

T65.- TETRACICLINAS, CLORANFENICOL Y ANTIBIÓTICOS POLIPEPTÍDICOS

1.- INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A finales de la década de los años 40 se introduce en la terapéutica antiinfecciosa dos nuevos antibióticos, el cloranfenicol y la clortetraciclina, con unas características particularmente interesantes desde el punto de vista clínico: amplio espectro [activos frente a bacterias Gram (+), Gram (-), chlamydias y rickettsias], y actividad oral. En aquella época, en la que solo se disponía de la Penicilina G, que adolecía de falta de actividad sobre Gram (-), y de la estreptomina, un aminoglucósido que a pesar de su actividad frente a Gram (-) y algunos Gram (+), no se absorbía por vía oral, la introducción de estos dos nuevos antibióticos venía a cubrir un importante hueco en la terapéutica antiinfecciosa. Desafortunadamente, se produjo una utilización abusiva de los mismos, lo que originó pronto problemas de resistencia. En la actualidad, esa razón, junto con la indudable toxicidad que presentan, así como el hecho de que hayan aparecido beta-lactámicos de amplio espectro, ha motivado que este grupo de antibióticos solo estén indicados como primera opción en procesos infecciosos concretos y poco frecuentes (caso de las tetraciclina) o cuando no existan otras alternativas terapéuticas (caso del cloranfenicol). Entre los objetivos de esta clase se incluyen el conocer el mecanismo de acción de estos antibióticos así como la forma de la que se valen los microorganismos para desarrollar resistencia. Se establecerán las características farmacocinéticas así como los principales efectos secundarios que pueden aparecer durante el tratamiento con estos antibióticos. Por último, en base a su espectro antimicrobiano, a su capacidad de inducir resistencias y a su toxicidad, se establecerán cuales son las indicaciones actuales de estos fármacos.

2.- TETRACICLINAS

Conjunto de antibióticos obtenidos a partir de varias especies de Streptomyces (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) o bien por semisíntesis (tetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina y minociclina). Todos los antibióticos del grupo comparten una serie de características comunes (estructura química, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad). Las principales diferencias radican en su perfil farmacocinético, lo que permite agrupar a las tetraciclina en tres categorías: 1º las de vida media corta (6-8 h), como clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina); 2º las de vida media intermedia (12-14 h), como demeclociclina y metaciclina); y 3º las de vida media larga (16-18 h), como doxiciclina y minociclina, las más liposolubles.

2.1. Estructura química: Derivan del núcleo tetracíclico octahidronaftaleno. Son inestables en solución (epitetraciclina).

2.2. Mecanismo de acción y resistencia: El antibiótico accede al interior celular por un doble mecanismo de difusión pasiva y transporte activo. Una vez allí, se une a la subu-

idad 30S del ribosoma bacteriano bloqueando la fijación del aminoacil-tRNA al sitio aceptor (A) del complejo formado por el mRNA y la subunidad 50S del ribosoma. De esta forma, actúan como bacteriostáticos al impedir la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento. La resistencia a tetraciclinas se establece lentamente y son inducibles. El mecanismo de resistencia se basa en un proceso por el que la bacteria impide la penetración del antibiótico desde el exterior. La resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas y se transmite por plásmidos.

2.3. Espectro: Amplio, actúan sobre bacilos y cocos Gram (+), bacilos Gram (-) [*H. influenzae*, *Brucella*, *Legionella pneumophyla*, *Helicobacter pilory*, *Borrelia recurrentis*], así como sobre *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y Espiroquetas.

2.4. Farmacocinética: La absorción oral varía entre las distintas tetraciclinas, desde un 30% (clortetraciclina) a más de un 90% (las más liposolubles). Forma complejos insolubles con Ca^{2+} (leche y derivados), Mg^{2+} , Fe^{3+} y Al^{3+} (antiácidos). Se distribuyen muy bien por todos los órganos, pasan barrera placentaria, pero no BHE. Se metabolizan parcialmente y se eliminan fundamentalmente por filtración glomerular (cuidado en insuficiencia renal), también por bilis, heces y leche materna

2.5. Reacciones adversas: Molestias gastrointestinales (las más frecuentes); excepcionalmente degeneración grasa hepática. Erupciones cutáneas e hipersensibilidad a la luz. Toxicidad renal (síndrome de Fanconi). Alteraciones dentarias, óseas y de las uñas por depósito del antibiótico. Superinfección por *Proteus*, *Pseudomona* y *Candida*. Alteraciones neurológicas (toxicidad vestibular de minociclina). Contraindicada su utilización en niños menores de 8 años y en mujeres embarazadas.

2.6. Indicaciones: Primera elección en cólera, brucelosis, infecciones por Rickettsias, *Chlamydia* y Espiroquetas. Alternativa en infecciones por *Legionella* y *Micoplasma*. Tratamiento del acné grave.

3.- CLORANFENICOL

Antibiótico bacteriostático aislado originalmente del *Streptomyces venezuelae*. En la actualidad, dada la sencillez de su estructura química, se obtiene por síntesis. Tiene un espectro de acción bastante amplio, pero 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. Tianfenicol es un antibiótico del mismo grupo que cloranfenicol, obtenido por sustitución del grupo NO_2 de éste por un $-\text{SO}_2$; parece producir menos anemia aplásica.

3.1. Mecanismo de acción y resistencia: Es bacteriostático, excepto para *Haemophilus influenzae*, para el que es bactericida. El fármaco penetra por difusión facilitada al interior de la bacteria donde se une a la fracción 50S del ribosoma impidiendo la transpeptidación entre los aminoácidos de la cadena peptídica, con lo que impide la elongación de la cadena en crecimiento. El mecanismo de resistencia más importante es extracromosómico, y se debe a un plásmido adquirido por conjugación que transmite la capacidad para acetilar el antibiótico. El cloranfenicol acetilado no se une al ribosoma.

3.2. Espectro antibacteriano: Es activo frente a una gran variedad de gérmenes, aunque muchos de ellos han desarrollado resistencia. Destaca la gran sensibilidad a cloranfenicol de *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, y la mayoría de los anaerobios. También son sensibles *Mycoplasmas*, *Rickettsias* y *Chlamydias*.

3.3. Farmacocinética: Muy liposoluble. Se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todo el organismo, penetrando en SNC, donde alcanza concentraciones terapéuticas. Se elimina por metabolismo hepático en forma inactiva y se excreta por vía renal. $t_{1/2}$ = 2-3 horas.

3.4. Reacciones adversas:

***Toxicidad hematológica**, que puede cursar como 2 cuadros distintos de depresión medular: 1º) toxicidad directa y dependiente de la dosis (reversible, afecta sobre todo a la serie roja, incidencia de 1/20 pacientes tratados, usualmente empieza a los 7-10 días de iniciado el tratamiento); 2º) toxicidad idiosincrásica, no-dependiente de la dosis, (baja incidencia de 1/30.000 tratamientos, produce un cuadro de aplasia medular, que puede aparecer incluso meses después de finalizado el tratamiento y que suele ser fatal).

***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.

3.5. Indicaciones: Siempre que no existan otras opciones más seguras:

- Tratamiento de infecciones por *Salmonella*
- Meningitis por *H. influenzae*
- Infecciones por *B. fragilis*
- Infecciones por rickettsias

4.- ANTIBIÓTICOS POLIPEPTÍDICOS: POLIMIXINAS Y BACITRACINAS

4.1. Polimixinas: grupo de compuestos polipeptídicos de naturaleza básica, de origen natural producidos por bacilos aerobios productores de esporas:

- Polimixina B (COLIMICINA)
- Polimixina E (COLISTINA)

Se comportan como detergentes catiónicos de la membrana bacteriana. Bactericidas muy activos frente a gérmenes Gram (-), como *Pseudomona aeruginosa*. Por su toxicidad (nefrotoxicidad, neurotoxicidad) y mala absorción oral, hoy día se suelen administrar por vía tópica (colirios, cremas) en infecciones oculares o dermatológicas.

4.2. Bacitracinas: antibióticos polipéptidos producidos por cepas de *Bacillus subtilis*, que en los preparados comerciales constituyen una mezcla, si bien predomina la Bacitracina A. Interfieren con la síntesis del peptidoglicano de la pared celular, actuando a nivel de la membrana bacteriana, interfiriendo con la regeneración del bactoprenol, lípido transportador de la unidad estructural de mureína. Bactericidas con actividad preferente sobre Gram (+). Mala absorción oral, muy nefrotóxicos, por lo que estos