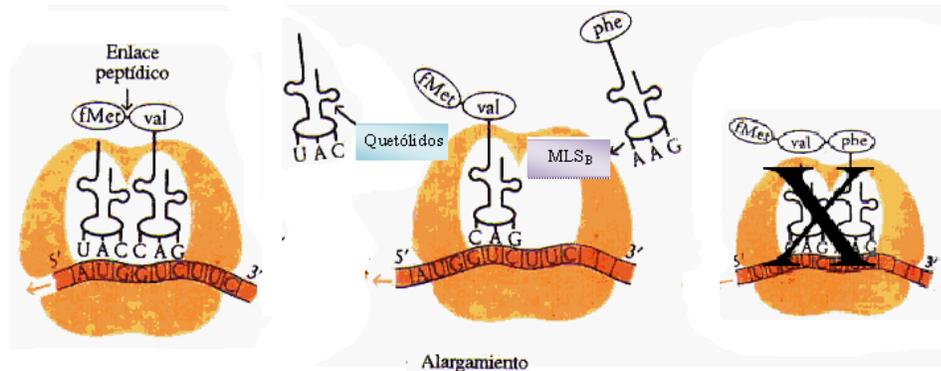


Fig. 13 Muestra la inhibición de la fase de elongación producida por estos antibióticos.

[Imagen modificada a partir de [http://www.google.com/imgres?um=1&hl=en&sa=N&biw=1](http://www.google.com/imgres?um=1&hl=en&sa=N&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=kwYBKIN32nvKIM:&imgrefurl=)

440&bih=805&tbn=isch&tbnid=kwYBKIN32nvKIM:&imgrefurl= revisada el 06/03/2012]

IV. Esta fase es la terminación y liberación del péptido, sin embargo no se conoce ningún antimicrobiano que actúe de forma selectiva sobre la terminación de la cadena proteica, aunque se han descrito efectos inhibidores de los factores de terminación por parte de las **estreptomicinas** y **tetraciclinas** [Palau J. 2005].

La importancia de conocer los mecanismos de acción de los antibióticos, resulta de gran utilidad si hay que emplear simultáneamente varios agentes antimicrobianos; pero quizá el gran problema de no conocer su mecanismo de acción de varios de estos agentes es el no permitir clasificarlos en forma correcta, por ello la única clasificación aceptada se basa de acuerdo a su composición química.

Actividad No. 1

1. Define que es un antimicrobiano y sus fuentes de obtención

2.- Completa el siguiente cuadro

Principales diferencias	Características de la célula Eucariota	Características de la célula Procariota
Ribosomas		
Pared celular		
DNA		
Metabolismo		

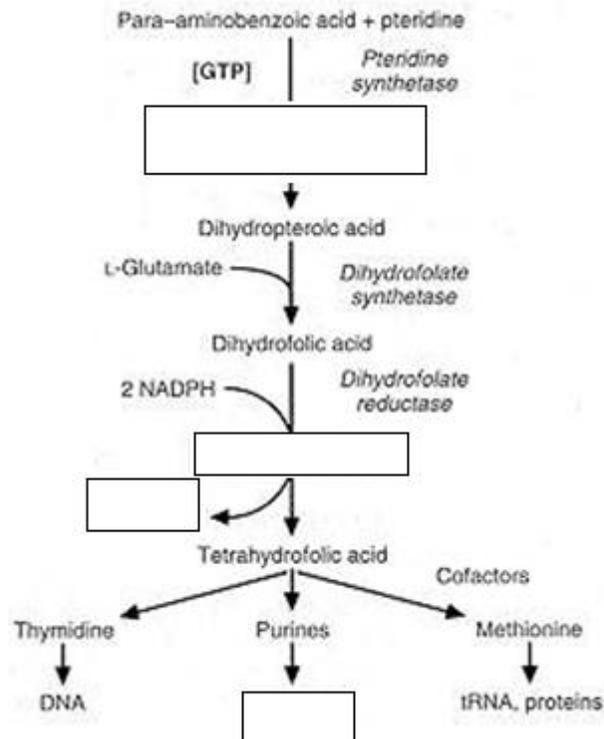
3.- Coloque en el paréntesis la letra A si se trata de un antibiótico bacteriostático o la letra B si se trata de un bactericida.

Trimetoprim	()
Quinolonas	()
Sulfonamidas	()
Penicilinas	()
Tetraciclinas	()

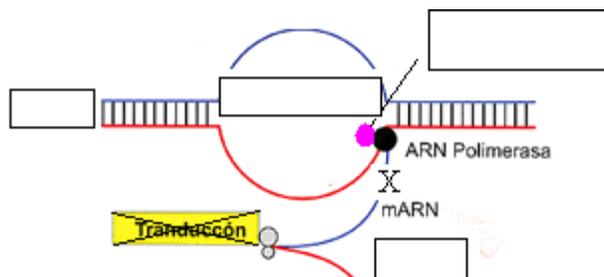
4.- Explica brevemente el mecanismo de los antimicrobianos en la inhibición de la síntesis de la pared celular

5.- Explica brevemente el mecanismo de los antimicrobianos en la inhibición de la síntesis de proteínas.

6.- Completa las siguientes imágenes

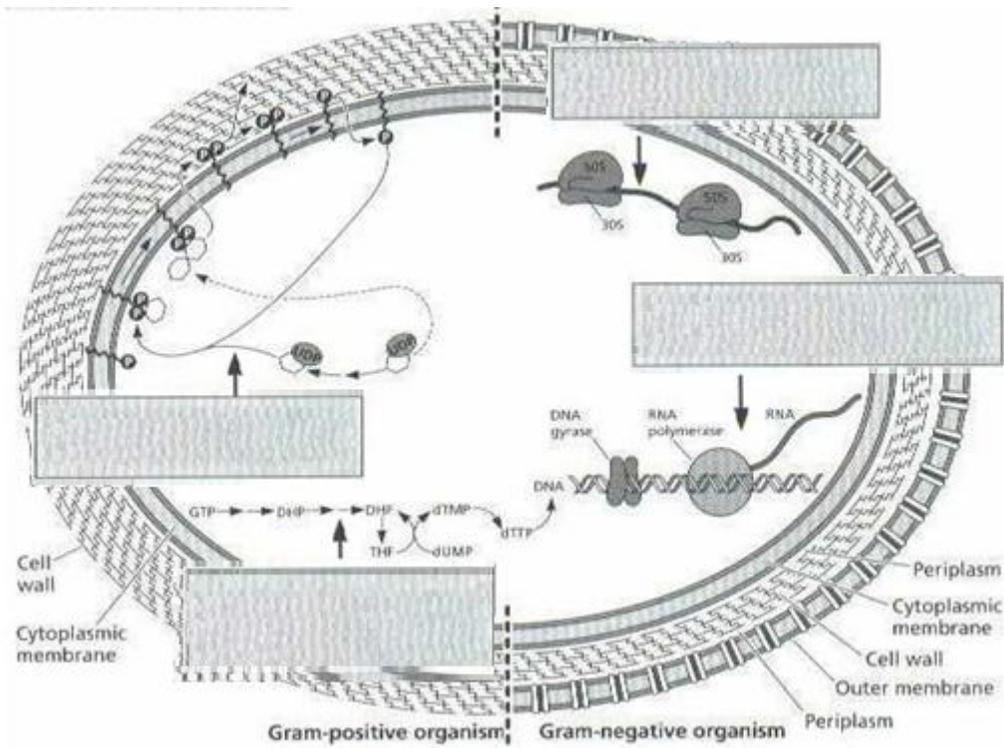


[[http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf) revisada el 13/09/2011.]



[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com.ar/imgres?transcripcionytraduccionDNAbacteriano> revisado el 27/02/2012]

4.- En la siguiente figura, escriba el nombre de dos antibióticos en cada recuadro en blanco que inhiban la síntesis de la pared celular, la síntesis de proteínas, replicación del DNA y del ácido tetrahidrofólico.



[Imagen modificada a partir de: Máttar, S. (2000), *Mecanismos de acción de los antimicrobianos y resistencia*, Universidad De Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria Y Zoo tecnología, Pp.2]

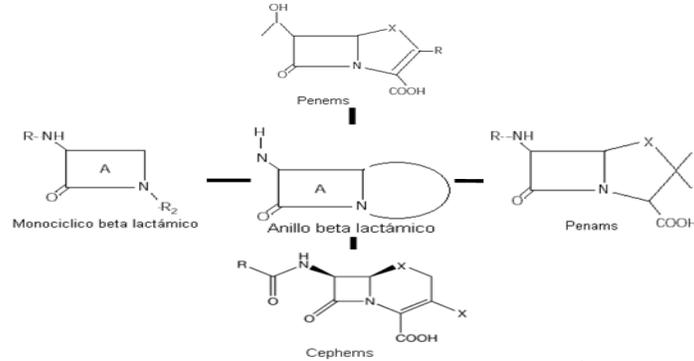
Antimicrobianos Inhibidores De la síntesis de la pared Celular.

Este grupo de fármacos comparten un mismo mecanismo de acción el cual se muestra a continuación:

Familia	Mecanismo de acción
β-Lactámicos	Inhibidores de la organización estructural del peptidoglucano.
Glucopéptidos	Actúa mediante su unión a precursores de la pared bacteriana, en concreto al dipéptido D-Ala-D-Ala terminal del glicosilpentapéptido, por lo que inhibe tanto los procesos de transglicosilación como de transpeptidación. <small>[Walsh, C. 2003]</small>
Lipopéptidos cíclicos	No esta muy bien definido, no obstante se sabe inhibe la síntesis del peptidoglucano y del ácido lipoteicoico y causa despolarización de la membrana bacteriana, que resulta en la destrucción del ADN, ARN y la síntesis de proteínas, liberando potasio intracelular la célula bacteriana muere. <small>[Gonzales N. 2008]</small>

β -Lactámicos

La familia β -lactámica comprende cuatro subfamilias: penems, penams, cephems y el monocíclico beta lactámico. Donde su estructura básica comprende un núcleo de azetidionona, que presenta un grupo carbonilo esencial para que genere su actividad antimicrobiana. Todas estas moléculas se caracterizan por su vía de administración, debido a que pueden ser orales, parenterales o ambas, teniendo esta ventaja sobre los demás antibióticos que comúnmente solo tienen una vía de administración. [Bryskier A. 2005]



1. Fig. 14 Clasificación de los β -lactámicos. [http://www.google.com/imgres?betalactamicos revisada el 21/09/2011]

Este grupo de antimicrobianos como lo podemos ver es muy amplio y son los medicamentos de primera elección, lo que ha generado una amplia investigación sobre nuevas moléculas sintéticas que tengan el anillo beta lactámico. Por lo cual solo hablaremos de los fármacos más representativos de cada subfamilia.

Penicilinas

Recuento histórico.

La primera fue aislada en 1928 del hongo *Penicillium notatum* por Fleming e introducida a la medicina clínica Florey y Chain. [Morejón M. 2005]

Características generales.

Pertencen a la familia molecular de los penams, el cual constituye en un anillo tiazolidina enlazado al anillo betalactámico [Kalant, H. 2002] y la unión de diferentes sustituyentes (R) determina las propiedades farmacológicas y antibacterianas. (fig. 15). [Katzung, G. 2007]

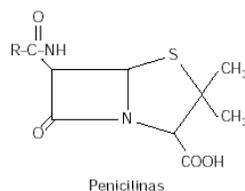


Fig.15 Estructura química de la penicilina.

Indicación terapéutica.

Está indicada en el tratamiento de las complicaciones infecciosas bacterianas de la gripe o resfriado común. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 21/09/2011]

Espectro antimicrobiano. [González N. 2008]

Las penicilinas tienen un espectro amplio de acción, en la tabla 2 se pueden observar algunas de las bacterias que son sensibles a ellas.

Tabla 2. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la penicilina.

<p align="center">Cocos Gram positivo</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Estreptococo β-hemolítico del grupo A ✓ Estreptococo β-hemolítico del grupo B ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Streptococcus viridans</i> 	<p align="center">Bacilos Grampositivos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ✓ <i>Bacillus anthracis</i> ✓ Lactabacilos
<p align="center">Cocos Gram positivos anaerobios</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Peptococcus</i> ✓ <i>Peptostreptococcus</i> 	<p align="center">Diplococos Gramnegativos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Neisseria meningitidis</i> ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Clasificación.

Las penicilinas pueden ser clasificadas de acuerdo al espectro antimicrobiano que presentan como lo muestra la tabla 3 [Gonzales, 2008; Mendoza R, 2002]

Tabla 3. Clasificación de las penicilinas y su vía de administración

Actividad antimicrobiana	Grupo	Subclase	Fármaco representativos	Vía de administración
Contra cocos Gram(+) y Gram(-), bacilos Gram(+) y anaerobios no productores de betalactamasas	I	Penicilinas naturales	Penicilina G Penicilina benzatínica Penicilina procaínica Penicilina sódica Penicilina V	Parenteral Parenteral Parenteral Parenteral Oral
Antiestafilococos	II	Penicilinas resistentes a las betalactamasas (Isoxazolilpenicilina)	Cloxacilina Dicloxacilina Flucloxacilina Metilcilina Nafcilina Oxacilina	Parenteral/Oral Parenteral/Oral Parenteral/Oral Parenteral/Oral Parenteral/Oral Oral

Amplio espectro	III	Aminopenicilinas	Amoxicilina Ampicilina Bacampicilina Hetacilina Pivampicilina Metampicilina	Parenteral/Oral Parenteral/Oral Oral Parenteral/Oral Oral Parenteral/Oral
Espectro dirigido	IV	Carboxipenicilinas. Ureidopenicilinas	Carbenicilina Ticarcilina Apalcilina Azlocilina	Parenteral Parenteral Parenteral Parenteral

Farmacocinética.

- Vía de administración: Oral o parenteral.
- Absorción: Si la administración es oral se absorbe del 80-90% influye el pH y alimentos.
- Distribución: por todo el organismo con una cinética lineal, penetran pobremente el SNC, unión a proteínas variable (20-80%).
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: 70% en riñón. ^[Morejón M. 2005]

Interacciones medicamentosas.

Exantema en pacientes que toman Ampicilina en combinación con allopurinol. Disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales. Aumentan la concentración sérica de Metotrexato por inhibir su eliminación. El probenecid, indometacina, el ácido acetilsalicílico (AAS) en una cantidad de 3-4g, y sulfipirazona pueden bloquear la secreción tubular de penicilinas. Penicilinas con Aminoglucósidos tiene un efecto sinérgico. ^[www.intramed.net, 2012]

Reacciones adversas.

No son toxicas pero la mayor parte de los efectos adversos se debe a hipersensibilidades y reacciones cruzadas. ^[Goodman and Gilman 2006]

Cefalosporinas

Recuento histórico.

En 1948 el científico Italiano Giuseppe Brotzu, aisló de aguas de desagüe de la ciudad de Cerdeña, en donde encontró que el hongo *Cephalosporium acremonium*, es la primera fuente de las cefalosporinas. En los líquidos que se cultivaba el hongo se descubrieron las cefalosporinas P, N y C. Al aislar el núcleo de la cefalosporina se descubrió al ácido 7-aminocefaloespóranico, el cual se utiliza para obtener las distintas cefalosporinas de las cuatro generaciones conocidas. ^[Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

Son productos de origen natural o semisintético derivados de productos de la fermentación del *Cephalosporium acremonium*. Contienen un núcleo constituido por ácido 7- minocefalosporánico. La unión de diferentes sustituyentes R y R₂ determina su actividad antibacteriana y sus propiedades farmacológicas. [Goodman and Gilman 2006]

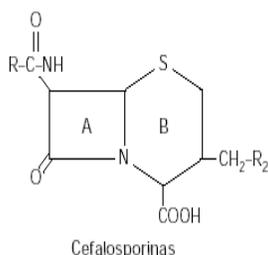


Fig. 16 Estructura química de la cefalosporina.

[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?betalactamicos> revisada el 21/09/2011]

Indicación terapéutica.

Está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones: sinusitis bacteriana, otitis media, infecciones en la piel y tejidos blandos e infecciones del aparato genitourinario. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 21/09/2011]

Espectro antimicrobiano.

Igual que las penicilinas estos agentes poseen un espectro de actividad amplio, en la tabla 4 se muestran algunas de las especies que son sensibles a ellos.

Tabla 4. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la penicilina.

Cocos Grampositivos: <ul style="list-style-type: none">✓ Estreptococo β-hemolítico del grupo A✓ Estreptococo β-hemolítico del grupo B✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacilos Grampositivos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i>✓ <i>Bacillus anthracis</i>
Diplococos Gramnegativos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Moraxella catarrhalis</i>	Bacilos Gramnegativos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>E. Coli.</i>✓ <i>Proteus mirabilis.</i>✓ <i>Klebsiella neumoniae</i>✓ <i>Salmonella spp.</i>

Clasificación.

Las cefalosporinas se pueden clasificar en cinco generaciones donde los miembros de una misma generación comparten una actividad antibacteriana similar como lo muestra la tabla 5. [Nagle B. 2007] [Morejón M. 2005]

Tabla 5. Muestra la clasificación de las cefalosporinas y los fármacos representativos de cada una de ellas así como la vía de administración.

Generación	Características	Fármaco representativo	Vía de administración
Primera generación	Utilizadas para tratar infecciones comunes por Gram (+) y Gram (-) como <i>Klebsiella spp.</i>	Cefazolina Cefalexina Cefradina Cefadroxilo	Parenteral/Oral Parenteral Parenteral/Oral Parenteral/Oral
Segunda generación	Indicadas para infecciones por Gram(-); son resistentes a las beta lactamasas	Cefoxitina Cefaclor Cefonicida Cefotetan	Parenteral Oral Parenteral Parenteral
Tercera generación	Indicadas para infecciones graves por Gram(-), son mas resistentes a las beta lactamasas y tienen mayor tiempo de acción	Cefixima Ceftazidima Cefotaxima Ceftriaxona Cefoperazone	Oral Parenteral Parenteral Parenteral Parenteral
Cuarta generación	Similar a las de tercera generación pero con mayor resistencia a las betalactamasas	Cefepima Cefpiroma	Parenteral Parenteral
Quinta generación	Tiene actividad contra <i>Staphylococcus aureus</i> metilcilino-resistentes	Ceftobiprol(no autorizado en niños)	Parenteral

Farmacocinética de Cefalosporinas orales. [Morejón M. 2005]

- Vía de administración: Oral.
- Absorción: del 40-90% depende del pH estomacal y de los alimentos.
- Distribución: por todo el organismo se une fuertemente a proteínas plasmáticas, con un tiempo de vida media de 50-80min.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: 80% en riñón.

Farmacocinética Cefalosporinas parenterales. [Morejón M. 2005]

- Vía de administración: Parenteral.
- Distribución: se une fuertemente a proteínas plasmáticas, penetra la barrera hematoencefalica pobremente.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: 80% en riñón.

Interacciones medicamentosas.

Los niveles séricos de muchas cefalosporinas son incrementados por el probenecid. Esto puede aumentar posiblemente el riesgo de nefrotoxicidad con algunas cefalosporinas como cefaloridina y cefalotina. El mecanismo del probenecid inhibe la excreción de la mayoría de las cefalosporinas por los túbulos del riñón con éxito, debido a la competencia por los mecanismos excretorios. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 21/09/2011]

Reacciones adversas.

Pueden ocasionar trastornos gastrointestinales, diarrea exantema y reacciones alérgicas. [Nagle, 2007]

Carbapenemicos

Recuento histórico.

A finales de la década de los 70, Alberts-Schonberg y colaboradores, descubrieron la estructura de la tienamicina, a partir de la cual surge el imipenem, que es el prototipo de este grupo. [Núñez A.2006]

Características generales.

Se trata de antibióticos, que se producen a partir del micro-organismo *Streptomyces cattleya* y difieren de los demás betalactámicos en la sustitución de un átomo de azufre por uno de carbono en la posición 1 del anillo pentámico; de ahí el nombre de carbapenémico. [Goodman and Gilman 2006]

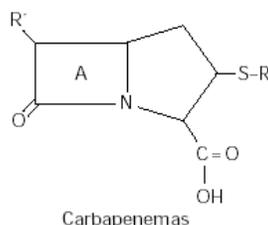


Fig. 17 Estructura química de los Carbapenemicos.

[Imagen modificada a partir de hptt://www.google.com/imgres?betalactamicos revisada el 21/09/2011]

Indicación terapéutica.

Está indicado en el tratamiento de infecciones de piel, endocarditis, infecciones de hueso y articulaciones, infecciones de tracto respiratorio inferior, infecciones intrabdominales, infecciones vaginales y en septicemia bacteriana. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 21/09/2011]

Espectro antimicrobiano.

Los carbapenémicos tienen un espectro anti-microbiano amplio que cubre la mayoría de los gérmenes Grampositivos y Gramnegativos, aerobios y anaerobios, cocos y bacilos. Las únicas especies bacterianas que normalmente son resistentes a los carbapenémicos son la *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecium*, y algunas otras especies de enterococos. [Núñez, 2006]

Clasificación.

Esta se basa principalmente en las diferencias entre cada uno de los fármacos

Grupo	Características	Fármacos
1	<p>Potente actividad bactericida de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios</p> <p>Actividad limitada frente a bacilos gramnegativos no fermentadores</p> <p>Adecuado para infecciones extrahospitalarias</p>	Ertapenem
2	<p>Potente actividad bactericida de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios</p> <p>Actividad excelente frente a bacilos gramnegativos no fermentadores</p> <p>Adecuados para infecciones intrahospitalarias y adquiridas en las UCI</p>	<p>Imipenem y productos relacionados: pamipenem*</p> <p>Meropenem y productos relacionados: doripenem**, lenapenem*, sanfetrimen*, biapenem* y faropenem*</p>
3	Actividad frente a SARM	Productos en desarrollo (CS-203 y otros)

*No comercializados en la Unión Europea ni Estados Unidos.

**Comercializado sólo en Japón.

Aunque en forma general tienen las siguientes características:

Amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias.

- Rápida penetración a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas.
- Gran estabilidad a la hidrólisis por betalactamasas plasmídicas o cromosómicas porque poseen una cadena trans - hidroxietilo en la posición 6 del anillo estructural betalactámico.
- Buena unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).

- Rápida acción bactericida frente a gramnegativos y grampositivos, con una concentración mínima bactericida (CMB) en torno a dos veces la concentración mínima inhibitoria (CMI).
- Efecto postantibiótico de hasta dos horas frente a gramnegativos y mayor para grampositivos. [Gobernado y Acuña, 2007]

Farmacocinética. [Katzung, G. 2007]

- -Vía de administración: Parenteral.
- -Distribución: Buena distribución por los tejidos, penetran poco en el LCR, se unen en un 20% a proteínas plasmáticas.
- -Biometabolismo: no se tiene información suficiente.
- -Eliminación: en riñón.

Interacciones medicamentosas

Los Carbapenemicos intravenosos no deben ser mezclados ni adicionados a ningún otro fármaco y/o antibiótico, debido a que se ha observado que su eliminación es lenta; ya que después de 10 horas de administrados, todavía se obtienen en orina y el administrarlos conjuntamente harían todavía más lenta su excreción; sin embargo se ha observado que el ertapemen, uno de los últimos fármacos sintetizados, asociado al ciprofloxacino y la gentamicina ha mostrado un efecto sinérgico, aditivo o indiferente en el total de los pares antibiótico-bacteria estudiados (cepas de *S. aureus*, estafilococos plasmocogulasa negativos, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*), pero ningún antagonismo [Gobernado y Acuña, 2007]. Pero de igual forma pueden ser administrados concomitantemente con otros antimicrobianos como los aminoglucósidos, pero por una vía separada. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6]

Reacciones adversas

Convulsiones: especialmente con el uso del imipenem asociado a la administración de dosis altas y/o insuficiencia renal, enfermedades del SNC, o se administra conjuntamente con ciclosporina, teofilina o ganciclovir. Náuseas, cefalea, diarrea, leucopenia, eosinofilia. [Núñez A.2006]

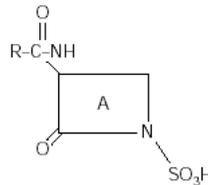
Monobactamicos

Recuento histórico

Fueron descubiertos en 1981 por Sykes y col. Donde se aislaron de una cepa de *Chromobacterium violaceum*, la cual producía una molécula betalactámica con actividad antibiótica. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales

Los monobactámicos son antibióticos estructuralmente relacionados con las penicilinas, posee un anillo β -lactam, pero a diferencia de estas, no se fusiona a un segundo anillo. [Kalant, H. 2002] (fig. 18)



Monobactamas

Fig. 18 Estructura química de los monobactámicos.
[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?betalactamicos> revisada el 21/09/2011]

Indicación terapéutica

Está indicado en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias altas y baja, prostatitis agudas, uretritis, infecciones broncopulmonares y septicemias. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 21/09/2011]

Espectro antimicrobiano

Es muy activo frente a *E. coli*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp., *Shigella*, *Providencia* spp., *H. influenzae* y *Neisseria* spp., *B. catarrhalis*, independientemente de la producción o no de betalactamasas; Es activo frente a *P. aeruginosa*. Su actividad es limitada contra cepas de *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *S. maltophilia*, *Flavobacterium*, *P. fluorescens*. [Gilbert D. 2005]

Clasificación

No se tiene una clasificación dado que solo se tienen unos cuantos medicamentos los cuales son:

- Aztreonam
- Tigemonam
- Oximonam
- Gloximonam
- Pirazonam

Farmacocinética.

- Vía de administración: Parenteral.
- Distribución: su distribución es exclusivamente extracelular.
- Biometabolismo: presenta un metabolismo hepático.
- Eliminación: por riñón. (Jáuregui L. 2002).

Interacciones medicamentosas.

La asociación de los monobactámicos con aminoglucósidos puede tener un efecto sinérgico, lo que no sucede si se asocia con un β -lactámico. Probenecid y furosemida producen ligeros aumentos séricos del aztreonam.
[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 23/09/2011]

Reacciones adversas.

Erupción cutánea, diarrea, fiebre, aumento de eosinófilos, plaquetas, AST, ALT, creatinina sérica, neutropenia; reacciones locales: dolor, eritema, induración, flebitis.
[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 23/09/2011]

Glucopéptidos

Los glucopéptidos son un grupo de antimicrobianos que presentan un espectro de actividad similar restringido a las bacterias Grampositivas aerobias y anaerobias. Son moléculas de estructura compleja presentan compuestos cíclicos glupeptilados o péptidos no-ribosomales policíclicos. (fig. 19) [Pigrau C. 2003]

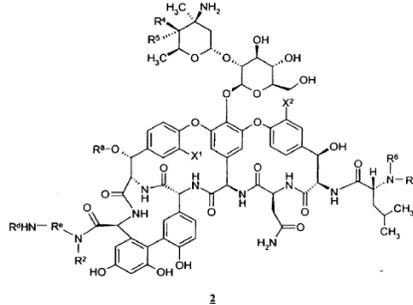


Fig.19 Estructura química de los glucopéptidos.
[[http://www.google.com/imgres?glucopetidosrevisada el 23/01/2012](http://www.google.com/imgres?glucopetidosrevisada+el+23/01/2012)]

Esta familia de antimicrobianos se clasifica por generaciones y origen químico, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 6. Clasificación de los glucopéptidos.

Generación	Fármacos representativos	Origen químico
Primera	Vancomicina	Natural
	Teicoplanina	Natural
Segunda	Oritavancina	Semisintético
	Telavancina	Semisintético
	Dalbavancina	Semisintético

Esta familia de antimicrobianos sistémicos ha tomado una gran importancia clínica debido a su acción frente a las infecciones causadas por microorganismos Grampositivos multiresistentes, por ello que en este capítulo abarcaremos los fármacos que se encuentran en mayor uso en la aplicación clínica los cuales son la vancomicina y la teicoplanina, no es que los demás fármacos sean menos importantes, sin embargo, se empezaron a utilizar en el 2010 en países desarrollados y solo se abordaran de una manera muy general.

Vancomicina

Recuento histórico.

La vancomicina, fue identificada en 1956 en Borneo a partir de un actinomiceto del suelo denominado *Amycalaptosis orientalis*, el antibiótico fue purificado y poco después se describieron sus propiedades antimicrobianas [Pigrau C. 2003] e introducida al mercado en 1958.

Características generales.

Es un glucopéptido tricíclico complejo e infrecuente, con una masa molecular aproximada a 1500Da es soluble y su fórmula estructural fue identificada gracias al análisis radiográfico e y es la siguiente. [Goodman and Gilman 2006] Es un glucopéptido que contiene un éter polifenil clorado. [Kalant, H. 2002]

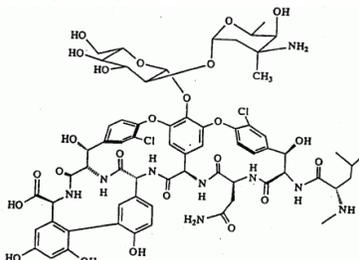


Fig. 20 Estructura química de la Vancomicina.
[http://www.google.com/imgres?vancomicina, 23/01/2012]

Indicación terapéutica.

Esta indicada para el tratamiento de infecciones severas por *Staphylococcus* spp. meticilino-resistente, incluyendo: neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos de partes blandas. [http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/glico/glicopeptidos.htm , 2012]

Espectro antimicrobiano. [Pigrau C.2003]

Tabla .7 algunas de las bacterias que son sensibles a la Vancomicina.

Cocos Grampositivos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i>✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>✓ <i>Streptococcus viridans</i>✓ <i>Staphylococcus aureus</i>✓ <i>Enterococcus fecalis</i>	Bacilos Grampositivos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Listeria monocytogenes</i>✓ <i>Bacillus</i> spp. Anaerobios <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
---	---

Clasificación.

Se encuentra clasificada como un glucopéptido de primera generación.

Farmacocinética.

- Vía de administración: Oral e intravenosa.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo, con escasa penetración en el SNC con una unión del 53% a proteínas plasmáticas.
- Biometabolismo: no se tiene información.
- Eliminación: por heces. [Goodman and Gilman 2006]

Interacciones medicamentosas.

La asociación de vancomicina y agentes anestésicos ha producido eritemas y reacciones histaminoides y anafilactoides. El uso concomitante con otros medicamentos que pueden producir efectos neurotóxicos o nefrotóxicos (anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina-B, colistina y cisplatino) requiere el seguimiento cuidadoso del paciente. [http://drogasyCirugias.com/?s=&search=+, revisada el 21/04/2012]

Reacciones adversas.

Nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia reversible, náuseas, escalofríos, eosinofilia, exantemas, dermatitis exfoliativa, S. de Steven-Johnson, hipersensibilidad. [http://www.antibioticslist.com/glycopeptide-antibiotics.html, 2012]

Teicoplanina

Recuento histórico.

La teicoplanina es el segundo antibiótico glucopéptido, introducido después de la vancomicina y es un producto de fermentación de *Actinoplanes teichomiticus*. [Pigrau C.2003]

Características generales.

Es de estructura similar a la vancomicina, pero con sustituciones a nivel de los aminoácidos aromáticos. (Fig. 21)

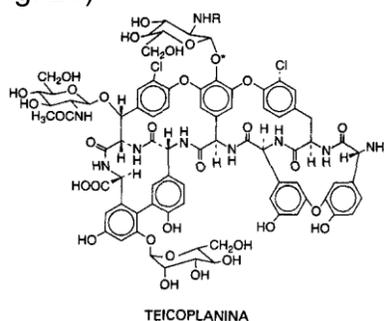


Fig. 21 Estructura química de la Teicoplanina. [http://www.google.com/imgres?teicoplanina, 23/01/2012]

Indicación terapéutica.

Esta indicado en el tratamiento contra infecciones por Grampositivos resistentes a metilicina y cefalosporinas; endocarditis, osteomielitis, infecciones respiratorias, de la piel, tejido blando, infecciones renales, gastrointestinales y sepsis. [http://www.antibioticslist.com/glycopeptide-antibiotics.html, 2012]

Espectro antimicrobiano. [Cabeceran, B 2001]

Tabla 8. Ejemplo de algunas bacterias que son sensibles a la Teicoplanina.

Cocos Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Streptococcus viridans</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Enterococcus faecalis</i>	Bacilos Grampositivos: ✓ <i>Listeria monocytogenes</i> ✓ <i>Bacillus spp.</i>
---	--

Clasificación.

Se encuentra clasificada como un glucopéptido de primera generación.

Farmacocinética.

- Vía de administración: Oral e intramuscular.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo, con una unión a proteínas del 90-95%.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón. [Goodman and Gilman 2006]

Interacciones medicamentosas.

La teicoplanina no es compatible con los aminoglucósidos por lo que no deben mezclarse en la misma jeringa; sin embargo, sí son compatibles en el líquido de diálisis. Para evitar que las reacciones adversas se puedan ver incrementadas, deberá ser administrado con precaución en pacientes que reciben de forma conjunta fármacos nefrotóxicos u ototóxicos, como aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporina y furosemida. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 hptt://www.google.com/imgres?glucopetidosrevisada el 23/01/2012]

Reacciones adversas.

Eritema, dolor local, prurito, fiebre, escalofríos, broncospasmos, urticaria, náuseas, dermatitis, pérdida auditiva, angiodemas, vómito, diarrea, eosinofilia, leucopenia. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 hptt://www.google.com/imgres?glucopetidosrevisada el 23/01/2012]

Nuevos gluco péptidos

Tabla 9. Indica las características de los nuevos gluco péptidos.

Fármaco	Características
Dalbavancina	Se asemeja a la teicoplanina en actividad microbiológica, pero es mas activa contra los Grampositivos, su principal diferencia es que tiene un tiempo de vida media de 10 días, lo que permite facilitar los regímenes del tratamiento.
Oritavancina	Rompe el modelo microbiológico de los gluco péptidos tradicionales y actúa rápidamente como bacteriostático, frente a todos los enterococos resistentes a la vancomicina, lo que refleja un secundario mecanismo de acción el cual implica la desorganización de la membrana.
Telavancina	Fue aprobada en el 2009 por la FDA, para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel causadas por bacterias Grampositivas, sin embargo, están la petición de la empresa de que se empleada para el uso de neumonía nosocomial.

Lipopéptidos cíclicos.

Los lipopéptidos cíclicos son una nueva clase de antimicrobianos que se desarrollaron durante la década de los años setenta, como una alternativa potencial de los glucopéptidos, sin embargo, nunca fueron utilizados en seres humanos, por sus efectos tóxicos, solo se llegó a fase II con la daptomicina. [Pigrau C. 2009]

Recientemente se ha reevaluado la utilización de la daptomicina como agente de amplio espectro para Grampositivos, y en especial para cepas multi-resistentes [Tally y cols., 1999], así mismo y con grandes mejoras en cuanto a su toxicidad se refiere, fue aprobada por la FDA para su uso en humanos, razón por la cual abordaremos sus principales características en este capítulo.

Daptomicina

Recuento histórico.

La daptomicina fue descubierta a finales de los 70' por científicos de los laboratorios Lilly, sin embargo, no fue sino hasta 1999 en que se empezó a reevaluar su utilización, siendo aprobada en 2003 por la FDA para su uso en humanos. [Tally y cols., 1999] [Abbanat y cols, 2003] [Woodford, 2003]

Características generales.

Este compuesto es producido por una cepa de *Streptomyces roseosporus* y consiste en una cadena de ácido decanoico unido al triptófano de un péptido cíclico de 13 residuos (Fig. 22). [Tally y cols., 1999] [Abbanat y cols, 2003] [Woodford, 2003] Es un antibiótico principalmente bacteriostático.

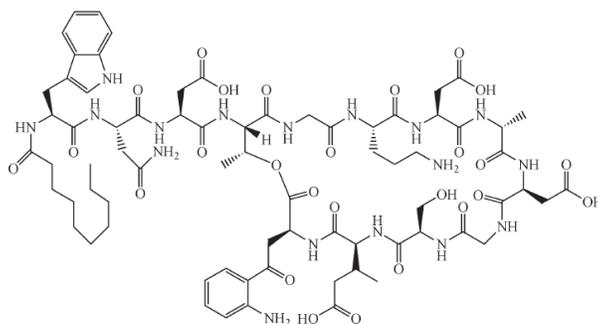


Fig. 22 Estructura química de la Daptomicina.
[<http://www.google.com/imgres?daptomicina>, revisada el 28/01/2012]

Indicación terapéutica.

Infecciones graves causadas por Grampositivos, en particular *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* resistentes, en infecciones de la piel, los huesos y endocarditis. [Gonzales N. 2008]

Espectro antimicrobiano. [Pigrau C.2003]

Tabla 10. Bacterias que son sensibles a la Daptomicina.

Cocos Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Streptococcus viridans</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Enterococcus faecalis</i>	✓ <i>Streptococcus faecium</i> Bacilos Grampositivos: ✓ <i>Listeria monocytogenes</i> ✓ <i>Bacillus spp.</i>
---	--

Clasificación.

No tiene ninguna clasificación por tratarse del único medicamento de esta familia disponible.

Farmacocinética.

- Vía de administración: IV.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo con concentraciones bajas en LCR, con una unión a proteínas plasmáticas del 90-95%.
- Biometabolismo: no se tiene suficiente información.
- Eliminación: renal. [Gonzales N. 2008]

Interacciones medicamentosas.

La daptomicina no es metabolizada a través del sistema del citocromo P-450 (CYP450) o dicha metabolización es mínima. Por consiguiente, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450.

Reacciones adversas.

Causa cefalea y constipación, debilidad y mialgias transitorias, diarrea, náuseas, vómito, exantema. [Pigrau C.2003]

Actividad No. 2

1.-Encuentra en la sopa de letras los siguientes fármacos β -lactámicos.

Amoxicilina
Ampicilina
Aztreonam
Cefadroxilo
Penicilina G

Cefepima
Cefoxitina
Ceftobiprol
Doripenem
Oximonam

Hetacilina
Imipenem
Nafcilina
Panipenem
Ticarcilina

O	P	O	X	I	W	T	M	A	N	O	M	I	X	O	C	G
A	G	K	D	A	Z	C	E	F	E	P	I	M	A	S	A	B
M	X	N	S	M	Z	W	H	Z	P	E	P	O	G	N	T	H
O	V	A	A	P	J	T	G	U	O	I	F	H	I	R	H	J
R	K	F	N	I	R	I	R	C	Q	C	U	L	P	D	E	K
G	L	C	I	C	D	Y	B	E	V	I	I	W	O	X	T	Y
F	O	I	L	I	O	K	C	V	O	C	O	B	I	Z	A	T
A	R	L	I	L	R	Q	Z	B	I	N	L	M	S	C	C	E
A	P	I	C	I	I	S	U	N	H	D	A	E	H	F	I	M
A	I	N	I	N	P	A	E	D	F	T	D	M	U	U	L	A
N	B	A	P	A	A	P	A	N	I	P	E	N	E	M	I	N
I	O	H	M	F	N	Y	U	R	S	T	C	K	D	D	N	O
L	T	Q	A	R	I	M	I	P	E	N	E	M	E	U	A	M
I	F	E	R	W	T	U	X	W	N	J	V	Z	A	J	F	E
C	E	F	A	D	R	O	X	I	L	O	M	X	S	H	F	G
I	C	J	P	Y	U	L	I	L	A	F	N	D	Y	U	W	I
X	S	O	D	O	R	I	P	E	N	E	M	A	W	K	Q	T
O	W	X	Y	H	A	N	I	T	I	X	O	F	E	C	P	L
M	S	F	D	B	V	N	H	J	O	Y	U	G	G	J	Y	L
A	T	T	I	C	A	R	C	I	L	I	N	A	V	N	J	M

Ahora, colócalos a estos fármacos en sus familias correspondientes.

Penicilina	Cefalosporinas	Carbapenemicos	Monobactamicos

3.- ¿Cuáles son las características generales de los glucopéptidos?

4.- Completa la siguiente tabla.

Clasificación de los glucopéptidos		
Generación	Fármacos representativos	Origen químico
Primera	Vancomicina	_____
	_____	_____
_____	_____	Semisintético
	Dalbavancina	Semisintético

5.- ¿Cuál es la indicación terapéutica de la Vancomicina?

6.- Menciona seis bacterias que sean sensibles a la Vancomicina y a la Teicoplanina.

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

7.- Termina de completar los párrafos

Los _____ cíclicos en la década de los años setenta, nunca fueron utilizados en los _____ por sus efectos _____, solo se llegó a fase II con la _____.

La aplicación de la _____, se da por aparición de cepas _____, además de que se disminuyó su _____, fue aprobada por la _____, en el año _____ para su uso en humanos.

La daptomicina es un compuesto producido por la cepa _____ y su estructura química consiste en una cadena de _____ unido al _____ de un péptido cíclico de de trece residuos.

El mecnismo de acción propuesto para la daptomicina es _____ síntesis del _____ y del _____; además de propucir una _____ de lamembrana bacteriana, cuyo resultado es la destruccion del _____, ARN y _____.

La daptomicina tiene aplicaciones en infecciones causadas por grampositivos, como _____ y *Staphylococcus epidermidis* resistentes, y se utiliza en infecciones de _____, huesos y _____.

Antimicrobianos que Actúan alterando La permeabilidad de la Membrana celular.

Este grupo de fármacos comparten un mismo mecanismo de acción el cual se muestra a continuación:

Familia	Mecanismo de acción
Polimixina	Las polimixinas tienen porciones hidrofílicas y lipofílicas. Gracias a éstas porciones se adhieren a fosfolípidos de las membranas celulares (principalmente fosfatidiletanolamina) destruyendo los mecanismos de transporte y las porciones osmóticas de las bacterias, perdiendo la permeabilidad selectiva, con escape de los metabolitos e inhibición de todos los procesos celulares
Gramamicina	La gramamicina A forma un poro cilíndrico de radio uniforme a través de la membrana, lo que le confiere la capacidad de ser un bactericida

Polimixinas

Las polimixinas se descubrieron a finales de los años cuarenta como productos de síntesis de diversas especies de *Paenibacillus*, sin embargo con el desarrollo de nuevos antimicrobianos de amplio espectro en los años setenta y ochenta, se motivo el abandono de las polimixinas al presentar un perfil de seguridad inferior. Sin embargo, con la aparición de cepas multirresistentes, se ha obligado a recurrir de nuevo a antibióticos en desuso como son éstas.

Las polimixinas son detergentes catiónicos, son péptidos básicos relativamente simples, de peso molecular elevado constituidos por un decapeptido cíclico catiónico unido a un ácido graso (Fig. 23). Estas características le dan la capacidad de formar fácilmente sales hidrosolubles con ácidos minerales. [Molina J. 2009]

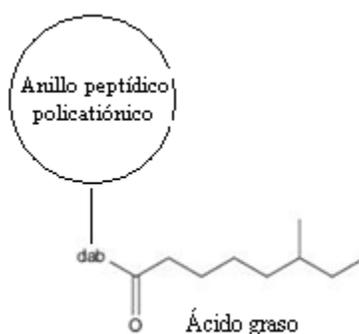


Fig. 23 Estructura química general de las Polimixinas. [Imagen modificada partir de http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminoyotros.pdf, revisada el 28/03/2012]

Dentro de esta familia existen 5 diferentes tipos de polimixinas de la A a la E, de las cuales sólo la polimixina B y la colistina (polimixina E) tienen uso en la práctica clínica, por lo cual serán las únicas que abordaremos en este capítulo.

Polimixina B

Características generales.

La polimixina B está formada por un anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 8 y 10 restos aminoácido, presentando en el al aminoácido D-fenilalanina (es la diferencia de la polimixina E). Este anillo peptídico está unido a una cadena de ácido graso, un “6-metiloctanóico” ó “6-metilheptanóico”. La carga positiva sobre los residuos “Dab” y la cola de ácido graso, hacen que este antibiótico sean anfipáticos (fig. 24). Por consiguiente, las Polimixinas se disuelven con la misma facilidad en agua (o sangre) que en la bicapa lipídica de las membranas de procariontas y eucariontas. [http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos /sulfato-de-polimixina-b-y-colistina-viejos-antibioticos-para-el-tratamiento-de-infecciones-causadas-por-bacterias-gram-negativas-multirresistentes, revisada el 28/03/2012]

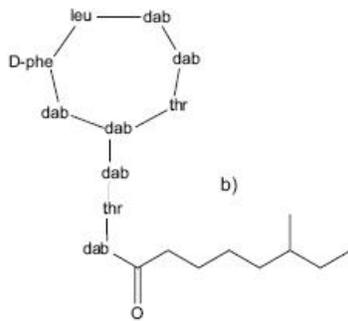


Fig. 24 Estructura química de la Polimixina B.

[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogytros.pdf revisada el 28/03/2012]

La polimixina B esta disponible en forma de sulfato, que en nuestro país esta restringido al uso tópico. Sin embargo sus efectos bacteriostáticos o bactericidas están función de la concentración. [Molina J. 2009]

Indicación terapéutica.

Se utilizan en infecciones de piel, mucosas, ojos y oídos causados por microorganismos susceptibles. También en otitis externas o úlceras corneanas causadas por *Pseudomonas*. Han adquirido nueva importancia por el número de pacientes infectados con *Pseudomonas* y *Enterobacter* que son resistentes a otros antibióticos; generalmente son pacientes hospitalizados con inmunosupresión y enfermedad renal. [<http://drogasyCirugias.com/?s=&search=+> revisada el 28/03/2012]

Espectro antimicrobiano. [Molina J. 2009]

Tabla 11. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Polimixina B

Gramnegativos: ✓ <i>Proteus mirabilis</i> . ✓ <i>Klebsiella neumoniae</i> ✓ <i>Salmonella spp</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Enterobacter fecalis</i>	✓ <i>Pseudomona spp.</i> ✓ <i>Bordetella</i> ✓ <i>Edwardsiella</i> ✓ <i>Serratia</i> Grampositivos Aerobios son resistentes
--	---

Clasificación.

No tienen ninguna clasificación como tal, debido a que solo se trata de dos antimicrobianos que forman parte de esta familia en la aplicación clínica.

Farmacocinética.

- Vía de administración: Tópica.
- Distribución: no se tiene datos.

- Biometabolismo: no se tienen datos.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

Es muy escasa la información acerca de la asociación de las Polimixinas con otros antibióticos. [<http://www.vademecum.es> revisada el 28/03/2012]. Sin embargo con bloqueantes neuromusculares se produce sinergismo de adición, lo cual pueden provocar cuadros miasteniformes, o paro respiratorio. [<http://www.cienciaexplicada.com/2011/09/polimixina-b.html> revisada el 28/03/2012]

Reacciones adversas.

Reacciones de hipersensibilidad con enrojecimiento y descamación de la piel. En periodo prolongado: pérdida de colágeno y atrofia subcutáneas [<http://www.vademecum.es>, revisada el 28/03/2012]. Proteinuria. Presencia de urea en la sangre. Rubor facial. Vértigo. Somnolencia. Parestesia periférica. Apnea. Son menos frecuente: Fiebre, rash cutáneo, dolor en el sitio de la inyección IM, tromboflebitis en el sitio de la inyección IV. Tras la administración intratecal puede aparecer irritación meníngea como fiebre; dolor de cabeza, torticolis; aumento del conteo celular y proteína en el líquido cerebro espinal. [www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=531 revisada el 28/03/2012]

Colistina o polimixina E

Recuento histórico.

La Colistina (Polimixina-E) fue aislada a partir de *Bacillus colistinus* en 1950. No fue sino hasta en 1962, que *Edgard* y *Dickinson* dieron a conocer en un trabajo, el uso de esta sustancia como antibiótico. [<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/sulfato-de-polimixina-b-y-colistina-viejos-antibioticos-para-el-tratamiento-de-infecciones-causadas-por-bacterias-gram-negativas-multirresistentes> revisada el 28/03/2012]

Características generales.

Es un anillo peptídico policatiónico que contiene entre 8 y 10 restos aminoacídicos, presentando el aminoácido D-leucina. Este anillo peptídico está unido a una cadena de ácido graso, un “6-metiloctanóico” ó “6-metilheptanóico” (fig. 25). El tipo de ácido graso define 2 tipos de colistina (colistina A y B), encontrándose en diferentes proporciones en las distintas formulaciones farmacéuticas. [Molina J. 2009]

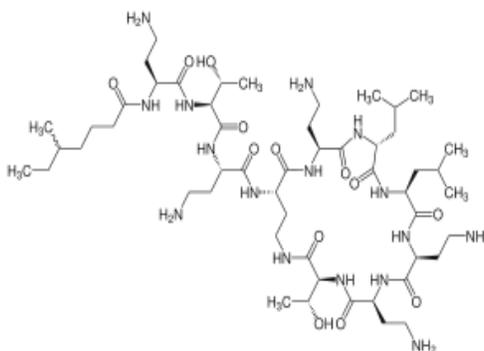


Fig. 25 Estructura química de la Minociclina.

[<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/sulfato-de-polimixina-b-y-colistina-viejos-antibioticos-para-el-tratamiento-de-infecciones-causadas-por-bacterias-gram-negativas-multirresistentes> revisada el 29/03/2012]

Hay 2 formas comerciales de colistina: el sulfato de colistina, mas potente y toxico, restringido al uso tópico y oral (no absorbible), y el colistimetato sódico (también denominado metanosulfato de colistina, pentasodio colistimetanosulfato o sulfonilmetato de colistina), de menor toxicidad, para administración parenteral y nebulizada.

Indicación terapéutica.

Está indicado en el tratamiento de infecciones agudas o crónicas causadas por variedades susceptibles de ciertos bacilos Gramnegativos, puede ser de utilidad en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes, como en las infecciones de vías respiratorias bajas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes que padecen de fibrosis quística. [http://www.vademecum.es, revisada el 29/03/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 12. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la penicilina

Cocos Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i>	Bacilos Gramnegativos: ✓ <i>Escherichia coli</i>
Diplococos Gramnegativos: ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	✓ <i>Enterobacter aerogenes</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i>

Clasificación.

No se tiene ninguna clasificación por tratarse de un único fármaco.

Farmacocinética: colistimetato sódico.

- Vía de administración: IM. o IV.
- Distribución: se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, sin embargo la penetración al LCR sinovial, pleural o pericárdico son insignificantes. Con una unión a proteínas del 50%.

- Biometabolismo: es hidrolizado a colistina y posiblemente a otros metabolitos con menos sustituciones en los grupos amino.
- Eliminación: el colistimetato sódico y sus metabolitos son excretados primariamente por vía renal. [Molina J. 2009]; [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 29/03/2012]

Farmacocinética: Sulfato de colistina.

- Vía de administración: tópica, u oral para descontaminación selectiva del tubo digestivo, en personas inmunocomprometidas.
- Distribución: escasa
- Biometabolismo: se hidroliza
- Eliminación: es excretado primariamente por vía renal. [Molina J. 2009]

Interacciones medicamentosas.

Dado que los efectos nefro y neurotóxicos pueden ser aditivos, el uso concurrente o secuencial de estos antibióticos con otros medicamentos con un perfil de toxicidad similar (aminoglucósidos, anfotericina B, capreomicina, metoxiflurano, polimixina B, vancomicina) debe ser evitado en la medida de lo posible. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 29/03/2012]

Reacciones adversas.

La nefrotoxicidad es la más frecuente y grave; lesionan los túbulos contorneados y se detecta por la presencia en orina de cilindros y excreción aumentada de proteínas. También se observa aumento de urea en sangre. La existencia previa de insuficiencia renal potenciará la nefrotoxicidad. La neurotoxicidad (parestesias, incoordinación) y las reacciones de hipersensibilidad no son tan comunes. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 29/03/2012]

Gramicidina

Recuento histórico.

En la época de oro de los antibióticos, se descubrió una amplia variedad de sustancias antibióticas y otras moléculas capaces de hacer que las membranas sean permeables a diversos iones, así es como se descubre la gramicidina A, una proteína capaz de formar un poro cilíndrico de radio uniforme a través de la membrana. Después de la publicación de esta estructura, surgieron muchos trabajos, en los que se dan a conocer tres estructuras principales de la gradamicina A, B y C. [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogotros.pdf, revisada el 28/03/2012]

Características generales.

La gramicidina es un antibiótico polipeptídico que actúa como detergente catiónico, alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática bacteriana, lo

que produce cambios en la concentración intracelular de los cationes.
[<http://drogascirugias.com/?s=&search=+>]

Este componente natural se obtiene del *Bacillus brevis* y es una mezcla de varias formas. Las tres estructuras principales de la gramicidina son la A, B y C y difieren únicamente en la posición del aminoácido número 11. .
[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogotros.pdf, revisada el 28/03/2012]

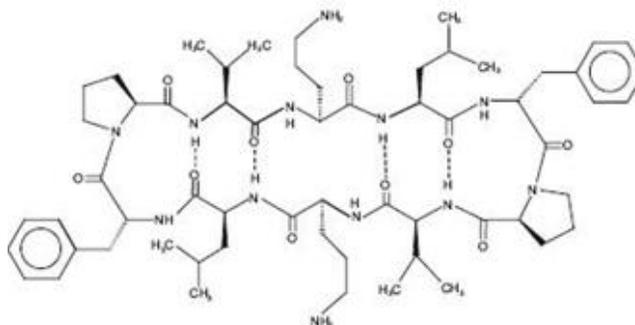


Fig. 26 Estructura química de la gramicidina A.

[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogotros.pdfrevisada el 28/03/2012]

Indicación terapéutica.

Esta indicada en el tratamiento por infecciones cutáneo - mucosas; como colutorio orofaríngeo en amigdalitis, faringitis, laringitis. Infecciones oculares externas.
[<http://drogascirugias.com/?s=&search=+>, revisada el 28/03/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 13. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Gramicidina.

Cocos Grampositivos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Streptococcus pyogenes</i>✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>✓ <i>Streptococcus viridans</i>✓ <i>Staphylococcus aureus</i>
Diplococos Gramnegativos: <ul style="list-style-type: none">✓ <i>Neisseria spp.</i>

Clasificación.

No se tiene una clasificación, debido a que se trata de un solo medicamento

Farmacocinética.

- Vía de administración: tópica, no se debe administrar de forma sistémica, debido a su elevada toxicidad, oral (en forma de caramelos).
- Distribución: No se tiene información.
- Biometabolismo: se inactiva en suero y en los líquidos corporales.
- Eliminación: por riñón. [<http://drogasyCirugias.com/?s=&search=+>, revisada el 28/03/2012]

Interacciones medicamentosas.

No se han descrito interacciones de Gramacidina con otros medicamentos.
[<http://drogasyCirugias.com/?s=&search=+>, revisada el 28/03/2012]

Reacciones adversas.

Prurito, rash cutáneo, enrojecimiento, edemas, irritación, hipersensibilidad.
[<http://drogasyCirugias.com/?s=&search=+>, revisada el 28/03/2012]

Actividad No. 3

Completa los siguientes enunciados

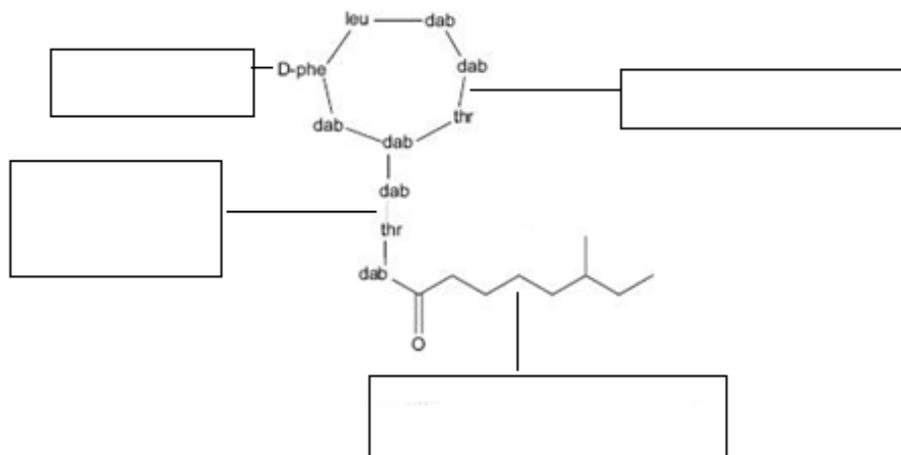
1. Las polimixinas son productos de la _____ de diversas especies de _____, sin embargo se abandonaron en la década de los ochenta por presentar un perfil _____.

2. Las polimixinas son detergentes catiónicos formados por un decapeptido cíclico catiónico unido a _____, y por lo tanto forman sales hidrosolubles con _____ minerales.

3. En las polimixinas existen cinco isotipos que son: _____, _____, _____, _____ y _____; pero en la practica clínica solo se usa la la _____ y la _____.

Contesta correctamente las siguientes preguntas

1. Coloca sobre los cuadros, los componentes químicos que conforman a la polimixina B.



[Imagen modificada a partir de:

http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogotros.pdf revisada el 28/03/2012]

2.- Menciona tres bacterias que son sensibles tanto a la polimixina B como a la Polimixina E.

- _____
- _____
- _____

3.- ¿Cuál es la indicación terapéutica de la polimixina E?

4.- Describe el mecanismo de acción de las polimixinas.

Relaciona las columnas colocando el paréntesis la opción que consideres sea la correcta.

✓ Principales estructuras de la Gramamicina.

() Inhibe la síntesis de proteínas.

() *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Francisella tularensis*, *Bartonella bacilliformis*.

✓ Mecanismo de acción de la gramamicina

() A, B y C.

✓ Son bacterias susceptibles a las gramamicina.

() *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus aureus*.

4. Reacciones adversas de la gramamicina

() Altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática bacteriana.

() Prurito, rash cutáneo, enrojecimiento, edemas, irritación, hipersensibilidad.

() α , β , y γ

Antimicrobianos

Inhibidores de

La síntesis de ácidos Nucleícos.

Este grupo de fármacos comparten un mismo mecanismo de acción el cual se muestra a continuación:

Familia	Mecanismo de acción
Sulfonamidas	Inhiben la síntesis de precursores de los ácidos nucleícos, al impedir incorporación de PABA en el ácido fólico.
Trimetoprim	Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa la cual convierte el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, paso clave de la síntesis de purinas del ADN.
Quinolonas	Inhibe la replicación de ADN bacteriano, al unirse a la DNA girasa.

Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros fármacos usados en forma efectiva para combatir las infecciones y su descubrimiento en la década de 1930-1940, es el punto de partida de la terapia infecciosa, ya que constituyo uno de los más grandes avances terapéuticos de los tiempos modernos, gracias a él, la mortalidad por infecciones disminuyó en forma considerable^[Pérez-Trallero, 2011]. Se consideran antimicrobianos bacteriostáticos sintéticos que derivan de la sulfanilamida, de amplio espectro, es decir, poseen actividad frente a una gran variedad de microorganismos Grampositivos y Gramnegativos.^[Pérez-Trallero, 2011]

Estructura química - actividad biológica.

1. El grupo amino libre en posición 4 se asocia con aumento de su actividad. Las sustituciones en el radical sulfonil (SO_2) unido al carbono 1 del anillo bencénico modifican las características farmacológicas^[Pérez-Trallero, 2011]. Si bien, el grupo SO_2NH_2 no es esencial para la actividad, sí es imprescindible que el azufre esté unido directamente al anillo bencénico. El grupo NH_2 en posición *para*, es requisito indispensable para mantener su actividad.
[http://www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/, revisada el 06/11/2011]

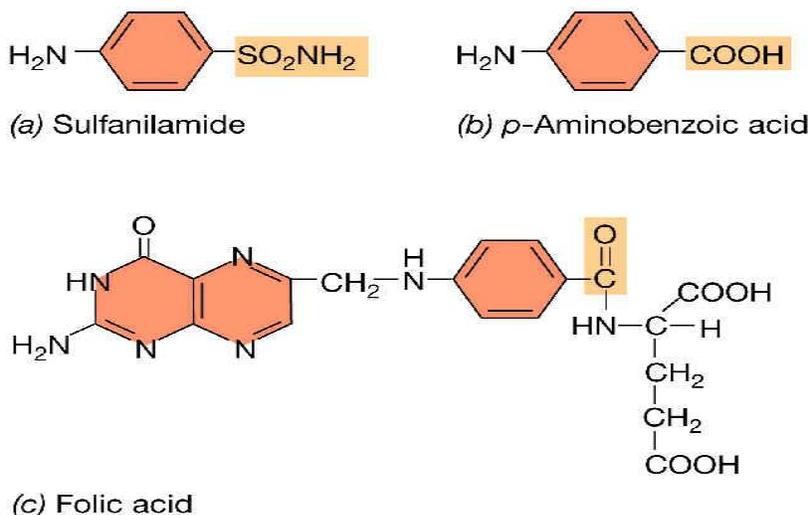


Fig. 27 En ella se muestra el compuesto sulfanilamida, el cual forma parte de la familia de las sulfas, en ella observamos al grupo amino en posición *para* y SO_2NH_2 , en donde el azufre está unido al anillo bencénico; su actividad es por poseer una estructura análoga del ácido *p*. aminobenzoico (PABA), impidiendo así la síntesis de ácido fólico.
[<http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm>]

Las sulfonamidas se pueden clasificar dependiendo de la duración de su acción y de la velocidad de absorción y excreción como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 14. Clasificación de las sulfonamidas.

Características generales.	Fármaco representativo.
De acción corta pero de absorción y excreción rápida.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sulfacetamida ❖ Sulfisoxazol ❖ Sulfadiazina ❖ Sulfametizol
De acción intermedia, pero su absorción y excreción es más lenta que las de acción corta.	<p>Su mayor uso es en la asociación con trimetoprima.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Sulfametoxazol + Trimetoprima
De acción prolongada y absorción rápida pero excreción lenta.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sulfadimetoxina ❖ Sulfametoxipiridazina ❖ Sulfametoxidiazina

Hoy en día algunas de las sulfonamidas se utilizan de manera tópica, especialmente en el caso de quemaduras para prevenir y tratar la infección, otras sulfonamidas se administran sobre todo en el tratamiento de infecciones de los tractos urinarios y gastrointestinales [Nagle B, 2007]. En este capítulo abarcaremos las sulfonamidas de mayor uso en la clínica dando sus principales características.

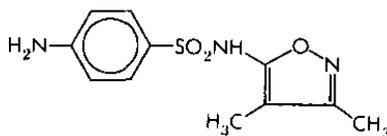
Sulfisoxazol.

Recuento histórico.

Es sintetizado el sulfisoxazol en 1938, convirtiéndose en la primera sulfapirimidina con aplicaciones terapéuticas. [Bryskier, A. 2005]

Características generales.

El sulfisoxazol o sulfafurazol es una clásica sulfonamida soluble. Podemos ver en la figura 28, que el grupo amida no presenta ninguna sustitución, mientras que el grupo $-SO_2NH_2$, tiene una sustitución en uno de sus hidrógenos, por un isoxazole dimetilado. [Bryskier, A. 2005]



SULFISOXAZOL

Fig. 28 Estructura química del sulfisoxazol. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Esta indicado para el tratamiento de infecciones respiratorias, otorrinolaringológicas y urinarias. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 06/11/2011]

Espectro antimicrobiano. (González N, 2008)

Tabla 15. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles al sulfisoxazol

Cocos Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i>	Bacilos Gramnegativos: ✓ <i>Escherichia coli</i>
Diplococos Gramnegativos: ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	✓ <i>Enterobacter aerogenes</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i>

Clasificación.

Son de acción corta pero de absorción y excreción rápida.

Farmacocinética. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 06/11/2011]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo y se une a proteínas plasmáticas entre un 50-60%.
- Biometabolismo: se biotransforma en el hígado mediante el proceso de acetilación.
- Eliminación: por riñón en su forma acetilada.

Interacciones medicamentosas. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 06/11/2011]

1. Puede desplazar los anticoagulantes orales de su unión con las proteínas plasmáticas.
2. Combinado con anestésicos locales (benzocaína, procaína, tetracaína) puede antagonizar el efecto del fármaco.
3. Con hexametilentetramina se potencia el riesgo de cristaluria. La alcalinización de la orina mediante la administración de bicarbonato de sodio (12g diarios) aumenta la solubilidad de la sulfamida, lo que previene la cristaluria.
4. El ácido ascórbico, al acidificar la orina, facilita la precipitación de cristales de sulfamidas.

Reacciones adversas. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 06/11/2011]

Ocasionalmente náuseas, vómitos, epigastralgias, fiebre, cefaleas, prurito, reacciones cutáneas, leucopenia, trombocitopenia, colestasis biliar, nefropatías, púrpura trombocitopénica, necrólisis epidérmica, hepatitis, anemia hemolítica, cristaluria.

Sulfametoxazol en combinación con Trimetoprim

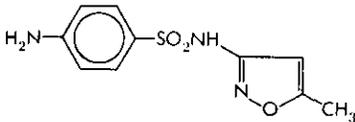
Recuento histórico.

La introducción del trimetoprim en combinación con el sulfametoxazol constituyó un progreso importante en la obtención de antimicrobianos clínicamente eficaces y representó la aplicación práctica de una consideración teórica, es decir, si dos fármacos actúan en fases seriadas en la vía de una reacción enzimática obligada en bacterias, el resultado será la sinergia. [Goodman and Gilman, 2006]

Características generales.

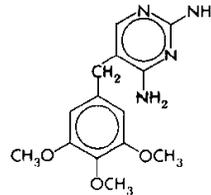
Sulfametoxazol: este fármaco es un congénere muy afín del sulfisoxazol, pero es más lenta su absorción y eliminación. Al igual que el sulfisoxazol, este fármaco no presenta ninguna sustitución el grupo amida y presenta un grupo isoxazol el cual solo tiene un grupo metilo en la posición 5. (fig. 29) [Bryskier, A. 2005]

Trimetoprim: es más liposoluble que sulfametoxazol, y es una diaminopirimidina. (fig. 30)



SULFAMETOXAZOL

Fig. 29 Estructura química del Sulfametoxazol.
[Goodman and Gilman 2006]



TRIMETOPRIM

Fig. 30 Estructura química del Trimetoprim.
[Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6]

Está indicada en el tratamiento de las infecciones urinarias como pielonefritis, cistitis, uretritis, prostatitis aguda y crónica, bacteriuria asintomática y profilaxis de infecciones recurrentes. Infecciones gastrointestinales como enteritis, gastroenteritis, diarrea del viajero, shigelosis, salmonelosis y fiebre tifoidea. Infecciones respiratorias superiores e inferiores, como otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, bronquitis aguda y agudizaciones de bronquitis crónica.

Espectro antimicrobiano. [Goodman and Gilman 2006]

Tabla 16. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la combinación del Sulfametoxazol y trimetoprim.

Cocos Grampositivos:	Bacilos Gramnegativos:
✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	✓ <i>Escherichia coli</i>
✓ <i>Streptococcus pyogenes</i> .	✓ <i>Enterobacter aerogenes</i>

✓ <i>Staphylococcus aureus</i>	✓ <i>Shigella spp.</i>
Diplococos Gramnegativos:	✓ <i>Klebsiella spp.</i>
	✓ <i>Salmonella spp.</i>
✓ <i>Neisseria meningitidis</i>	✓ <i>Brucella abortus</i>
	✓ <i>Proteus mirabilis</i>
	✓ <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
	✓ <i>Yersinia enterocolitica</i>

Clasificación.

El Sulfametoxazol pertenece al grupo de sulfonamidas de acción intermedia, pero su absorción y excreción es más lenta que las de acción corta.

Farmacocinética. [Goodman and Gilman 2006]

Sulfametoxazo.

- Vía de administración: Oral e intravenosa.
- Distribución: En todos los órganos y tejidos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo.
- Biometabolismo: solo el 40% es acetilado.
- Eliminación: por riñón.

Trimetoprim. [Katzung, G. 2007]

- Vía de administración: Oral e intravenosa.
- Distribución: se distribuye ampliamente a líquidos y tejidos corporales incluyendo esputo, humor acuoso, líquido del oído medio, líquido prostático, líquido vaginal, bilis y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 07/11/2011]

Puede aumentar los efectos de anticoagulantes y la deficiencia de folato inducida por fenitoína. Puede desplazar al metotrexato de las proteínas plasmáticas incrementando sus concentraciones.

Reacciones adversas. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 07/11/2011]

Son poco frecuentes y generalmente consisten en náusea, vómito, anorexia, cefalea, vértigo, urticaria y rash. Es posible el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad.

Quinolonas

Las quinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos que se adquieren a partir del ácido nalidíxico, son de amplio espectro de actividad ^[Nagle B. 2007], poseen una estructura común: la 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína (4-quinolona) (fig. 31). Si a esta molécula se le incorpora uno, dos o tres átomos de flúor, da lugar a las llamadas 4-fluorquinolonas. ^[Morejón, M.2005]

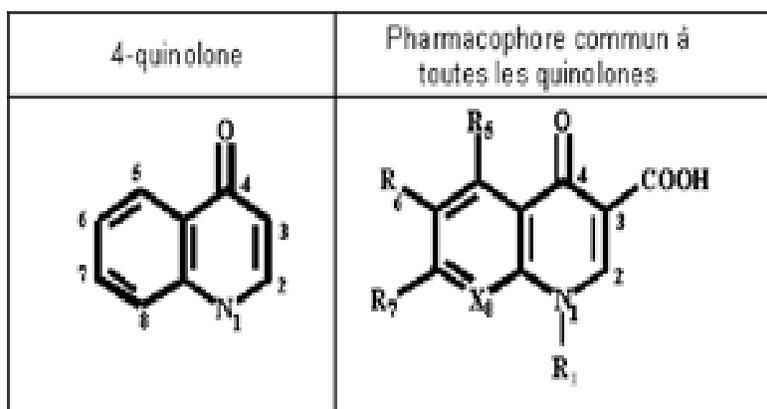


Fig. 31 Estructura básica de las quinolonas.

[http://www.javeriana.edu.co/academiapendodocia/art_revison/revison_2006/i_a_revison15.html, 20012]

Por ser agentes obtenidos sintéticamente se ha podido relacionar su estructura básica de las quinolonas con sus diferentes sustituyentes especialmente los de las posiciones 1, 5, 7 y 8 que les proporcionan sus propiedades antimicrobianas, farmacocinéticas (figura 32), y determinan su toxicidad. ^[Campos A. 2008]

Relación estructura-actividad de las quinolonas

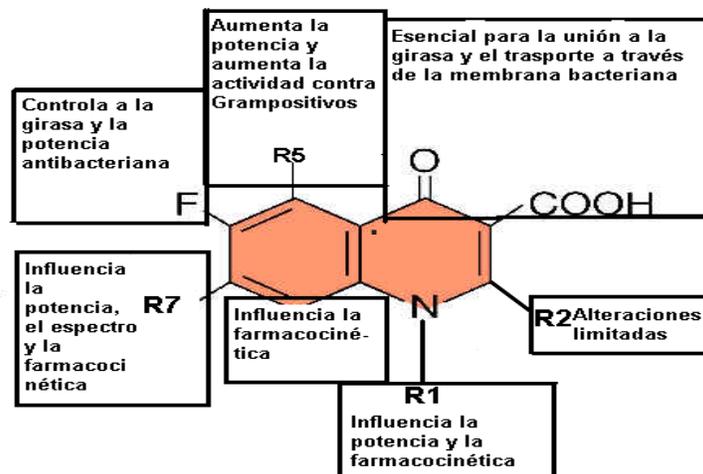


Fig. 32 Se aprecia la relación estructura química-actividad biológica de las quinolonas.

[Adaptada de <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm> y <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c762.htm>, 2012]

Las quinolonas se clasifican de acuerdo a su espectro antibacteriano y a su época de aparición, agrupándolas por generaciones como se muestra la tabla 16. [Morejón, M. 2005], [González N, 2008].

Tabla 17. Clasificación química de las quinolonas.

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Ácido nalidíxico Acido oxolinico Cinoxacina	Ciprofloxacina Enoxacina Levofloxacina Lomefloxacina Norfloxacina Ofloxacina Pefloxacina	Tosufluxacina Levofloxacina Esfarfloxacina	Troxofloxacina Gaifloxacina Moxifloxacina Grepafloxacina Genifloxacina Clinafloxacina

Las fluorquinolonas son las más empleadas en área clínica en comparación con las quinolonas, debido a que pueden actuar como bacteriostáticos y bactericidas dependiendo de la dosis, por lo que les proporciona un amplio espectro de actividad, además de que son más activas y seguras. Por esta razón abarcaremos en este capítulo las fluorquinolonas de mayor importancia y solo hablaremos del ácido nalidíxico, por ser el que da inicio al desarrollo de nuevas quinolonas.

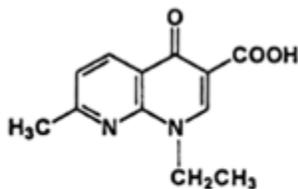
Ácido nalidíxico

Recuento histórico. [Morejón, M. 2005]

En 1962, Lescher y sus colegas en plena síntesis de la cloroquina (agente animalario), descubren de forma fortuita, la primera 4-quinolona, denominándola ácido nalidíxico.

Características generales. [Mella S. 2000]

Es la molécula más antigua de esta familia de antibióticos, por lo cual se definen los núcleos químicos básicos de estos antimicrobianos, caracterizados estructuralmente por la ausencia de átomos de flúor, además una estructura bicíclica heteroaromáticas, constituidas por un núcleo piridona-β ácido carboxílico y un anillo aromático. (fig. 33)



Acido Nalidixico, 1

Fig. 33 Estructura química del ácido nalidíxico.

[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0366-1644200000100002&script=sci_arttext, 2012]

Indicación terapéutica.

Esta indicado para infecciones del tracto urinario no complicadas. [Morejón, M. 2005]

Espectro antimicrobiano. [Alós, J. 2003]

Tienen actividad frente a enterobacterias y algún otro gramnegativo y son prácticamente inactivas frente a grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios.

Clasificación.

Se encuentra clasificado dentro de las quinolonas de primera generación.

Farmacocinética. [Alós, J. 2003]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: poca distribución sistémica, baja difusión tisular y alta unión a proteínas.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas. [http://drogasyCirugias.com/?s=&search=+, revisada el 28/03/2011]

Los anticoagulantes derivados de la cumarina pueden potenciar su efecto anticoagulante; se recomienda precaución con el uso simultáneo de medicamentos fotosensibilizadores por sus posibles efectos aditivos.

Reacciones adversas.

Nauseas, molestias abdominales, cefalea y vomito. [Goodman and Gilman 2006]

Ciprofloxacina

Recuento histórico.

En 1984, se introduce al núcleo básico de las quinolonas, diversos átomos de flúor dando lugar a la aparición de las primeras fluorquinolonas o también llamadas quinolonas de segunda generación, encabezadas por la norfloxacin. [Morejón, M. 2005]

Características generales.

Presenta un átomo de flúor en la posición 6 de la molécula, con ello aumenta la capacidad de penetración a la célula bacteriana y se incrementa la afinidad por la DNA girasa. En la posición 1 se tiene un grupo ciclopropil, mientras que en la posición 7 un grupo piperazina. [Mella S. 2000]

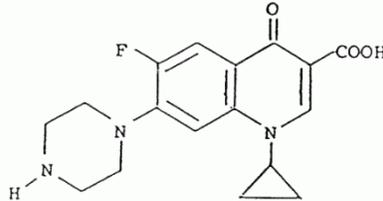


Fig.34 Estructura química de la ciprofloxacina.
 [http://www.google.com.mx/imgres?um=1&hl=es&sa=X&biw=1440&bih=805&tbnid=EQFjmUnyaAdSbM:&imgrefur, revisada el 30/03/2012]

Indicación terapéutica.

Infecciones osteoarticulares, ginecológicas, respiratorias, de oído medio, sinusitis, de tejidos blandos, vías urinarias, de los órganos genitales, fiebre tifoidea, infecciones gastrointestinales. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 30/03/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 18. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la ciprofloxacina.

Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae.</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Providencia stuartii y rettgeri</i> ✓ <i>Morganella morganii</i> ✓ <i>Serratia spp.</i>	✓ <i>Salmonella spp.</i> ✓ <i>Proteus mirabilis y vulgaris</i> ✓ <i>Yersinia enterocolitica</i> ✓ <i>Pseudomona aeruginosa</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae y ducreyi,</i> ✓ <i>Campylobacter</i> ✓ <i>Brucella melitensis</i>
Gramnegativos: ✓ <i>Escherichia coli</i> ✓ <i>Klebsiella pneumoniae y oxitoca</i> ✓ <i>Enterobacter spp.</i>	✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Citrobacter</i>

Clasificación.

Se encuentra clasificado dentro de las quinolonas de segunda generación.

Farmacocinética. [http://www.medicamentosplm.com/]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo incluso en LCR.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6]

Absorción reducida por: fármacos con cationes multivalentes y suplementos minerales (Ca, Mg, Al, Fe), fármacos tamponados que contengan Mg, Ca o Al, didanosina en forma tamponada, polímeros captadores de fosfatos (sevelámero),

sucralfato, antiácidos, lácteos y bebidas enriquecidas en minerales. las concentración plasmática pueden aumentar por el probenecid.

Reacciones adversas. [<http://www.medicamentosplm.com/>]

Náuseas, anorexia, meteorismo, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, vómito, cefalea, cansancio, insomnio, irritabilidad, hipersensibilidad.

Levofloxacin

Recuento histórico.

En la década de los 90 fueron sintetizados varios componentes de esta familia, con mejoras importantes en su biodisponibilidad, vida media y espectro, las que han sido clasificadas como quinolonas de tercera generación. [Morejón, M. 2005]

Características generales.

La levofloxacin es una fluorquinolona sintética y es el isómero L de la ofloxacin, presenta el grupo fluor en posición 6, además de que en posición 7 tiene un grupo metil-piperacina lo que potencializa su actividad frente a bacterias Grampositivas, y los diferentes grupos metilo mejoran la biodisponibilidad. [Morejón, M. 2005]

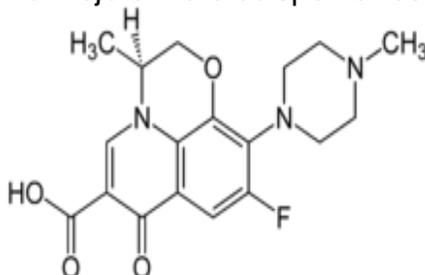


Fig. 35 Estructura química de la Levofloxacin.

[[http://www.google.com.mx/imgres?um=1&h=es&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=wJOEWsQA6LtpcM:&imgrefurl=http://es.m.wikipedia.org/wiki/Arquivo:\(S\)-\(%25E2%2580%2593\)-Levofloxacin_Structural_Formulae.png&docid](http://www.google.com.mx/imgres?um=1&h=es&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=wJOEWsQA6LtpcM:&imgrefurl=http://es.m.wikipedia.org/wiki/Arquivo:(S)-(%25E2%2580%2593)-Levofloxacin_Structural_Formulae.png&docid) revisada el 30/03/2012]

Indicación terapéutica.

Infecciones del tracto respiratorio alto y bajo incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial. Infecciones de la piel y anexos como impétigo, abscesos, forunculosis, celulitis, erisipela. Infecciones urinarias incluyendo pielonefritis aguda, prostatitis crónica bacteriana y osteomielitis bacteriana. [<http://www.medicamentosplm.com/> revisada el 30/03/2012]

Espectro antimicrobiano. [Morejón, M. 2005]

Tabla 19. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Levofloxacin.

<p>Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i> 	<p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Escherichia coli</i> ✓ <i>Enterobacter aerogenes</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> ✓ <i>Moraxella catarrhalis</i> ✓ <i>Proteus mirabilis y vulgaris</i>
--	---

Clasificación.

Se encuentra clasificado dentro de las quinolonas de tercera generación.

Farmacocinética. [Scheld M. 2006]

- Vía de administración: Oral (no se ve interferida la absorción por los alimentos). Intravenosa u oftálmica.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo, con una unión a proteínas del 30-40%
- Biometabolismo: no se metaboliza
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 30/03/2012]

Puede interactuar con sales de hierro, antiácidos a base de calcio, magnesio y aluminio y multivitamínicos conteniendo zinc, por lo que se sugiere tomarlo dos horas antes o después de su administración. El sucralfato disminuye la biodisponibilidad de levofloxacino. Teofilina, y otros AINEs pueden disminuir el umbral de crisis convulsivas. La administración de levofloxacino con fenbufen puede incrementar en 13% los niveles de levofloxacino. Probenecid y cimetidina disminuyen la depuración renal de levofloxacino. La administración conjunta con antagonistas de la vitamina K han reportado sangrado o aumento en las pruebas de coagulación.

Reacciones adversas. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 30/03/2012]

Los más frecuentes son náusea, vómitos diarrea, cefaleas y constipación

Moxifloxacina

Recuento histórico. [Scheld M. 2006]

En el año de 1999 la FDA aprobó la moxifloxacina para su uso clínico, por presentar un amplio espectro frente a bacterias Grampositivas, Gramnegativas y anaerobios.

Características generales. [Rothilin R. 2000]

Es un compuesto que lleva en la posición 7 un doble anillo derivado del anillo pirrolidónico aumentan su actividad sobre bacterias grampositivas y un grupo metoxi en la posición 8 por este último radical se le da el nombre de 8-metoxiquinolonas, (fig.36) además de que mejora su actividad frente a anaerobios.

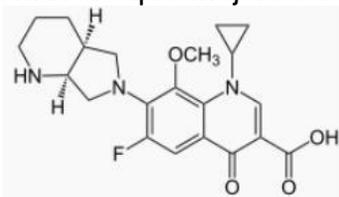


Fig. 36 Estructura química de la Moxifloxacin,

[<http://www.google.com.mx/imgres?um=1&hl=es&biw=1440&bih=805&tbnid=3WEBccZ4B8wcpM:&imgrefurl=http://medicinafarmacologia.blogspot.com/2011/04/moxifloxacin.html&docid=4-sQAuKDq4C76M&imgurl=http://3.bp.blogspot.com/-SQvB00j53Gg/TaxyUNyz0e/AAAAAAAAA>, revisada el 30/03/2012]

Indicación terapéutica. [http://www.medicamentosplm.com/, revisada el 6/04/2012]

Esta indicado para el tratamiento contra infecciones del tracto respiratorio alto y bajo incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial. Infecciones de la piel y tejidos blandos, así como en infecciones urinarias incluyendo pielonefritis aguda, prostatitis crónica bacteriana y osteomielitis bacteriana.

Espectro antimicrobiano. [Morejón, M. 2005]

Tabla 20. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Moxifloxacin.

Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i>	Gramnegativos: ✓ <i>Escherichia coli</i> ✓ <i>Enterobacter aerogenes</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> ✓ <i>Moraxella catarrhalis</i> ✓ <i>Proteus mirabilis y vulgaris</i>
Anaerobios ✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ✓ <i>Bacillus anthracis</i>	

Clasificación.

Se encuentra clasificado dentro de las quinolonas de cuarta generación.

Farmacocinética. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 30/03/2012]

- Vía de administración: oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo incluso en LCR.
- Biometabolismo: no se metaboliza.

➤ Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6
revisada el 30/03/2012]

Las siguientes sustancias no tienen interacción clínicamente relevante con moxifloxacina: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina, anticonceptivos orales, glibenclamida, itraconazol, digoxina, morfina, probenecid.

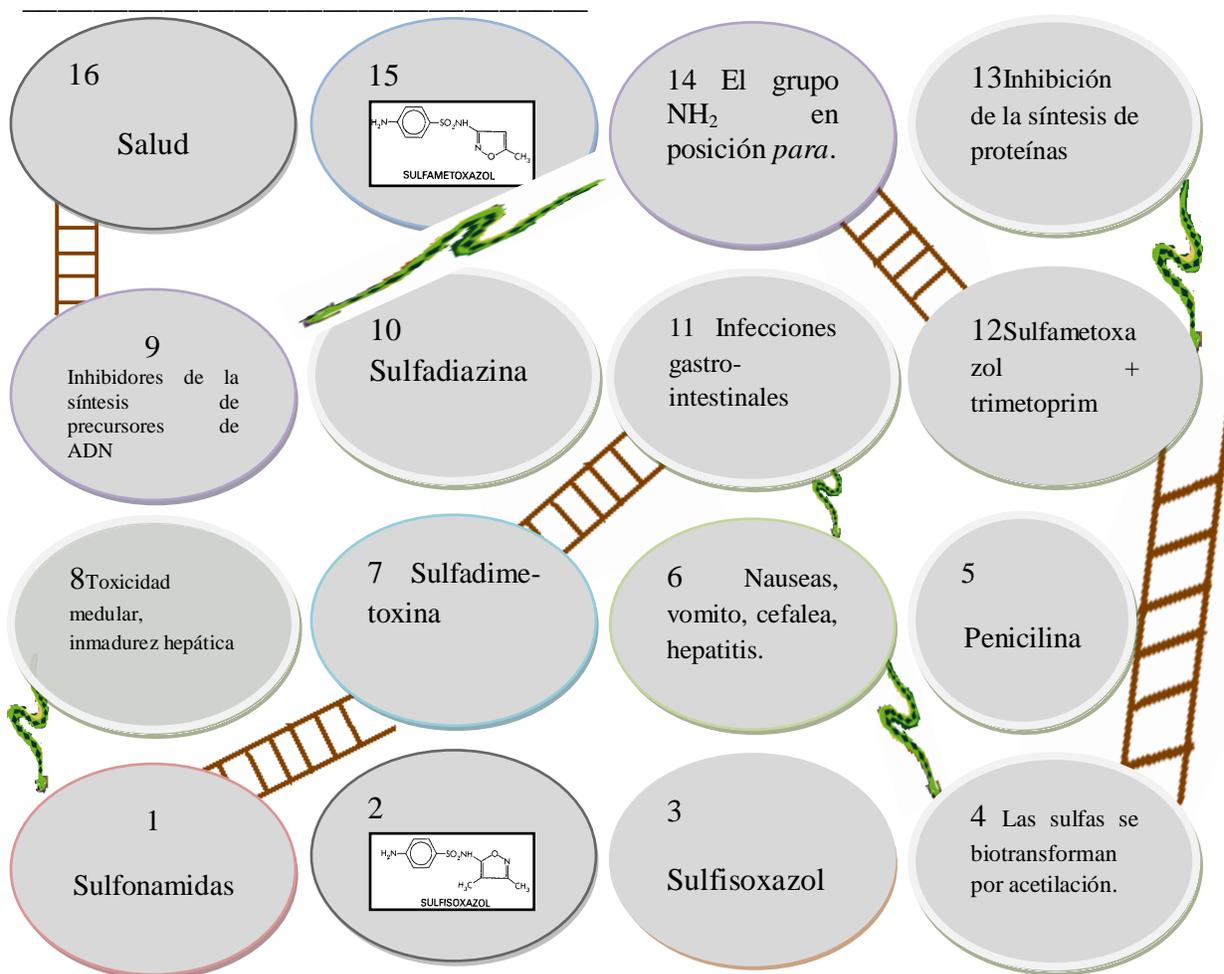
Reacciones adversas. [Morejón, M. 2005]

Náusea, vómito, dolor gastrointestinal y/o abdominal, diarrea, incremento de los valores de las transaminasas, cefalea y mareo.

Actividad No. 4

Responde las siguientes preguntas empleando las casillas de abajo. Para iniciar colócate, en la casilla numero 1.

1. ¿Cuáles son las primeras drogas usadas efectivamente para combatir las infecciones? _____
2. Es una sulfonamida de acción prolongada y absorción rápida pero excreción lenta. _____
3. ¿Cuál es la aplicación clínica de las sulfonamidas? _____
4. ¿Cuales son los efectos secundarios que presenta el sulfisoxazol? _____
5. ¿Cual es el Biometabolismo de las sulfas? _____
6. Es la combinación de fármacos más importantes de la familia de sulfonamidas: _____
7. Menciona una características química indispensable de las sulfonamidas para mantener su actividad: _____
8. Mecanismo de acción de las Sulfonamias _____



Coloca sobre la línea una V, si el enunciado es verdadero o una F, si es falso.

_____ Las quinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos que se adquieren a partir del ácido nalidíxico

_____ Si se le incorpora uno, dos o tres átomos de fosforo, da lugar a las llamadas 4-fluorquinolonas.

_____ Los diferentes sustituyentes en las posiciones 1, 5, 7 y 8 en la estructura básica de las quinolonas, son los que determinan sus propiedades farmacocinéticas, antimicrobianas y tóxicas.

_____ Las quinolonas se clasifican en generaciones de acuerdo a sus propiedades químicas.

_____ Las fluorquinolonas pueden actuar como bacteriostáticos y bactericidas.

_____ El ácido nalidíxico está indicado para infecciones del tracto urinario.

_____ El mecanismo de acción de las quinolonas, es la unión a la DNA polimerasa.

_____ La ciprofloxacina es la primera fluorquinolona.

_____ La absorción de la levofloxacina se ve afectada por los alimentos.

_____ En el año 2009 se aprueba la moxifloxacina para uso clínico.

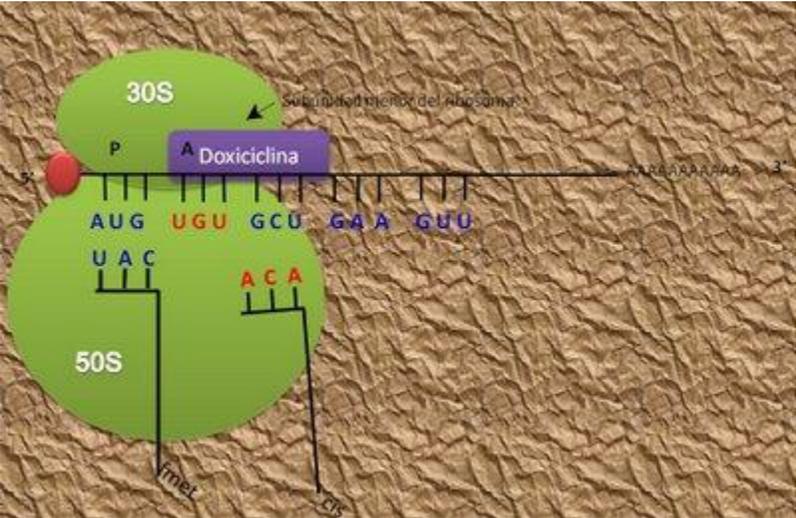
_____ Las quinolonas de primera generación son eficientes contra bacterias Gram positivas e inactivas contra Gram negativas.

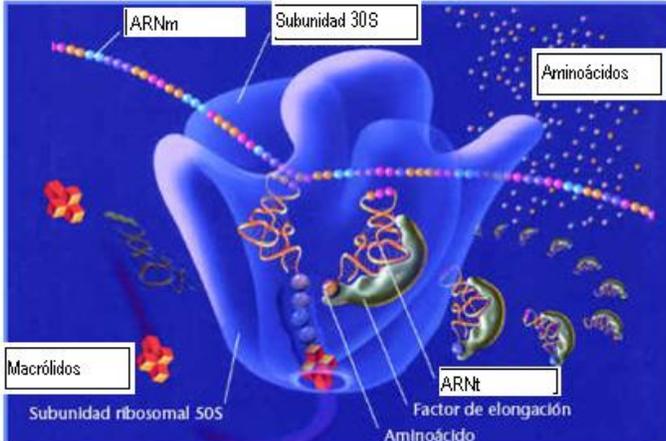
_____ Algunas bacterias que son sensibles a la Moxifloxacina son: *Corynebacterium diphtheriae* y *Bacillus anthracis*.

_____ Las reacciones adversas más frecuentes que presentan las quinolonas de tercera generación son: náusea, vómitos, diarrea, cefaleas y constipación.

Antimicrobianos Inhibidores De la síntesis de Proteínas.

Este grupo de fármacos comparten un similar mecanismo de acción el cual se muestra a continuación:

Familia	Mecanismo de acción
Aminoglucósidos	Inhiben la síntesis de proteínas interfiriendo en la fase de iniciación y elongación. Provocando la formación de un péptido aberrante y no estructural. [Morejón, M. 2005]
Tetraciclinas	<p>Actúan a nivel del ribosoma bacteriano en la subunidad 30s inhibiendo la síntesis de proteínas en bacterias que están en fase de reproducción. [Morejón, M. 2005] Uno de los fármacos que pertenecen de esta familia es la Doxiciclina y en la imagen se puede ver su mecanismo de acción como ejemplo del mecanismo de acción de esta familia.</p>  <p>fig 37 En ella se observa el mecanismo de acción de la doxiciclina [http://dioxiciclinayleptos.blogspot.mx/2008/11/quimica_20.html, 2012]</p>
Macrólidos	Los antibióticos Macrólidos son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al ligarse de forma reversible a la subunidad ribosómica

	<p>50S [Goodman and Gilman 2006] se bloquea debido a las reacciones de translocación de aminocil y los complejos de iniciación del péptido. [Katzung, G. 2007] La siguiente figura es un ejemplo del mecanismo de acción de los macrólidos.</p>  <p>Fig. 38. En ella se observa como el macrólido se liga al ARN - m en la subunidad ribosomal 50 e impide las reacciones de traslocación. [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13069640, 2012]</p>
Lincosamidas	Se fijan a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica al bloquear la transpeptidación.
Oxazolidinonas	Inhiben la síntesis proteica bloqueando el inicio de la traducción uniéndose a la subunidad 50s, distorsiona el punto de unión del tRNA ^{fmet} y evita la formación del complejo de iniciación 70s. [Pigrau C.2003]
Fenicoles	Inhibe la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50s del ribosoma, bloqueando la transpeptidación entre los aminoácidos de la cadena peptídica, con lo que impide la elongación de la cadena en crecimiento

Aminoglucósidos

Son un conjunto de antibióticos de origen natural o semisintético, compuesto por un sin número de moléculas [Bryskier A. 2005] que comparten una estructura similar, donde dos o tres aminoazúcares están unidos por un puente glicosídico a un núcleo central de hexosa [Morejón M. 2005] ya sea la estreptidina o la 2-desoxiestretamina como se ejemplifica en la figura 39. [Nagle, B. 2007]

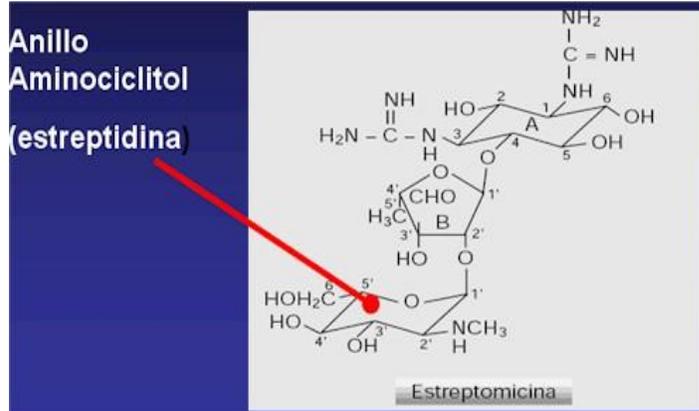


Fig. 39 En ella podemos observar a la estreptidina, estructura que comparten los antibióticos llamados aminoglucósidos.

[<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/610/2/Guia-para-el-estudio-de-los-Aminoglucosidos-y-Macrolidos>, 2012]

Los aminoglucósidos son un grupo de fármacos que por su espectro antibacteriano y su acción bactericida tienen una gran utilidad en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos Gramnegativos. Sin embargo y a pesar de la existencia de diversas moléculas que pertenecen a esta familia su uso se mantiene en stock en el tratamiento de pacientes críticos, debido a sus efectos tóxicos y a la competencia nacida con la aparición de cefalosporinas de cuarta generación. [Morejón M. 2005]

Los aminoglucósidos se pueden clasificar de diferentes formas ya sea por su vía de administración (oral o parenteral) o por su composición química dando cuatro subfamilias las cuales son: [Goodman and Gilman 2006]

- Subfamilia de la Neomicina
- Subfamilia de la Kanamicina
- Subfamilia de la Gentamicina
- Subfamilia de la Estreptomicina

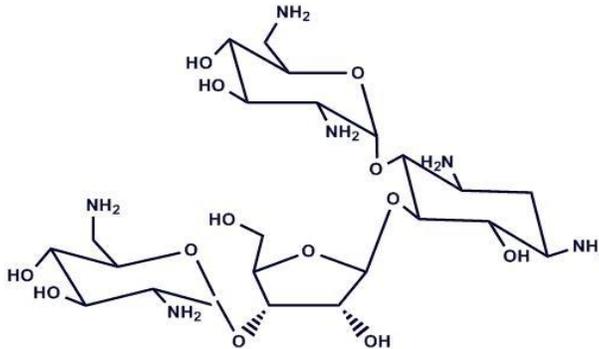
Neomicina

Recuento histórico.

En 1949, Waksman y Lechevalier a partir de *Streptomyces fradiae*, aíslan un grupo de sustancias antibacterianas calificadas como neomicina. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

Son antibióticos de amplio espectro, en donde sus azúcares están unidos a la 2-desoxiestreptamina central como se muestra en la figura 40. [Goodman and Gilman 2006]



Neomicina-B (Framicetina)

Fig. 40 Estructura química de la Neomicina B.

[<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/estreptomicina-informe-tecnico>, 2012]

Indicación terapéutica.

Antidiarreico y antiséptico intestinal, útil en el tratamiento de las diarreas de niños y adultos; diarrea alimenticia y diarrea del viajero. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisado el 09/02/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 21. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Neomicina.

Bacilos Gramnegativos: ✓ <i>Proteus mirabilis</i> . ✓ <i>Klebsiella pneumoniae</i> ✓ <i>Salmonella spp</i>	✓ <i>Enterobacter fecalis</i> Cocos Grampositivos: ✓ <i>Staphylococcus aureus</i>
--	--

Clasificación.

No se tiene una clasificación dado que solo se trata de dos medicamentos

- Neomicina B
- Paromomicina

Farmacocinética. [Katzung, G. 2007]

- Vía de administración: Parenteral.
- Distribución: regular distribución en los tejidos, sin embargo mayoritariamente en LCR por su característica poco polar.

- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

Con agentes alcalinizantes, anticoagulantes orales (incompatible con anticoagulantes cumarínicos). [[http://drogasycirugias.com/?s=&search=+](http://drogasycirugias.com/?s=&search=) revisado el 09/02/2012]

Reacciones adversas.

Nefrotóxica y ototóxica. [Katzung, G. 2007]

Kanamicina

Recuento histórico.

En 1957 Umezawa y colaboradores aíslan por primera vez un antibiótico elaborado por *Streptomyces kanamyceticus*. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

Es un derivado semisintético de diferentes *Streptomyces kanamyceticus*, en donde dos azúcares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina; uno de ellos es una 3-aminohexosa (Fig. 41) [Goodman and Gilman 2006]

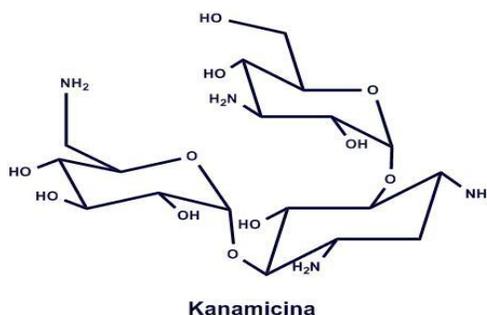


Fig. 41 Estructura química de la Kanamicina.

[<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/estreptomycina-informe-tecnico>, 2012]

Es útil en el tratamiento de infecciones graves: septicemia, sepsis neonatal, osteomielitis, infección en las vías urinarias y respiratorias. [González N, 2008]

Indicación terapéutica.

Infecciones serias: genitourinaria, respiratoria, de piel y tejido blando, posquirúrgica, gastrointestinal y otras por gérmenes sensibles. [<http://www.medicamentosplm.com/> revisado el 09/02/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 22. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Kanamicina.

Cocos Grampositivos: ✓ Estreptococo β-hemolítico del grupo A ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i>	Bacilos Gramnegativos: ✓ <i>Proteus mirabilis</i> . ✓ <i>Klebsiella neumoniae</i> ✓ <i>Salmonella spp.</i> ✓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Diplococos Gramnegativos: ✓ <i>Neisseria meningitidis</i> ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

Clasificación.

No se tiene una clasificación dado que solo unos cuantos medicamentos pertenecen a esta subfamilia:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kanamicina | <input type="checkbox"/> Dibekacina |
| <input type="checkbox"/> Amikacina | <input type="checkbox"/> Kanamicina |
| <input type="checkbox"/> Arbekamicina | <input type="checkbox"/> Tobramicina |

Farmacocinética. [Katzung, G. 2007]

- Vía de administración: Parenteral.
- Distribución: regular distribución en los tejidos, sin embargo mayoritariamente en LCR por su característica poco polar.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

Aumenta acción de anestésicos generales, bloqueantes neuromusculares. Así mismo aumenta toxicidad de amfotericina B, colistina, polimixina, cefalosporinas, ciclosporina, cisplatino, diuréticos del asa, indometacina, metotrexato, metoxiflurano, vancomicina. [http://www.medicamentosplm.com/ revisado el 09/02/2012]

Reacciones adversas.

Nefrotóxica y ototóxica. Además de presentar posible hipersensibilidad. [Katzung, G. 2007]

Gentamicina

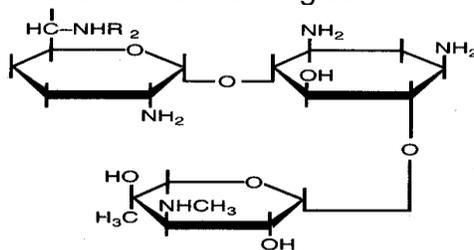
Recuento histórico.

La gentamicina y netilmicina son antibióticos de amplio espectro obtenidos de especies del actinomiceto *Micromonospora*. La gentamicina fue estudiada y

descrita originalmente por Weinstein y colaboradores en 1963, aislada, purificada y caracterizada por Rosselot y col. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

Es un antibiótico de amplio espectro obtenido de especies del actinomiceto *Microspora*. La subfamilia de la Gentamicina, contiene un 3-aminoazúcar diferente (garosamina). Las variaciones en la metilación del otro azúcar generan componentes diferentes de la Gentamicina (fig. 42); dichas modificaciones al parecer tiene poco efecto en la actividad biológica. [Goodman and Gilman 2006]



Gentamicina C

Fig. 42 Estructura química de la Gentamicina. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Está indicado en el tratamiento de infecciones sistémicas graves de las vías respiratorias, infecciones del aparato genitourinario, septicemias, infecciones de la piel, huesos o tejidos blandos, peritonitis, infecciones graves del sistema nervioso central (meningitis), infecciones gastrointestinales y quemaduras. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisado el 09/02/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 23. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Gentamicina.

Cocos Grampositivos:	Bacilos Gramnegativos:
✓ <i>Streptococo β-hemolítico del grupo A</i>	✓ <i>Escherichia coli</i>
✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	✓ <i>Serratia spp.</i>
✓ <i>Staphylococcus aureus</i>	✓ <i>Yersinia enterocolitica</i>
	✓ <i>Citrobacter spp.</i>
	✓ <i>Brucella spp.</i>

Clasificación.

No se tiene una clasificación dado que solo unos cuantos medicamentos pertenecen a esta subfamilia.

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Isepamicina | <input type="checkbox"/> Sisomicina |
| <input type="checkbox"/> Gentamicina | <input type="checkbox"/> Verdamicina |
| <input type="checkbox"/> Netilmicina | |

Farmacocinética. [Katzung, G. 2007]

- Vía de administración: Parenteral
- Distribución: regular distribución en los tejidos, sin embargo mayoritariamente en LCR por su característica poco polar
- Biometabolismo: no se metaboliza
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

El riesgo de nefrotoxicidad se ve aumentado con aminoglucósidos, ciertas cefalosporinas, paromomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, altas dosis de metotrexato, ifosfamida, pentamidina, foscarnet, antivirales (aciclovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, tenovir), amfotericina B, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimús).

Ototoxicidad potenciada con ácido etacrínico, furosemida. Potenciación del bloqueo neuromuscular y riesgo de parálisis respiratoria con: anestésicos, bloqueantes neuromusculares (succinilcolina, tubocurarina o pancuronio) y transfusiones de sangre masivas con citrato como anticoagulante. Síntomas de ototoxicidad enmascarados por: buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos, trimetobenzamida.

Puede darse una posible inactivación por antibióticos β -lactámicos, con disfunción renal grave. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirjo_gbc.php?bib_vv=6, revisado el 09/02/2012]

Reacciones adversas.

Nefrotoxicidad, ototoxicidad, letargo, confusión, hipotensión, hipertensión, hipersensibilidad. [http://www.prvademecum.com/default.asp revisado el 09/02/2012]

Estreptomicina

Recuento histórico.

En 1943 aislaron una cepa de *Streptomyces griseus* que elabora una sustancia antimicrobiana potente. Schatz, Bugie y Waksman, en 1944 anunciaron públicamente por vez primera el descubrimiento de un nuevo antibiótico: estreptomina que inhibía la proliferación de microorganismos grampositivos y gramnegativos. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

La estreptomina difiere de los otros antibióticos aminoglucósidos en que contiene estreptidina y no 2-desoxiestreptamina y su aminociclitol no está en posición central (fig.43). [Goodman and Gilman 2006]

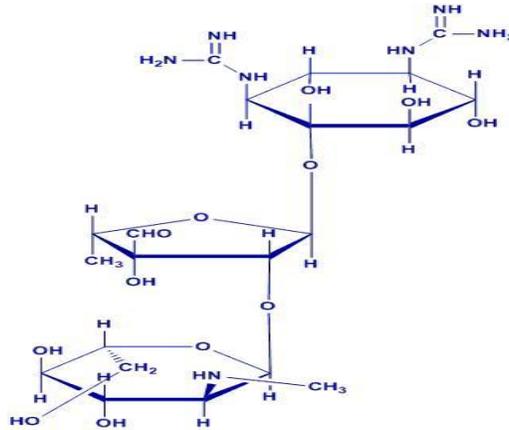


Fig. 43 Estructura química de la Estreptomina. [http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/estreptomina-informe-tecnico, 2012]

Indicación terapéutica.

Infección por microorganismo sensible: tuberculosis, brucelosis, peste, endocarditis por estreptococo grupo viridans o *S. faecalis*; infección urinaria, gonorrea, diarrea y enteritis. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisado el 09/02/2012]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 24. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la estreptomina.

<p>Cocos Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Estreptococo β-hemolítico del grupo A ✓ <i>Streptococcus viridans</i> ✓ <i>Streptococcus faecalis</i> 	<p>Bacilos ácido alcohol resistentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <p>Bacilos Gramnegativos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Yersinia pestis</i>
--	---

Clasificación

No se tiene una clasificación dado que solo unos cuantos medicamentos pertenecen a esta subfamilia:

- Apramicina
- Astromicina
- Kasugamicina
- Espectomicina
- Estreptomina

Farmacocinética.

- Vía de administración: Parenteral.

- Distribución: regular distribución en los tejidos, sin embargo mayoritariamente en LCR por su característica poco polar.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón. [Katzung, G. 2007]

Reacciones adversas.

Nefrotoxicidad, ototoxicidad. [<http://www.prvademecum.com/default.asp> revisado el 09/02/2012]

Tetraciclinas.

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos de amplio espectro útiles en infecciones por Grampositivos y Gramnegativos, interfiriendo en la síntesis de proteínas bacterianas, uniéndose e interfiriendo en la función de sus ribosomas. [Katzung, G. 2007]

Todas las tetraciclinas tienen la estructura básica que se muestra a continuación:

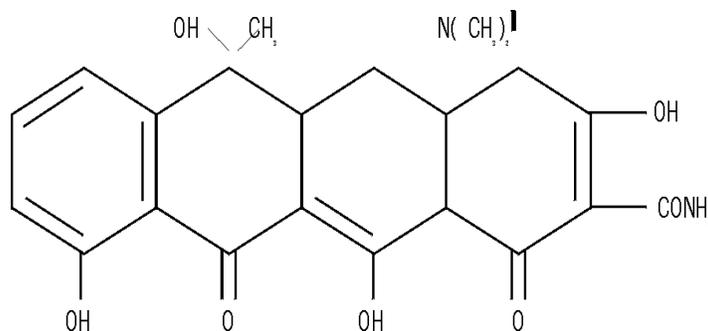


Fig. 44 Estructura química de las tetraciclinas.
[http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act11198.htm, 2012]

La variación de los radicales en las posiciones 5, 6 y 7 dará lugar a los diferentes fármacos que pertenecen a este grupo de antibióticos como lo muestra la tabla 10. [Katzung, G. 2007]

Tabla 25. Antibióticos que pertenecen al grupo de tetraciclinas y sus diferencias estructurales.

Fármaco	R ₇	R ₆	R ₅
Clortetraciclina	-Cl	-CH ₃	-H
Oxitetraciclina	-H	-CH ₃	-OH
Tetraciclina	-H	-CH ₃	-H
Demeclociclina	-Cl	-H	-H
Metaciclina	-H	=CH ₂	-OH
Doxiciclina	-H	-CH ₃	-OH
Minociclina	-N(CH ₃) ₂	-H	-H

Las tetraciclinas libres son sustancias anfotéricas cristalinas de baja solubilidad, disponibles como clorhidratos, los cuales son más solubles; tales soluciones son ácidas, con la excepción de la clortetraciclina, que es completamente estable. [Katzung, G. 2007]

A pesar de que estos antibióticos presentan características tan favorables, como: una vía de administración oral y amplio espectro antimicrobiano, su uso queda restringido a infecciones de transmisión sexual, infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* o en caso de una brucelosis, debido al alto número de reacciones

adversas como son: teratogénesis óseas en niños menores de 9 años, toxicidad hepática y renal, fotosensibilidad, efectos gastrointestinales adversos. [Goodman and Gilman 2006]

En la actualidad se dispone únicamente de la demeclociclina, tetraciclina, minociclina y doxiciclina, además de que en el año 2005 se integra a esta familia las gliciliclinas para uso sistémico, la clortetraciclina y la oxitetraciclina se utilizan en preparados oftálmico y ya no se distribuye la metaciclina. Por lo cual solo abordaremos en esta capítulo los fármacos de uso sistémico.

En la siguiente tabla (26) se muestran las diferentes tetraciclinas de acuerdo a su origen y con el nombre genérico con el cual se conocen:

Generación	Nombre genérico	
Primera (1948-1963)	Clortetraciclina Oxitetraciclina	Producidas por dos diferentes especies de <i>Streptomyces</i> ; descubiertas a finales de los años 1940
	Tetraciclina Demeclociclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i> en la década de 1950
	Rolitetraciclina Limeciclina Clomociclina	Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrosolubilidad
Segunda (1965-1972)	Metaciclina Doxiciclina Minociclina	Derivados semisintéticos de las primeras
Tercera (1993-)	Gliciliclinas	El grupo más recientemente descrito; en fase experimental

[http://dioxyciclinayleptos.blogspot.mx/2008/11/quimica_20.html, 2012]

Tetraciclina

Recuento histórico.

La tetraciclina es obtenida a partir de *Streptomyces* en la década de 1950. [Pérez-Trallero E, 2003]

Características generales.

Las tetraciclinas no presentan sustituyentes en las posiciones C₅, C₇ o C₈, pero tiene un grupo metilo e hidroxilo en la posición C₆ como se muestra en la figura 45. Por su estructura molecular presentan una densidad menor y menor solubilidad respecto a otros fármacos de la misma familia. [Bryskier A. 2005]

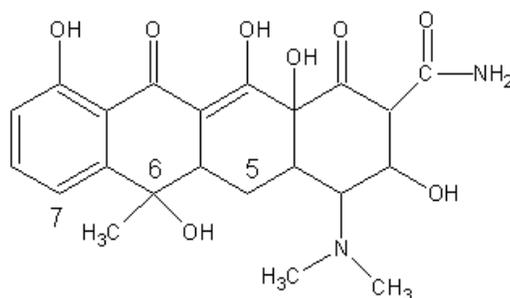


Fig. 45 Estructura química de la tetraciclina.
 [http://dioxyciclinayleptos.blogspot.mx/2008/11/quimica_20.html, 2012]

Indicación terapéutica.

Está indicado en las infecciones de las vías respiratorias, digestivas, genitourinarias y otros sistemas orgánicos.
 [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 06/11/2011]

Espectro antimicrobiano. [http://www.prvademecum.com/default.asp, revisada el 06/11/2011]

Entre las cepas bacterianas sensibles a la tetraciclina están (tabla 27):

Cocos Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i>	Gramnegativos: ✓ <i>Haemophilus ducreyi</i> ✓ <i>Yersinia pestis</i> ✓ <i>Francisella tularensis</i> ✓ <i>Bartonella bacilliformis</i> ✓ <i>Vibrio comma</i> y <i>Vibrio fetus</i> ✓ <i>Brucella spp.</i> , ✓ <i>Escherichia coli</i> , ✓ <i>Shigella spp</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i>
Diplococos Gramnegativos: ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Espiroquetas ✓ <i>Treponema pallidum</i> ✓ <i>Treponema pertenue</i>	

Clasificación.

Se clasifican como tetraciclinas de primera generación, por su baja solubilidad y su poca estabilidad.

Farmacocinética. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 06/11/2011]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se absorbe un 80% por el tracto gastrointestinal. Se ligan aproximadamente en 65% de proteínas plasmáticas. Se distribuye en todo el organismo incluso en LCR, concentrándose principalmente en hígado.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

Las tetraciclinas pueden disminuir la eficacia de los contraceptivos hormonales, su administración conjunta con anestésicos fluorados pueden producir toxicidad renal. La asociación con penicilinas puede resultar antagónica. [Pérez-Trallero E, 2003]

Reacciones adversas.

Anorexia, náusea, vómito, diarrea, glositis, disfagia, enterocolitis, lesiones en región anogenital, rash maculopapular y eritematoso, dermatitis exfoliativa y fotosensibilización de la piel. [http://www.medicamentosplm.com/ revisada el 06/11/2011]

Minociclina

Recuento histórico.

En 1965 la Minociclina es sintetizada a partir de cepas de *Streptomyces*. [Morejón, M. 2005]

Características generales.

Es un fármaco más lipofílico, por lo común son más activas que la tetraciclina, por lo que son consideradas de acción prolongada. Es más hidrosoluble por su estructura molecular la cual presenta en el carbono 6 el grupo N-aminodimetil. (fig.46) [Bryskier A, 2005]

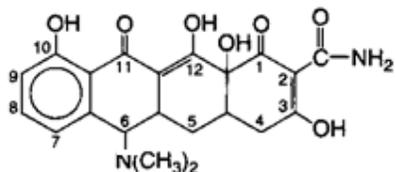


Fig. 46 Estructura química de la Minociclina
[Imagen modificada a partir de Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Esta indicada para infecciones de piel y tejidos blandos como acné o granuloma inguinal. Infecciones respiratorias como bronquitis, neumonía (incluyendo formas atípicas), psitacosis. Infecciones digestivas, rectales y de vías hepatobiliares: enterocolitis, conjuntivitis o tracoma, faringitis, otitis media aguda, sinusitis. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 06/11/2011]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Entre las especies bacterianas sensibles a la Minociclina se encuentran.
(tabla 28):

Cocos Grampositivos: ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i>	Bacilos Gramnegativos: ✓ <i>Escherichia coli</i> ✓ <i>Enterobacter aerogenes</i> ✓ <i>Shigella spp.</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i>
Diplococos Gramnegativos: ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

Clasificación.

Es considerada como una tetraciclina de segunda generación, por su estabilidad y sus propiedades químicas, que son más favorables para su administración, respecto a las de primera generación.

Farmacocinética. [<http://www.medicamentosplm.com>, revisada el 06/11/2011]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se da una absorción aproximadamente del 90 al 100% se distribuye en todo el organismo incluso en LCR.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

Puede producir depresión de la actividad de protrombina en plasma, por ello, en pacientes que reciben anticoagulantes, serán necesarias reducciones en la dosis de los mismos. Debido a que los fármacos bacteriostáticos interfieren con el efecto bactericida de la penicilina, se recomienda evitar su utilización conjunta. El uso concomitante de anticonceptivos orales puede reducir su eficacia.

La administración de sales de hierro, antiácidos conteniendo sales de aluminio, calcio o magnesio pueden reducir la absorción de tetraciclinas. [<http://www.medicamentosplm.com> revisada el 06/11/2011]

Reacciones adversas.

Anorexia, náuseas, vómito, diarrea, glositis, disfagia, enterocolitis, lesiones inflamatorias (con proliferación de **Cándida**) de la región anogenital, incremento de niveles séricos de enzimas hepáticas y raramente hepatitis. Estas reacciones son comunes en todas las tetraciclinas, hipersensibilidad, fotosensibilidad, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia. [<http://www.privademecum.com/default.asp> revisada el 06/11/2011]

Doxiciclina

Recuento histórico.

En los años de 1965-1972, en la búsqueda de nuevos antibióticos a partir de una serie de compuestos semisintéticos de cultivos de *Streptomyces spp*, formulan la Doxiciclina. [Pérez-Trallero E, 2003]

Características generales.

Presenta una mayor solubilidad respecto a la tetraciclina, dada por el grupo hidroxilo en el carbono 5 y el grupo metilo en la posición del carbono 6, como se muestra en la figura 47. [Bryskier A, 2005]

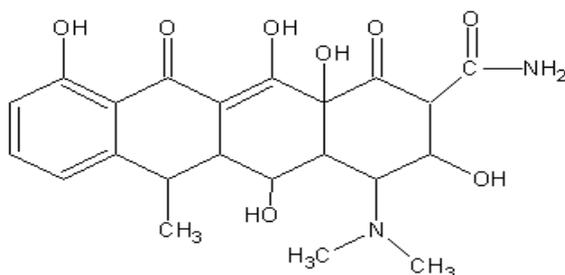


Fig. 47 Estructura química de la Doxiciclina.
[http://doxiciclinayleptos.blogspot.mx/2008/11/quimica_20.html, 2012]

Indicación terapéutica.

La doxiciclina es una tetraciclina que está indicada principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsias* susceptibles, para microorganismos grampositivos y gramnegativos sensibles, así como para el tratamiento de gonorrea no complicada y cólera. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 06/11/2011]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Entre las bacterias que son sensibles a la Doxiciclina se encuentran. (tabla 29):

Grampositivos:	Gramnegativos:
✓ <i>Streptococcus pyogenes</i> .	✓ <i>Escherichia coli</i>
✓ <i>Streptococcus spp</i> .	✓ <i>Enterobacter aerogenes</i>
✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	✓ <i>Shigella spp</i> .
✓ <i>Staphylococcus aureus</i> .	✓ <i>Klebsiella spp</i> .
✓ <i>Treponema pallidum</i> y <i>Treponema pertenue</i> .	✓ <i>Acinetobacter spp</i> .
✓ <i>Listeria monocytogenes</i> .	✓ <i>Haemophilus influenzae</i> .
✓ <i>Clostridium spp</i> .	
✓ <i>Bacillus anthracis</i> .	
✓ <i>Leptotrichia buccalis</i> .	
✓ <i>Actinomyces spp</i> .	

Clasificación.

Es considerada como una tetraciclina de segunda generación, por su estabilidad y sus propiedades químicas, que son más favorables para su administración, respecto a las de primera generación.

Farmacocinética. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 06/11/2011]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se da una absorción aproximadamente del 90 al 100%. Se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales incluyendo el fluido pleural, secreciones bronquiales, esputo, saliva, fluido ascítico, fluido sinovial, humor acuoso y vítreo, y fluidos prostático y seminal. El grado de unión a las proteínas séricas para la doxiciclina es de 25-93%.
- Biometabolismo: se había sugerido que la doxiciclina se metaboliza parcialmente en el hígado, estudios recientes indican que el fármaco no es metabolizado sino desactivado parcialmente en el intestino por la formación de quelatos.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

La asociación con penicilinas puede resultar antagónica. La fenitoína, carbamazepina, rifampicina y etanol reducen la semivida de la doxiciclina. [Pérez-Trallero E, 2003]. Las preparaciones orales de hierro interfieren con la absorción gastrointestinal de la doxiciclina provocando una disminución en la concentración sérica de ambos. Los antiácidos que contienen aluminio, calcio o magnesio y los laxantes con magnesio disminuyen también la absorción de la doxiciclina por lo que deben darse de 1 a 2 horas antes de la administración del fármaco. [<http://www.medicamentosplm.com>, revisada el 06/11/2011]

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas están relacionadas con la dosis e incluyen náusea, vómito, diarrea, anorexia, flatulencia, malestar abdominal o ardor epigástrico. Ocasionalmente se puede presentar candidiasis como resultado de las alteraciones en la flora microbiana normal. Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad, fotosensibilidad y hepatotoxicidad. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 06/11/2011]

Macrólidos

Los macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados, caracterizados por un anillo de lactona macrocíclico (comúnmente tiene entre 14 o 16 átomos) al cual se le unen deoxiazucares (fig. 48). [Katzung, G. 2007]

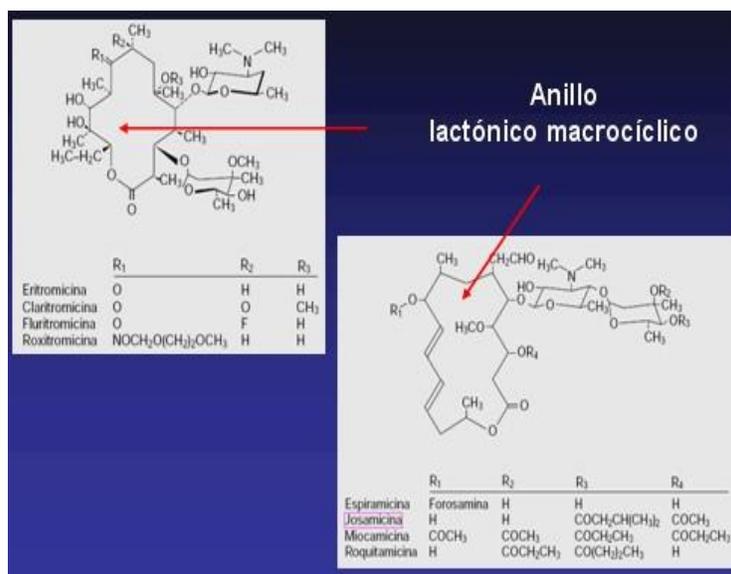


Fig. 48 Estructura química de los macrólidos.

[<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/610/2/Guia-para-el-estudio-de-los-Aminogluucosidos-y-Macrolidos>, 2012]

Entre otras propiedades químicas presentan: poca solubilidad en agua, tienen aspecto cristalino blanco, son bases débiles que se inactivan en medio ácido, de ahí que se presenten en forma de sales o ésteres que son más resistentes a los ácidos, así como que en sus presentaciones orales tengan una cubierta entérica para protegerlos de la acción de los ácidos a nivel estomacal. [Caballero J, 2007]

Por su estructura química, los macrólidos se dividen en cuatro grupos principales como lo muestra la tabla siguiente: [Caballero J, 2007]

Tabla 30. Clasificación de macrólidos de acuerdo a su número de átomos.

Grupo	Antimicrobiano
14 átomos	Eritromicina
	Claritromicina
	Diritromicina
	Roxitromicina
15 átomos	Azitromicina
16 átomos	Espiramicina
	Rokitamicina
	Josamicina
Cetólidos	Telitromicina

En la actualidad, se consideran ser macrólidos de segunda generación a los que tienen un origen semisintético, con un espectro de acción más amplio, menos efectos secundarios y mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas como: la azitromicina, los cetólidos, la claritromicina, diritromicina y roxitromicina. [Mensa J, 2003]

En este capítulo solo abarcaremos los macrólidos que son más utilizados en la medicina como son: eritromicina, azitromicina, telitromicina, diritromicina.

Eritromicina

Recuento histórico.

La eritromicina fue descubierta en 1952 por McGuire y colaboradores, en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus* obtenida originalmente de la tierra reunida en un archipiélago filipino. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

La estructura general de la eritromicina se muestra enseguida (fig. 49), con el anillo macrólido y los azúcares desosamina y cladinosa. Es escasamente soluble en agua, pero se disuelve con rapidez en solventes orgánicos, las soluciones son estables a 4°C, pero rápidamente pierden su actividad a 20°C y a pH ácido, por lo cual se prescriben como sales o ésteres. [Katzung, G. 2007]

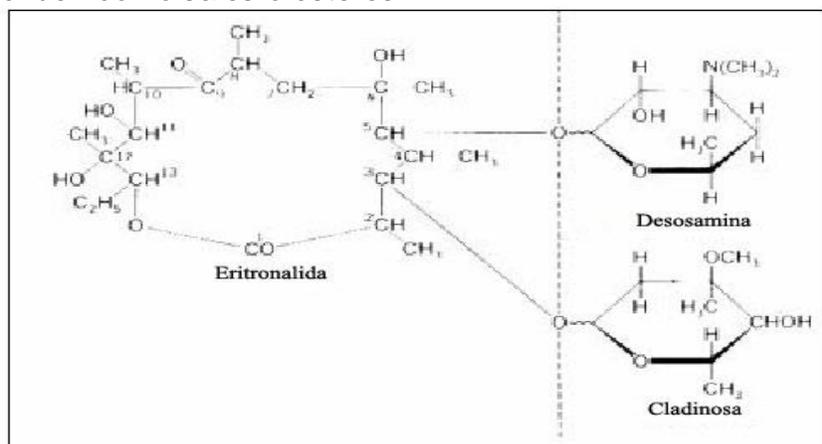


Fig. 49 Estructura química de la Eritromicina. [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13026500, 2012]

Indicación terapéutica.

Infecciones del tracto respiratorio alto y bajo, infecciones de la piel y el tejido subcutáneo de severidad leve a moderada. La eritromicina es la alternativa oral de elección para el tratamiento de la faringitis estreptocócica y la profilaxis a largo plazo de la fiebre reumática. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 08/11/2011]

Espectro antimicrobiano.

La eritromicina es eficaz contra microorganismos Grampositivos y algunos microorganismos Gramnegativos [Katzung, G. 2007] como lo muestra la tabla 31 [González N, 2008].

Tabla 31. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la eritromicina.

Cocos Grampositivos: ✓ Estreptococos de los grupos A, B, C y G ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Streptococcus viridans</i>	Bacilos Gramnegativos: ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> . ✓ <i>Brucella melitensis</i> ✓ <i>Campylobacter</i> ✓ <i>Helicobacter pylori</i>
Diplococos Gramnegativos: ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ✓ <i>Neisseria meningitidis</i>	Cocos Gramnegativos: ✓ <i>Moraxella catarrhalis</i>

Clasificación.

Se encuentra dentro del grupo de 14 átomos de carbono de la clasificación química de los macrólidos.

Farmacocinética.

- Vía de administración: Oral y parenteral.
- Distribución: se distribuye ampliamente en el organismo. Las concentraciones más altas las podemos encontrar en hígado, bazo, bilis, atraviesa placenta, pero no LCR.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: del 2 al 5% se excreta de forma activa en orina. El resto se excreta en forma activa por bilis. [Goodman and Gilman 2006]

Interacciones medicamentosas.

El uso de eritromicina puede aumentar los efectos de teofilina, digoxina, anticoagulantes orales, ergotamina, dihidroergotamina, triazolam, carbamacepina, ciclosporina, fenobarbital y fenitoína. Debe vigilarse los niveles séricos de los medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P-450.

Los pacientes que reciben concomitante lovastatina y eritromicina deberán monitorearse cuidadosamente, ya que se han reportado casos de rabdomiólisis. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 08/11/2011]

Reacciones adversas.

Anorexia, vomito, diarreas, eosinofilia, exantemas, alergias, hepatitis colestasica, fiebre. [Katzung, G. 2007]

Azitromicina

Recuento histórico.

Tres décadas después y a partir de un derivado semisintético de la eritromicina, se obtiene la azitromicina. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

Su estructura molecular (fig. 50) difiere de la eritromicina porque el anillo lactónico contiene un átomo de nitrógeno (N) lo cual le da un amplio espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

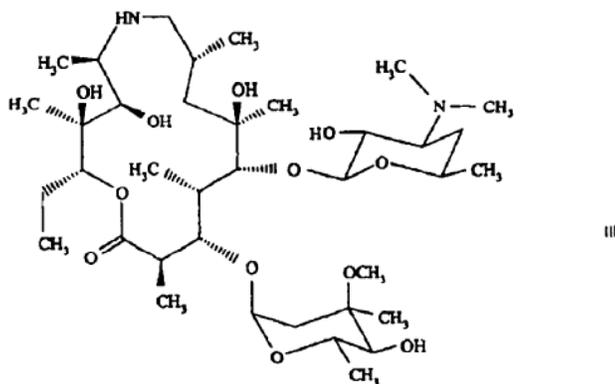


Fig. 50 Estructura química de la Azitromicina.
[<http://patentados.com/patente/monohidrato-de-azitromicina/>, 2012]

Indicación terapéutica.

Está indicada para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior: bronquitis y neumonía; infecciones del tracto respiratorio superior: sinusitis y faringoamigdalitis e infecciones de piel y tejidos blandos. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 08/11/2011]

Espectro antimicrobiano.

Son sensibles los microorganismos Grampositivos y Gramnegativos como: [González N, 2008]

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| ✓ <i>Streptococcus pyogenes</i> | ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> |
| ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ✓ <i>Haemophilus ducreyi</i> |
| ✓ <i>Streptococcus agalactiae</i> | ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> | ✓ <i>Moraxella catarrhalis</i> |

Clasificación.

Es el único fármaco que pertenece al grupo de 15 átomos de carbono, de la clasificación química de los macrólido.

Farmacocinética. [Goodman and Gilman 2006]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: por sus propiedades farmacocinéticas se distribuye ampliamente por todas las células, se une en un 51% a proteínas plasmáticas.
- Biometabolismo: no se ha dilucidado a fondo la biotransformación exacta de la azitromicina; esta pasa por una fase de metabolismo hepático hasta generar metabolitos inactivos.
- Eliminación: por bilis.

Interacciones medicamentosas.

La azitromicina no interactúa de manera significativa con el sistema citocromo P-450 hepático. No se cree que esté sujeto a interacciones medicamentosas farmacocinéticas como se observa con la eritromicina y otros macrólidos. No se observa inducción o inactivación del citocromo P-450 hepático a través del complejo citocromo-metabolito con la azitromicina. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 08/11/2011]

Reacciones adversas.

Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, cefalea, agitación, nerviosismos, fotosensibilidad, ototoxicidad y nefritis. [González N, 2008]

Claritromicina

Recuento histórico.

Nuevo derivado semisintético de la eritromicina. [Goodman and Gilman 2006]

Características generales.

Se deriva de la eritromicina por adición de un grupo metilo (fig. 51) y fue mejorada la estabilidad ácida y absorción oral comparada con la eritromicina. [Goodman and Gilman 2006]

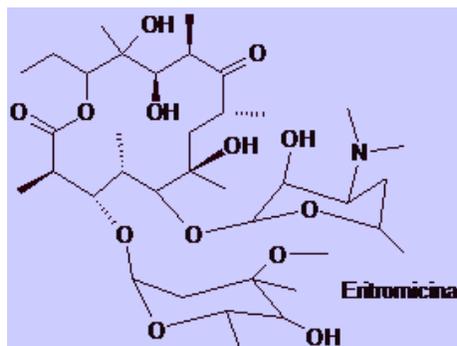


Fig. 51 Estructura química de la claritromicina. [http://www.alipso.com/monografias4/Sintesis-de-Antibioticos/, 2012]

Indicación terapéutica.

Esta indicada para el tratamiento de faringitis, amigdalitis, sinusitis, bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica, neumonía bacteriana (adquirida en la comunidad), infección de piel y tejidos blandos leve-moderada. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 08/11/2011]

Espectro antimicrobiano.

La claritromicina es mas potente contra cepas de estreptococos y estafilococos, pero posee unan pequeña actividad contra *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*, con una acción satisfactoria contra *M. catarrhalis*, *listeria monocytogenes*. [Goodman and Gilman 2006]

Clasificación.

Se encuentra dentro del grupo de 14 átomos de carbono de la clasificaron química de los macrólidos.

Farmacocinética.

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo, con una unión a proteínas plasmáticas del 40 al 70% dependiendo de la concentración. [Goodman and Gilman 2006]
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado, siendo su principal metabolito el 14-hidroxiclaritromicina que también tiene actividad antimicrobiana. [Katzung, G. 2007]
- Eliminación: 20% se excreta sin cambio y 40% inactivo en la orina, y el 40 % restante por heces. [González N, 2008]

Interacciones medicamentosas.

La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamazepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas, por lo que se deben monitorear.

Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de éstos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta, lo que puede evitarse espaciando el intervalo de administración entre una y otra. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 08/11/2011]

Reacciones adversas.

Son mínimas, sin embargo puede presentar náuseas, vómito y diarrea (en el 9% de los casos), cefalea, alucinación, exantema, leucopenia y pérdida de la audición. [González N, 2008]

Cetólidos

Recuento histórico.

La telitromicina fue aprobada recientemente por la FDA, para uso en la neumonía de la comunidad, en la enfermedad obstructiva crónica y en la sinusitis. [Morejón, M. 2005]

Características generales.

Los Cetólidos son Macrólidos semisintéticos con anillo de 14 miembros que difieren de la eritromicina por la sustitución del grupo 3-ceto, por el azúcar neutro L-cladinoso. El único medicamento aprobado para uso clínico es la telitromicina. [Katzung, G. 2007]

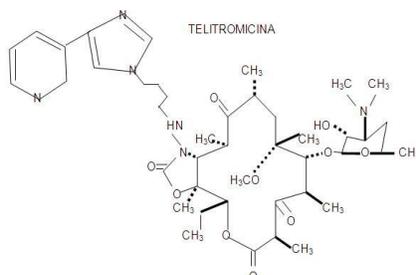


Fig. 52 Estructura química de la telitromicina.
[<http://www.google.com/imágenes?telitromicina>, revisada 6/04/2012]

Indicación terapéutica.

Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes a partir de los 18 años de edad: Neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada. En Exacerbación aguda de bronquitis crónica. Sinusitis aguda. Cuando se trate de infecciones causadas por cepas que se sospeche o se conozca que son resistentes a β -lactámicos y/o macrólidos, y que estén cubiertas por el espectro antibacteriano de telitromicina. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada 6/04/2012]

Mecanismo de acción.

Los antibióticos Macrólidos son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al ligarse de forma reversible a la subunidad ribosómica 50S [Goodman and Gilman 2006], se bloquea debido a las reacciones de translocación de aminocil y los complejos de iniciación del péptido. [Katzung, G. 2007]

Espectro antimicrobiano.

Tiene gran actividad contra bacterias incluidas, los microorganismos intracelulares
 [González N, 2008]

Tabla 32. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la telotromicina.

<p>Cocos Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ✓ <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ✓ <i>Enterococcus faecalis</i> 	<p>Bacilos Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> ✓ <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<p>Bacilos Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Listeria monocytogenes</i> 	<p>Diplococos Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <p>Cocos Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Moraxella catarrhalis</i>

Clasificación

Se encuentra clasificado dentro del grupo de Cetólidos dentro de la clasificación química de los macrólidos y el único medicamento que se tiene es la: Telitromicina

Farmacocinética. [González N, 2008]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo a excepción del LCR, con una unión a proteínas del 30-49%.
- Biometabolismo: se metaboliza por enzimas hepáticas (CYP3A4 e isoenzima 1A), en metabolitos inactivos.
- Eliminación: por varias ya sea por heces u orina.

Interacciones medicamentosas.

Para evitar que las reacciones adversas se puedan ver incrementadas, deberá ser administrado con precaución en pacientes que reciben de forma conjunta fármacos nefrotóxicos u ototóxicos, como aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporina y furosemida. [http://www.privademedcum.com/default.asp revisada 6/04/2012]

Reacciones adversas.

Diarrea, náuseas, vértigo, vómito, cefalea, dolor abdominal, insomnio, nerviosismos, hepatitis. [González N, 2008]

Lincosamidas

La familia de las lincosamidas son antibióticos naturales y semisintéticos de espectro medio, primariamente bacteriostáticos. Son el resultado de un aminoácido (metilprolina) y un carbohidrato (piranosa) unidos por un amina, lo que cambia en cada uno de los fármacos que constituyen a esta familia es el radical en la posición 7. [González N, 2008]

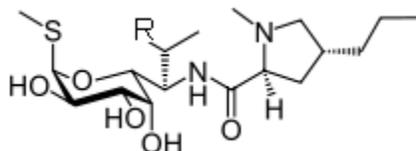


Fig. 53 Estructura química general de las Lincosamidas.
[Imagen modificada a partir de 220px-Lincomycin.png, revisada el 13/02/2012]

Esta familia solo esta compuesta por dos antimicrobianos los cuales son: la lincomicina y la clindamicina, la diferencia entre ellas es que en la primera, el radical en la posición 7 es un grupo hidroxilo, mientras que en clindamicina se encuentra un radical cloro.

Estos antibióticos pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración en el medio, la susceptibilidad del microorganismo infectante y la fase de crecimiento. [fw/c741.htm"
<http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c741.htm>, 2012]

Lincomicina

Recuento histórico.

Se aisló de una cepa de *Streptomyces lincolnensis*. Se utiliza en práctica clínica desde 1963. [González N, 2008]

Características generales.

Es un azúcar complejo no aminoglucósido que está unido por el ácido 4-propilhígrico, derivado de la pirrolidona, y por la metiltiolincosamidina, un azúcar que contiene azufre (Fig. 54). [Morejón, M. 2005]

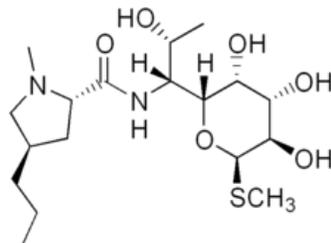


Fig. 54 Estructura química de la Lincomicina.
[220px-Lincomycin.png revisada el 13/02/2012]

Indicación terapéutica.

Las infecciones por estafilococos o estreptococos son indicaciones electivas, así como las infecciones anaerobias, mono o polimicrobianas, que implican anaerobios y cocos grampositivos. [Stahl, J. B. 2009]

Espectro antimicrobiano. [Sánchez L. 2006]

Tabla 33. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la lincomicina.

Cocos Grampositivos:	Bacilos Grampositivos:
✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ,	✓ <i>Clostridium tetani</i>
✓ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	✓ <i>Clostridium perfringens</i>
✓ Streptococcus beta-hemolítico,	✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
✓ <i>Streptococcus viridans</i>	✓ <i>Corynebacterium acnes</i>
✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	

Clasificación.

No tiene ninguna clasificación dado que solo se trata de dos fármacos que constituyen esta familia.

Farmacocinética. [González N, 2008]

- Vía de administración: Oral (los alimentos disminuyen su absorción) o parenteral (IM o IV).
- Distribución: se distribuye en todos los tejidos y líquidos corporales, con excepción del líquido cefalorraquídeo y tiene una unión a proteínas plasmáticas del 70%.
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado.
- Eliminación: del 10-30% por riñón, el resto se metaboliza y excreta por vías biliares.

Interacciones medicamentosas.

Se ha demostrado antagonismo entre la lincomicina y la eritromicina in vitro. Debido a su posible significancia clínica, estos dos fármacos no deben administrarse concurrentemente. La lincomicina ha mostrado tener propiedades de bloqueo neuromuscular que pueden exacerbar la acción de otros agentes de bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, la lincomicina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben dichos agentes. [http://drogasycirugias.com/?s=&search=+, revisada el 28/03/2012]

Reacciones adversas.

Nauseas, vomito, diarrea, prurito anal, colitis pseudomembranosa, urticaria, rash. [Stahl, J. B. 2009]

Clindamicina

Recuento histórico.

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina, que se utiliza en la práctica desde 1970. [González N, 2008]

Características generales.

Es un derivado halogenado, obtenido por modificaciones químicas de la molécula de lincomicina que consiste por la sustitución de un grupo hidroxilo por un átomo de cloro y la inversión del carbono en la posición 7 involucrado, para darle el nombre de 7-cloro-7-deoxilincomicina, como lo muestra la siguiente figura. [Sánchez L. 2006; González N, 2008]

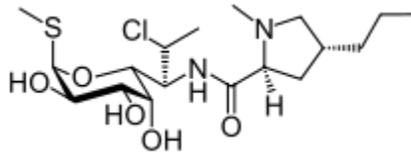


Fig. 55 Estructura química de la Clindamicina
[250px-Clindamycin_skeletal.svg.png, revisada el 13/02/2012]

Indicación terapéutica.

Esta indicado para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones pleuropulmonares, infecciones del aparato genital femenino, pie diabético e infecciones de úlceras decúbito, infecciones de la piel y tejido blando. [Fernández I. 2000]

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 34. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Clindamicina.

Cocos Grampositivos:	Bacilos Grampositivos:
✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ,	✓ <i>Bacillus anthracis</i>
✓ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	✓ <i>Clostridium tetani</i>
✓ Streptococcus beta-hemolítico,	✓ <i>Clostridium perfringens</i>
✓ <i>Streptococcus viridans</i>	✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	✓ <i>Corynebacterium acnés</i>
Bacteria anaerobias Gramnegativas	✓ <i>Peptococcus spp.</i>
✓ <i>Bacteroides fragilis</i>	✓ <i>Peptostreptococcus spp</i>
	✓ <i>Fusobacterium spp.</i>

Clasificación.

No tiene ninguna clasificación dado que solo se trata de dos fármacos que constituyen esta familia

Farmacocinética. [González N, 2008]

- Vía de administración: Oral (los alimentos no interfieren con la absorción) o parenteral (IM o IV).
- Distribución: se distribuye en todos los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo y tiene una unión a proteínas plasmáticas del 60%.
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado.
- Eliminación: del 13% por riñón, el resto de metaboliza y excreta por vías biliares.

Interacciones medicamentosas.

Se debe controlar con cuidado al paciente cuando se usa simultáneamente clindamicina con anestésicos hidrocarbonados por inhalación o bloqueantes neuromusculares, ya que se puede potenciar el bloqueo neuromuscular, ocasionar debilidad del musculoesquelético y depresión o parálisis respiratoria. La administración junto con antidiarreicos adsorbentes puede disminuir de forma significativa la absorción de clindamicina por vía oral. El cloranfenicol y la eritromicina pueden desplazar a la clindamicina de su unión a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos o impedir esa unión y antagonizar de esta manera sus efectos. [http://drogasycirugias.com/?s=&search=+, revisada el 13/02/2012]

Reacciones adversas.

Nauseas, vomito, diarrea, hipersensibilidad, en los casos mas severos colitis pseudomembranosa por proliferación de *C. difficile*. [González N, 2008]

Oxazolidinonas

El desarrollo de las oxazolidinonas se inició en 1987 por parte de los laboratorios El du Pont al sintetizar dos moléculas bicíclicas, el DuP-721g y el DuP-105g, que fueron abandonadas por problemas de toxicidad y de farmacocinética experimental. [Gómez-Gener, A.2002]

Las 1,3-oxazolidin-2-onas constituyen una importante clase de compuestos que contienen un anillo de cinco miembros con dos heteroátomos (fig. 56). Recientemente han despertado un gran interés a causa de sus aplicaciones en el campo farmacéutico.

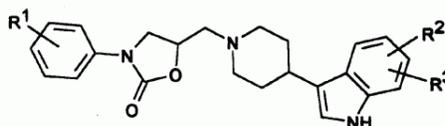


Fig.56 Esquemática de una oxazolidinona
[Imagen modificada a partir de Pigrau C.2003]

Esta familia de fármacos se han introducido para hacer frente al creciente problema de la aparición de bacterias grampositivas multirresistentes a los antimicrobianos de los que se dispone en la actualidad (fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*) [Pigrau C.2003]

En la actualidad los laboratorios Pharmacia-Upjohn sintetizaron dos derivados exentos de toxicidad, con una estructura tricíclica, denominados eperezolida (PNU-1005929) y linezolida (PNU-100766), este último ha sido recientemente introducido a la práctica clínica y del cual haremos referencia a continuación. [Pigrau C.2003]

Linezolida

Recuento histórico.

En 1996 los laboratorios Pharmacia-Upjohn, como resultado de intensas investigaciones sintetizan la linezolida. [Gómez-Gener, A.2002]

Características generales.

Para que la Linezolida pueda ser activa, debe poseer un grupo arilo en el anillo de oxazolidinona (N-aryloxazolidinona). Además, del grupo morfolino que garantiza sus seguridad (Fig. 57). [<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linezolid/linezolid.htm>, revisada el 11/02/2012]

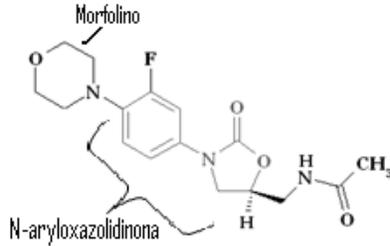


Fig. 57 Estructura química de la Linezolid.
[Imagen modificada a partir de Pigrau C.2003]

Indicación terapéutica.

Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas de la piel y tejidos blandos e infecciones causadas por enterococos resistentes a la vancomicina. [Gómez-Gener, A.2002]

Espectro antimicrobiano. [Gómez-Gener, A.2002]

Tabla 35. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles a la Linezolid.

<p>Cocos Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Enterococcus faecalis</i> 	<p>Bacilos Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Listeria monocytogenes</i> ✓ <i>Bacillus spp.</i>
--	--

Clasificación.

No tiene ninguna clasificación dado que es el único fármaco comercial de esta familia.

Farmacocinética. [Gómez-Gener, A.2002]

- Vía de administración: Oral con una absorción del 90% (los alimentos no interfieren).
- Distribución: se distribuye en todo el organismo incluso en LCR.
- Biometabolismo: el 60% es metabolizado en el hígado por oxidación no enzimática, el 30 % restante en riñón y el 10% no se metaboliza.
- Eliminación: renal.

Interacciones medicamentosas.

La linezolid es un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa. Por esta razón, algunos pacientes que reciben linezolid pueden experimentar una intensificación reversible de la respuesta presora inducida por el clorhidrato de pseudoefedrina o el clorhidrato de pseudoefedrina. Deberán reducirse y titularse las dosis iniciales de agentes adrenérgicos, como la

dopamina o los agonistas de la dopamina para alcanzar la respuesta deseada.
[[http://drogascirugias.com/?s=&search=+](http://drogascirugias.com/?s=&search=), revisada el 13/02/2012]

Reacciones adversas.

Diarrea, náuseas, vómito, alteraciones en la coloración de la lengua y del gusto, cefalea, reacciones cutáneas trombocitopenia con riesgo de sangrados gastrointestinales. [<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linezolid/linezolid.htm>, revisada el 11/02/2012]

Fenicoles.

En esta familia se incluyen dos fármacos, el cloranfenicol y el tianfenicol, derivados del ácido dicloroacético [Flores. J. 2009]. Son compuestos que poseen un anillo bencénico y la diferencia entre ellos es el radical en posición *para*, en el caso del cloranfenicol presenta un grupo nitro, mientras que el tianfenicol tiene un grupo metilsulfonilo como se puede apreciar en la siguiente figura. [González N, 2008]

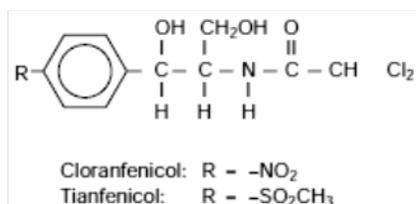


Fig. 58 Estructura química de los Fenicoles. [Flores. J2009]

Son antimicrobianos principalmente bacteriostáticos y el único con aplicaciones terapéuticas para el ser humano es el cloranfenicol, mientras que el tianfenicol se emplea principalmente en la industria veterinaria.

Cloranfenicol

Recuento histórico.

Es el primer compuesto de esta familia, aislado por Ehrlich y col. en 1947, a partir de cepas de *Streptomyces venezuelae*. [Flores. J. 2003].

Características generales.

Es un compuesto peculiar dentro de los antibióticos naturales por contener una fracción de nitrobenzenu (fig. 58) y presentar cuatro isómeros, pero solo el d-treolevógiro es biológicamente activo. Los diversos esteres de forman por esterificación alcohólica. [González N, 2008]

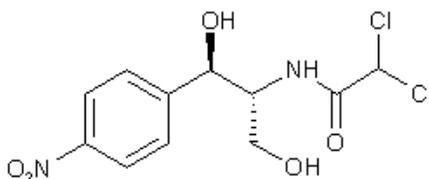


Fig. 59 Estructura química del Cloranfenicol.
[<http://www.microinmuno.qb.fcen.uba.ar/SeminarioAntibioticos2.htm>]

Indicación terapéutica.

Debido a su toxicidad, su uso actual ha quedado limitado al tratamiento de aquellas infecciones sensibles que comprometan la vida del paciente, para las que no exista otra alternativa terapéutica.

Espectro antimicrobiano. [González N, 2008]

Tabla 36. Muestra algunas de las bacterias que son sensibles al cloranfenicol.

<p>Cocos Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Streptococcus pyogenes.</i> ✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ✓ <i>Streptococcus viridans</i> ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> ✓ <i>Enterococcus faecalis</i> 	<p>Bacilos Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Yersinia pestis</i> ✓ <i>Francisella tularensis</i> ✓ <i>Bartonella bacilliformis</i> ✓ <i>Brucella spp.</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> ✓ <i>Proteus mirabilis.</i> ✓ <i>Salmonella spp.</i> ✓ <i>Enterobacter faecalis</i>
<p>Bacilos Grampositivos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Bacillus anthracis</i> ✓ <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ✓ <i>Listeria monocytogenes.</i> 	<p>Diplococos Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Clasificación.

No presenta ninguna clasificación por tratarse de solo dos medicamentos dentro de esta familia.

Farmacocinética. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/diirjo_gbc.php?bib_vv=6, revisada el 22/]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo incluso en LCR.
- Biometabolismo: no se metaboliza.
- Eliminación: por riñón.

Interacciones medicamentosas.

El uso simultáneo con mielodepresores y radioterapia puede aumentar los efectos depresores sobre la médula ósea. El uso junto con anticonvulsivos del grupo de las hidantoínas puede aumentar los efectos tóxicos de éstos por inhibición de la actividad enzimática microsómica. No se recomienda la asociación de Cloranfenicol con eritromicina o lincomicinas, ya que el cloranfenicol puede desplazar o evitar su unión a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos y antagonizar de este modo los efectos de estos antibióticos. La administración con hipoglucemiantes orales puede potenciar el efecto de éstos debido a un desplazamiento desde las proteínas séricas. El cloranfenicol puede aumentar la

vida media del dicumarol y la fenitoína por inhibir las enzimas que degradan estos fármacos. [<http://drogasycirugias.com/?s=&search=+>, revisada el 11/02/2012]

Reacciones adversas. [Flores. J. 2009]

La toxicidad más importante del cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:

a) Depresión de la médula ósea dosis-dependiente. Es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dosis-dependiente y reversible al suspender la administración del antibiótico. Se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes, lo que indica una reducción en la síntesis de hemoglobina.

b) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrásica que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada.

Síndrome gris del recién nacido, se debe a inmadurez hepática del niño para metabolizar el cloranfenicol. Se caracteriza por náuseas, vómitos, flacidez, acidosis, hipotermia y color grisáceo.

Al igual que otros antibióticos, el cloranfenicol puede causar alteraciones digestivas: anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal.

Actividad No. 5

Completa los párrafos correctamente.

La razón por la que se mantiene en stock el uso de los aminoglucósidos, es por su elevada _____ y por la aparición de _____ de cuarta generación.

Los _____ son moléculas que comparten una estructura similar, donde dos o tres aminoazúcares están unidos por un puente _____ a un núcleo central de _____, ya sea la estreptidina o la _____.

Se clasifican por su vía de _____ o por su _____ química, dando lugar a cuatro subfamilias las cuales son: _____, _____, Gentamicina, _____.

La neomicina B inhibe la síntesis de proteínas en la fase de _____ y _____, provocando un _____ aberrante y no funcional.

La subfamilia de la _____, y la Kanamicina son, la opción perfecta para tratar infecciones causadas por bacterias Gramnegativas como: _____, _____ y *Salmonella spp.* promotoras de infecciones gastrointestinales.

Los medicamentos que se encuentran dentro de la subfamilia de la Gentamicina se administran únicamente por vía _____ como por ejemplo: _____, Netilmicina, _____, Verdamicina, _____.

La estreptomycinina se utiliza en el tratamiento de la: tuberculosis, _____, _____, gonorrea, diarrea e _____.

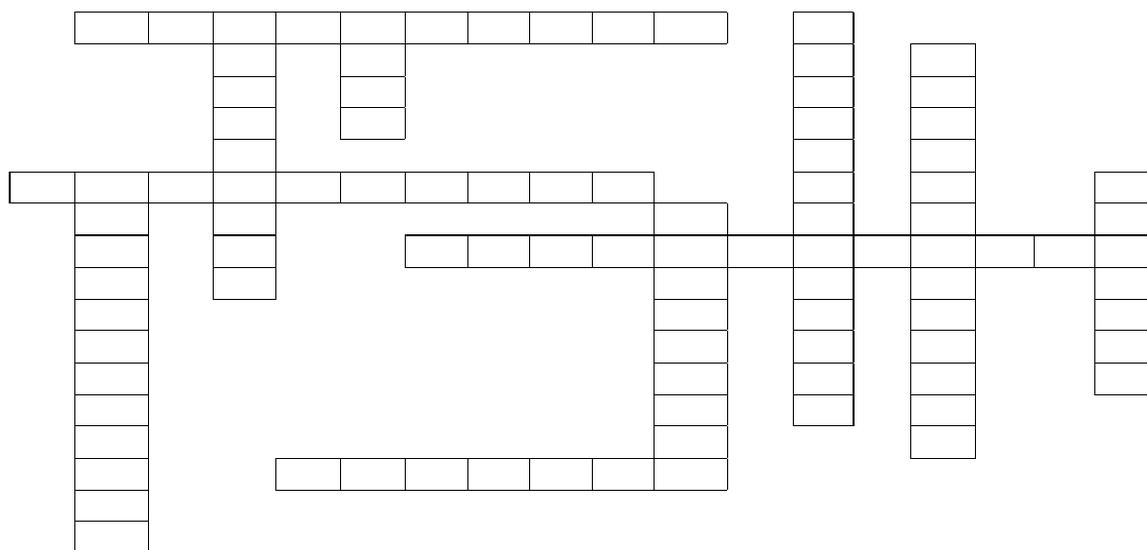
Fue aislada en 1957, por _____ y colaboradores, como un derivado semisintético a partir de _____, su uso se limita a sepsis neonatal, osteomielitis, _____ e infecciones urinarias y _____.

Los dos efectos adversos que presentan la mayoría de los medicamentos que pertenecen a esta familia son: _____ y _____.

Relaciona las columnas colocando el paréntesis la opción adecuada.

- | | |
|--|--|
| 1) Mecanismo de acción de las tetraciclinas. | <input type="checkbox"/> Las tetraciclinas libres. |
| 2) Los radicales que se presentan en las posiciones 5, 6 y 7. | <input type="checkbox"/> Teratogénesis óseas en niños menores de 9 años, toxicidad hepática y renal, fotosensibilidad, efectos gastrointestinales adversos. |
| 3) Son sustancias anfotéricas cristalinas de baja solubilidad. | <input type="checkbox"/> Dan lugar a los diferentes fármacos que pertenecen a esta familia.
<input type="checkbox"/> Demeclociclina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina y glicilciclinas |
| 4) Son de uso sistémico. | <input type="checkbox"/> <i>Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella spp. Streptococcus spp, Shigella spp. Haemophilus influenzae. Francisella tularensis, Bartonella bacilliformis</i> |
| 5) Efectos adversos. | <input type="checkbox"/> Inhibición en la síntesis de proteínas al unirse al subunidad 30s del ribosoma. |
| 6) Son bacterias sensibles a la familia de las tetraciclinas. | <input type="checkbox"/> Es considerada como una tetraciclina de segunda generación. |
| 7. Doxiciclina | <input type="checkbox"/> <i>Corynebacterium spp, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Caenorhabditis elegans, Ascaris lumbricoides, toxocara canis, Trichuris muris.</i> |
| 8. Tetraciclina | <input type="checkbox"/> Es desactivado parcialmente en el intestino por la formación de quelatos. |
| 9. Minociclina | <input type="checkbox"/> No presentan sustituyentes en las posiciones C ₅ , C ₇ o C ₈ pero tiene un grupo metilo e hidroxilo en la posición C ₆ .
<input type="checkbox"/> Está indicada principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por <i>Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsias</i> |

Resuelve el siguiente crucigrama



Horizontales

- 1.- Están caracterizados por un anillo de lactona macrocíclico.
2. La claritromicina esta indicada para el tratamiento de.
3. Es un producto metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*.
4. Efecto adverso los Cetólidos

Verticales

- 5.- Se metaboliza por enzimas hepáticas (CYP3A4 e isoenzima 1A).
6. Vía de administración de la claritromicina.
- 7.- Único medicamento perteneciente a los Cetólidos.
- 8.-. Efecto adverso de la Azitromicina.
- 9.-. Efecto secundario de un macrólido de 14 átomos de carbono
- 10 .- Macrólido de 15 átomos de carbono.
- 11.-Los macrólidos inhiben la síntesis de.

Busca en la sopa de letras las siguientes palabras.

Bacillus
Clindamicina
Clostridium
Corynebacterium
Diarrea

Fusobacterium
Hígado
Lincomicina
Lincosamida
Nauseas

Peptococcus
Proteinas
Staphylococcus
Streptococcus
Vomito

L	I	N	C	O	S	A	M	I	D	A	X	C	B	H	H	D
D	W	Q	A	M	U	I	R	E	T	C	A	B	O	S	U	F
S	U	D	I	A	R	R	E	A	J	K	L	I	B	N	X	W
T	F	L	R	S	U	C	C	O	C	O	T	P	E	R	T	S
A	G	I	D	C	Z	A	V	U	N	D	G	U	A	Ñ	I	A
P	U	N	I	B	N	A	U	S	E	A	S	E	L	B	N	N
H	S	C	O	N	X	S	Z	V	M	G	N	M	I	A	T	I
Y	A	O	O	R	A	L	F	R	H	I	A	I	M	C	R	C
L	N	M	Y	M	G	D	K	Y	J	H	I	L	E	I	A	I
O	I	I	E	S	T	A	P	H	Y	L	O	C	O	L	V	M
C	E	C	L	O	S	T	R	I	D	I	U	M	N	L	E	A
O	T	I	C	I	N	C	U	E	N	T	A	S	T	U	N	D
C	O	N	A	P	E	P	T	O	C	O	C	C	U	S	O	N
C	R	A	S	L	I	N	C	O	M	A	S	W	O	W	S	I
U	P	T	G	H	L	H	L	O	T	I	M	O	V	S	A	L
S	R	M	U	I	R	E	T	C	A	B	E	N	Y	R	O	C

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas.

1.-Resultado de un aminoácido y un carbohidrato, unido por una amina:

2.-Antimicrobianos que constituyen la familia de las Lincosamidas:

3.- Menciona cuatro géneros de bacterias susceptibles a la lincomicina:

4.-Órgano en el que se biotransforma la lincomicina:_____

5.-Su mecanismo de acción es la inhibición de:

6.-Menciona tres géneros de bacterias que son susceptibles a la Clindamicina pero no a la Lincomicina:_____

7.-Menciona tres efectos adversos que presentan los fármacos que constituyen la familia de las Lincosamidas:_____

_____.

Relaciona las columnas colocando el paréntesis la opción que consideres sea la correcta.

- () Causa por la que se abandonaron las oxazolidinonas.
- () Estructura general de las oxazolidinonas.
- () Razón por la cual se reintrodujo esta familia a la investigación.
- () Compuesto sintetizado en 1996 por los laboratorios Pharmacia-Upjohn.
- () Mecanismo de acción de la linezolid.
- () Aplicación clínica de la Linezolid.
- () Proceso de biotransformación de la Linezolid.
- () Principales efectos adversos de linezolid.
- () Bacterias sensibles a la linezolid.
- a) Diarrea, náuseas, vómito, alteraciones en la coloración de la lengua y del gusto.
- b) Linezolid.
- c) Problemas de toxicidad y de farmacocinética experimental.
- d) Anillo de cinco miembros con dos heteroátomos.
- e) Glucopéptido tricíclico.
- f) *Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella spp. Streptococcus spp, Shigella spp. Haemophilus influenzae. Francisella tularensis, Bartonella bacilliformis*
- g) Encarar el creciente problema de la aparición de bacterias Grampositivas multirresistentes.
- h) Mediada por la acción del citocromo P450
- i) Neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas de la piel y tejidos blandos.
- j) Nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia reversible, náuseas, escalofríos, eosinofilia.
- k) *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes.*
- l) Inhibición de la síntesis proteica bloqueando la subunidad 50s.
- m) Infecciones respiratorias, sinusitis, infecciones en las vías urinarias.
- n) Inhibición de la síntesis proteica bloqueando la subunidad 30s
- o) Oxidación no enzimática

Coloca sobre la línea una V si el enunciado es verdadero o una F, si es falso.

___ La familia de los Fenicoles son derivados del ácido dicloroacético.

___ Por su baja toxicidad el cloranfenicol es el fármaco de primera elección.

___ Debido a la inmadurez hepática de los fetos para metabolizar el cloranfenicol, pueden sufrir el síndrome gris del recién nacido.

___ El cloranfenicol presenta cuatro isómeros y el único biológicamente activo es d-treolevógiro.

___ El cloranfenicol se biotransforma en hígado por un proceso de oxidación enzimática.

___ Su mecanismo de acción es la inhibición de proteínas al unirse a la subunidad 50s.

___ La depresión de la médula ósea no depende de la concentración, sino del estado de nutrición del paciente.

___ La aplasia medular es transitoria y no se ve afectada la vida del paciente al padecerla.

___ Los fármacos que comprenden esta familia son: el cloranfenicol y el tianfenicol.

___ El cloranfenicol es obtenido a partir de cepas de *Streptomyces venezuelae*.

___ El tianfenicol posee un grupo *p*-metilsulfonilo, mientras que el cloranfenicol presenta un grupo *p*-amino.

Resistencia bacteriana

Con la introducción de las sulfonamidas y la penicilina se abrió una nueva era en la medicina clínica y propició una ola de optimismo en la lucha contra las enfermedades infecciosas [Mónica B. Wachsmán]. No obstante, en una entrevista realizada por el diario *The New York Times* en 1945, Alexander Fleming, quien obtuvo en ese año un Premio Nobel por su descubrimiento de la penicilina, advirtió que el abuso de dicho fármaco podría ocasionar que se seleccionen bacterias resistentes. Confirmando esta predicción, comenzó a surgir una resistencia a los 10 años de la introducción generalizada de la penicilina. [Noah Rosenblatt-Farrell]

La aparición de la resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema mundial en la medicina humana y veterinaria [Jürgen Wallmann y col. 2005]. Entiéndase como resistencia a la capacidad de algunos microorganismos para resistir la acción de estos fármacos [OMS, 2011]. Ejerciendo fuertes presiones selectivas sobre las poblaciones microbianas y favorecen a aquellos microorganismos que son capaces de resistirlas. [Mónica B. Wachsmán]

Como sabemos los antibióticos combaten a las bacterias mediante diversos mecanismos. Por ejemplo las penicilinas, las cefalosporinas y la vancomicina matan a las bacterias dañando o inhibiendo la síntesis de las paredes celulares bacterianas. Otros antibióticos actúan mediante efectos sobre el ADN o el ARN bacteriano (quinolonas y rifampina) o inhibiendo la síntesis de proteínas (aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos) o actúan directamente sobre el metabolismo (trimetoprima y sulfonamidas). [Noah Rosenblatt-Farrell]

Así mismo las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para hacer frente a todo esta gama de fármacos capaces de matarlas o inhibir su crecimiento. Por lo tanto a resistencia puede ser natural o adquirida.

Natural o "resistencia intrínseca": Cuando todos los integrantes de una determinada especie son resistentes [Mónica B. Wachsmán].. La resistencia intrínseca no se ve afectada por el abuso de los antibióticos. De hecho, es valiosa para determinar cuál antibiótico será el más eficaz en contra de determinado microbio. Por ejemplo, la membrana exterior de las bacterias Gram negativas las vuelve relativamente impermeables a los compuestos hidrofóbicos tales como los antibióticos macrólidos, confiriendo así una resistencia intrínseca a estos fármacos. [Noah Rosenblatt-Farrell]

Adquirida: Cuando afecta a algunos integrantes de una especie pero no a la totalidad, [Mónica B. Wachsmán] adoptando una nueva característica a través de dos opciones:

- **Resistencia cromosómica** (mutaciones en el DNA bacteriano): en que un cambio en el genoma de la propia bacteria le conferirá resistencia a un solo antibiótico y esta es heredada a sus descendientes.

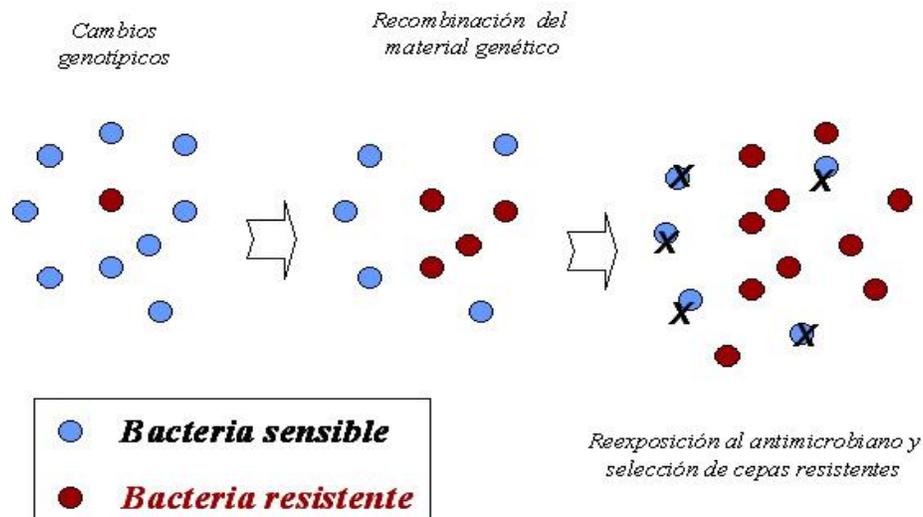


Fig 60. Se observa como las mutaciones en una primera etapa aparecen pocas bacterias resistentes pero a medida que el antibiótico selecciona los microorganismos, se desarrollan células resistentes hasta transformarse en un cultivo antibiótico-resistente. [Mónica B. Wachsman]

- Resistencia extracromosómica:** se produce por incorporación del material genético por fuera del cromosoma bacteriano. . Se llama también mediada por plásmidos o transposones [Mónica B. Wachsman]. Los plásmidos resistentes, son elementos genéticos constituidos por ADN, de forma circular cerrada covalentemente, capaz de replicarse de forma autónoma del cromosoma bacteriano, transmitido por contacto de bacteria a bacteria, respetando género y especie (fig.61) . [Drobnic, L. 2002]. Los transposones son segmentos de DNA que poseen la capacidad de separarse de un genoma e insertarse en otro, pueden trasladarse desde una zona del cromosoma bacteriano o el plásmido o el DNA de un bacteriófago (Fig. 61) [Mónica B. Wachsman].



Fig. 61 Muestra la adquisición de plásmidos y la capacidad de los transposones de separarse de un genoma e insertarse en otro ya sea del cromosoma bacteriano o el plásmido o el DNA de un bacteriófago. [Noah Rosenblatt-Farrell]

Mecanismos bioquímicos de la resistencia a los fármacos

Entre los mecanismos bioquímicos por los cuales los microorganismos resisten el efecto inhibitorio antimicrobiano se encuentran:

Disminución de la permeabilidad: en estos casos el antibiótico no puede penetrar la superficie bacteriana y no ejerce su acción. La disminución de la permeabilidad celular se puede deber a: cambios en receptores específicos para la droga. Pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular. Alteraciones estructurales en uno o más componentes de la envoltura de la célula que influyen en la permeabilidad de manera inespecífica (fig. 62) [Mónica B. Wachsman]

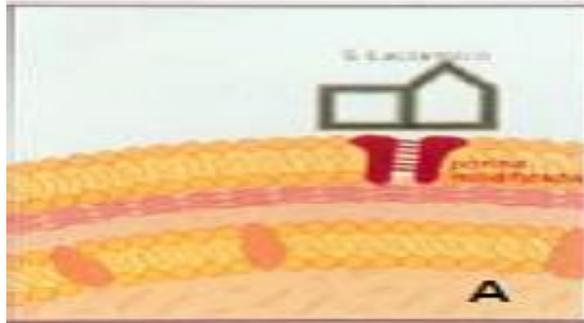


Fig. 62 Ejemplifica como la membrana bacteriana se ve alterada impidiendo el paso del fármaco. [http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf, revisada el 07/05/2012.]

Sistema de salida o expulsión del fármaco: si el sistema de captación o de entrada no se ve afectado posiblemente la bacteria tiene un sistema de salida o expulsión del fármaco Fig. 63. [Drobnic, L. 2002]

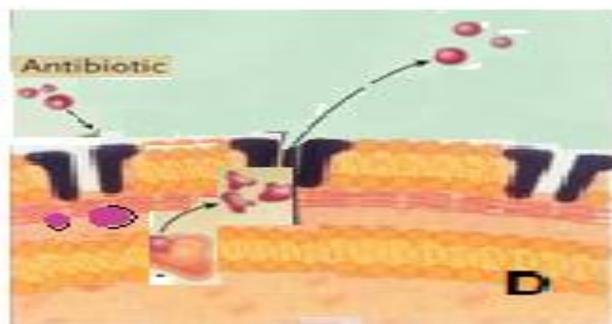


Fig. 63 Ejemplifica el sistema de salida de los antibióticos. [Imagen modificada a partir de http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf, revisada el 07/05/2012]

Alteraciones en los lugares de fijación de los antibióticos.

Estas alteraciones se refieren a las modificaciones producidas en la estructura o paso metabólico sobre los que ejercen su acción, por lo tanto, impide que el

antibiótico lo reconozca y no sea capaz de ejercer su efecto. Veamos algunos ejemplos:

- Alteraciones en las subunidades 30S y 50S del ribosoma bacteriano. (Fig. 64)
- Mutaciones en la DNA-girasa (Fig. 65)
- Alteración del sitio de acción es la utilización de vías metabólicas. [Cordiés L. 1999]

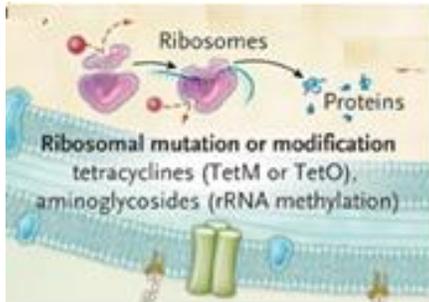


Fig. 64 Muestra las mutaciones que tienen los ribosomas, impidiendo la acción de las tetraciclinas y aminoglucósidos. [Imagen modificada a partir de resistencia-antibiotica.jpg, revisada el 07/05/2012]

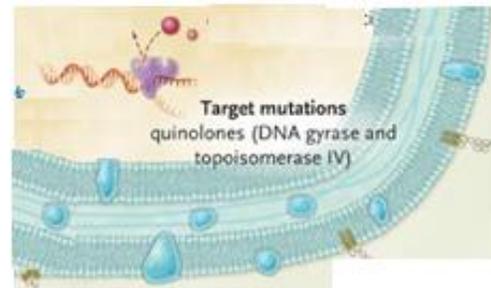


Fig. 65 Muestra las mutaciones que presenta la DNA-girasa, impidiendo la acción de las quinolonas. [Imagen modificada a partir de resistencia-antibiotica.jpg, revisada el 07/05/2012]

Mecanismos enzimáticos de inactivación.

Diversas enzimas, cromosómicas o mediadas por plásmidos, modifican antibióticos catalizando su escisión hidrolítica o convirtiéndolos en derivados inactivos, algunas de estas enzimas son:

- β -lactamasas: hidrolizan fármacos β -lactámicos. (fig. 66)
- Cloranfenicol-acetiltransferasas: modifica químicamente el cloranfenicol
- Dihidropteorato sintetasa: inactiva a las sulfonamidas
- Dihidrofolato reductasa: inhiben la trimetoprima
- Enzimas como la N-acetiltransferasas, O-fosfotransferasas y O-nucleotidiltransferasas; inactivan a los aminoglucósidos. [Drobnic, L. 2002]

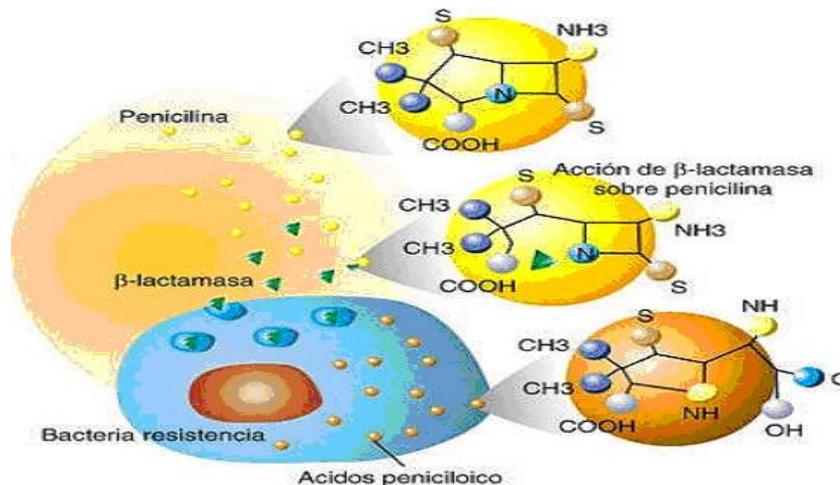


Fig. 66 Muestra el mecanismo de resistencia de algunas bacterias Gram positivas, mediante la síntesis de β -lactamasas [Mónica B. Wachsman].

La expresión de la resistencia puede ser:

4. Constitutiva: Cuando se produce con o sin exposición al estímulo.
5. Inducible: Cuando se produce sólo después de la exposición al estímulo.
6. Constitutiva-inducible: Cuando se produce a bajos niveles sin estímulo y la producción está muy aumentada después de la estimulación.

¿Pero quien o que determina esta expresión? Diversos autores sugieren una serie de respuestas, por ejemplo José L. Martínez, indica que, los mecanismos de resistencia son inducidos por la presencia de un antibiótico, pero en la mayoría de los casos la resistencia surge cuando el antibiótico mata a las bacterias susceptibles y únicamente las pocas que son resistentes prevalecen y se reproducen. En otras palabras, los antibióticos no causan resistencia. En cambio, ocasionan que se seleccionen las bacterias resistentes e incrementan la prevalencia proporcional. ^[Noah Rosenblatt-Farrell]

Por otra parte M. Ann S. McMahon señala que los detergentes y solventes, entre otros compuestos, inducen el operón [de resistencia múltiple a los antibióticos]". "Este operón regula la expresión de un gran número de genes, incluyendo los que codifican por lo menos para una bomba de eflujo de amplia, que se expresan con mucha mayor fuerza bajo condiciones de estrés ambiental ^[Noah Rosenblatt-Farrell]. Esto sugiere un vínculo directo entre el estrés ambiental y la resistencia bacteriana

Respaldando esta idea J. C. Chee-Sanford y colaboradores informaron que los antibióticos veterinarios frecuentemente son excretados sin alteración, por ejemplo hasta el 75% de la tetraciclina administrada a los cerdos era excretada sin alteración. Por lo tanto los fármacos excretados pueden persistir en el ambiente. ^[Noah Rosenblatt-Farrell]

Un estudio publicado por J. P. Graham y colaboradores, señalan que el acarreo de bacterias entéricas resistentes a los antibióticos por las moscas en la producción de aves de corral, además de que muchas operaciones de crianza convencionales utilizan también lagunas de desechos, las cuales proporcionan una vía alternativa por la que las aves y los insectos pueden recoger bacterias resistentes a los antibióticos e incrementar el potencial de la exposición humana a las bacterias resistentes a los fármacos. ^[Noah Rosenblatt-Farrell]

Otra fuente que permite la entrada de los antibióticos al ambiente es a nivel domestico, es decir, los antibióticos pueden ser excretados por los seres humanos en su forma activa original. Por ejemplo, hasta un 80% de la amoxicilina puede ser excretado sin alteración a través de la orina, además de más de la mitad de los pacientes desechan por el inodoro productos farmacéuticos caducados o no utilizados ^[Noah Rosenblatt-Farrell]. Teniendo en cuenta el uso de riego con aguas negras y además que en las plantas de tratamiento de aguas negras no son eliminados los antibióticos, dan por resultado una ingesta indirecta de estos fármacos.

No olvidemos que inicialmente, la mayoría de las infecciones por bacterias multi-resistentes eran contraídas por pacientes internos en hospitales con otros

padecimientos subyacentes, asociadas generalmente con la exposición a antibióticos,

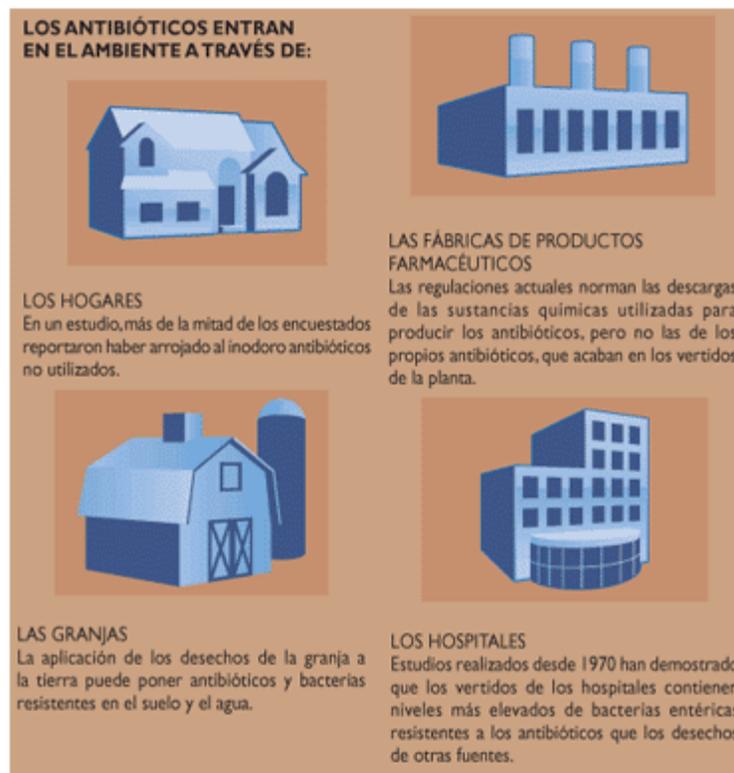


Fig. 67. Se aprecia la forma en la que los antibióticos pueden entrar al ambiente [Noah Rosenblatt-Farrell]

Ya sea por el uso indiscriminado de antibióticos en hospitales, geriátricos, guarderías, granjas (por aplicación en animales), se ha dado un aumento en los niveles de resistencia en las personas y otros organismos que no fueron tratados con antibióticos [Noah Rosenblatt-Farrell]. Lo que ha generado que las empresas farmacéuticas introduzcan a la práctica clínica nuevos antimicrobianos y fármacos capaces de inhibir a las β -lactamasas como son: el ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, ácido olivánico, carpenomicinas, asprenomicinas. [Drobnic, L. 2002]

Estos inhibidores tienen una estructura análoga a los betalactámicos, por consiguiente compiten entre ellos mismos por los sitios activos de las β -lactamasas, las cuales reconocen a los primeros como prioritarios dando lugar a una unión inactivadora y en algunos casos irreversible.

Estas nuevas innovaciones realizadas por los laboratorios farmacéuticos para disminuir el aumento incontrolado de los patógenos resistentes no son las únicas, en el año 2010, la secretaria de salud situó a los antibióticos para su venta y suministro al público en el grupo IV, el cual estipula: que se pueden adquirir solo con receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba. [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmypsam.htm, revisada el 13/09/2011]

Como podemos ver hasta ahora, la mayoría de los esfuerzos para prevenir y reducir la resistencia a los antibióticos se han realizado en el campo de la atención a la salud, por ejemplo, los hospitales han implementado programas de regulación, supervisión y la realización de antibiogramas o dicho de otra manera, determina la sensibilidad de un microorganismo a los antibióticos, este estudio tiene por objetivo realizar una predicción acerca de la posibilidad de tratar con éxito mediante un fármaco concreto a un paciente infectado con ese microorganismo. [Drobnic, L. 2002]

En este mismo estudio conseguimos hallar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), es decir, las concentraciones mínimas suficientes para impedir el desarrollo de la bacteria en los medios de cultivo en condiciones estándar de los antibióticos, con ella se pudiese alcanzar líquidos corporales, tras la administración de una dosis previamente establecida del fármaco. La determinación de las CMI se ha convertido de ese modo, en el elemento clave de la predicción acerca del posible éxito terapéutico. [Drobnic, L. 2002]

Sin embargo para evitar la aparición de cepas resistentes a nuevos antimicrobianos, es necesario tener un uso adecuado de ellos, es decir, respetar la dosificación, tener una monitorización de las prescripciones, un adecuado control de infecciones hospitalarias e informar al público en general ¿como y por qué se usan? y ¿qué sobrevendría un abuso de estos medicamentos? Y acciones como las que realizo en 2007, la Sociedad para las Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y la Sociedad Americana de Epidemiología para la Atención a la Salud que publicaron sus "Guías para el desarrollo de un programa institucional para mejorar la regulación y supervisión de los antimicrobianos". [Noah Rosenblatt-Farrell]

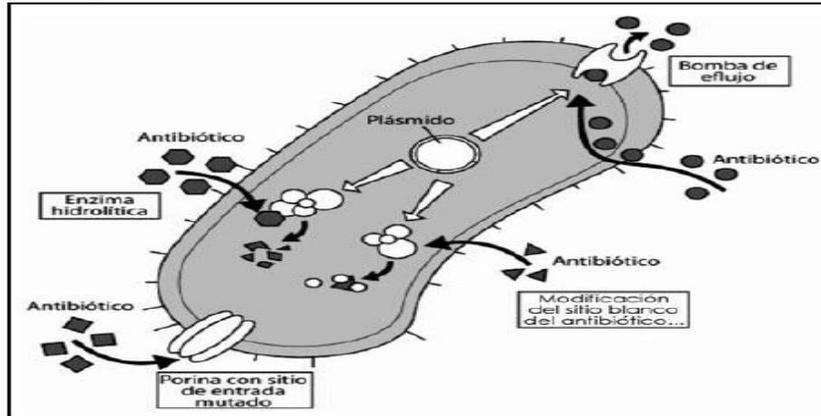
Todas estas acciones han generado la desaparición natural de las cepas resistentes a los antibióticos aunque es muy lenta, mucho más lenta que la velocidad a la cual aparecen. Si bien estos hallazgos son modestos, sugieren la posibilidad de lograr una reducción sostenida de la resistencia, preservando así la reserva internacional de susceptibilidad a los antibióticos. [Noah Rosenblatt-Farrell]

Actividad No. 6

I. Subraya la respuesta que consideres sea la correcta, para cada pregunta.

- ¿A que tipo de compuestos se hacen resistentes las bacterias?
a) Detergentes b) Antibióticos c) Antifúngicos
- ¿Cuáles son los mecanismos que generan las bacterias para adquirir la resistencia?
a) La mutación y la adquisición de plásmidos resistentes b) Autonomía cromosómica y la presencia de genes saltarines c) Enzimas betalactámicas y poros de expulsión de antibióticos
- ¿Qué genera, que un antibiótico no pueda penetrar la superficie bacteriana y ejercer su acción?
a) La presencia de cápsula b) Dosis equivocada c) Disminución de la permeabilidad
- Menciona dos ejemplos de las alteraciones producidas en los sitios diana de los antibióticos.
a) Alteraciones en las subunidades 50s y 30s del ribosoma, mutaciones en la DNA girasa b) Cambios en los sitios de acción de vías metabólicas, mutaciones en el RNAmensajero c) Mutaciones en la DNApolimerasa, alteraciones en la pared celular
- ¿Cuáles son los mecanismos que emplean ciertas enzimas para inactivar a los antibióticos?
a) Glucoronización, metilación, sulfonación. b) Oxidación, metilación, transpeptidación. c) Hidrólisis, oxido-reducción, transferencia de grupos funcionales
- ¿Cuáles son los fármacos empleados para inhibir a las betalactamasas?
a) Acido clavulánico, tazobactam, sulbactam. b) Histamina, paracetamol, impromidina, dimaprim. c) Terfenadina, prometazina, clorciclizinas
- Acciones para evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes a los fármacos.
a) Respetar dosificaciones, monitoreo de prescripciones. b) Exudados faríngeos, higiene adecuada, aislar a los pacientes. c) Variación en la prescripción de fármacos y mejorar la disponibilidad de adquirirlos.

II. Describe cada uno de los mecanismos de resistencia a los antibióticos que se tienen en esta imagen.



[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162009000200014&script=sci_arttext, , revisada el 07/05/2012]

Bomba de eflujo	
Enzimas hidrolíticas	
Porina con sitio de entrada mutado	
Modificación del sitio blanco del antibiótico	

III. Contesta las siguientes preguntas

1.- ¿Menciona cuales son los mecanismos que permiten la entrada de los antibióticos al ambiente?

2.- ¿Cuales son las medidas que se han implementado para reducir la aparición de cepas multi-resistentes?

3.- En base a tus conocimientos que propondrías para reducir la aparición de cepas multi-resistentes

Antimicobacterianos

Las micobacterias son intrínsecamente resistentes a la mayor parte de los antibióticos, debido a tres principales características:

1. Crecen lentamente en comparación con otras bacterias.
 - a. Se replica aproximadamente ^[Katzung, G. 2007] cada 20 o 22 horas y
 - b. Tardan de entre 4 a 6 semanas para obtener crecimiento bacteriano.
 De esta manera pueden estar latentes.

2.- La pared celular de la micobacteria es rica en lípidos, fundamentalmente las ceras D, ácidos micólicos y otros compuestos glucolipídicos (fig. 68) y es impermeable a muchos fármacos. ^[Katzung, G. 2007]

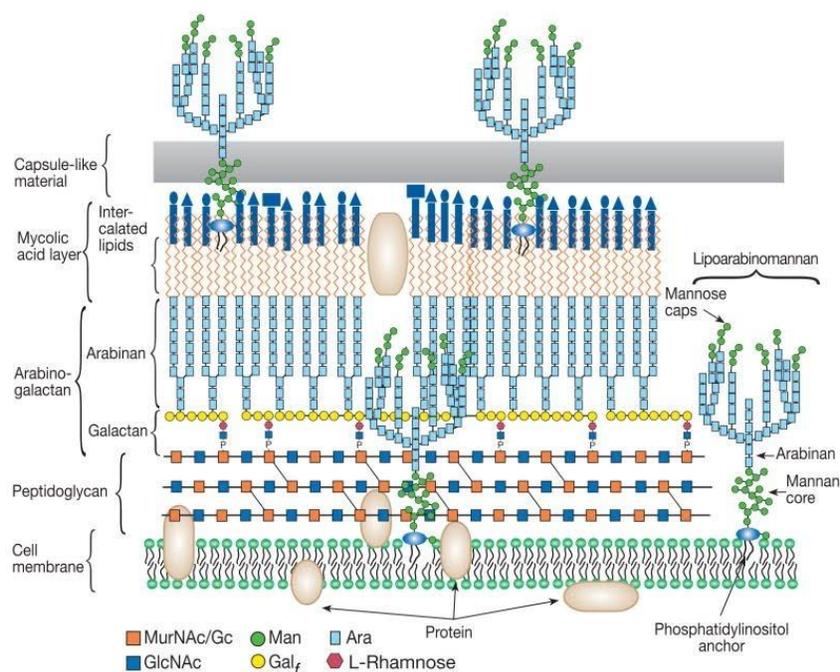


Fig. 68 Muestra la estructura química de la pared de las Micobacterias

[[3.- Las especies de *Mycobacterium* son agentes patógenos intracelulares y microorganismos que residen dentro de macrófagos, siendo inaccesibles a los fármacos que traspasan mal estas células, además de que son capaces de generar resistencia a muchos fármacos. ^{\[Katzung, G. 2007\]}](http://www.google.com.mx/imgres?q=pared+mycobacterium&um=1&hl=es&sa=X&biw=1246&bih=529&tbn=isch&tbnid=jXC6AUZiKwVbFM:&imgrefurl, revisada el 30/04/2012]</p>
</div>
<div data-bbox=)

El *Mycobacterium* es responsable de distintas infecciones, que se describen en la tabla No. 37.

Tabla 37 . Especies de *Mycobacterium* y sus principales patologías. ^[Koneman, 2001]

Grupos *	Especies	Patología
I. Fotocromógenos de crecimiento lento	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>	Infecciones pulmonares y ganglionar, Infecciones cutáneas
II. Escotocromógenos de crecimiento lento	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai**</i>	Produce linfadenitis cervical. Enfermedades pulmonares y extrapulmonares
III. No cromógenos de crecimiento lento	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i> <i>M. avium-intracellulare</i>	Produce tuberculosis humana. Tuberculosis bovina y humana. Produce infecciones en pacientes con SIDA
IV. Fotocromógenas de crecimiento rápido	<i>M. flavescens</i>	No patógenas para el ser humano
V. Escotocromógenas de crecimiento rápido	<i>M. vaccae</i>	No patógenas para el ser humano
VI. No cromógenas de crecimiento rápido	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i>	Infecciones en piel y pulmones Infecciones cutáneas

Mycobacterium es capaz de producir pigmentación de la colonia en la oscuridad (escotocromógena) o solamente después de la exposición a la luz (fotocromógena) o no producen pigmentos.

No obstante las principales infecciones son la tuberculosis y lepra. En este capítulo se describirán los fármacos que se utilizan para cada una de ellas.

Fármacos utilizados en la tuberculosis.

La tuberculosis es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*, un microorganismo complejo capaz de ingresar al alvéolo pulmonar y producir la destrucción de los macrófagos alveolares, multiplicarse y formar una lesión primaria o tubérculo. (fig. 69). Posteriormente se disemina vía ganglios linfáticos a diferentes órganos, (riñón, medula ósea, hígado, etc.) incluso puede regresar a los pulmones generando lesiones múltiples produciendo una destrucción tisular como resultado a la respuesta del hospedero mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV. [Koneman, 2001]

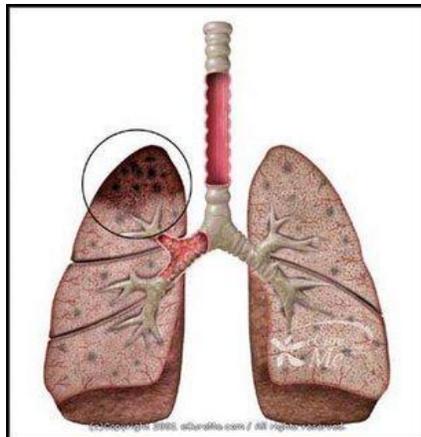


Fig. 69 Ejemplifica la lesión primaria, causada por *M. tuberculosis*.
[649.jpg4, revisada el 30/04/2012]

No obstante hace un cuarto de siglo la tuberculosis estaba en vía de extinción, en países desarrollados estaba a punto de erradicarse, mientras que los países en desarrollo señalaban con optimismo cierta tendencia a la disminución de la incidencia. [García L. 2004]

Hoy el panorama es radicalmente diferente y, en el mundo, la tuberculosis es aun la primera causa de mortalidad por un agente infeccioso y se constituye en uno de los grandes problemas de la salud pública mundial, a tal punto que la OMS considera esta enfermedad como una emergencia global. Los factores que contribuyeron al incremento de esta enfermedad son principalmente dos:

- La aparición de la epidemia por el virus de inmunodeficiencia humana en 1981.
- La epidemia de tuberculosis multirresistentes, en la ciudad de New York, a principios de la década pasada. [García L. 2004]

Con la reemergencia de esta enfermedad y la aparición de cepas multirresistentes se tuvo la necesidad de desarrollar nuevos fármacos capaces de hacer frente ha esta enfermedad.

Los medicamentos para tratar la tuberculosis se dividen en dos grandes categorías. Los compuestos de “primera elección” y los de “segunda elección”. [Goodman and Gilman 2006] Estos últimos son alternativas en caso de resistencia a los fármacos de primera elección, efectos tóxicos, fracaso a la respuesta clínica a la terapéutica convencional. [Katzung, G. 2007]

Fármacos de primera elección. [Katzung, G. 2007] **Fármacos de segunda elección.** [Katzung, G. 2007]

Isoniazida
Rifampicina
Pirazinamida
Etambutol
Estreptomicina

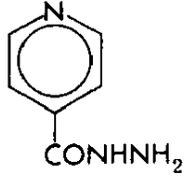
Amikacina
Acido aminosalicílico (PAS)
Capreomicina
Ciprofloxacina
Clofazimina
Etionamida
Levofloxacina
Rifabutina
Rifapentina

Algunos de los antibióticos que se manejan para el tratamiento contra la tuberculosis se han tratado en diversos capítulos, por consiguiente solo abordaremos aquellos con importancia clínica.

Isoniazida (INH)

Características generales.

La isoniazida es el fármaco mas activo para el tratamiento de la tuberculosis producida por cepas susceptibles, es la hidrazida del acido isonicotico y su formula estructural se muestra en la figura 70. [Goodman and Gilman 2006]



ISONIAZIDA

Fig. 70 Estructura química de la isoniazida. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Esta indicada para el tratamiento contra la tuberculosis e infecciones causada por micobacterias atípicas en especial por *M. kansasii*. [Goodman and Gilman 2006].

Mecanismo de acción.

La INH es un profármaco que requiere una activación *in vivo* que producirá un potente derivado, capaz de oxidar o acilar grupos proteicos, que finalmente actuará en la síntesis de los ácidos micólicos de la pared de *M. tuberculosis*. [Coll P, 2003]

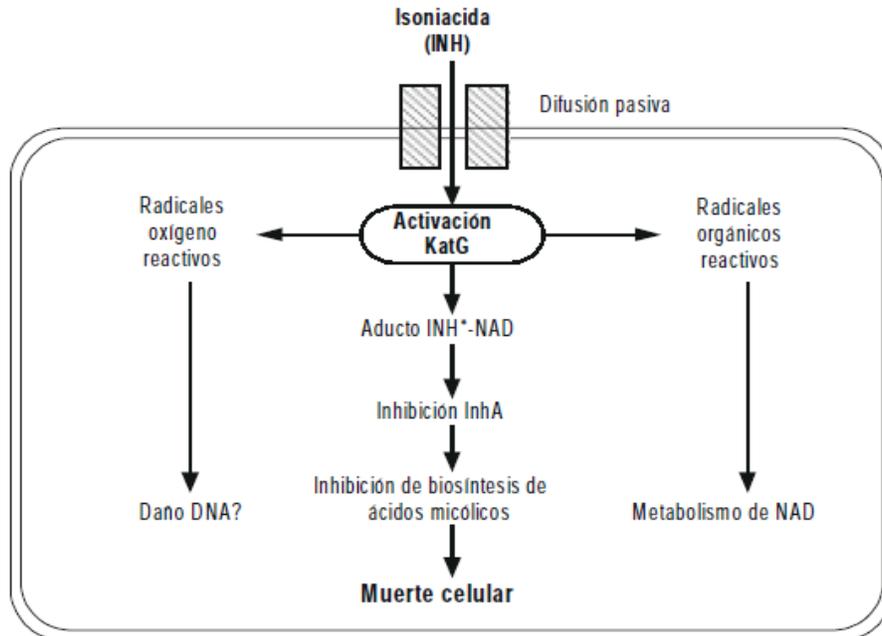


Fig. 71 Se observa el mecanismo de acción de la isoniazida [De la Iglesia A. I. 2006]

Espectro antimicrobiano.

La isoniazida es bacteriostática de los bacilos en “etapa de latencia”, pero es bactericida se están en fase de división rápida. [Goodman and Gilman 2006].

Clasificación

Es un fármaco considerado de primera elección y el primero en cuanto a preferencia se refiere.

Farmacocinética. [Katzung, G. 2007]

- Vía de administración: Oral,
- Distribución: se difunde en todos los líquidos y tejidos del cuerpo incluyendo el SNC.
- Biometabolismo: es metabolizada en el hígado por la enzima N-acetiltransferasa.
- Eliminación: los metabolitos de isoniazida y una pequeña cantidad del fármaco se excretan por orina.

Interacciones medicamentosas.

INH incrementa los niveles y la toxicidad de anticoagulantes orales, hidantoínas, carbamazepina y etosuximida. La hepatotoxicidad aumenta cuando se ingiere alcohol y cuando se administra junto a rifampicina. La administración concomitante con hidróxido de aluminio, altera su absorción. [http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercolsas.pdf, revisada el 07/05/2012]

Reacciones adversas.

La frecuencia de reacciones adversas se relacionan con la dosis que pueden ser: fiebre, exantemas, lupus eritematoso sistémico, hepatitis, neuropatías, psicosis, convulsiones, trastornos hematológicos y gastrointestinales. [Katzung, G. 2007]

Rifampicina

Características generales.

La rifampicina es un antibiótico macrocíclico el cual posee un grupo aminometilpiperacina en posición 3, es un antimicrobiano semisintético [Coll P, 2003]. Se obtiene a partir de *Streptomyces mediterranei* el cual produce la rifampicina y de manera semisintética un derivado de ellos la Rifamicina B. [Goodman and Gilman 2006]

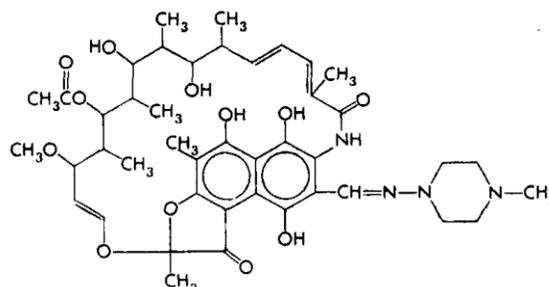


Fig. 72 Estructura química de Rifampicina. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Esta indicada en el tratamiento contra la tuberculosis.

Mecanismo de acción.

La RIF, al igual que las demás rifamicinas, es un potente inhibidor de la síntesis de ARN mensajero (ARNm), y, por tanto, de la transcripción genética, al unirse a la polimerasa de ARN dependiente de ADN de los procariontos. [Coll P, 2003]

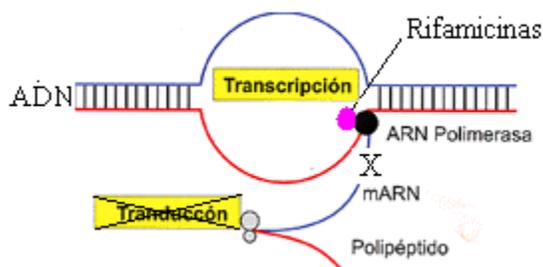


Fig. 73 Muestra el mecanismo de acción de las Rifamicinas.

[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com.ar/imgres?transcripcionytraduccionDNAbacteriano>, revisada el 07/05/2012]

Espectro antimicrobiano.

Bloquea la proliferación de casi todas las bacterias Gramnegativas como *E. Coli.*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella neumoniae* y algunos Grampositivos como *Staphylococcus aureus* *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Además bloquea la proliferación de *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. avium* y *M. fortuitum* [Goodman and Gilman 2006].

Clasificación.

Es un fármaco considerado de primera elección y el segundo en cuanto a preferencia se refiere.

Farmacocinética. [Katzung, G. 2007]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye ampliamente en todos los líquidos y tejidos corporales, presenta una gran unión a proteínas plasmáticas, logrando concentraciones en el líquido cefalorraquídeo muy bajas.
- Biometabolismo: Es eliminada rápidamente por la bilis para iniciar la circulación enterohepática, en este lapso el fármaco es desacetilado de manera progresiva.
- Eliminación: Los metabolitos desacetilados son excretados por heces.

Interacciones medicamentosas.

Rifampicina es un potente inductor de enzimas microsomales hepáticas, integrantes del sistema citocromo P450. Por esta causa disminuyen la concentración de numerosas drogas: bloqueadores de los canales de calcio

(verapamilo, diltiazem, nifedipina), digital, ciclosporina, corticoides, anticoagulantes orales, teofilina, antifúngicos imidazólicos, anticonceptivos orales, benzodiazepinas, barbitúricos, fluoroquinolonas, enalapril, β -bloqueantes, inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

[<http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercoslas.pdf>, revisada el 07/05/2012]

Reacciones adversas.

Se observan reacciones leves, como intolerancia digestiva y coloración rojo-naranja de distintos humores (orina, lágrimas) y de lentes de contacto. Como todas las drogas antituberculosas puede originar rash cutáneo.

También puede causar efectos más serios. La toxicidad hepática se puede traducir como una ictericia asintomática, sin daño hepático, de base funcional y autolimitada.

[<http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercoslas.pdf>, revisada el 07/05/2012]

Pirazinamida (PZA)

Características generales.

Es un derivado sintético de la nicotinamida. Es una de las primeras drogas antituberculosas, dejada de lado durante algunos años por su hepatotoxicidad. [Goodman and Gilman 2006]

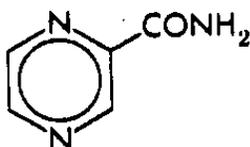


Fig. 74 Estructura química de la Pirazinamida. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Su uso se limita al tratamiento contra la tuberculosis.

Mecanismo de acción.

La PZA es un profármaco que es convertido a su forma activa, el ácido piracinoico, por la enzima micobacteriana piracinamidasa. La PZA difunde pasivamente al interior de los macrófagos, donde es convertida en ácido piracinoico que se acumula intracelularmente por un sistema ineficiente de bombeo. El ácido piracinoico actúa sobre su diana, una enzima implicada en la síntesis de los ácidos micólicos. [Coll P, 2003]

Espectro antimicrobiano.

Muestra actividad bactericida en medio levemente ácido, se sabe que solo para *Mycobacterium tuberculosis*, siendo inactiva en medios con pH neutro u otras micobacterias.

Clasificación.

Es un fármaco considerado de primera elección y el tercero en cuanto a preferencia se refiere.

Farmacocinética. [Goodman and Gilman 2006]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo incluso en LCR.
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado, se hidroliza hasta generar ácido pirazinoico, y este es hidroxilado a ácido 5-hidroxipirazinoico.
- Eliminación: por orina como ácido 5-hidroxipirazinoico.

Interacciones medicamentosas.

A las dosis recomendadas actualmente, la toxicidad hepática de PZA es rara. Las artralgias son relativamente frecuentes, observándose en alrededor de 10%. Son debidas a hiperuricemia provocada por un metabolito de la droga que inhibe la secreción tubular renal de ácido úrico. Estos síntomas responden adecuadamente a aspirina u otros anti-inflamatorios no esteroides. Otros efectos adversos pueden ser intolerancia digestiva, reacciones cutáneas y fotosensibilidad. [http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercolsas.pdf, revisada el 07/05/2012]

Reacciones adversas.

Los principales efectos adversos incluyen hepatotoxicidad, náuseas, vómito, fiebre medicamentosa e hiperuricemia provocada por un metabolito de la droga que inhibe la secreción tubular renal de ácido úrico. [Katzung, G. 2007]

Etambutol (EMB)

Características generales.

El etambutol, etilen-diamino-dibutanol es un producto isómero dextrógiro derivado de la etilendiamina. Es un compuesto sintético, hidrosoluble, termoestable y se presenta comúnmente en forma de sal. [Coll P, 2003]

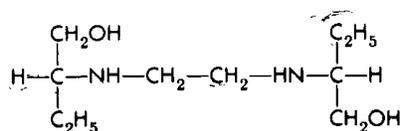


Fig. 75 Estructura química del etambutol
[Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Se ha utilizado con notables resultados en el tratamiento de diversas tuberculosis.
[Goodman and Gilman 2006]

Mecanismo de acción.

Inhibe la síntesis de un componente esencial de la pared celular micobacteriana, el arabinogalactano, e incrementa la actividad de los fármacos lipofílicos como rifampicina y ofloxacina. [http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercolsas.pdf, revisada el 07/05/2012]

Mecanismo de acción del Etambutol.

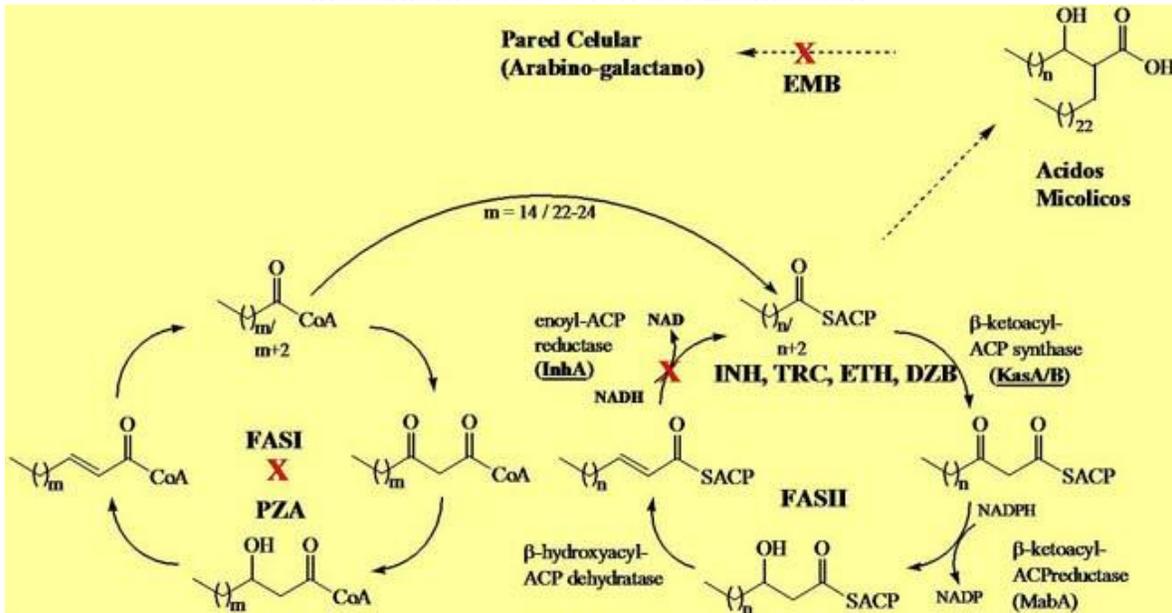


Fig. 76 Se observa que el etambutol impide la formación de la pared celular del Mycobacterium formada por el arabino – galactano. [FAS-I_TB.jpg, revisada el 07/05/2012]

Espectro antimicrobiano.

Incluye a Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii y algunas cepas de Mycobacterium avium. La sensibilidad de otros microorganismos al etambutol es variable. [http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercolsas.pdf, revisada el 07/05/2012]

Clasificación.

Es el cuarto fármaco de elección en los esquemas de tratamiento primario.

Farmacocinética. [Goodman and Gilman 2006]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todos los líquidos incluyendo el LCR y tejidos del cuerpo, sin embargo solo puede atravesar la barrera hematoencefálica si las meninges están inflamadas.
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado para dar lugar a dos compuestos el primero es un derivado aldehídico y el otro de tipo ácido dicarboxílico.
- Eliminación: se elimina el 50% en orina sin cambios 15% se elimina en forma de sus metabolitos y un 20% se elimina por heces.

Interacciones medicamentosas.

No se tiene suficiente información sobre las interacciones medicamentosas que presenta el etambutol, sin embargo, se sabe que se ve disminuida su absorción al administrarse conjuntamente con Hidróxido de Al. [García R. 2008]

Reacciones adversas.

La hipersensibilidad es rara. La neuritis retrobulbar es el efecto adverso más común; da lugar a pérdida de la agudeza visual y ceguera para el color rojo y verde. [Katzung, G. 2007]

Los fármacos que se utilizan contra la tuberculosis, no se administran solos, sino una combinación de ellos como se esquematiza en el siguiente cuadro.

Tabla 38. Esquemas del tratamiento contra la tuberculosis.

El tratamiento dura seis meses	
Primeros dos meses.	Cuatro meses posteriores.
Isoniazida, rifampicina y pirazinamida.	Isoniazida y rifampicina.
Si existe resistencia a los fármacos se puede añadir etambutol o Estreptomina o ambos.	Si existe resistencia a los fármacos se puede añadir etambutol o Estreptomina o ambos.

Etionamida

Características generales.

La síntesis y el estudio de algunos congéneres de la tioisonicotinamida indicaron que un derivado alfa-etil-etionamida (Etionamida), con mayor eficacia respecto al compuesto original. [Goodman and Gilman 2006]

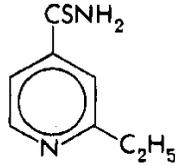


Fig. 77 Estructura química de la Etionamida.
[Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Se utiliza en el tratamiento contra la tuberculosis y algunas enfermedades pulmonares causadas por *M. avium*. [Katzung, G. 2007]

Mecanismo de acción.

La ETH inhibe la síntesis de ácidos micólicos y estimula las reacciones de oxidorreducción. Su mecanismo de acción es pues parecido al de la INH. [Coll P, 2003]

Espectro antimicrobiano.

Es activa frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium ulcerans* y *M. avium*. [Katzung, G. 2007]

Clasificación.

Pertenece a los fármacos de segunda elección contra la tuberculosis, pero es el primero de preferencia.

Farmacocinética. [Goodman and Gilman 2006]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye rápidamente en todo en sangre y diversos órganos, se puede encontrar concentraciones significativas en LCR.
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado en varios metabolitos.
- Eliminación: el 1% se elimina de forma activa en orina, el resto se elimina en forma de sus metabolitos.

Interacciones medicamentosas.

Bloquea la acetilación de la isoniazida.

Reacciones adversas.

Nauseas, vómitos, anorexia y sabor metálico en la boca, hipotensión ortostática, convulsiones, depresión, mareos, astenia, cefalea, acné, temblores, hipersensibilidad, hepatotoxicidad. [Goodman and Gilman 2006]

Ácido para-aminosalicílico

Características generales.

El ácido para-aminosalicílico en su estructura química es similar a la del ácido aminoparabenzoico. (PABA)

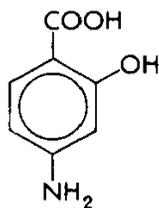


Fig. 78 Estructura química del Ácido para-aminosalicílico. [Goodman and Gilman 2006]

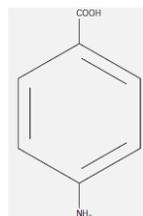


Fig.79 Estructura química del PABA. [Pérez-Trallero, 2011]

Indicación terapéutica.

Se utiliza en tratamiento contra la tuberculosis.

Mecanismo de acción.

Es análogo del Ácido para-aminobenzoico, por lo tanto su mecanismo de acción es similar al de las Sulfonamidas.

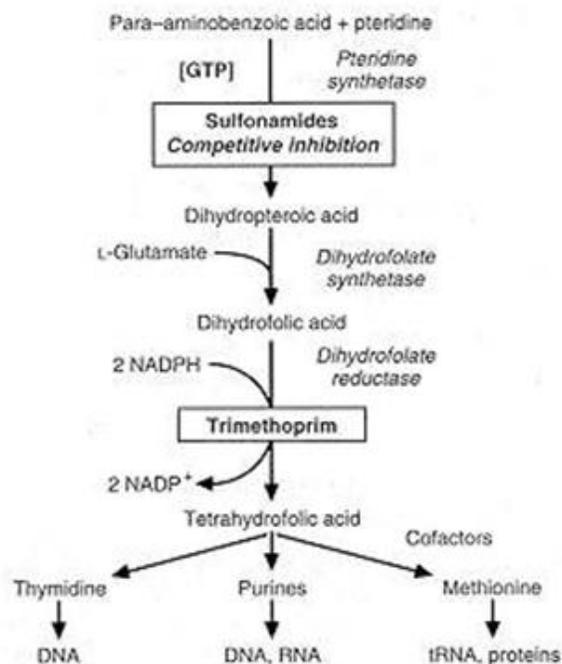


Fig.80 Indica la biosíntesis de precursores de los ácidos nucleídos, indicando las etapas metabólicas inhibidas competitivamente por interacción de las sulfas y daminopirimidinas.
[http://revisio.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revisio.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf)

Espectro antimicrobiano.

El ácido paraaminosalicílico (PAS) es activo frente a *M. tuberculosis*, mientras que los demás microorganismos, incluyendo las demás micobacterias, son resistentes. [Coll P, 2003]

Clasificación.

Es el segundo fármaco de elección, dentro del segundo esquema de antituberculosos.

Farmacocinética.

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todo el organismo incluso en LCR pero en bajas concentraciones.
- Biometabolismo: se metaboliza en hígado, en compuesto acetilado
- Eliminación: por orina se elimina el 80% como fármaco activo, mientras que el otro 20% como metabolito acetilado. (Especializaciones farmacéuticas)

Interacciones medicamentosas.

No se tiene información.

Reacciones adversas.

Anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, molestias abdominales y diarrea, hipersensibilidad, fiebre, discrasias sanguíneas (anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia), hiperuricemia, malestar general, artralgias y dolor faríngeo. [Coll P, 2003]

Cicloserina

Características generales.

La D-cicloserina (4-amino-3-isoxazolidinona) es un análogo de la D-alanina [Coll P, 2003]. Es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptococcus orchidaceus*. Es un fármaco estable en pH alcalinos, pero se desintegra rápidamente en pH neutros. [Goodman and Gilman 2006]

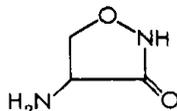


Fig. 81 Estructura química de la Cicloserina. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Se utiliza para tratar cuadros causados por microorganismos resistentes o por Micobacterias no tuberculosas.

Mecanismo de acción.

Inhibe de forma competitiva, las enzimas D-alanil-D-alanina sintetasa, alanina racemasa y alanina permeasa, interfiriendo con la síntesis de la pared micobacteriana. [Coll P, 2003]

Espectro antimicrobiano.

Bloque la proliferación de *M. tuberculosis*, así como *Mycobacterium* resistentes, además tiene efecto en enterococos, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Nocardia* y *Chlamydia*. [Goodman and Gilman 2006]

Clasificación.

Es el tercer fármaco de elección, dentro del segundo esquema de antituberculosos.

Farmacocinética [Goodman and Gilman 2006]

- Vía de administración: Oral.
- Distribución: se distribuye en todos los líquidos y tejidos corporales, no hay interferencia de la barrera hematoencefálica al paso del fármaco y las concentraciones en LCR son iguales que las plasmáticas.
- Biometabolismo: una cantidad ínfima se metaboliza en hígado.
- Eliminación: se excreta casi en su totalidad de forma activa por orina.

Interacciones medicamentosas.

No se tiene información.

Reacciones adversas.

La toxicidad es muy elevada e incluye neuropatía periférica, alteraciones del sistema nervioso central como confusión, irritabilidad, cefalea, disartria, vértigo o convulsiones y alteraciones psicóticas que incluyen la depresión grave con ideas suicidas. [Coll P, 2003]

Fármacos utilizados en la lepra.

La lepra es una de las enfermedades del hombre que ha sido reconocida por antiguas culturas desde el año 1400 a.C. Es causada por *Mycobacterium leprae*. Esencialmente es una enfermedad de los nervios periféricos, pero también afecta la piel y otros órganos (mucosas, ojos, testículos, tracto respiratorio alto, músculos y huesos). [www.scielosp.org/pdf/spm/v40n1/Y0400110.pdf, revisada el 07/05/2012]

Los signos clínicos de lepra son los siguientes: a) lesión cutánea única o múltiple (hipopigmentada o eritematosa), no típica de alguna otra enfermedad cutánea; b) pérdida de sensibilidad (térmica, dolorosa y/o del tacto) con o sin lesión cutánea, y c) troncos nerviosos o nervios cutáneos engrosados (fig. 82). [www.scielosp.org/pdf/spm/v40n1/Y0400110.pdf]



Fig. 82 Lesiones típicas de la lepra. [lepra.jpg]

Esta enfermedad se clasifica en varias modalidades dependiendo de las lesiones y con la evolución de la enfermedad. [www.e-dermatosis.com/pdf-zip/Derma075.pdf, revisada el 07/05/2012]

Lepra indeterminada: es la forma inicial de enfermedad y se presenta como máculas hipocromas o eritematosas, anestésicas o no, que se curan o se transforman en algún otro tipo de lepra.

Lepra lepromatosa (LL): es inicialmente una enfermedad cutánea con cambios neurales más posteriores en la evolución. Las lesiones son generalizadas y relativamente simétricas y se presentan en forma macular, nódulo-infiltrativa o difusa.

Lepra borderline lepromatosa (BL): se observan múltiples máculas hipopigmentadas o discretamente eritematosas, confluentes.

Lepra borderline verdadera (BB): es la más frecuente, aparece de inicio o se desarrolla sobre lesiones maculares previas. Se caracteriza por la presencia de pápulas nódulos y lesiones infiltradas.

Lepra borderline tuberculoide (BT): se caracteriza por la infiltración difusa de la piel sin nódulos. Hay una forma pseudotumoral (lepra histioide).

Lepra tuberculoide (LT): se presenta en forma de lesiones solitarias y de pocas lesiones asimétricas. Son máculas bien definidas con un borde de crecimiento elevado y tendencia a la curación central, son hipopigmentadas, anestésicas, con pérdida del pelo y de la sudoración.

La razón de que exista un espectro clínico y patológico tan variado de la enfermedad, se debe en gran medida a la respuesta del sistema inmune del paciente, es decir si la persona presenta una fuerte respuesta inmune celular a la infección, tendrá la capacidad de destruir un gran número de bacilos de *M. leprae* además de que la resistencia está influida por factores genéticos. [www.scielosp.org/pdf/spm/v40n1/Y0400110.pdf , revisada el 07/05/2012]

El tratamiento se basa en la administración de Dapsona sola o más frecuentemente combinada con clofazimina y rifampicina. El tratamiento debe ser prolongado (mínimo 2 años) o según los controles clínicos y baciloscopias. El tratamiento quirúrgico y rehabilitador de las secuelas musculoesqueléticas y neurológicas es también muy importante. [www.e-dermatosis.com/pdf/zip/Derma075.pdf , revisada el 07/05/2012]

Dapsona

Características generales.

La dapsona pertenece a las sulfonas que son derivados de 4,4-diamiodifenilsulfona (dapsona) y casi todos ellos poseen propiedades farmacológicas comunes. La estructura de la dapsona es la siguiente: [Goodman and Gilman 2006]

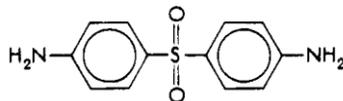


Fig. 83 Estructura química de la Dapsona. [Goodman and Gilman 2006]

Indicación terapéutica.

Se emplea en el tratamiento contra la lepra, sin importar sus variedades. Se puede emplear también para prevenir o tratar la neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con SIDA. [Katzung, G. 2007]

Mecanismo de acción.

Es análogo del Ácido para-aminobenzoico, por lo tanto su mecanismo de acción es similar al de las Sulfonamidas.

Espectro antimicrobiano.

Evita la proliferación de *Pneumocystis jiroveci* y *M. leprae*.

Clasificación.

No presenta una clasificación como tal por deberse a un único fármaco con aplicaciones clínicas.

Farmacocinética. [Goodman and Gilman 2006]

- Vía de administración: Oral
- Distribución: se distribuye en todos los líquidos y tejidos corporales, tiende a acumularse en hígado, musculo, riñón. Son retenidas en circulación por un largo periodo de tiempo, debido a la resorción intestinal, desde bilis.g
- Biometabolismo: es acetilada en hígado por la misma enzima que lleva acabo la acetilación de la isoniazida.
- Eliminación: por orina como metabolito acetilado.

Interacciones medicamentosas.

La rifampicina provoca descensos de hasta 10 veces en los niveles séricos de dapsona; sin embargo, en el tratamiento de la lepra no ha sido necesario modificar las dosis administradas. Los antagonistas del ácido fólico (pirimetamina) aumentan la probabilidad de que ocurran reacciones adversas hemáticas.
[<http://www.privademeccum.com>, revisada el 07/05/2012]

Reacciones adversas.

Puede desarrollarse hemolisis, metahemoglobinemia, fiebre, prurito, ictericia, anemia. [Goodman and Gilman 2006]

Actividad No. 7

En la siguiente sopa de letras busca las siguientes palabras

Capreomicina
Cicloserina
Clofazimina
Dapsona
Estreptomycina

Etambutol
Etionamida
Fiebre
Hemolisis
Hígado

Isoniazida
M. Tuberculosis
Mycobacterium
Pirazinamida
Prurito

Rifabutina
Rifamicina

M	J	E	T	I	O	N	A	M	I	D	A	G	H	C	R	D
Y	N	V	B	N	U	E	R	Q	W	T	U	O	P	L	I	Ñ
C	K	G	J	I	S	O	N	I	A	Z	I	D	A	O	F	M
O	L	D	H	I	G	A	D	O	A	M	O	P	D	F	A	S
B	O	L	E	P	R	F	I	E	B	R	E	A	Q	A	M	I
A	P	A	N	T	I	M	I	C	O	B	A	C	T	Z	I	S
C	A	P	R	E	O	M	I	C	I	N	A	B	N	I	C	O
T	D	Z	H	Q	E	R	T	B	H	J	F	E	R	M	I	L
E	F	T	C	I	C	L	O	S	E	R	I	N	A	I	N	U
R	H	J	U	H	E	M	O	L	I	S	I	S	A	N	A	C
I	P	I	R	A	Z	I	N	A	M	I	D	A	E	A	Y	R
U	Y	R	O	S	O	T	I	R	U	R	P	L	I	L	I	E
M	U	E	M	I	L	A	N	I	T	U	B	A	F	I	R	B
S	S	E	T	A	M	B	U	T	O	L	Z	C	L	I	O	U
D	G	H	J	K	L	A	N	O	S	P	A	D	O	U	T	T
E	S	T	R	E	P	T	O	M	I	C	I	N	A	O	R	M

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas

1. Menciona un genero bacteriano que tenga una pared celular rica en lípidos

2. Bacteria que produce tuberculosis en humanos: _____

3. Son fármacos de primera elección: _____

4. Cinco fármacos de segunda elección: _____

5. Fármaco empleado en la lepra: _____

6. ¿En que órganos se biometabolizan la mayoría de los antimicobacterianos?

7. Tres reacciones adversas de la dapsona

Autoevaluación.

1.- Define que es un antimicrobiano

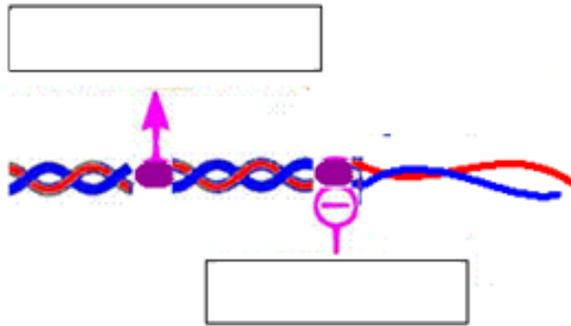
2. Un antibiótico bacteriostático es:

3. Un antibiótico bactericida es:

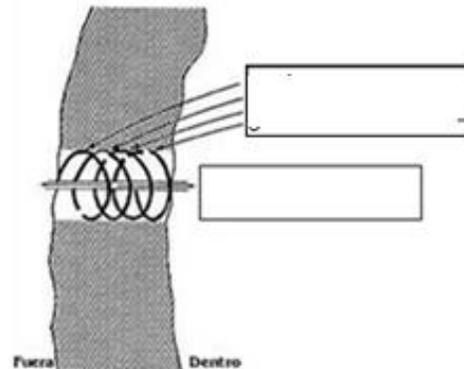
4. Escribe los sitios de acción de los diferentes antimicrobianos,

- a. _____
- b. _____
- c. _____
- d. _____

5. Completa los mecanismos de acción de los antibióticos



[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?start=93&um=1&hl=en&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=wjYpGdcHudj9M:&imgrefurl>, revisado el 27/02/2012]



[Imagen modificada a partir de http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/18/html/sec_8.html]

6. ¿Cuáles son las subfamilias que comprenden la familia de los betalactámicos?

7. De la siguiente lista de fármacos coloca en el paréntesis una A si se trata de penicilinas con actividad contra cocos Gram (+) y Gram (-), bacilos Gram (+) y anaerobios no productores de betalactamasas. Una B, si se trata de penicilinas resistentes a las betalactamasas. Una C si son de amplio espectro o una D si trata de penicilinas de espectro dirigido.

Dicloxacilina	()	Metilcilina	()
Oxacilina	()	Carbenicilina	()
Amoxicilina	()	Pivampicilina	()
Penicilina sódica	()	Metampicilina	()
Cloxacilina	()	Penicilina V	()
Penicilina G	()	Ampicilina	()
Azlocilina	()	Apalcilina	()

Busca en la sopa de letras las siguientes palabras.

Antibacteriana.
Diarrea
Doripenem
Ertapenem
Exantema

Farmacologicas
Hipersensibilidad
Imipenem
Meropenem
Minocefalosporánico

Natural
Propiedades
SARM
Semisintetico

S	H	I	P	E	R	S	E	N	S	I	B	I	L	I	D	A	D	M
A	N	A	I	R	E	T	C	A	B	S	I	T	I	S	U	N	I	S
M	E	R	O	P	E	N	E	M	N	J	K	I	L	O	P	N	M	E
A	H	I	M	I	P	N	A	T	U	R	A	L	E	O	O	B	S	M
N	O	T	I	T	I	S	M	E	D	I	A	J	N	C	S	A	O	I
T	L	U	I	M	E	N	E	P	I	M	I	A	E	J	A	C	D	S
I	E	X	A	N	T	E	M	A	R	Y	C	F	W	Q	C	T	N	I
B	R	G	D	H	K	Y	N	C	F	U	A	G	J	C	I	E	A	N
A	T	H	J	K	L	O	I	Q	L	L	W	E	U	V	G	R	L	T
C	A	F	G	H	K	V	B	G	O	R	Y	L	I	I	O	I	B	E
T	P	D	F	H	J	K	O	S	A	J	K	G	H	K	L	C	S	T
E	E	D	A	E	T	D	P	V	W	Q	V	D	N	A	O	I	O	I
R	N	F	G	U	I	O	P	O	D	T	U	L	M	S	C	D	D	C
I	E	C	H	T	R	M	E	I	L	A	C	A	D	R	A	A	I	O
A	M	V	P	A	R	B	T	A	E	R	I	N	A	I	M	Y	J	E
N	E	E	N	A	N	I	S	D	I	A	R	R	E	A	R	T	E	P
A	P	I	S	E	D	O	R	I	P	E	N	E	M	U	A	E	T	O
A	C	R	M	P	R	O	P	I	E	D	A	D	E	S	F	E	Y	L
O	I	N	F	E	C	C	I	O	N	E	S	E	N	P	I	E	L	A

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas

8. Menciona tres características importantes de las cefalosporinas.

a. Son productos de origen: _____

b. Contienen un núcleo constituido por ácido 7:

c. La unión de diferentes sustituyentes R y R₂ determina su actividad:

9. Escribe los usos de las cefalosporinas?

10. El mecanismo de acción de los betalactámicos es inhibiendo la organización estructural del: _____

11. Escribe las reacciones adversas que producen las cefalosporinas?

12. Fármaco de la familia de los Carbapenemicos del grupo 1 y tipo de acción.

13. Menciona tres fármacos carbapenemicos del grupo dos

14. El tercer grupo de los Carbapenemicos frente a que tiene actividad:

15. Relaciona las columnas colocando el paréntesis la generación y la vía de administración de los siguientes fármacos.

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| a. Primera generación | (;) Cefixima |
| b. Segunda generación | (;) Cefotetan |
| c. Tercera generación | (;) Ceftriaxona |
| d. Cuarta generación | (;) Cefepima |
| e. Quinta generación | (;) Cefalexina |
| 1. Oral | (;) Cefazolina |
| 2. Parenteral | (;) Cefpiroma |
| 3. Oral y parenteral | (;) Cefoperazone |
| | (;) Ceftriaxona |
| | (;) Cefoxitina |
| | (;) Cefaclor |
| | (;) Cefotaxima |
| | (;) Cefonicida |

16. Escribe en el paréntesis una C, si el fármaco pertenece a la subfamilia de carbapenemicos.

- | | |
|--------------|-----|
| Imipenem | () |
| Fosfomicina | () |
| Meropenem | () |
| Cicloserina | () |
| Vancomicina | () |
| Doripenem | () |
| Panipenem | () |
| Metronidazol | () |

17. Escribe la indicación terapéutica de los monobactámicos?

18. Escribe una V, si el enunciado es verdadero o una F, si es falso.

___ La vía de administración de las penicilinas puede ser oral o parenteral

___ La administración oral de las penicilinas no se ve afectada por los alimentos y el pH.

___ Las penicilinas se biometabolizan en hígado por citocromo P-450.

___ La administración de los monobactámicos es parenteral.

___ La distribución de los monobactámicos es exclusivamente extracelular

___ El mecanismo de acción de los glucopéptidos es mediante su unión a precursores de la pared bacteriana, en concreto al dipéptido D-Ala-D-Ala terminal del glicosilpentapéptido.

___ Las reacciones adversas más comunes de la vancomicina nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia reversible, náuseas, escalofríos, eosinofilia, exantemas, dermatitis exfoliativa, S. de Steven-Johnson, hipersensibilidad.

___ La diferencia entre la vancomicina y la teicoplanina a nivel estructurales que la vancomicina presenta sustituciones a nivel de los aminoácidos aromáticos, mientras que la teicoplanina no

___ Los lipopéptidos cíclicos se dejaron de utilizar por sus efectos tóxicos

___ La reutilización de la Daptomicina se dio por la aparición de cepas multirresistentes.

___ La daptomicina fue descubierta por las laboratorios Bayer

___ Su estructura química consiste en un ácido decanoico unido al glutamato de un péptido cíclico de 13 residuos.

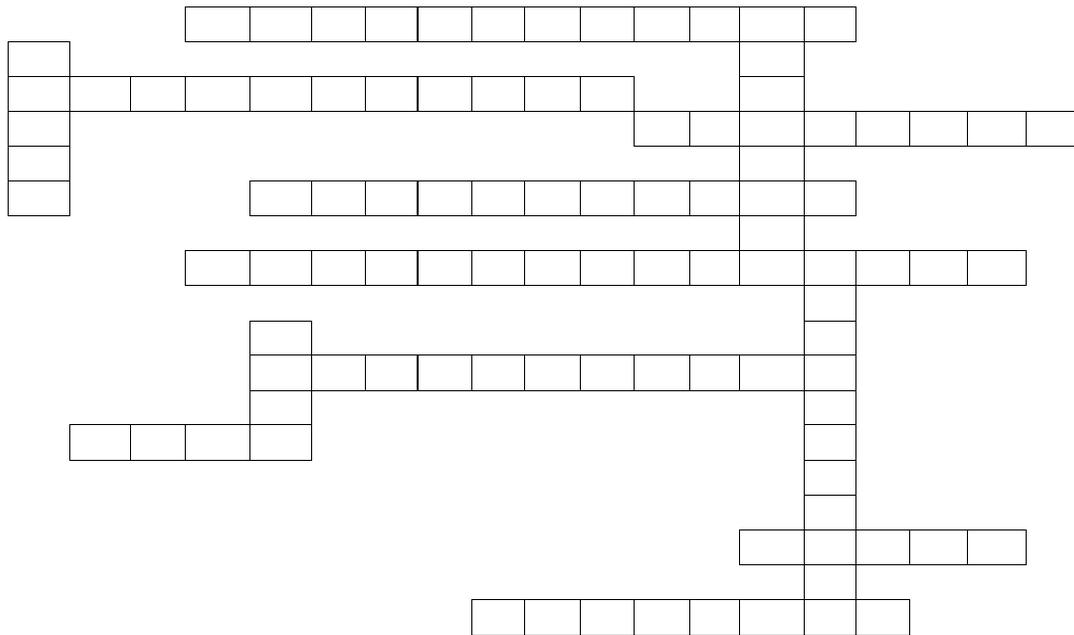
___ La daptomicina es metaboliza por el citocromo P-450

___ Diarrea nauseas, vomito, cefalea, exantemas son efectos secundarios de la daptomicina.

___ La daptomicina se puede administrar oral e intravenosamente

___ La daptomicina se distribuye en todo el organismo con bajas concentraciones en LCR

19. Resuelve el siguiente crucigrama.



Horizontales

- 1.- Se asemeja a la teicoplanina en actividad microbiológica.
- 2.- Bacterias en las que actúa la Oritavancina
- 3.- Un segundo mecanismo de la Oritavancina, es la desorganización de.
- 4.- Primer glucopéptido utilizado
- 5.- Farmacodinamia de la Oritavancina
- 6.- La Telavancina o la Oritavancina se emplean cuando las bacterias presentan mecanismos de.
- 7.- La Telavancina se emplea en infecciones de la.
- 8.- Órgano que elimina a la teicoplanina
- 9.- Tiempo de vida media de la Dalbavancina.

Verticales

- 10.- La Telavancina se emplea en uso contra la.
- 11.- Vía de eliminación de la vancomicina
- 12.- Fármaco aprobado en el 2009 por la FDA.
- 13.- Vía de administración más común de la teicoplanina.

20.- De las siguientes preguntas subraya o encierra en un círculo, la respuesta que consideres sea la correcta.

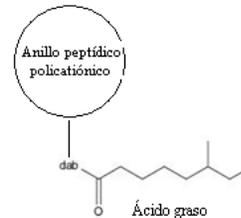
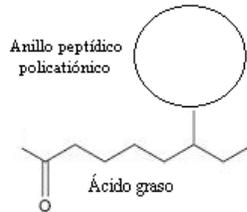
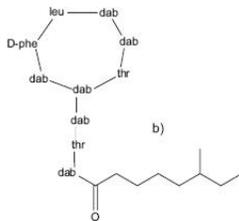
I.- ¿Cuál es el mecanismo de acción de las polimixinas?

a) Actúan sobre la membrana celular de las bacterias, lo que resulta en la modificación de la permeabilidad

b) Inhiben la síntesis de precursores de los ácidos nucleídos.

c) Inhibidores de la organización estructural del peptidoglucano

II.- ¿Cual de las siguientes figuras, es la estructura química general de las polimixinas?



III.- ¿Cuáles son las características estructurales de la polimixina B?

a) Anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 8 y 10 restos aminoacídico, presentando en el aminoácido D-Alanina

b) Anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 8 y 10 restos aminoacídico, presentando en el aminoácido D-fenilalanina

c) Anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 18 y 20 restos aminoacídico, presentando en el aminoácido D-fenilalanina

IV.- ¿Cuáles son tres reacciones adversas de la colistina?

a) Reacciones de hipersensibilidad, aumento de urea en la sangre, cefalea.

b) Nefrotoxicidad, vomito, depresión

c) Lesión de los túbulos contorneados, Nefrotoxicidad, neurotoxicidad

V.- ¿Qué Biometabolismo hepático sufre el colistimetato sódico?

a) Es hidrolizado a colistina y a otros metabolitos

b) Se hidroliza a grupos amino

c) Se oxida a colistina

Completa los siguientes enunciados.

21. Tres sulfonamidas de _____ corta pero de absorción y excreción rápida: _____, Sulfisoxazol, _____.

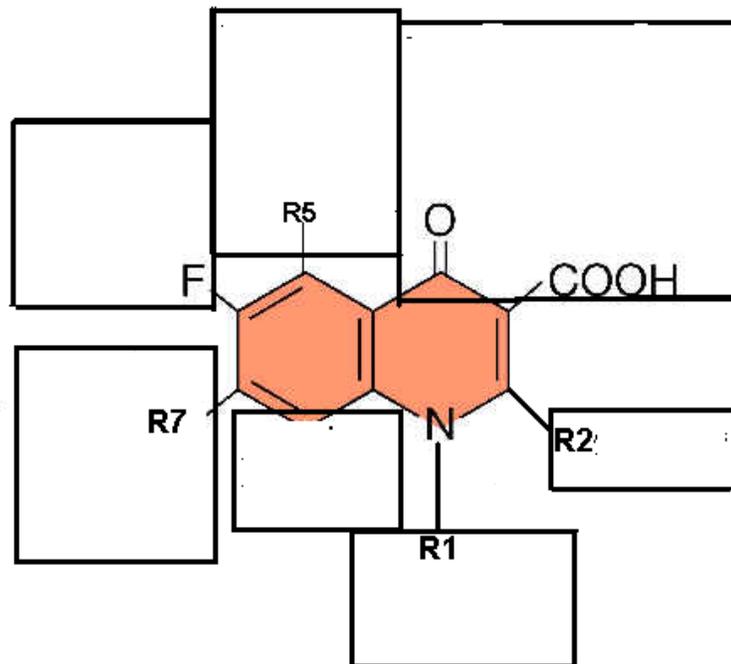
22. El sulfametoxazol es un ejemplo de una sulfonamida de _____ intermedia, pero de absorción y excreción _____ respecto a las sulfonamidas de _____.

23. La asociación de _____ y sulfametoxazol, y esta combinación se emplea comúnmente para infecciones _____.

24. El grupo _____ libre en la posición cuatro se asocia con aumento de su _____. Mientras que las sustituciones en el radical _____ unido al carbono 1 del anillo bencénico modifican las características _____.

25. Menciona algunas de las interacciones medicamentosas del sulfisoxazol

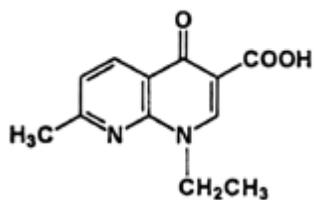
26. Dentro de los cuadros coloca las características farmacológicas de cada radical

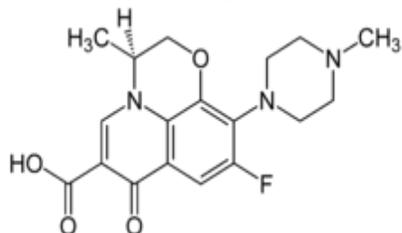


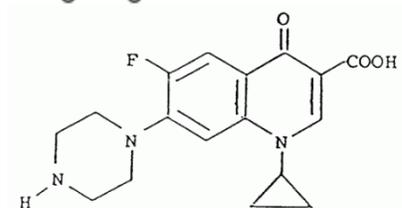
[adaptada de <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm> y <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c762.htm>, 2012]

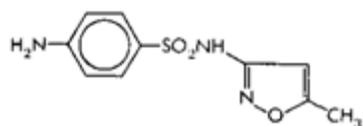
27. Realiza un cuadro sinoptico o un mapa conceptual sobre la clasificación de las quinolonas.

28. Coloca sobre la línea el nombre de las siguientes estructuras químicas.









29. Relaciona las columnas

a. Conjunto de antibióticos don de dos o tres aminoazucares se unen por un puente glicosídico con un núcleo central de hexosa

() Gentamicina, estreptomina, neomicina, kanamicina

b. Bases para la clasificación de los aminoglucósidos.

() Aminoglucósidos.

c. Subfamilias de los aminoglucósidos

() Vía de administración y composición química.

d. Organismo que produce neomicina

() Isepamicina, Gentamicina Netilmicina

e. Reacciones adversas de Los aminoglucósidos.

() En el tratamiento de infecciones sistémicas graves de las vías respiratorias.

() *Streptomyces fradiae*

f. Fármaco de dos azúcares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina; uno de ellos es una 3-aminohexosa. () Nefrotoxicidad y ototoxicidad.

() Año de aparición y dosis

g. Indicación terapéutica de la Gentamicina.

() Kasugamicina
Espectomicina
Estreptomicina

h. Fármacos que pertenecen a la familia de la estreptomicina

() Kanamicina

30. Menciona tres características generales de las tetraciclinas

- I. _____
- II. _____
- III. _____

31. Menciona 4 bacterias que son sensibles a las tetraciclinas.

- a. _____
- b. _____
- c. _____
- d. _____

32. Escribe las reacciones adversas de la Doxiciclina

33. Coloca una T si el fármaco pertenece a la familia de las tetraciclinas.

Trimetrociclina	()
Metaciclina	()
Dapsona	()
Demeclociclina	()
Rifampicina	()
Oxitetraciclina	()
Etiltetraciclina	()
Clortetraciclina	()

34. Haz un esquema sobre el mecanismo de acción de los siguientes fármacos

Macrólidos	Doxiciclina
------------	-------------

Busca en la sopa de letras las siguientes palabras

Ácido
Amigdalitis
Azitromicina
Bacteriostáticos
Cetóidos
Cladinosa
Claritromicina
Clindamicina
Desosamina

Diarrea
Diritromicina
Eritromicina
Faringuitis
Haemophilus
Heces
Lincomicina
Lincosamidas
Macrólidos

McGuire
Nefritis
Oral
Orina
Ototoxicidad
Sinusitis
Staphylococcus
Streptococcus

E	O	D	I	A	R	R	E	A	G	S	O	D	I	L	O	T	E	C
R	T	M	E	M	I	A	N	I	M	A	S	O	S	E	D	S	C	C
I	O	R	I	N	A	M	A	C	R	O	L	I	D	E	S	T	L	L
T	T	L	I	N	C	O	S	A	M	I	D	A	S	X	O	R	I	S
R	O	S	L	H	A	E	M	O	P	H	I	L	U	S	D	E	N	O
O	X	I	I	E	N	A	C	I	D	O	N	S	A	W	I	P	D	C
M	I	T	C	Q	I	D	F	J	T	V	K	I	D	A	L	T	A	I
I	C	I	O	F	C	S	I	N	U	S	I	T	I	S	O	O	M	T
C	I	L	Q	S	I	G	J	Y	W	Y	X	I	H	J	R	C	I	A
I	D	A	X	M	M	C	G	U	I	R	E	R	D	D	C	O	C	T
N	A	D	U	H	O	D	Q	L	Z	X	B	F	I	O	A	C	I	S
A	D	G	R	F	R	F	K	B	H	E	C	E	S	L	M	C	N	O
Z	D	I	R	I	T	R	O	M	I	C	I	N	A	H	X	U	A	I
Ñ	O	M	Y	U	I	S	I	T	I	G	N	I	R	A	F	S	A	R
V	B	A	C	L	Z	A	R	I	T	R	E	M	I	L	A	R	O	E
A	C	L	A	D	I	N	O	S	A	G	E	R	M	A	N	O	M	T
A	N	I	C	I	M	O	R	T	I	R	A	L	C	S	M	O	T	C
S	T	A	P	H	Y	L	O	C	O	C	C	U	S	I	L	A	U	A
L	I	N	C	O	M	I	C	I	N	A	E	S	P	I	R	I	T	B

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas

35. ¿Qué familia de antibióticos se caracteriza por un anillo de lactona macrocíclico (comúnmente tiene entre 14 o 16 átomos) al cual se le unen deoxiazucares?

36. ¿Qué tipo de pH inactiva a los macrólidos?

37. Menciona tres macrólidos que estén formados por catorce átomos

38. ¿Qué antimicrobiano de la familia de macrólidos que esta formado por 15 átomos?

39. ¿En qué grupo se encuentra clasificada la telitromicina?

40. Escribe tres géneros bacterianos, que sean susceptibles a los macrólidos

41. Menciona cinco efectos adversos de la Azitromicina.

42. ¿Cual es la vía de administración de la claritromicina y telitromicina?

43. En el año de 1952 ¿Quién descubre a la eritromicina?

44. ¿Cuáles son los azucares presentes en la eritromicina?

45. Menciona tres enfermedades en las que se emplea como tratamiento la claritromicina

46. ¿Cuál es la vía de eliminación de la telitromicina?

47. ¿Cuál es la familia de antibióticos que tienen un aminoácido (metilprolina) y un carbohidrato (piranosa) unidos por un amina?

48. Menciona la farmacodinamia de las Lincosamidas

49. ¿Qué fármaco se aisló de una cepa de *Streptomyces lincolnensis*?

50. ¿Qué fármaco es un derivado halogenado de la lincomicina?

Completa los siguientes enunciados

51. Las _____ constituyen una importante clase de compuestos que contienen un anillo de cinco miembros con _____.

52. Para que la Linezolida pueda ser activa, debe poseer un grupo arilo en el anillo de _____. Además, del grupo _____ que garantiza sus seguridad.

53. Se emplea la linezolida para el tratamiento de _____ en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas causadas por _____ resistentes a la _____.

54. La linezolida en un 60% es metabolizada en _____ por oxidación no enzimática, el 30 % restante se metaboliza en _____ y el 10% no se metaboliza.

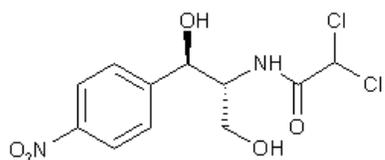
55. Menciona cuatro características importantes de la familia de los Fenicoles

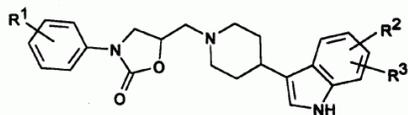
- I. _____
- II. _____
- III. _____
- IV. _____

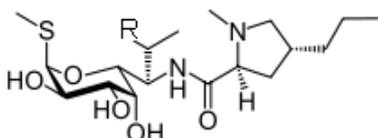
56. Escribe la Indicación terapéutica del cloranfenicol

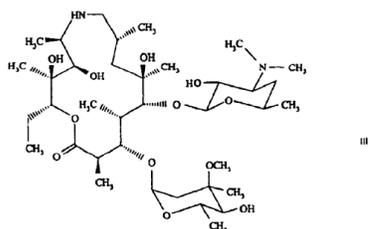
57. Principales reacciones adversas del cloranfenicol.

58. Coloca sobre la línea el nombre de las siguientes estructuras químicas.









59. Coloca sobre la línea una V, si el enunciado es verdadero o una F, si es falso.

_____ Alexander Fleming, advirtió que el abuso de la penicilina, daría como resultado la selección de bacterias resistentes.

_____ La resistencia bacteriana se refiere a la capacidad de las bacterias de resistir a las condiciones ambientales.

_____ La resistencia bacteriana puede ser natural o adquirida.

_____ La resistencia cromosómica se debe a mutaciones en los plásmidos.

_____ Los transposones son segmentos de DNA que poseen la capacidad de separarse de un genoma e insertarse en otro.

_____ La disminución de la permeabilidad de la membrana se debe al cambio estructural del peptidoglucano.

_____ Las alteraciones de los sitios diana, pueden darse en los ribosomas, en la DNA girasa.

_____ Son enzimas que inactivan a los antibióticos, β -lactamasas Cloranfenicol-acetiltransferasas, Dihidropteorato sintetasa, Dihidrolato reductasa.

_____ La resistencia constitutiva, se produce con exposición a un estímulo.

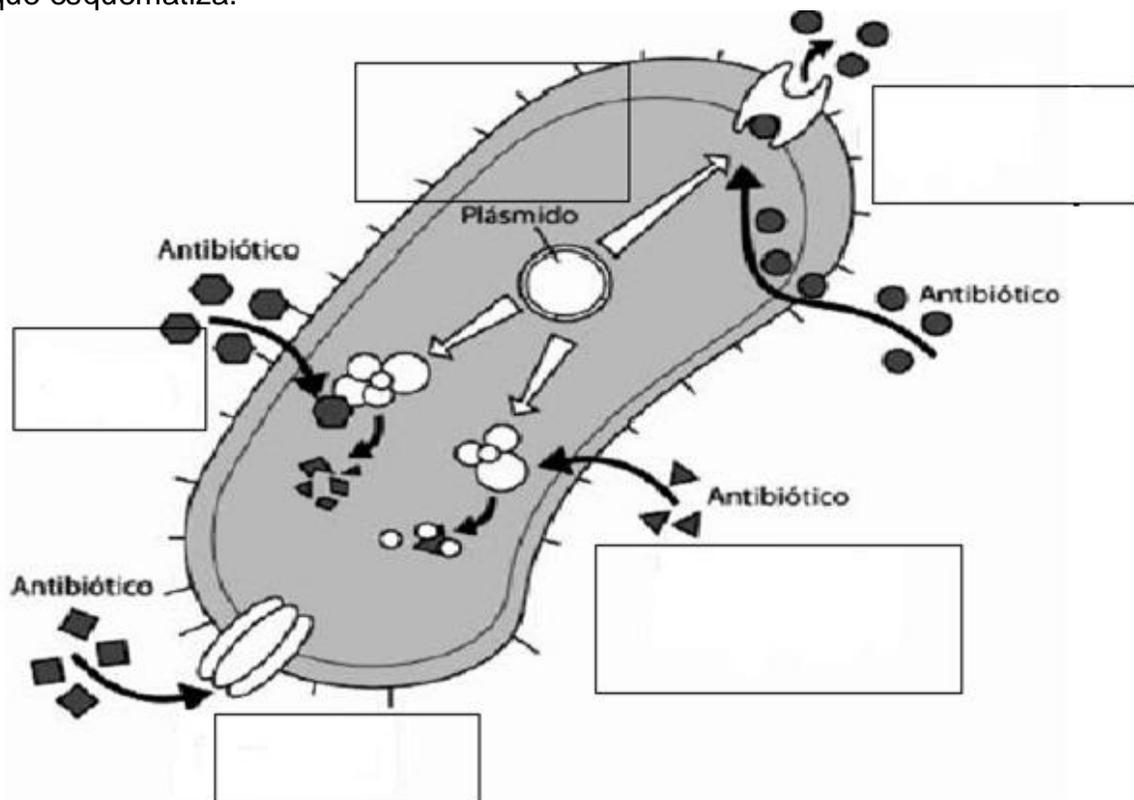
_____ El operón regula las expresiones de genes que codifican para la bomba de eflujo.

_____ La excreción de antibióticos activos contribuye a la aparición de capas resistentes.

_____ El ácido clavulínico, tazobactam, sulbactam, ácido olivánico, carpetimicinas, asprenomicinas, son fármacos que inhiben a las Dihidrolato reductasa.

_____ Un antibiograma, es un estudio que determina la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos.

60. Coloca en los recuadro de la figura el mecanismo de resistencia bacteriana que esquematiza.



[Adaptada de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162009000200014&script=sci_arttext, revisada el 05/05/12]

61. Subraya la respuesta correcta

✓ Distribución: _____

✓ Biometabolismo: _____

V. Eliminación: _____

65. Escribe las reacciones adversas de la Cicloserina

Completa los siguientes enunciados

66. La lepra es causa por _____. Esencialmente es una enfermedad de los nervios _____, pero también afecta _____ y otros órganos.

67. La razón de que exista un espectro _____ y _____ tan variado de la enfermedad, se debe en gran medida a la respuesta del sistema _____ del paciente, además de que la resistencia está influida factores _____.

68. La dapsona pertenece a la familia de las _____ que son derivados _____.

69. La dapsona se emplea en el tratamiento contra la _____, sin importar sus variedades. Además se puede emplear también para prevenir o tratar la _____ causada por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con SIDA.

Respuestas a las actividades

Actividad No. 1

1. Define que es un antimicrobiano y sus fuentes de obtención

Se les denomina así a toda aquella sustancia producidas por microorganismos (antibióticos producidos por bacterias u hongos) o sintetizadas químicamente (sulfas, quinolonas) que poseen la capacidad de destruir, impedir o retardar la multiplicación de otros microorganismos.

2.- Completa el siguiente cuadro

Principales diferencias	Características de la célula Eucariota	Características de la célula Procariota
Ribosomas	Subunidades 30S y 50S	Subunidades 40S y 60S*
Pared celular	Presencia de pared celular	No hay pared celular
DNA	Una sola hebra	Dos hebras
Metabolismo	Tiene ácido fólico	No tiene ácido fólico

3.- Coloque en el paréntesis la letra A si se trata de un antibiótico bacteriostático o la letra B si se trata de un bactericida.

Trimetoprim	(A)
Quinolonas	(B)
Sulfonamidas	(A)
Penicilinas	(B)
Tetraciclinas	(A)

4.- Explica brevemente el mecanismo de los antimicrobianos en la inhibición de la síntesis de la pared celular

La pared celular se sintetiza en tres etapas en las cuales los antimicrobianos pueden actuar las cuales son

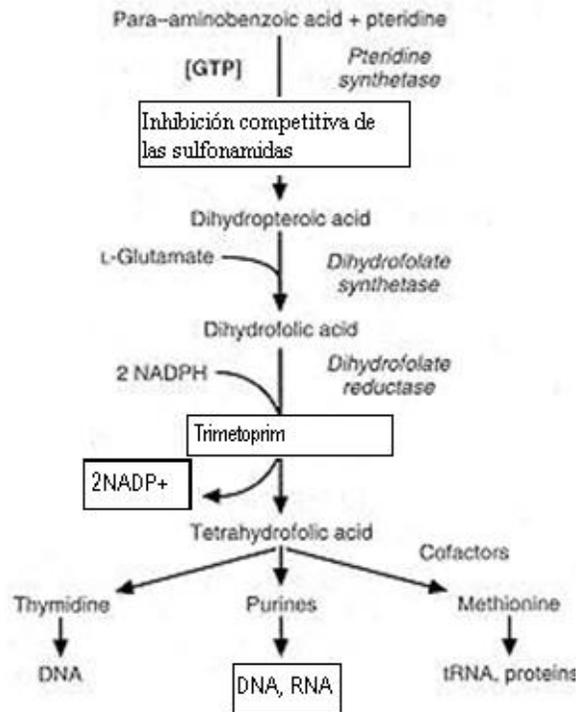
- a) **Etapa uno: formación de precursores, del UDP-NAG se obtiene el UDP-NAM y el aminoácido L-alanina se convierte en D-alanina, los antimicrobianos bloquean las enzimas piruviltransferasa o la L-alanina-racemasa, impidiendo la formación de los productos.**
- b) **Etapa dos: Inhiben la fase de transporte de los precursores formados en la etapa uno.**
- c) **Etapa tres: en este proceso los antimicrobianos interfieren en la organización estructural del peptidoglucano.**

5.- Explica brevemente el mecanismo de los antimicrobianos en la inhibición de la síntesis de proteínas.

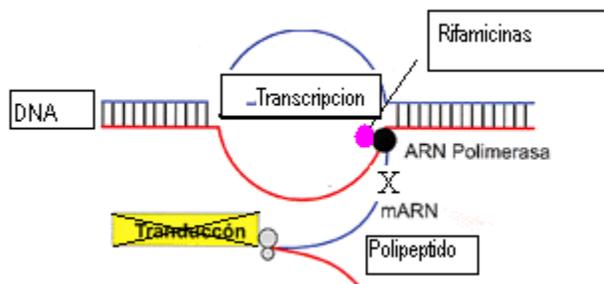
Los antimicrobianos pueden actuar en las diferentes etapas de las síntesis de proteínas las cuales son:

- I. **Fase de activación:** inhibición de la enzima isoleucil-ARNt sintetasa, con lo cual no puede incorporarse el aminoácido isoleucina al péptido en formación.
- II. **Fase de iniciación:** se fijan a las subunidades 30S o 50S Interfiere en el enlace de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica naciente.
- III. **Fase de elongación:** interaccionan con el rRNA en el canal peptídico de salida.
- IV. **Fase de terminación:** aun no se tiene un antimicrobiano que actué de forma selectiva sobre esta etapa.

6.- Completa las siguientes imágenes

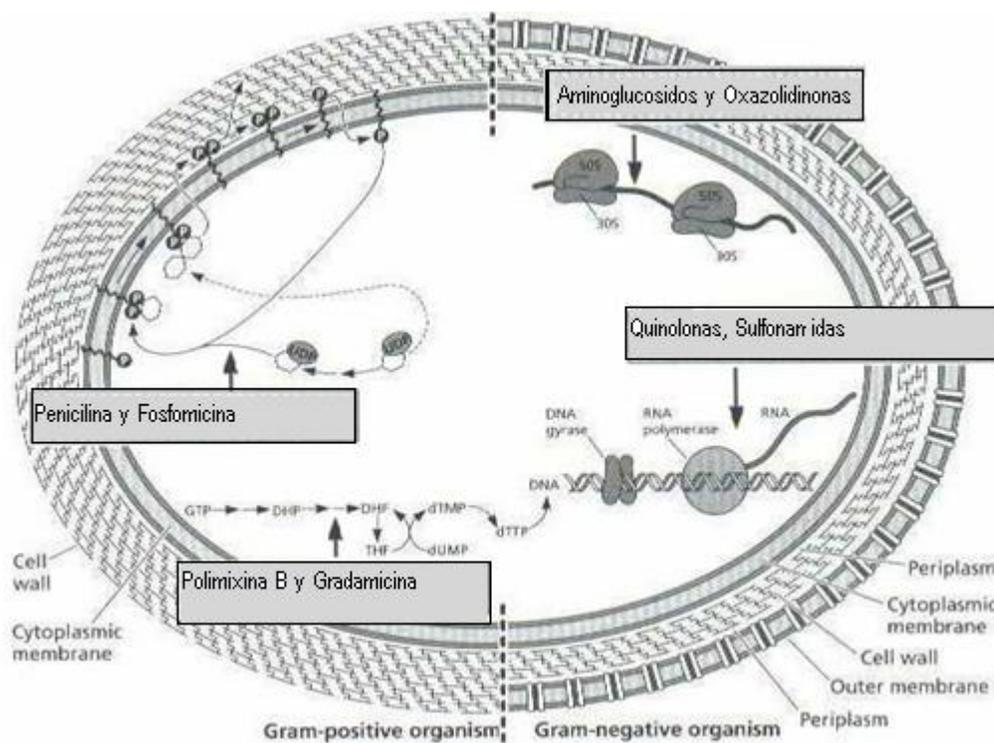


[[http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf) revisada el 13/09/2011.]



[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com.ar/imgres?transcripcionytraduccionDNAbacteriano> revisado el 27/02/2012]

4.- En la siguiente figura, escriba el nombre de dos antibióticos en cada recuadro en blanco que inhiban la síntesis de la pared celular, la síntesis de proteínas, la replicación del DNA y del ácido tetrahidrofólico.



[Imagen modificada a partir de: Máttar, S. (2000), *Mecanismos de acción de los antimicrobianos y resistencia*, Universidad De Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria Y Zoo tecnología, Pp.2]

Actividad No. 2

1.-Encuentra en la sopa de letras los siguientes fármacos β -lactámicos.

Amoxicilina
Ampicilina
Aztreonam
Cefadroxilo
Penicilina G

Cefepima
Cefoxitina
Ceftobiprol
Doripenem
Oximonam

Hetacilina
Imipenem
Nafcilina
Panipenem
Ticarcilina

O	P	O	X	I	W	T	M	A	N	O	M	I	X	O	C	G
A	G	K	D	A	Z	C	E	F	E	P	I	M	A	S	A	B
M	X	N	S	M	Z	W	H	Z	P	E	P	O	G	N	T	H
O	V	A	A	P	J	T	G	U	O	I	F	H	I	R	H	J
R	K	F	N	I	R	I	R	C	Q	C	U	L	P	D	E	K
G	L	C	I	C	D	Y	B	E	V	I	I	W	O	X	T	Y
F	O	I	L	I	O	K	C	V	O	C	O	B	I	Z	A	T
A	R	L	I	L	R	Q	Z	B	I	N	L	M	S	C	C	E
A	P	I	C	I	I	S	U	N	H	D	A	E	H	F	I	M
A	I	N	I	N	P	A	E	D	F	T	D	M	U	U	L	A
N	B	A	P	A	A	P	A	N	I	P	E	N	E	M	I	N
I	O	H	M	F	N	Y	U	R	S	T	C	K	D	D	N	O
L	T	Q	A	R	I	M	I	P	E	N	E	M	E	U	A	M
I	F	E	R	W	T	U	X	W	N	J	V	Z	A	J	F	E
C	E	F	A	D	R	O	X	I	L	O	M	X	S	H	F	G
I	C	J	P	Y	U	L	I	L	A	F	N	D	Y	U	W	I
X	S	O	D	O	R	I	P	E	N	E	M	A	W	K	Q	T
O	W	X	Y	H	A	N	I	T	I	X	O	F	E	C	P	L
M	S	F	D	B	V	N	H	J	O	Y	U	G	G	J	Y	L
A	T	T	I	C	A	R	C	I	L	I	N	A	V	N	J	M

Ahora, colócalos a estos fármacos en sus familias correspondientes.

Penicilina	Cefalosporinas	Carbapenemicos	Monobactamicos
Penicilina G	Cefalexina	Imipenem	Oximonam
Amoxicilina	Ceftobiprol	Doripenem	
Ampicilina	Cefadroxilo		
Hetacilina			
Nafcilina			

3.-¿Cuáles son las características generales de los glucopéptidos?

Son moléculas de estructura compleja presentan compuestos cíclicos glupeptilados o péptidos no-ribosomales policíclicos. Además presentan un

espectro de actividad similar restringido a las bacterias Grampositivas aerobias y anaerobias.

4.-Completa la siguiente tabla.

Clasificación de los glucopéptidos		
Generación	Fármacos representativos	Origen químico
Primera	Vancomicina Teicoplanina	Natural Natural
Segunda	Oritavancina Telavancina Dalbavancina	Semisintético Semisintético Semisintético

5.- ¿Cuál es la indicación terapéutica de la Vancomicina?

Esta indicada para el tratamiento de infecciones severas por *Staphylococcus* spp. meticilino-resistente, incluyendo: neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos de partes blandas.

6.- Menciona seis bacterias que sean sensibles a la Vancomicina y a la Teicoplanina.

- a. *Streptococcus pyogenes*.
- b. *Streptococcus pneumoniae*
- c. *Streptococcus viridans*
- d. *Staphylococcus aureus*
- e. *Enterococcus faecalis*
- f. *Listeria monocytogenes*

7.- Termina de completar los párrafos.

Los **lipopéptidos** cíclicos en la década de los años setenta, nunca fueron utilizados en los **seres humanos** por sus efectos **tóxicos**, solo se llegó a fase II con la **Daptomicina**.

La aplicación de la **Daptomicina**, se da por aparición de cepas **multirresistentes**, además de que se disminuyó su, **toxicidad**, fue aprobada por la **FDA**, en el año **2003** para su uso en humanos.

La daptomicina es un compuesto producido por la cepa ***Streptomyces roseosporus*** y su estructura química consiste en una cadena de **ácido decanoico** unido al **triptófano** de un péptido cíclico de trece residuos.

El mecanismo de acción propuesto para la daptomicina es **que inhibe la síntesis del peptidoglicano y del ácido lipoteicoico**; además de producir una **despolarización** de la membrana bacteriana, cuyo resultado es la destrucción del **ADN, ARN y la síntesis de proteínas**.

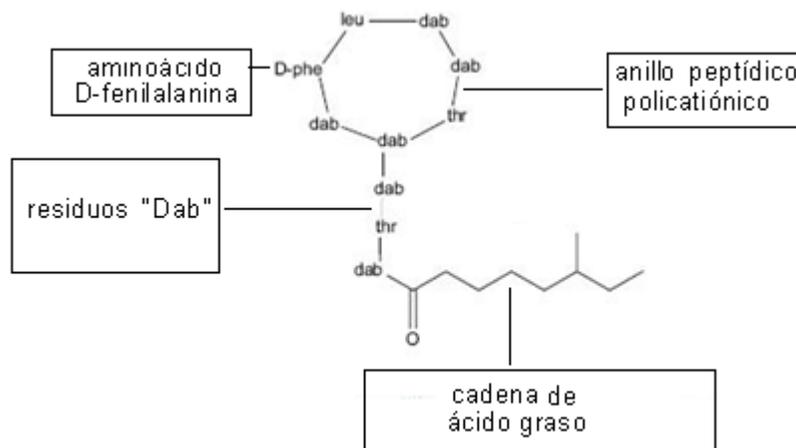
La daptomicina tiene aplicaciones en infecciones causadas por grampositivos, como ***Staphylococcus aureus*** y *Staphylococcus epidermidis* resistentes, y se utiliza en infecciones de **la piel, huesos y endocarditis**.

Actividad No. 3

Completa los siguientes enunciados.

1. Las polimixinas son productos de la **síntesis** de diversas especies de ***Paenibacillus***, sin embargo se abandonaron en la década de los ochenta por presentar un **perfil de seguridad bajo**.
2. Las polimixinas son detergentes catiónicos formados por **un decapeptido cíclico catiónico** unido a **un ácido graso**, y por lo tanto forman sales hidrosolubles **con ácidos** minerales.
3. En las polimixinas existen cinco isotipos que son: **A, B, C, D y E**; pero en la práctica clínica solo se usa la **B** y la **E**.

Indica los componentes químicos que conforman a la polimixina B



[Imagen modificada a partir de:

http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogyotros.pdf revisada el 28/03/2012]

Contesta correctamente las siguientes preguntas

- 2.- Menciona tres bacterias que son sensibles tanto a la polimixina B como a la Polimixina E.
 - a. ***Shigella spp.***
 - b. ***Klebsiella spp***
 - c. ***Enterobacter aerogenes***

3.- ¿Cuál es la indicación terapéutica de la polimixina E?

Está indicado en el tratamiento de infecciones agudas o crónicas causadas por variedades susceptibles de ciertos bacilos Gramnegativos, puede ser de utilidad en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes, como en las infecciones de vías respiratorias bajas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes que padecen de fibrosis quística

4.- Describe el mecanismo de acción de las polimixinas.

Ejercen sus acciones actuando sobre la membrana celular de las bacterias Gram negativas, lo que resulta en la modificación de la permeabilidad, inestabilizando la pared celular, desencadenándose la lisis bacteriana

Relaciona las columnas colocando el paréntesis la opción que consideres sea la correcta.

- | | |
|--|---|
| 1. Principales estructuras de la Gramicidina. | () <i>Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella spp. Streptococcus spp, Shigella spp. Haemophilus influenzae. Francisella tularensis, Bartonella bacilliformis</i> |
| | (1) A, B y C |
| 2. Mecanismo de acción de la gramidina | () Inhibe la síntesis de proteínas |
| | (3) <i>Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumonia, Streptococcus viridians, Staphylococcus aureus</i> |
| 3. Son bacterias susceptibles a las gramidina. | () α , β , y γ |
| | (2) Altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática bacteriana |
| 4. Reacciones adversas de la gramidina. | (4) Prurito, rash cutáneo, enrojecimiento, edemas, irritación, hipersensibilidad. |

Actividad No. 4

Actividad No. 4

Responde las siguientes preguntas empleando las casillas de abajo. Para iniciar colócate, en la casilla numero 1.

9. ¿Cuáles son las primeras drogas usadas efectivamente para combatir las infecciones?**Sulfonamidas**

10. Es una sulfonamida de acción prolongada y absorción rápida pero excreción lenta. **Sulfadimetoxina**

11. ¿Cuál es la aplicación clínica de las sulfonamidas?

Infecciones gastrointestinales

12. ¿Cuales son los efectos secundarios que presenta el sulfisoxazol?

Nauseas, vomito, cefalea, hepatitis.

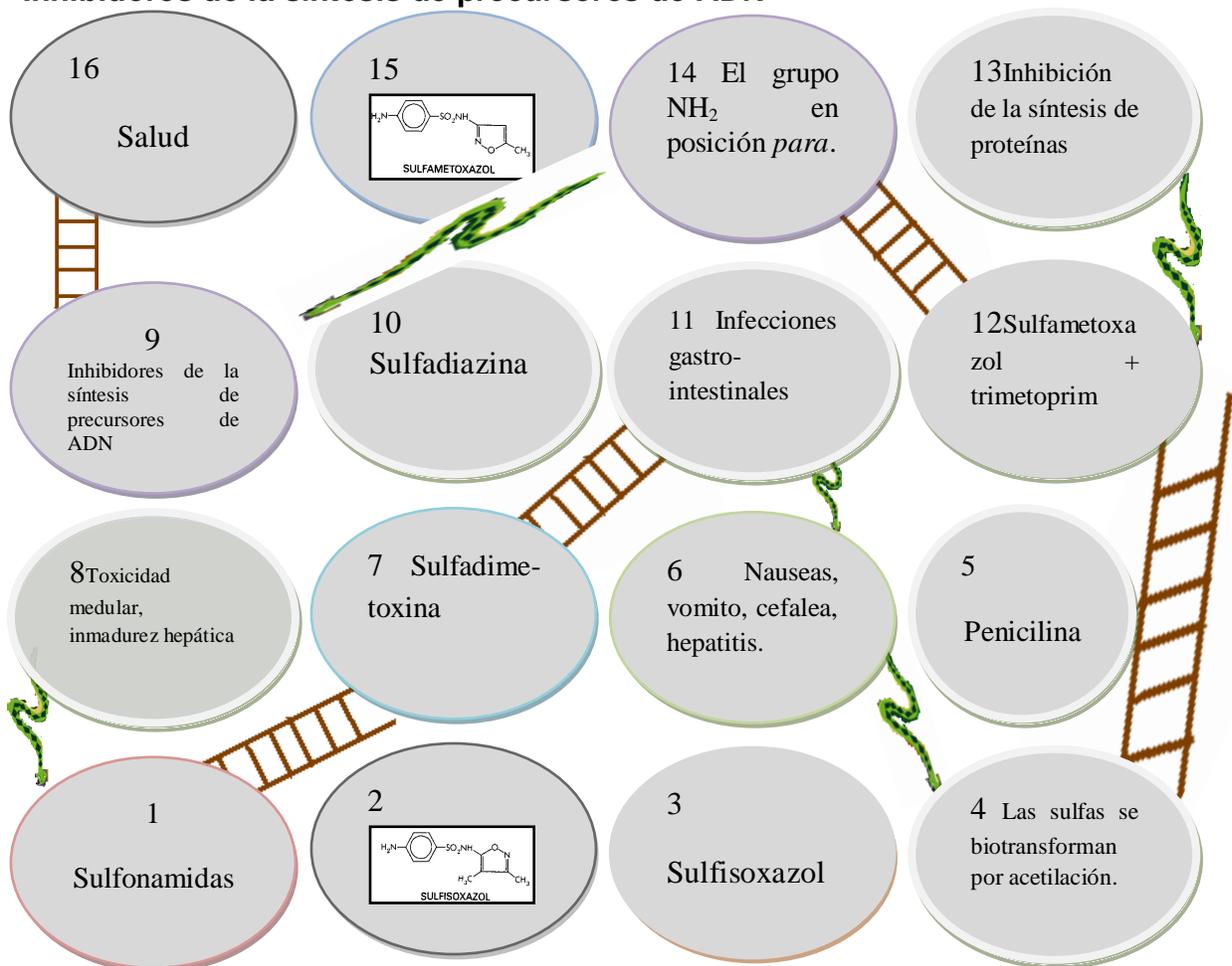
13. ¿Cual es el Biometabolismo de las sulfas? **Se biotransforman por acetilación**

14. Es la combinación de fármacos más importantes de la familia de sulfonamidas: **Sulfametoxazol + trimetoprim**

15. Menciona una características química indispensable de las sulfonamidas para mantener su actividad: **El grupo NH₂ en posición para**

16. Mecanismo de acción de las Sulfonamias

Inhibidores de la síntesis de precursores de ADN



Coloca sobre la línea una V, si el enunciado es verdadero o una F, si es falso.

V Las quinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos que se adquieren a partir del ácido nalidíxico

F Si se le incorpora uno, dos o tres átomos de fosforo, da lugar a las llamadas 4-fluorquinolonas.

V Los diferentes sustituyentes en las posiciones 1, 5, 7 y 8 en la estructura básica de las quinolonas, son los que determinan sus propiedades farmacocinéticas, antimicrobianas y tóxicas.

F Las quinolonas se clasifican en generaciones de acuerdo a sus propiedades químicas.

V Las fluorquinolonas pueden actuar como bacteriostáticos y bactericidas.

V El ácido nalidíxico está indicado para infecciones del tracto urinario.

F El mecanismo de acción de las quinolonas, es la unión a la DNA polimerasa.

V La ciprofloxacina es la primera fluorquinolona.

F La absorción de la levofloxacina se ve afectada por los alimentos.

F En el año 2009 se aprueba la moxifloxacina para uso clínico.

F Las quinolonas de primera generación son eficientes contra bacterias Gram positivas e inactivas contra Gram negativos.

V Algunas bacterias que son sensibles a la Moxifloxacina son: *Corynebacterium diphtheriae* y *Bacillus anthracis*.

V Las reacciones adversas más frecuentes que presentan las quinolonas de tercera generación son: náusea, vómitos, diarrea, cefaleas y constipación.

Actividad No. 5

Completa los párrafos correctamente.

La razón por la que se mantiene en stock el uso de los aminoglucósidos, es por su elevada **toxicidad** y por la aparición de **cefalosporinas** de cuarta generación.

Los **aminoglucósidos** son moléculas que comparten una estructura similar, donde dos o tres aminoazúcares están unidos por un puente **glicosídico** a un núcleo central de **hexosa** ya sea la estreptidina o la **2-desoxiestreptamina**.

Se clasifican por su vía de **administración** o por su **composición** química, dando lugar a cuatro subfamilias las cuales son: **Neomicina, Kanamicina, Gentamicina y Estreptomycinina**.

La neomicina B inhibe la síntesis de proteínas en la fase de **iniciación** y **elongación**, provocando un **péptido** aberrante y no funcional.

La subfamilia de la Neomicina, y la **Kanamicina** son la opción perfecta para tratar infecciones causadas por bacterias Gramnegativas como: ***Proteus mirabilis***, ***Klebsiella pneumoniae*** y *Salmonella spp.* Promotoras de infecciones gastrointestinales.

Los medicamentos que se encuentran dentro de la subfamilia **de la Gentamicina** se administran únicamente por vía parenteral como: ***Isepamicina***, Netilmicina, ***Gentamicina***, Verdamicina, **Sisomicina**.

La estreptomicina se utiliza en el tratamiento de la: tuberculosis, **brucelosis**, **peste**, gonorrea, diarrea e **infección urinaria**.

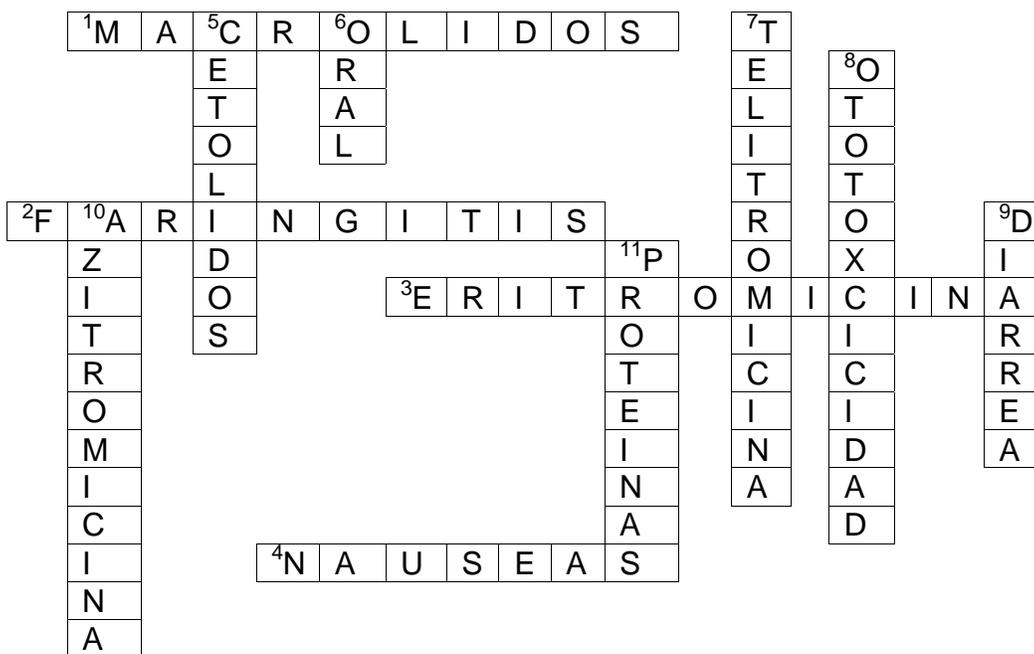
Fue aislada en 1957, por **Umezawa** y colaboradores, como un derivado semisintético a partir de ***Streptomyces kanamyceticus***, su uso se limita a sepsis neonatal, osteomielitis, **septicemias** e infecciones urinarias y **respiratorias**.

- | | |
|--|---|
| 1. Mecanismo de acción de las tetraciclinas. | (3) Las tetraciclinas libres. |
| 2. Los radicales que se presentan en las posiciones 5, 6 y 7. | (5) Teratogénesis óseas en niños menores de 9 años, toxicidad hepática y renal, fotosensibilidad, efectos gastrointestinales adversos. |
| 3. Son sustancias amfotéricas cristalinas de baja solubilidad. | (2) Dan lugar a los diferentes fármacos que pertenecen a esta familia.
(4) Demeclociclina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina y glicilciclinas |
| 4. Son de uso sistémico. | (6) <i>Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella spp. Streptococcus spp, Shigella spp. Haemophilus influenzae. Francisella tularensis, Bartonella bacilliformis</i> |
| 5. Efectos adversos. | (1) Inhibición en la síntesis de proteínas al unirse al subunidad 30s del ribosoma. |
| 6. Son bacterias sensibles a la familia de las tetraciclinas. | (9) Es considerada como una tetraciclina de segunda generación.
() <i>Corynebacterium spp, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Caenorhabditis elegans, Ascaris lumbricoides, toxocara canis, Trichuris muris.</i> |
| 7. Doxiciclina | |
| 8. Tetraciclina | (7) Es desactivado parcialmente en el intestino por la formación de quelatos.
(8) No presentan sustituyentes en las posiciones C ₅ , C ₇ o C ₈ pero tiene un grupo metilo e hidroxilo en la posición C ₆ . |
| 9. Minociclina | (7) Está indicada principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por <i>Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsias</i> |

Los dos efectos adversos que presentan la mayoría de los medicamentos que pertenecen a esta familia son: **Nefrotoxicidad y ototoxicidad.**

Relaciona las columnas colocando el paréntesis la opción adecuada.

Resuelve el siguiente crucigrama



Horizontales

- 1.- Están caracterizados por un anillo de lactona macrocíclico.
2. La claritromicina esta indicada para el tratamiento de.
3. Es un producto metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*.
4. Efecto adverso los Cetólidos

Verticales

- 5.- Se metaboliza por enzimas hepáticas (CYP3A4 e isoenzima 1A).
6. Vía de administración de la claritromicina.
- 7.- Único medicamento perteneciente a los Cetólidos.
- 8.-. Efecto adverso de la Azitromicina.
- 9.-. Efecto secundario de un macrólido de 14 átomos de carbono
- 10.- Macrólido de 15 átomos de carbono.
- 11.-Los macrólidos inhiben la síntesis de.

Busca en la sopa de letras las siguientes palabras.

Bacillus
Clindamicina
Clostridium
Corynebacterium
Diarrea
Fusobacterium

Hígado
Lincomicina
Lincosamida
Nauseas
Peptococcus
Proteinas

Staphylococcus
Streptococcus
Vomito

L	I	N	C	O	S	A	M	I	D	A	X	C	B	H	H	D
D	W	Q	A	M	U	I	R	E	T	C	A	B	O	S	U	F
S	U	D	I	A	R	R	E	A	J	K	L	I	B	N	X	W
T	F	L	R	S	U	C	C	O	C	O	T	P	E	R	T	S
A	G	I	D	C	Z	A	V	U	N	D	G	U	A	Ñ	I	A
P	U	N	I	B	N	A	U	S	E	A	S	E	L	B	N	N
H	S	C	O	N	X	S	Z	V	M	G	N	M	I	A	T	I
Y	A	O	O	R	A	L	F	R	H	I	A	I	M	C	R	C
L	N	M	Y	M	G	D	K	Y	J	H	I	L	E	I	A	I
O	I	I	E	S	T	A	P	H	Y	L	O	C	O	L	V	M
C	E	C	L	O	S	T	R	I	D	I	U	M	N	L	E	A
O	T	I	C	I	N	C	U	E	N	T	A	S	T	U	N	D
C	O	N	A	P	E	P	T	O	C	O	C	C	U	S	O	N
C	R	A	S	L	I	N	C	O	M	A	S	W	O	W	S	I
U	P	T	G	H	L	H	L	O	T	I	M	O	V	S	A	L
S	R	M	U	I	R	E	T	C	A	B	E	N	Y	R	O	C

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas

1.-Resultado de un aminoácido y un carbohidrato, unido por una amina:

Lincosamidas

2.-Antimicrobianos que constituyen la familia de las Lincosamidas:

Lincomicina y la Clindamicina.

3.- Menciona cuatro géneros de bacterias susceptibles a la lincomicina:

Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium, Corynebacterium

4.-Órgano en el que se biotransforma la lincomicina: **Hígado**

5.-Su mecanismo de acción es la inhibición de: **proteínas.**

6.-Menciona tres géneros de bacterias que son susceptibles a la Clindamicina pero no a la Lincomicina: ***Peptococcus, Bacillus, Fusobacterium***

7.-Menciona tres efectos adversos que presentan los fármacos que constituyen la familia de las Lincosamidas: **Nauseas, diarrea, vomito.**

Relaciona las columnas colocando el paréntesis la opción que consideres sea la correcta.

- (**C**) Causa por la que se abandonaron las oxazolidinonas.
- (**D**) Estructura general de las oxazolidinonas.
- (**G**) Razón por la cual se reintrodujo esta familia a la investigación.
- (**B**) Compuesto sintetizado en 1996 por los laboratorios Pharmacia-Upjohn.
- (**L**) Mecanismo de acción de la linezolidina.
- (**I**) Aplicación clínica de la Linezolidina
- (**O**) Proceso de biotransformación de la Linezolidina.
- (**A**) Principales efectos adversos de linezolidina.
- (**K**) Bacterias sensibles a la linezolidina
- a) Diarrea, náuseas, vómito, alteraciones en la coloración de la lengua y del gusto.
- b) Linezolidina.
- c) Problemas de toxicidad y de farmacocinética experimental.
- d) Anillo de cinco miembros con dos heteroátomos.
- e) Glucopéptido tricíclico.
- f) *Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella spp. Streptococcus spp, Shigella spp. Haemophilus influenzae. Francisella tularensis, Bartonella bacilliformis*
- g) Encarar el creciente problema de la aparición de bacterias Grampositivas multirresistentes.
- h) Mediada por la acción del citocromo P450
- i) Neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas de la piel y tejidos blandos.
- j) Nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia reversible, náuseas, escalofríos, eosinofilia.
- k) *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes.*
- l) Inhibición de la síntesis proteica bloqueando la subunidad 50s.
- m) Infecciones respiratorias, sinusitis, infecciones en las vías urinarias.
- n) Inhibición de la síntesis proteica bloqueando la subunidad 30s
- o) Oxidación no enzimática

Coloca en el paréntesis (V) si la oración es correcta o una (F) si no es.

V La familia de los Fenicoles son derivados del ácido dicloroacético

F Por su baja toxicidad el cloranfenicol es el fármaco de primera elección.

Menciona dos ejemplos de las alteraciones producidas en los sitios diana de los antibióticos.

a) Alteraciones en las subunidades 50s y 30s del ribosoma, mutaciones en la DNA girasa

b) Cambios en los sitios de acción de vías metabólicas, mutaciones en el RNAmensajero

c) Mutaciones en la DNA polimerasa, alteraciones en la pared celular

¿Cuáles son los mecanismos que emplean ciertas enzimas para inactivar a los antibióticos?

a) Glucoronización, metilación, sulfonación.

b) Oxidación, metilación, transpeptidación.

c) Hidrólisis, oxidación, reducción, transferencia de grupos funcionales

¿Cuáles son los fármacos empleados para inhibir a las betalactamasas?

a) Ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam.

b) Histamina, paracetamol, impromidina, dimaprim.

c) Terfenadina, prometazina, clorciclizina

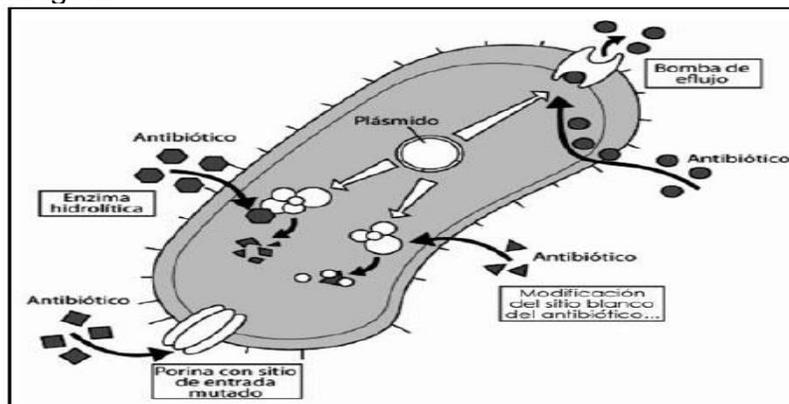
Acciones para evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes a los fármacos.

a) Respetar dosis, monitoreo de prescripciones.

b) Exudados faríngeos, higiene adecuada, aislar a los pacientes.

d) Variación en la prescripción de fármacos y mejorar la disponibilidad de adquirirlos

II. Describe cada uno de los mecanismos de resistencia a los antibióticos que se tienen en esta imagen.



[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162009000200014&script=sci_arttext, revisada el 07/05/2012]

Bomba de eflujo	Cuando el sistema de captación o de entrada no se ve afectado posiblemente la bacteria tiene un sistema de salida o expulsión del fármaco.
Enzimas hidrolíticas	Diversas enzimas, cromosómicas o mediadas por plásmidos, modifican antibióticos catalizando su escisión hidrolítica o convirtiéndolos en derivados inactivos.
Porina con sitio de entrada mutado	en estos casos el antibiótico no puede penetrar la superficie bacteriana y no ejerce su acción
Modificación del sitio blanco del antibiótico	Son modificaciones producidas en la estructura o paso metabólico sobre los que ejercen su acción, por lo tanto, impide que el antibiótico lo reconozca y no sea capaz de ejercer su efecto.

III. Contesta las siguientes preguntas

1.- ¿Menciona cuales son los mecanismos que permiten la entrada de los antibióticos al ambiente?

Los hospitales, las fábricas de productos farmacéuticos, los hogares y las granjas.

2.- ¿Cuales son las medidas que se han implementado para reducir la aparición de cepas multi-resistentes?

Guías para el desarrollo de un programa institucional para mejorar la regulación y supervisión de los antimicrobianos, la introducción de fármacos capaces de inhibir a las β -lactamasas y limitar su venta solo con receta medica.

3.- En base a tus conocimientos que propondrías para reducir la aparición de cepas multi-resistentes

Adicionar a las aguas residuales algún inactivador de los antibióticos, incinerar los residuos animales de granja.

Actividad No. 7

En la siguiente sopa de letras busca las siguientes palabras

Capreomicina
Cicloserina
Clofazimina
Dapsona
Estreptomycin

Hígado
Isoniazida

Prurito
Rifabutina
Rifamicina

tambutol
Etionamida
Fiebre
Hemolisis

M. Tuberculosis
Mycobacterium
Pirazinamida

M	J	E	T	I	O	N	A	M	I	D	A	G	H	C	R	D
Y	N	V	B	N	U	E	R	Q	W	T	U	O	P	L	I	Ñ
C	K	G	J	I	S	O	N	I	A	Z	I	D	A	O	F	M
O	L	D	H	I	G	A	D	O	A	M	O	P	D	F	A	S
B	O	L	E	P	R	F	I	E	B	R	E	A	Q	A	M	I
A	P	A	N	T	I	M	I	C	O	B	A	C	T	Z	I	S
C	A	P	R	E	O	M	I	C	I	N	A	B	N	I	C	O
T	D	Z	H	Q	E	R	T	B	H	J	F	E	R	M	I	L
E	F	T	C	I	C	L	O	S	E	R	I	N	A	I	N	U
R	H	J	U	H	E	M	O	L	I	S	I	S	A	N	A	C
I	P	I	R	A	Z	I	N	A	M	I	D	A	E	A	Y	R
U	Y	R	O	S	O	T	I	R	U	R	P	L	I	L	I	E
M	U	E	M	I	L	A	N	I	T	U	B	A	F	I	R	B
S	S	E	T	A	M	B	U	T	O	L	Z	C	L	I	O	U
D	G	H	J	K	L	A	N	O	S	P	A	D	O	U	T	T
E	S	T	R	E	P	T	O	M	I	C	I	N	A	O	R	M

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas

1. ¿Qué género bacteriano tiene una pared celular rica en lípidos?

Mycobacterium

2. Bacteria que produce tuberculosis en humanos

M. tuberculosis

3. Son fármacos de primera elección

Isoniazida, Rifamicina, Pirazinamida, Etambutol, Estreptomina

4. Cinco fármacos de segunda elección

Rifabutina, Capreomicina, Cicloserina, Clofazimina, Etionamida

5. Fármaco empleado en la lepra

Dapsona

6. ¿En que órganos se biometabolizan la mayoría de los antimicobacterianos?

Hígado

7. Tres reacciones adversas de la dapsona

Hemolisis, fiebre y prurito

Autoevaluación respuestas

1.- Define que es un antimicrobiano

Se les denomina así a toda aquella sustancia producidas por microorganismos (antibióticos producidos por bacterias u hongos) o sintetizadas químicamente (sulfas, quinolonas) que poseen la capacidad de destruir, impedir o retardar la multiplicación de otros microorganismos.

2. Un antibiótico bacteriostático es:

Fármaco capaz de retardar el crecimiento bacteriano por ejemplo, tetraciclinas, cloranfenicol.

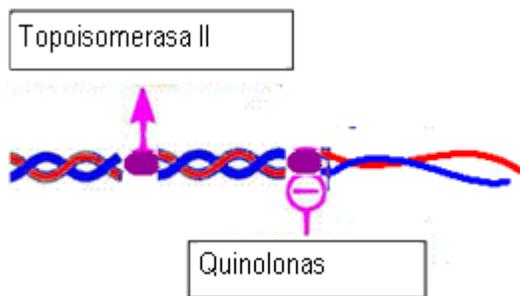
3. Un antibiótico bactericida es:

Fármaco que produce la muerte de la bacteria, son un ejemplo de ellos las penicilinas y cefalosporinas.

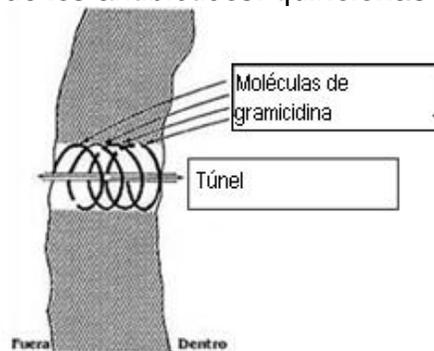
4. Escribe los sitios de acción de los diferentes antimicrobianos,

- ✓ **Sobre la pared celular**
- ✓ **La membrana celular bacteriana**
- ✓ **En la síntesis de ácidos nucleicos**
- ✓ **En la síntesis de proteínas**

5. Completa los mecanismos de acción de los antibióticos: quinolonas y



[Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?start=93&um=1&hl=en&biw=1440&bih=805&tbn=isch&tbnid=wjYpGdcHudj9M:&imgrefurl,> revisado el 27/02/2012]



[Imagen modificada a partir de :

http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/18/html/sec_8.html]

6. ¿Cuáles son las subfamilias que comprenden la familia de los betalactámicos?
Penems, penams, cephems y el monocíclico beta lactámico

7. De la siguiente lista de fármacos coloca en el paréntesis una A si se tratan de penicilinas con actividad contra cocos Gram (+) y Gram (-), bacilos Gram (+) y anaerobios no productores de betalactamasas. Una B, si se trata de penicilinas resistentes a las betalactamasas. Una C si son de amplio espectro o una D si trata de penicilinas de espectro dirigido.

Dicloxacilina	(B)	Metilcilina	(B)
Oxacilina	(B)	Carbenicilina	(D)
Amoxicilina	(C)	Pivampicilina	(C)
Penicilina sódica	(A)	Metampicilina	(C)
Cloxacilina	(B)	Penicilina V	(A)
Penicilina G	(A)	Ampicilina	(C)
Azlocilina	(D)	Apalcilina	(D)

Busca en la sopa de letras las siguientes palabras.

Antibacteriana.

Diarrea

Doripenem

Ertapenem

Exantema

Farmacológicas

Hipersensibilidad

Imipenem

Meropenem

Minocefalosporánico

Natural

Propiedades

SARM

Semisintético

S	H	I	P	E	R	S	E	N	S	I	B	I	L	I	D	A	D	M
A	N	A	I	R	E	T	C	A	B	S	I	T	I	S	U	N	I	S
M	E	R	O	P	E	N	E	M	N	J	K	I	L	O	P	N	M	E
A	H	I	M	I	P	N	A	T	U	R	A	L	E	O	O	B	S	M
N	O	T	I	T	I	S	M	E	D	I	A	J	N	C	S	A	O	I
T	L	U	I	M	E	N	E	P	I	M	I	A	E	J	A	C	D	S
I	E	X	A	N	T	E	M	A	R	Y	C	F	W	Q	C	T	N	I
B	R	G	D	H	K	Y	N	C	F	U	A	G	J	C	I	E	A	N
A	T	H	J	K	L	O	I	Q	L	L	W	E	U	V	G	R	L	T
C	A	F	G	H	K	V	B	G	O	R	Y	L	I	I	O	I	B	E
T	P	D	F	H	J	K	O	S	A	J	K	G	H	K	L	C	S	T
E	E	D	A	E	T	D	P	V	W	Q	V	D	N	A	O	I	O	I
R	N	F	G	U	I	O	P	O	D	T	U	L	M	S	C	D	D	C
I	E	C	H	T	R	M	E	I	L	A	C	A	D	R	A	A	I	O
A	M	V	P	A	R	B	T	A	E	R	I	N	A	I	M	Y	J	E
N	E	E	N	A	N	I	S	D	I	A	R	R	E	A	R	T	E	P
A	P	I	S	E	D	O	R	I	P	E	N	E	M	U	A	E	T	O
A	C	R	M	P	R	O	P	I	E	D	A	D	E	S	F	E	Y	L
O	I	N	F	E	C	C	I	O	N	E	S	E	N	P	I	E	L	A

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas.

8. Menciona tres características importantes de las cefalosporinas.

a. Son productos de origen: **natural o semisintético**

b. Contienen un núcleo constituido por ácido 7: **minocefalosporánico**.

c. La unión de diferentes sustituyentes R y R₂ determina su actividad: **antibacteriana y sus propiedades farmacológicas**.

9. Escribe los usos de las cefalosporinas?

Sinusitis bacteriana, otitis media, infecciones en la piel y tejidos blandos.

10. El mecanismo de acción de los betalactámicos es inhibiendo la organización estructural del: **peptidoglucano**

11. Escribe las reacciones adversas que producen las cefalosporinas?

Diarrea, exantema e hipersensibilidad

12. Fármaco de la familia de los Carbapenemicos del grupo 1 y tipo de acción.

Ertapenem

13. Menciona tres fármacos carbapenemicos del grupo dos

Doripenem, Imipenem, Meropenem

14. El tercer grupo de los Carbapenemicos frente a que tiene actividad:

A SARM

15. Relaciona las columnas colocando el paréntesis la generación y la vía de administración de los siguientes fármacos.

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| a. Primera generación | (c ; 1) Cefixima |
| b. Segunda generación | (b ; 2) Cefotetan |
| c. Tercera generación | (e ; 2) Ceftobiprol |
| d. Cuarta generación | (d ; 2) Cefepima |
| e. Quinta generación | (a ; 3) Cefalexina |
| 1. Oral | (a ; 3) Cefazolina |
| 2. Parenteral | (d ; 2) Cefpiroma |
| 3. Oral y parenteral | (c ; 2) Cefoperazone |
| | (c ; 2) Ceftriaxona |
| | (b ; 2) Cefoxitina |
| | (b ; 1) Cefaclor |
| | (c ; 2) Cefotaxima |
| | (b ; 2) Cefonicida |

16. Escribe en el paréntesis una C.

- | | |
|--------------|-------|
| Imipenem | (C) |
| Fosfomicina | () |
| Meropenem | (C) |
| Cicloserina | () |
| Vancomicina | () |
| Doripenem | (C) |
| Panipenem | (C) |
| Metronidazol | () |
| Ertapenem | (C) |

17. Escribe la indicación terapéutica de los monobactamicos

Está indicado en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias altas y baja, prostatitis agudas, uretritis, infecciones broncopulmonares y septicemias.

18. Escribe en el paréntesis una V si la oración es verdadera o una F en caso contrario.

V La vía de administración de las penicilinas puede ser oral o parenteral

F La administración oral de las penicilinas no se ve afectada por los alimentos y el pH.

F Las penicilinas se biometabolizan en hígado por citocromo P-450.

V La administración de los monobactámicos es parenteral.

V La distribución de los monobactámicos es exclusivamente extracelular

V El mecanismo de acción de los glucopéptidos es mediante su unión a precursores de la pared bacteriana, en concreto al dipéptido D-Ala-D-Ala terminal del glicosilpentapéptido.

V Las reacciones adversas más comunes de la vancomicina nefrotoxicidad, ototoxicidad, neutropenia reversible, náuseas, escalofríos, eosinofilia, exantemas, dermatitis exfoliativa, S. de Steven-Johnson, hipersensibilidad.

F La diferencia entre la vancomicina y la teicoplanina a nivel estructurales que la vancomicina presenta sustituciones a nivel de los aminoácidos aromáticos, mientras que la teicoplanina no

V Los lipopéptidos cíclicos se dejaron de utilizar por sus efectos tóxicos

V La reutilización de la Daptomicina se dio por la aparición de cepas multirresistentes.

F La daptomicina fue descubierta por los laboratorios Bayer

F Su estructura química consiste en un ácido decanoico unido al glutamato de un péptido cíclico de 13 residuos.

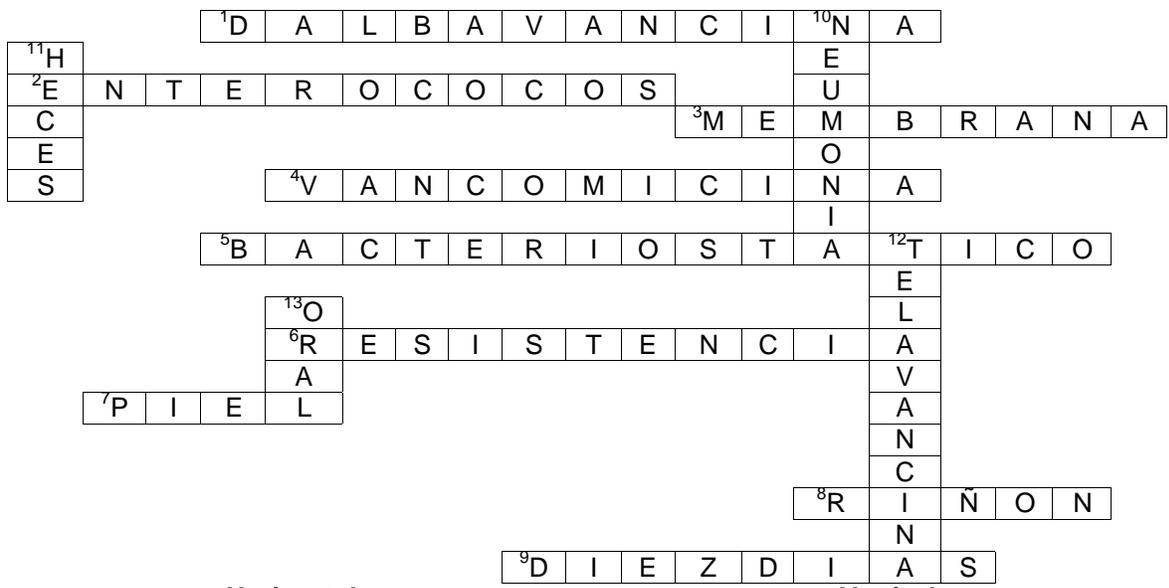
F La daptomicina es metaboliza por el citocromo P-450

V Diarrea náuseas, vomito, cefalea, exantemas son efectos secundarios de la daptomicina.

F La daptomicina se puede administrar oral e intravenosamente

F La daptomicina se distribuye en todo el organismo con bajas concentraciones en LCR

19. Resuelve el siguiente crucigrama.



Horizontales

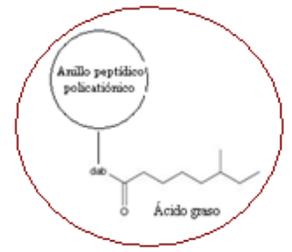
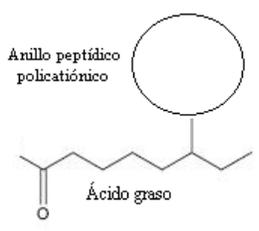
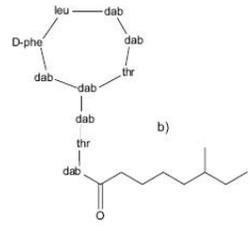
Verticales

- 1.- Se asemeja a la teicoplanina en actividad microbiológica.
- 2.- Bacterias en las que actúa la Oritavancina
- 3.- Un segundo mecanismo de la Oritavancina, es la desorganización de.
- 4.- Primer glucopéptido utilizado
- 5.- Faramacodinamia de la Oritavancina
- 6.- La Telavancina o la Oritavancina se emplean cuando las bacterias presentan mecanismos de.
- 7.- La Telavancina se emplea en infecciones de la.
- 8.- Órgano que elimina a la teicoplanina
- 9.- Tiempo de vida media de la Dalbavancina.
- 10.- La Telavancina se emplea en uso contra la.
- 11.- Vía de eliminación de la vancomicina
- 12.- Fármaco aprobado en el 2009 por la FDA.
- 13.- Vía de administración mas común de la teicoplanina.

20.- De las siguientes preguntas subraya o encierra en un círculo, la respuesta que consideres sea la correcta.

- I.- ¿Cuál es el mecanismo de acción de las polimixinas?
- a) Actúan sobre la membrana celular de las bacterias, lo que resulta en la modificación de la permeabilidad
 - b) Inhiben la síntesis de precursores de los ácidos nucleídos.
 - c) Inhibidores de la organización estructural del peptidoglucano

II.- ¿Cual de las siguientes figuras, es la estructura química general de las polimixinas? (enciérrala en un círculo)



III.- ¿Cuáles son las características estructurales de la polimixina B?

- | | | |
|---|--|---|
| a) Anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 8 y 10 restos aminoacídico, presentando en el al aminoácido D-Alanina | b) Anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 8 y 10 restos aminoacídico, presentando en el al aminoácido D-fenilalanina | c) Anillo peptídico policatiónico conteniendo entre 18 y 20 restos aminoacídico, presentando en el al aminoácido D-fenilalanina |
|---|--|---|

IV.- ¿Cuáles son tres reacciones adversas de la colistina?

- | | | |
|--|--------------------------------------|---|
| a) Reacciones de hipersensibilidad, aumento de urea en la sangre, cefalea. | b) Nefrotoxicidad, vomito, depresión | c) Lesión de los túbulos contorneados, Nefrotoxicidad, neurotoxicidad |
|--|--------------------------------------|---|

V.- ¿Qué Biometabolismo hepático sufre el colistimetato sódico?

- | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| a) Es hidrolizado a colistina y a otros metabolitos. | b) Se hidroliza a grupos amino | c) Se oxida a colistina |
|--|--------------------------------|-------------------------|

Completa los siguientes enunciados.

21. Las sulfonamidas de **acción** corta pero de **absorción y excreción rápida** son: **Sulfacetamida, sulfisoxazol, sulfadiazina.**

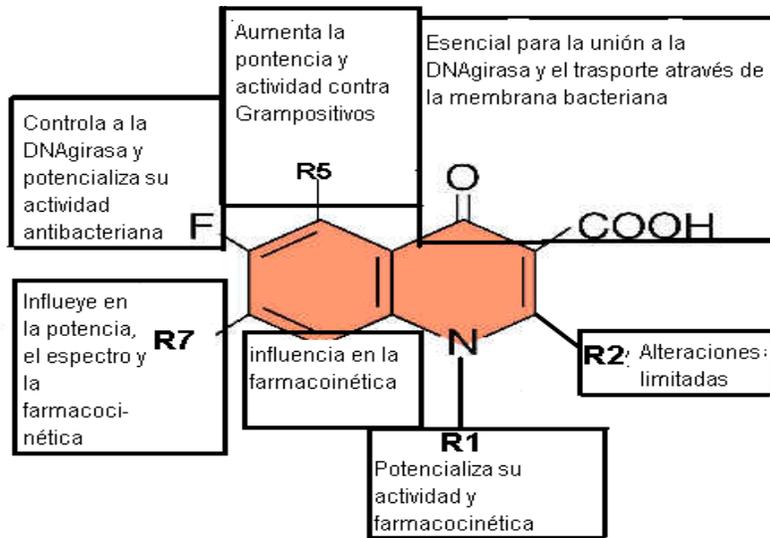
22. El sulfametoxazol es un ejemplo de una sulfonamida de **acción** intermedia, pero de absorción y excreción **lenta** respecto a las sulfonamidas de **acción corta.**

23. La asociación de **Trimetoprim** y sulfametoxazol, ya que esta combinación se emplea comúnmente para infecciones **gastrointestinales.**

24. El grupo **amino** libre en posición **cuatro** se asocia con aumento de su **potencia.** Las sustituciones en el radical sulfonil (SO₂) unido al **carbono 1** del anillo bencénico modifican las características **farmacológicas.**

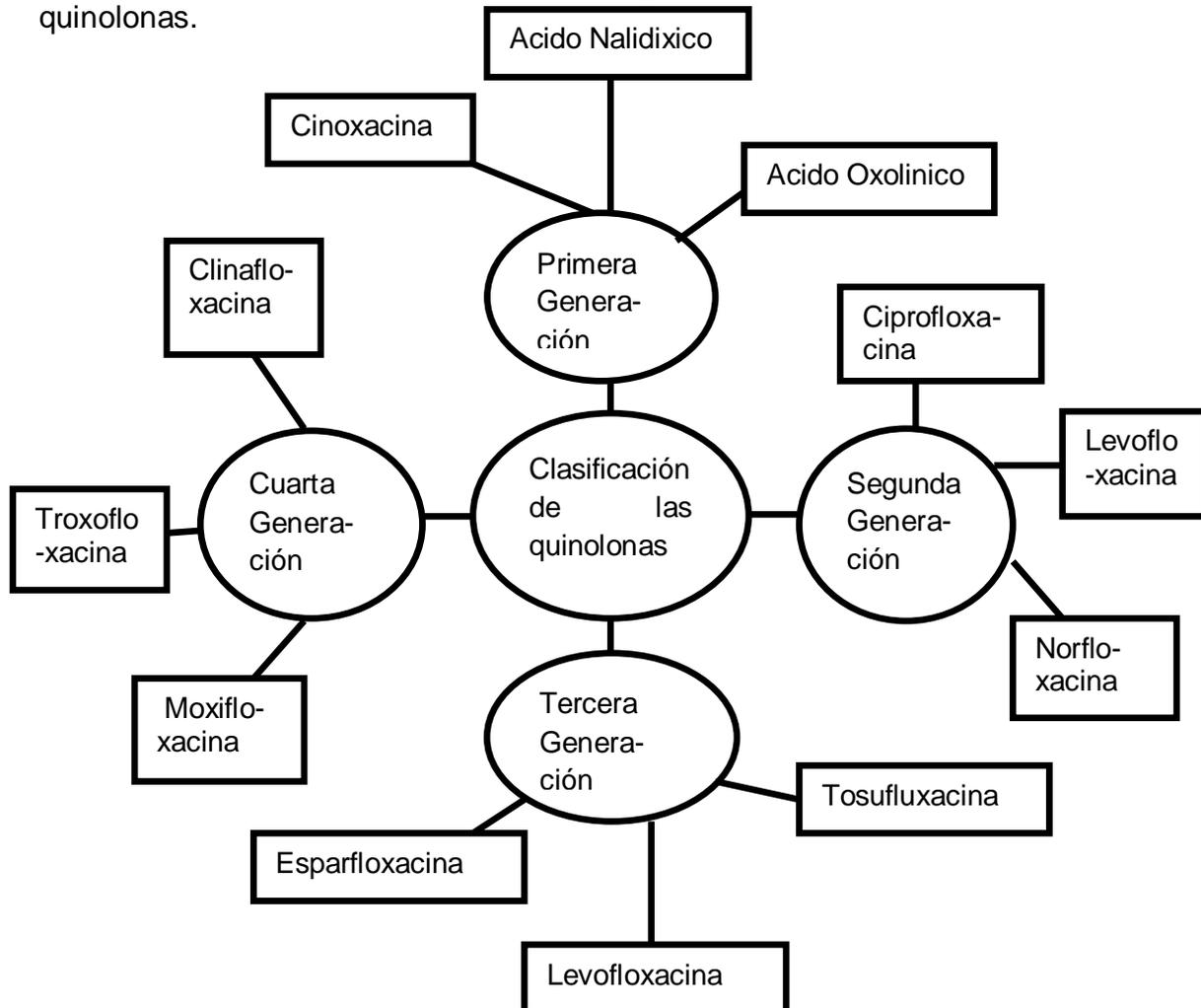
25. Menciona algunas de las interacciones medicamentosas del sulfisoxazol **Puede desplazar los anticoagulantes orales de su unión con las proteínas plasmáticas. Combinado con anestésicos locales (benzocaína, procaína, tetracaína) puede antagonizar el efecto del fármaco. Con hexametilentetramina se potencia el riesgo de cristaluria.**

26. Dentro de los cuadros coloca las características farmacológicas de cada radical

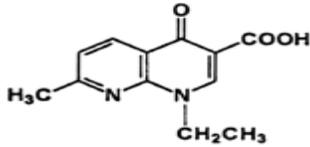


[adaptada de <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm> y <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c762.htm>, 2012]

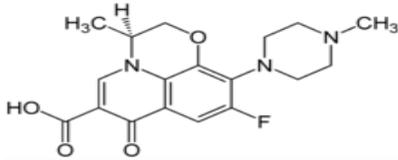
27. Realiza un cuadro sinoptico o un mapa mental sobre la clasificaicon de las quinolonas.



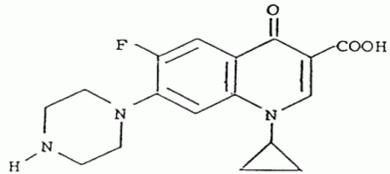
28. Coloca sobre la línea el nombre de las siguientes estructuras químicas.



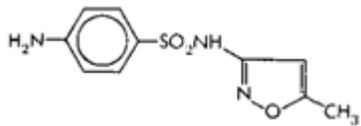
Ácido nalidíxico



Levofloxacin



Ciprofloxacin



Sulfametoxazol

29. Relaciona las columnas

a. Conjunto de antibióticos don de dos o tres aminoazucares se unen por un puente glicosídico con un núcleo central de hexosa

(**c**) Gentamicina, estreptomicina, neomicina, kanamicina

b. Bases para la clasificación de los aminoglucósidos.

(**a**) Aminoglucósidos.

c. Subfamilias de los aminoglucósidos

(**b**) Vía de administración y composición química.

d. Organismo que produce neomicina

() Isepamicina, Gentamicina Netilmicina

e. Reacciones adversas de los aminoglucósidos.

(**g**) En el tratamiento de infecciones sistémicas graves de las vías respiratorias.

f. Fármaco de dos azucares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina; uno de ellos es una 3-aminohexosa.

(**d**) *Streptomyces fradiae*

g. Indicación terapéutica de la Gentamicina.

(**e**) Nefrotoxicidad y ototoxicidad.

() Año de aparición y dosis

(**h**) Kasugamicina

h. Fármacos que pertenecen a la familia de la estreptomicina

Espectomicina
Estreptomicina

(f) Kanamicina

30. Menciona cinco características generales de las tetraciclinas

- Son antibióticos de amplio espectro contra bacterias Grampositivas y gramnegativas.**
- Las tetraciclinas libres son sustancias anfotéricas cristalinas de baja solubilidad.**
- La variación de los radicales en las posiciones 5, 6 y 7 dará lugar a los diferentes fármacos que pertenecen a esta familia.**

31. Menciona 4 bacterias que son sensibles a las tetraciclinas.

- Streptococcus pneumoniae**
- Staphylococcus aureus**
- Yersinia pestis**
- Francisella tularensis**

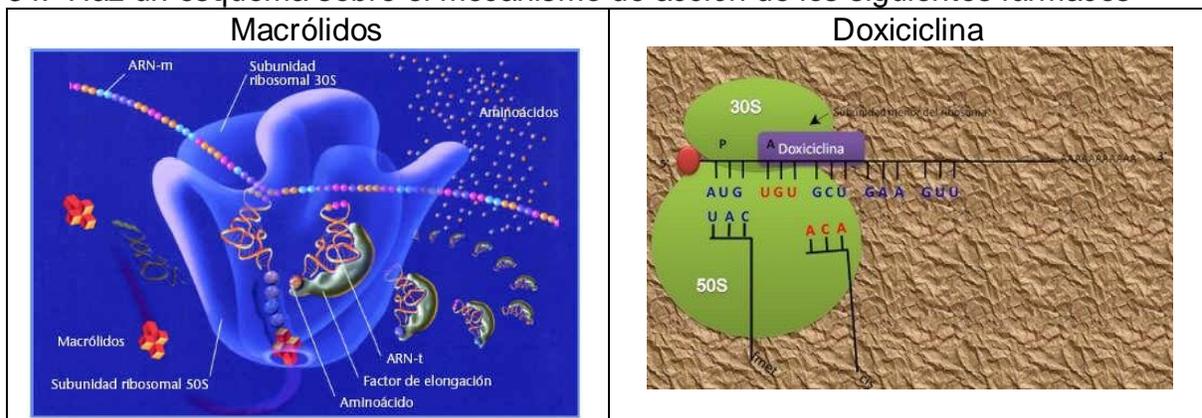
32. Escribe las reacciones adversas de la Doxiciclina

Náusea, vómito, diarrea, anorexia, flatulencia, malestar abdominal o ardor epigástrico.

33. Coloca una T si el fármaco pertenece a la familia de las tetraciclinas.

Trimetrociclina	()
Metaciclina	(T)
Dapsona	()
Demeclociclina	(T)
Rifampicina	()
Oxitetraciclina	(T)
Etiltetraciclina	()
Clortetraciclina	(T)

34. Haz un esquema sobre el mecanismo de acción de los siguientes fármacos



Busca en la sopa de letras las siguientes palabras

Ácido

Amigdalitis

Azitromicina

Bacteriostáticos

Cetólidos

Cladinoso

Claritromicina

Clindamicina

Desosamina

Diarrea

Diritromicina

Eritromicina

Faringuitis

Haemophilus

Heces

Lincomicina

Lincosamidas

Macrólidos

McGuire

Nefritis

Oral

Orina

Ototoxicidad

Sinusitis

Staphylococcus

Streptococcus

E	O	D	I	A	R	R	E	A	G	S	O	D	I	L	O	T	E	C
R	T	M	E	M	I	A	N	I	M	A	S	O	S	E	D	S	C	C
I	O	R	I	N	A	M	A	C	R	O	L	I	D	E	S	T	L	L
T	T	L	I	N	C	O	S	A	M	I	D	A	S	X	O	R	I	S
R	O	S	L	H	A	E	M	O	P	H	I	L	U	S	D	E	N	O
O	X	I	I	E	N	A	C	I	D	O	N	S	A	W	I	P	D	C
M	I	T	C	Q	I	D	F	J	T	V	K	I	D	A	L	T	A	I
I	C	I	O	F	C	S	I	N	U	S	I	T	I	S	O	O	M	T
C	I	L	Q	S	I	G	J	Y	W	Y	X	I	H	J	R	C	I	A
I	D	A	X	M	M	C	G	U	I	R	E	R	D	D	C	O	C	T
N	A	D	U	H	O	D	Q	L	Z	X	B	F	I	O	A	C	I	S
A	D	G	R	F	R	F	K	B	H	E	C	E	S	L	M	C	N	O
Z	D	I	R	I	T	R	O	M	I	C	I	N	A	H	X	U	A	I
Ñ	O	M	Y	U	I	S	I	T	I	G	N	I	R	A	F	S	A	R
V	B	A	C	L	Z	A	R	I	T	R	E	M	I	L	A	R	O	E
A	C	L	A	D	I	N	O	S	A	G	E	R	M	A	N	O	M	T
A	N	I	C	I	M	O	R	T	I	R	A	L	C	S	M	O	T	C
S	T	A	P	H	Y	L	O	C	O	C	C	U	S	I	L	A	U	A
L	I	N	C	O	M	I	C	I	N	A	E	S	P	I	R	I	T	B

Utilizando las palabras anteriores responde a las siguientes preguntas

35. ¿Qué familia de antibióticos se caracteriza por un anillo de lactona macrocíclico (comúnmente tiene entre 14 o 16 átomos) al cual se le unen deoxiazucares?

Macrólidos.

36. ¿Qué tipo de pH inactiva a los macrólidos?

Ácido

37. Menciona tres macrólidos que estén formados por catorce átomos?

Eritromicina, Claritromicina, Diritromicina.

38. ¿Qué antimicrobiano de la familia de macrólidos que esta formado por 15 átomos?

Azitromicina

39. ¿En qué grupo se encuentra clasificada la telitromicina?

Cetólidos

40. Escribe tres géneros bacterianos, que sean susceptibles a los macrólidos

Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus.

41. Menciona cinco efectos adversos de la Azitromicina.

Diarrea, ototoxicidad y nefritis

42. ¿Cuál es la vía de administración de la claritromicina y telitromicina?

Oral

43. En el año de 1952 ¿Quién descubre a la eritromicina?

McGuire

44. ¿Cuáles son los azúcares presentes en la eritromicina?

Desosamina y cladinosa

45. Menciona tres enfermedades en las que se emplea como tratamiento la claritromicina

Faringitis, amigdalitis, sinusitis.

46. ¿Cuál es la vía de eliminación de la telitromicina?

heces u orina.

47. ¿Cuál es la familia de antibióticos que tienen un aminoácido (metilprolina) y un carbohidrato (piranos) unidos por un amina?

Lincosamidas.

48. Menciona la farmacodinamia de las Lincosamidas

Bacteriostáticos.

49. ¿Qué fármaco se aisló de una cepa de *Streptomyces lincolnensis*?

Lincomicina

50. ¿Qué fármaco es un derivado halogenado de la lincomicina?

Clindamicina

Completa los siguientes enunciados

51. Las **1,3-oxazolidin-2-onas** constituyen una importante clase de compuestos que contienen un anillo de cinco miembros con **dos heteroátomos.**

52. Para que la Linezolida pueda ser activa, debe poseer un grupo arilo en el anillo de **oxazolidinona (N-aryloxazolidinona)**. Además, del grupo **morfolino** que garantiza sus seguridad.

53. Se emplea la linezolida para el tratamiento de **la neumonía adquirida** en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas causadas por **enterococos** resistentes a la **vancomicina**.

54. La linezolida en un 60% es metabolizado en **el hígado** por oxidación no enzimática, el 30 % restante **riñón** y el 10% no se metaboliza.

55. Menciona cuatro características importantes de la familia de los Fenicoles

I. Son derivados del ácido dicloroacético

II. Poseen un anillo bencénico.

III. La diferencia entre ellos se da en el radical en posición para .

IV. Son antimicrobianos principalmente bacteriostáticos.

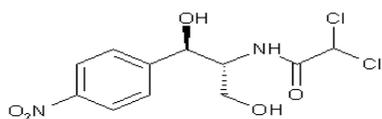
56. Escribe la Indicación terapéutica del cloranfenicol

Su uso actual ha quedado limitado al tratamiento de aquellas infecciones sensibles que comprometan la vida del paciente, para las que no exista otra alternativa terapéutica.

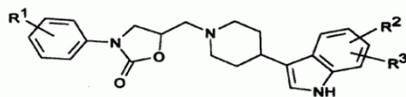
57. Principales reacciones adversas del cloranfenicol.

Depresión de la médula ósea, que se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes. Aplasia medular que puede ser mortal. Síndrome gris del recién nacido.

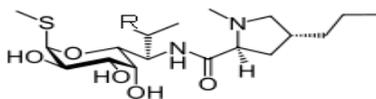
58. Coloca sobre la línea el nombre de las siguientes estructuras químicas.



Cloranfenicol

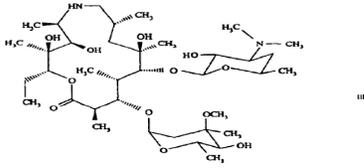


Oxazolidinonas



Telitromicina

Lincosamidas



59. Coloca una V si la oración es verdadera o una F en caso de no serlo

V Alexander Fleming, advirtió que el abuso de la penicilina, daría como resultado la selección de bacterias resistentes.

F La resistencia bacteriana se refiere a la capacidad de las bacterias de resistir a las condiciones ambientales.

V La resistencia bacteriana puede ser natural o adquirida.

F La resistencia cromosómica se debe a mutaciones en los plásmidos.

V Los transposones son segmentos de DNA que poseen la capacidad de separarse de un genoma e insertarse en otro.

F La disminución de la permeabilidad de la membrana se debe al cambio estructural del peptidoglucano.

V Las alteraciones de los sitios diana, pueden darse en los ribosomas, en la DNA girasa.

F Son enzimas que inactivan a los antibióticos, β -lactamasas Cloranfenicol-acetiltransferasas, Dihidropteorato sintetasa, Dihidrofolato reductasa.

F La resistencia constitutiva, se produce con exposición a un estímulo.

V El operón regula la expresiones de genes que codifican para la bomba de eflujo.

V La excreción de antibióticos activos contribuye a la aparición de capas resistentes.

F El ácido clavulínico, tazobactam, sulbactam, ácido olivánico, carpetimicinas, asprenomicinas, son fármacos que inhiben a las Dihidrofolato reductasa.

V Un antibiograma, es un estudio que determina la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos.

60. Coloca en los recuadro de la figura el mecanismo de resistencia bacteriana que esquematiza.

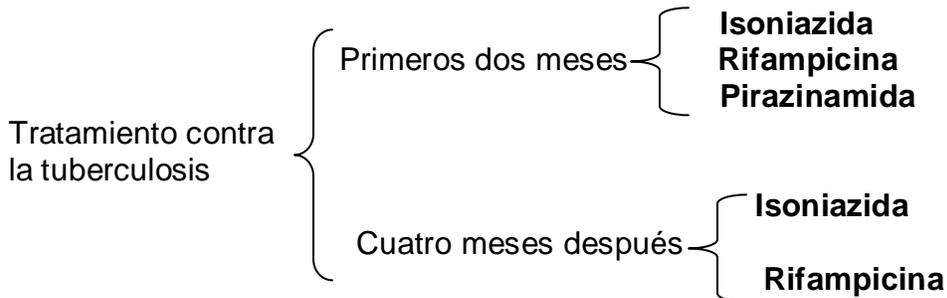
✓ Categorías en que se dividen los fármacos que se emplean en la tuberculosis

- a)Primera y segunda generación b)Sensibles y resistentes a *M. tuberculosis* c)Primera y segunda elección

62. Menciona el mecanismo de acción del etambutol

Inhibe la síntesis de un componente esencial de la pared celular micobacteriana, el arabinogalactan, e incrementa la actividad de los fármacos lipofílicos como rifampicina y ofloxacina.

63. Coloca sobre las líneas los fármacos que se emplean en cada periodo de tratamiento contra la tuberculosis.



64. Describe las características farmacocinéticas de la Etionamida

- Vía de administración: **Oral**
- Distribución: **se distribuye rápidamente en todo en sangre y diversos órganos, se puede encontrar concentraciones significativas en LCR.**
- Biometabolismo: **se metaboliza en hígado en varios metabolitos.**
- Eliminación: **el 1% se elimina de forma activa en orina, el resto se elimina en forma de sus metabolitos.**

65. Escribe las reacciones adversas de la Cicloserina

La toxicidad es muy elevada e incluye neuropatía periférica, alteraciones del sistema nervioso central como confusión, irritabilidad, cefalea, disartria, vértigo o convulsiones y alteraciones psicóticas que incluyen la depresión grave con ideas suicidas.

Completa los siguientes enunciados

66. La lepra es causa por *Mycobacterium leprae*. Esencialmente es una enfermedad de los nervios **periféricos**, pero también afecta **la piel** y otros órganos.

67. La razón de que exista un espectro **clínico** y **patológico** tan variado de la enfermedad, se debe en gran medida a la respuesta del sistema **inmune** del paciente, además de que la resistencia está influida por factores **genéticos**.

68. La dapsona pertenece a la familia de las **sulfonas** que son derivados de **4,4-diamiodifenilsulfona**.

69. La dapsona se emplea en el tratamiento **contra la lepra**, sin importar sus variedades. Se puede emplear también para prevenir o tratar **la neumonía** causada por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con SIDA.

Bibliografía

1. Tonna Antonella P, Stewart Derek , West Bernice, Gould Ian, McCaig Dorothy, *Antimicrobial optimization in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programmer—a literature review*, International Journal of Antimicrobial Agents, 31 (2008); 511–517.
2. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmptsam.html>, revisada el 13/09/2011.
3. Organización panamericana de la salud (2004), *Guía para el tratamiento de enfermedades infecciosas*, Organización mundial de la salud, E.U.A.
4. Walsh C. (2003), *Antibiotics, action, origins, resistance*, ASM press, USA, pp.3-84.
5. Mendoza Z. R, 2002
6. Voet, Donal (2009), fundamentos de Bioquímica 2ª edición Ed. Panamericana, buenos aires pp. 997.
7. Palau, J.M, (2005), *Uso racional de antibióticos en pediatría*, 4ª edición, Ed. Celsus, Colombia, pp.32-47.
8. http://educativa.catedu.es/44700165/aula/archivos/repositorio//3250/3408/html/22_par_ed_bacteriana.html, 11/09/2012
9. Calvo J, Martinez L, *Mecanismo de acción de los antimicrobianos*, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 2009; 27 (1): 44-52.
10. Drobnic L. (2002), *Tratamiento antimicrobiano*, Ed. Argon, Madrid España, pp. 1-35.
11. Imagen modificada a partir de [http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf), revisada el 13/09/2011.
12. <http://www.info-farmacia.com/microbiologia/acinetobacter-baumanii>
13. http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/18/html/sec_8.html.
14. Imagen modificada a partir de http://www.google.com/imgres?um=1&hl=en&sa=X&biw=1440&bih=805&tbnid=6Rm_UcHs1jBAIM:&imgrefurl, revisada el 9/03/2012.
15. Murray, Patrick R, Rosenthal, Ken S, (2009), *Microbiología medica*, 6ª edición, Ed. Elsevier, , España Barcelona, pp. 29-30.
16. Tortora Gerard, Berdell, R, Funke, (2007), *Introducción a la microbiología*, 9ª edición, Ed. Medica panamericana, Buenos Aires, pp 19- 21.
17. Medina J. (2000), *Guía de antimicrobianos y tratamiento de las infecciones*, 2ª edición, Ed. Díaz de Santos, España, pp. 3-45.
18. Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?start=93&um=1&hl=en&biw=1440&bih=805&tbnid=wjYpGdcHudj9M:&imgrefurl>, revisado el 27/02/2012.
19. Pierce benjamín A. (2009), *Genetica un enfoque conceptual*, 3ª edición, Ed. Medico Panamericana, pp 348, 353 España.
20. Imagen modificada a partir de <http://www.google.com.ar/imgres?transcripcionytraduccionDNAbacteriano> revisado el 27/02/2012.
21. Ochsner UA, Sun X, Jarvis T, Critchley I, Janjic N. *Aminoacyl-tRNA synthetases: essential and still promising targets for new anti-infective agents*. Expert Opin Investing Drugs. 2007;16:573–93.
22. Imagen modificada a partir de <http://www.google.com.ar/imgres?q=complejo+aminoacil&hl=es&gbv=2&biw=1440&bih=805&tbnid=n3b1kU4->

- XII5UM:&imgrefurl=http://www2.uah.es/biomolq/BM/Esquemas /Tema15.htm&docid=-1DEpNYn8o0aXM&imgurl revisado el 27/02/2012.
23. Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?um=1&hl=en&sa=N&biw=1440&bih=805&tbm=isch&tbnid=kwYBKIN32nvKIM:&imgrefurl=>, revisada el 06/03/2012.
 24. Imagen modificada a partir de: Máttar, S. (2000), *Mecanismos de acción de los antimicrobianos y resistencia*, Universidad De Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria Y Zoo tecnología, Pp.2.
 25. Gonzales N. (2008), *Guía de antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos e inmunomoduladores*, 8ª edición, Ed. Nieto, México pp.1-173.
 26. Bryskier, A. (2005), *Antimicrobial agents, antibacterial and antifungal*, ASM, USA, pp. 13-36.
 27. <http://www.google.com/imgres?betalactamicos>, revisada el 21/09/2011.
 28. Morejon, M. (2005), *Actualizacion de antimicrobianos sistémicos*, Ed. Ciencias medicas, Cuba, pp.44-170.
 29. Katzung B. (2007), *Farmacología básica y clínica*, 10ª edición, Manual moderno, México, pp.751-795.
 30. Imagen modificada a partir de <http://www.google.com/imgres?betalactamicos> revisada el 21/09/2011.
 31. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 revisada el 21/09/2011.
 32. <http://www.intramed.net>, 2012.
 33. Goodman and Gilman, (2006), *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9ª edición, Ed. McGraw-Hill Interamericana, Mexico, pp. 1095-1218.
 34. Nagle, B. (2007), *Introducción a la farmacología*, 5ª edición, Ed. McGraw-Hill, México, pp. 494-507.
 35. Nuñez A, Morales C, Rivera Ma. E, Gonzales A, *Nuevos betalactamicos*, MEDICRIT, 2006; 3(6): 132-135.
 36. M. Gobernado y C. Acuña, *Ertapenem*, Rev Esp Quimioterap, Septiembre 2007; Vol. 20 (Nº 3): 277-299
 37. Kalant, H, Roschlau W. (2002), *Principios de farmacología medica*, 6ª edición, ED. Oxford, México pp. 670-671.
 38. Gilbert DN (2005), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6a edicion, Ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, pp. 307–36.
 39. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, *double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections*. Clin Infect Dis. 2005;41:1407–15.
 40. Pigrau C, Almirante B, *Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos*, Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica, 2009,27(4):236–246.
 41. <http://www.google.com/imgres?glucopetidos>, revisada el 23/01/2012.
 42. <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/glico/glicopeptidos.htm>, 2012.
 43. <http://www.google.com/imgres?vancomicina>, 23/01/2012.
 44. [http://drogasycirugias.com/?s=&search=+](http://drogasycirugias.com/?s=&search=), revisada el 21/04/2012.
 45. <http://www.antibioticslist.com/glycopeptide-antibiotics.html>, 2012.
 46. <http://www.google.com/imgres?teicoplanina>, 23/01/2012.
 47. Cabeceran, Betriu, (2001), *Aspectos microbiológicos de los glucopéptidos y las oxazolidinonas*, Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
 48. Tally, F.P., Zeckel, M., Wasilewski M.M., et al. (1999) *Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections*, Expert Opin. Investing. Drugs 8: 1223-1238

49. Abbanat, D., Macielag, M., Bush, K. (2003) Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram positive infections. *Expert Opin Investing. Drugs* 12:379-399.
50. Woodford, N. (2003) *Novel agents for the treatment of resistant Gram-positive infections*, *Expert Opin. Investing. Drugs* 12: 117-137 <http://www.google.com/imgres?daptomicina>, revisada el 28/01/2012.
51. Molina J, Cordero E, Palomino J y Pachon J, *Aminoglucósidos y polimixinas*, *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2009;27(3):178–188.
52. Imagen modificada partir de http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogy otros.pdf, revisada el 28/03/2012.
53. <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/sulfato-de-polimixina-b-y-colistina-viejos-antibioticos-para-el-tratamiento-de-infecciones-causadas-por-bacterias-gram-negativas-multirresistentes>, revisada el 28/03/2012.
54. http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap31_aminogy otros.pdf, revisada el 28/03/2012.
55. <http://www.cienciaexplicada.com/2011/09/polimixina-b.html> revisada el 28/03/2012.
56. www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=531 revisada el 28/03/2012.
57. <http://www.vademecum.es>, revisada el 28/03/2012.
58. Pérez-Trallero E, Iglesias L, *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol*, *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2003;21(9):520-529.
59. http://www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/, revisada el 06/11/2011.
60. <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm>.
61. <http://www.medicamentosplm.com/> revisada el 06/11/2011.
62. http://www.javeriana.edu.co/academiapgendodoncia/art_revision/revision_2006/i_a_revision15.html.
63. Campos S. A, Martínez Ma. E. Mendoza N, *Quinolonas*, *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 2008; 51(4): 173-177.
64. adaptada de <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/14agquimicos.htm> y <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c762.htm>, 2012.
65. Mella S, Acuña G, Muñoz M, Prez C, Labarca J, Gonzales G, Bello H, Domínguez M, *Quinolonas: aspectos generales sobre su estructura y clasificación*, *Revista Chilena, Infecciones* 2000; 17(1): 53-66.
66. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0366-16442000000100002&script=sci_arttext, 2012.
67. Alós Juan-Ignacio, *Quinolonas*, *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2003;21(5):261-268.
68. <http://www.google.com.mx/imgres?um=1&hl=es&sa=X&biw=1440&bih=805&tbnid=EQFjmUnyaAdSbM:&imgrefur>, revisada el 30/03/2012.
69. [http://www.google.com.mx/imgres?um=1&hl=es&biw=1440&bih=805&tbnid=wJOEWsQA6LtpcM:&imgrefurl=http://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:\(S\)-\(%25E2%2580%2593\)-Levofloxacin_Structural_Formulae.png&docid](http://www.google.com.mx/imgres?um=1&hl=es&biw=1440&bih=805&tbnid=wJOEWsQA6LtpcM:&imgrefurl=http://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:(S)-(%25E2%2580%2593)-Levofloxacin_Structural_Formulae.png&docid) revisada el 30/03/2012.
70. Scheld W. Michael. *Manteniendo la eficacia de las fluoroquinolonas: Revisión de los factores que influyen*. *Emerging Infectious Diseases*. 2003. 9(1): 1-12.
71. Rothlin Rodolfo P, *Quinolonas: revisión histórica*, *Medicina Buenos Aires* 1999; 59 (Supl. I): 3-7
72. <http://www.google.com.mx/imgres?um=1&hl=es&biw=1440&bih=805&tbnid=3WEBccZ4B8wcpM:&imgrefurl=http://medicinafarmacologia.blogspot.com/2011/04/moxifloxacin.html&docid=4-sQAuKDq4C76M&imgurl=http://3.bp.blogspot.com/-SQvB00j53Gg/TaxyUNyz0eI/AAAAAAAAA>, revisada el 30/03/2012.

73. http://dioxidoclinayleptos.blogspot.mx/2008/11/quimica_20.html, 2012.
74. http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13069640, 2012.
75. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/610/2/Guia-para-el-estudio-de-los-Aminoglucosidos-y-Macrolidos>, 2012.
76. <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/estreptomocina-informe-tecnico>, 2012.
77. <http://www.prvademecum.com/default.asp> revisado el 09/02/2012.
78. http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act11198.htm, 2012.
79. http://dioxidoclinayleptos.blogspot.mx/2008/11/quimica_20.html, 2012.
80. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/610/2/Guia-para-el-estudio-de-los-Aminoglucosidos-y-Macrolidos>, 2012.
81. Caballero J, *Actualización en farmacología clínica: Macrólidos*, Revista Paceaña de medicina familiar, 2007; 4(6): 149-153.
82. Mensa J, Garcia E, Vila j, *Macrolidos, cetólidos y estreptograminas*, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 2003; 21 (4): 40-47.
83. http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13026500, 2012.
84. <http://patentados.com/patente/monohidrato-de-azitromicina/>, 2012.
85. <http://www.alipso.com/monografias4/Sintesis-de-Antibioticos/>, 2012.
86. <http://www.google.com/imágenes?telitromicna>, revisada 6/04/2012.
87. Imagen modificada a partir de 220px-Lincomycin.png, revisada el 13/02/2012.
88. Stahl J, Barza M, Desjardín J, Martín R, Eckman M, *Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia*. Arch Intern Med 1999;159:2576-80.
89. [fw/c741.htm](http://med.javeriana.edu.co/fisiología/fw/c741.htm) <http://med.javeriana.edu.co/fisiología/fw/c741.htm>, 2012.
90. 220px-Lincomycin.png revisada el 13/02/2012.
91. Sánchez, S., L, Sáenz, A. E, Pancorbo M. P, Antibióticos sistémicos en dermatología; Segunda parte: Tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos, Dermatología Peruana 2004; 14(3):161-179.
92. 250px-Clindamycin_skeletal.svg.png, revisada el 13/02/2012.
93. Gomez, G. A, Salvador P, Boj M, *Linezolid: una nueva alternativa en infecciones por Grampositivos*, Farmacología Hospitalaria, 2002; 26 (1): 44-48.
94. <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linezolid/linezolid.htm>, revisada el 11/02/2012.
95. Flores, J, (2009), *Farmacología Humana*, pp.1131-1144.
96. Mónica B. Wachsman
97. Noah Rosenblatt-Farrell
98. [http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color\(1\).pdf](http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/Tema%2012%20y%2013%20Antibioticos%20-%20color(1).pdf), revisada el 07/05/2012.
99. Cordiés L, Machado Y Hamilton M, *Quinolonas y terapia antimicrobiana*, Acta Medica 1998;8(1):58-65.
100. Imagen modificada a partir de resistencia-antibiotica.jpg, revisada el 07/05/2012.
101. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162009000200014&script=sci_arttext, , revisada el 07/05/2012.
102. <http://www.google.com.mx/imgres?q=pared+mycobacterium&um=1&hl=es&sa=X&biw=1246&bih=529&tbn=isch&tbnid=jXC6AUZIKwVbFM:&imgrefurl>, revisada el 30/04/2012.
103. Koneman
104. 649.jpg4, revisada el 30/04/2012.
105. García, L, Barrera, L, *Perspectivas para nuevas vacunas antituberculosas en la era posgenómica*, Colombia, Biomédica, 2004;24(1):5-9,

106. Coll P, *Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis*, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 2003;21(6):299-308.
107. De la Iglesia A. I. 2006,
108. <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercosas.pdf>, revisada el 07/05/2012.
109. FAS-I TB.jpg, revisada el 07/05/2012.
110. www.scielosp.org/pdf/spm/v40n1/Y0400110.pdf , revisada el 07/05/2012.
111. www.e-dermatosis.com/pdf/zip/Derma075.pdf, revisada el 07/05/2012.
112. Bennett P, Brown M, (2008), *Clinical pharmacology*, 10ª edición, Ed. ELSEVIER, London, pp. 188-205.
113. W. Michael Scheld. *Manteniendo la eficacia de las fluoroquinolonas: Revisión de los factores que influyen*. Emerging Infectious Diseases. 2003. 9(1): 1-12.
114. Borraz C. (2006), *Tesis doctoral: Epidemiología de la resistencia a metilicina en capas de Staphylococcus aureus, aisladas en hospitales españoles*, Facultad de medicina, universidad de Barcelona, pp. 21-26.
115. <http://clientes.entorno-digital.com/clientes/antibio/modules.php?name=News&file=article&sid=124&num=0000-00-00>, 12-diciembre-2011.
116. <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=468927> , 10 Enero, 2012.
117. http://translate.google.com.mx/translate?hl=es&langpair=en%7Ces&u=http://www.themedicinescompany.com/products_oritavancin.shtml, 10 Enero, 2012.
118. Smith, T.L., Pearson, M.L., Wilcox, K.R. y cols. *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus Working Group*. N Engl J Med 1999; 340: 493-501.
119. Martínez J.A. y Sánchez F, *Mecanismo de acción de los antibióticos*, Jano On-Line, 2007; 1 (6): 28-34.
120. Gómez, G. A, Salvador P, Boj M, *Linezolid: una nueva alternativa en infecciones por Grampositivos*, Farmacología Hospitalaria, 2002; 26 (1): 44-48.
121. Vázquez Vidaurre L. y cols, *Fluoroquinolonas*, Atención familiar, 2009; 16(39):61-63.
122. Cué, M. Morejon M. Salup R, *Actualidad de las quinolonas*, Revista cubana de farmacología, 2005; 39(1): 14-29.
123. Marín M, Gudiol F, *Antibióticos betalactámicos*, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2003;21(1):42-55.
124. Cobos N, Ateka O, Pitarta C, Vila J, *Macrólidos y católicos*, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 2009; 27(7): 132-135.
125. Hautala T, Syrj H, Lehtinen V, Kauma J y cols, *Blood culture Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection*, Journal of Antimicrobial Agents 25 (2005) 329–333.
126. Ferraz A, Izarra A, *Principios de terapéutica antimicrobiana*, Journal Medicine, 2006; 9(49): 3196-3203.
127. Schmid M B, *Crystallizing new approaches for antimicrobial drug discovery*, Biochemical pharmacology, 2006; 71: 1048 – 1056.
128. Brogden N, Brogden K, *Will new generations of modified antimicrobial peptides improve their potential as pharmaceuticals?*, Journal of Antimicrobial Agents 38 (2011) 217– 225.
129. Buke A, Ermertcan S, Hosgor-Limoncu, Ciceklioglu M, Eren S, *Rational antibiotic use and academic staff*, Journal of Antimicrobial Agents 21 (2003) 63- 66.
130. Master R, Clark R, . Karlowsky J, Ramirez J, Bordon J. M, *Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for Pseudomonas aeruginosa isolates from 1997 to 2009*, Journal of Antimicrobial Agents, 2011; 3(3): 1-5.