



**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEÑOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA / CIENCIAS**  
**CÁTEDRA DE MICROBIOLOGÍA**

**Tema:**

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

*Dr. José González Cabeza*

# 1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

- Origen
- Toxicidad Selectiva
- Efectos

## Bactericida:

- Peniclinas
- Cefalosporinas
- Vancomicina
- Polimixinas
- Aminoglucósidos
- Rifampicina.
- Quinolonas
- Metronidazol

## Bacteriostático:

- Cloranfenicol
- Eritromicina
- Clindamicina
- Sulfamidas
- Tetraciclina

*No es un  
valor constante*

## DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

- **Espectro de actividad:**

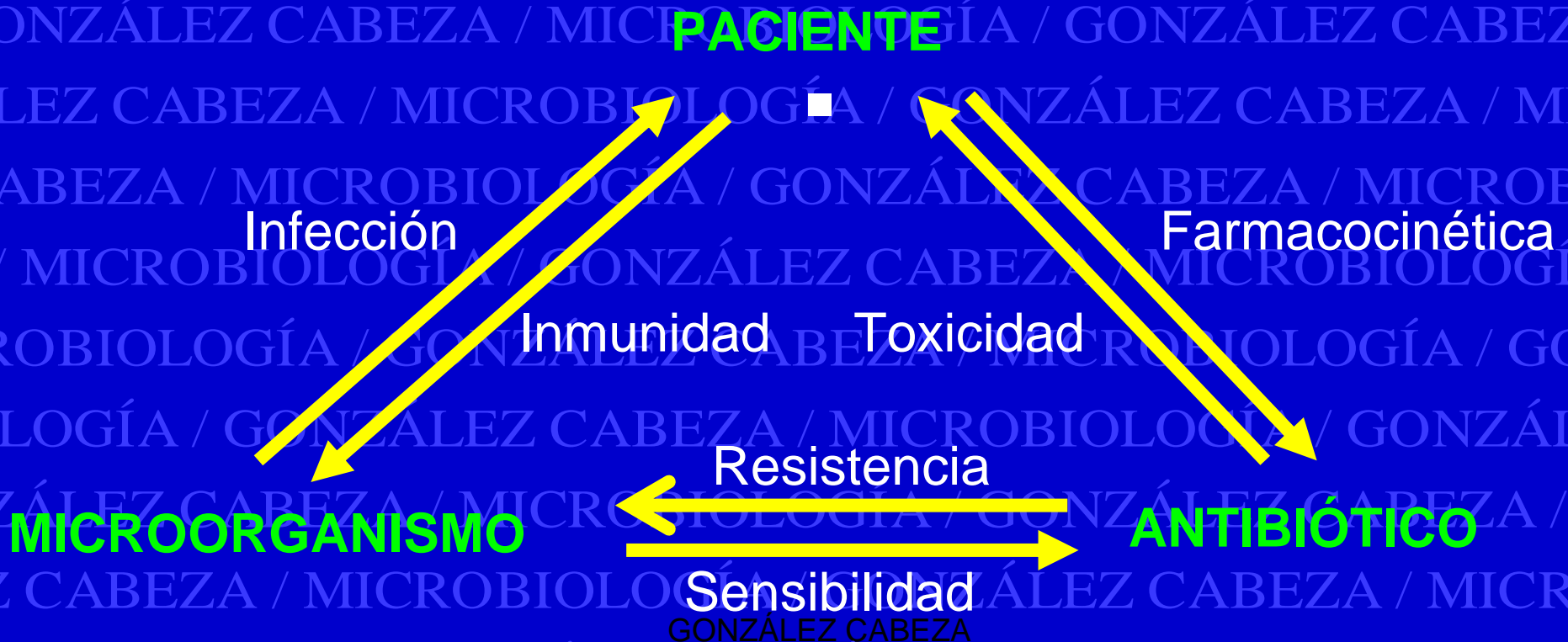
- ***Amplio:*** Actúan sobre un gran número de especies microbianas (ej.: **TETRACICLINA**).

- ***Intermedio:*** Actúan sobre un número limitado de microorganismos (ej.: **MACRÓLIDOS**).

- ***Reducido:*** Actúan sobre un pequeño número de especies microbianas (ej.: **POLIMIXINA**).

## 2. SELECCIÓN DE UN FÁRMACO ANTIMICROBIANO

*Interacciones Paciente-Bacteria-Antibiótico*



# SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

## Paciente

- ¿Estado inmunitario?
- ¿Enfermedad orgánica?
- ¿Alergia a medicamentos?

## Microorganismo

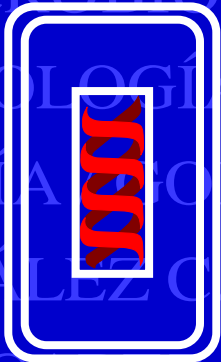
- ¿Susceptibilidad antibiótica?
- ¿Infección polimicrobiana?
- ¿Infección nosocomial?

## Antibiótico

- Bactericida vs Bacteriostático.
- Toxicidad.
- Concentración en el **sitio de infección.**
- Espectro reducido vs Espectro amplio.
- Vía de administración.
- Costo.



### 3. RESISTENCIA: MECANISMOS Y DESARROLLO



Capacidad innata de los microorganismos de adaptarse al medio, existen pocas posibilidades de evitar la aparición de gérmenes resistentes.

**"No existe antimicrobiano para el que la bacteria no haya desarrollado resistencia." Watanabe, 1971**

- **España es uno de los países con mayor tasa de resistencias → 2000 muertes/año directamente relacionadas con la resistencia.**

# RESISTENCIA: MECANISMOS Y DESARROLLO

**MECANISMOS**

INACTIVACIÓN  
IMPERMEABILIDAD  
CAMBIO DE LA DIANA  
SISTEMAS DE BOMBEO

**CRUZADA**

**DESARROLLO**

Mutación genética

Gen de resistencia

*Transposones*

En el cromosoma

Plasmidos  
(factores R)

Descendencia

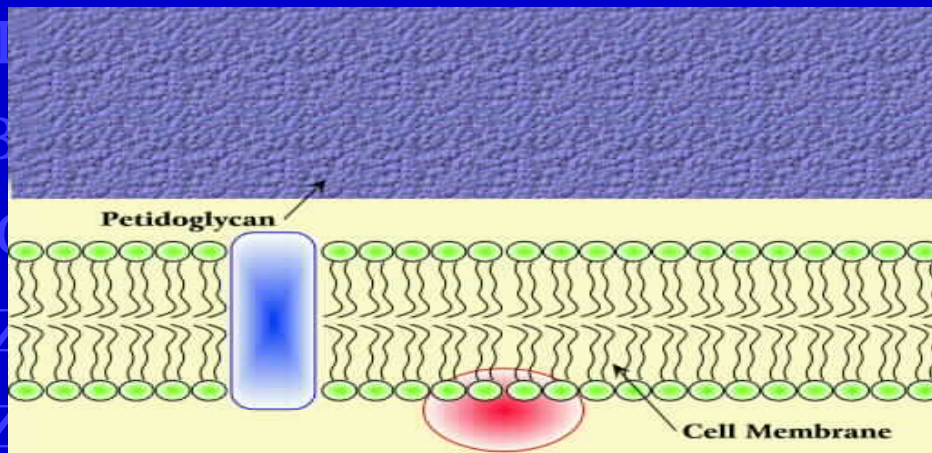
Otras bacterias  
vecinas

# FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS: - Mecanismos de Acción -

- ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR.
- ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS.
- ANTIBIÓTICOS ACTIVOS SOBRE EL METABOLISMO INTERMEDIARIO.
- ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS.



# 1. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR



Protege a la bacteria

## • Antibióticos Beta-Lactámicos

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenemas

## • Monobáctamicos

## • Glucopéptidos:

- Vancomicina

• Efecto bactericidas

• Necesitan que la bacteria este en fase de crecimiento

# 1.a. PENICILINAS

- Penicilinas → Unión a PBP (protein binding penicilin) → Interfieren con Síntesis de Pared Celular = Lisis.
  - Familia muy amplia.
  - Amplio espectro de actividad.
  - No presentan actividad sobre micoplasmas.
  - Resistencia bacteriana:
    - Enzimas: Síntesis de beta-lactamasas.
    - Modificación del PBP: estafilococo Meticilin-resistente.
  - Baja toxicidad.
- Desarrollo de inhibidores de betalactamasas.

# 1.a. PENICILINAS

## 1 Penicilina Naturales:

- Penicilina G cristalina (Vida media corta) (4 – 6 h).
- Penicilina G + Procaína (Prolonga vida media) ( $\approx$  18h)
- Penicilina G + Benzatina (Prolonga vida media) ( $\approx$  10 -15 días)
- Penicilina V (sólo para uso oral)

## 2 Aminopenicilinas:

Ampicilina / Amoxicilina / Bacampicilina / Ciclacilina.

## 3 Penicilinas resistentes a las beta-lactamasas:

- Vía Parenteral: Meticilina (retirada) / Nafcilina / Oxacilina.
- Vía Oral: Cloxacilina / Dicloxacilina / Flucloxacilina.

## 4 Carboxipenicilinas:

- Carbenicilina / Ticarcilina.

## 5 Ureidopenicilinas:

- Mayor afinidad por la PBP y Mayor capacidad de penetrar a través de porinas
- Piperacilina / Azlocilina / Mezlocilina.

## 6 Andinocilina:

- Sólo activa contra Gram negativos

# Beta-lactámicos + Inhibidores de Betalactamasas

1. Acido Clavulánico / Sulbactam / Tazobactamón → Inhibidores de las beta-lactamasas. Sin actividad antibacteriana propia.

2. Asociados a Pencilinas:

- Amoxicilina + Acido Clavulánico.

- Ampicilina + Sulbactam.

- Piperacilina + Tazobactam (Tazocel®).

Monoterapia.

Amplio espectro.

En infecciones polimicrobianas. *C. difficile* es resistente.

Limitación: reacciones alérgicas.



## 1.a. PENICILINAS

### Principal limitación de las Penicilinas

- Escasa toxicidad *per sec.*
- Reacción alérgica (¿5-10%?):
  - Son las más frecuentes
  - Penicilina G es la que produce con mayor frecuencia reacciones de anafilaxia (0.01%)
  - Cruzada a todas las penicilinas
  - 5 - 10 % de los pacientes alérgicos a las penicilinas también lo son a las cefalosporinas.



## 1.b. CEFALOSPORINAS

- 1 También inhibidores de pared celular → Unión a PBP de pared.
  - Distinto espectro de actividad → Mayor resistencia que las Penicilinas a las Enzimas inactivantes.
  - Baja toxicidad
  - Precio elevado
  - Resistencia bacteriana:
    - Inactivación por cefalosporinasas.
    - Alteración en las PBPs
    - Alteración en la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram negativas.

## 1.b. CEFALOSPORINAS

### CLASIFICACIÓN:

Cefalosporinas 1ª generación:

Cefazolina / Cefalexina (uso oral) / Cefradina (uso parenteral).

Cefalosporinas 2ª generación: ■

Cefaclor (oral) / Cefuroxima (oral) / Cefamandol / Cefoxitina.

Cefalosporinas 3ª generación:

Cefixima (oral) / Cefotaxima / Ceftriaxona.

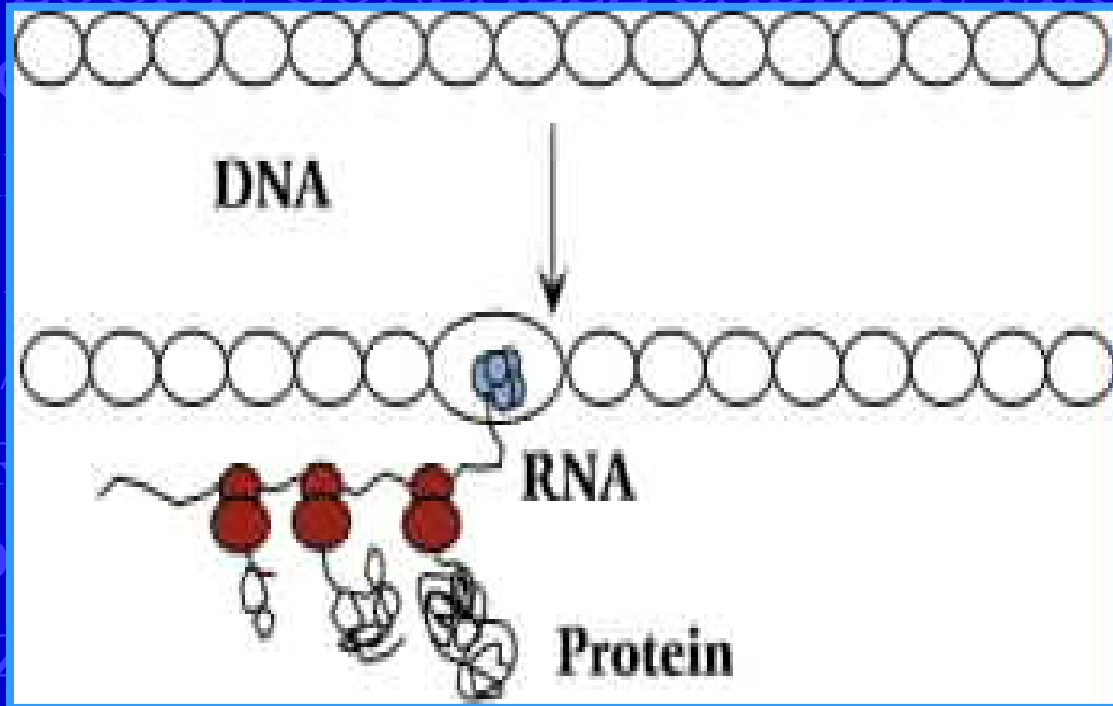
Cefalosporinas 4ª generación:

Cefepima / Cefpiroma

## 1.c. GLUCOPÉPTIDOS: Vancomicina

- Inhibición síntesis de la pared por unión a los precursores estructurales.
- Administración intravenosa
- Activo contra Gram positivos aerobios y anaerobios. Los microorganismos Gram negativos son naturalmente resistentes.
- Indicaciones:
  - Infecciones por estafilococo meticilin-resistente.
  - Colitis pseudomembranosa por Clostridium difficile.
- Bajo índice terapéutico:
  - Toxicidad renal (rara a concentraciones adecuadas).
  - Ototoxicidad (a concentraciones elevadas).
  - “Síndrome del hombre rojo” (por liberación de histamina) (¿provocado por la administración demasiado rápida?)
- Precio elevado.

## 2. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS.



- Aminoglucósidos (y en la membrana citoplasmática).
- Macrólidos.
- Lincosaminas.
- Cloranfenicol.
- Tetraciclinas.

## 2. a. AMINOGLICÓSIDOS

- **Pared es un obstáculo.**
- **Amplio Espectro:**
  - Estreptomicina: Anti TBC
  - Gentamicina: Primera opción tto empírico.
  - Amikacina: Sólo atacado por dos enzimas (*antibiótico de reserva*)
- **Hidrosolubles** ■
  - Administración parenteral. No atraviesan BHE.
- **Bacilos Gram Negativos aerobios.**
  - Sinergia con los beta-lactámicos.
  - No mezclar ambos antibióticos en la misma solución parenteral.
- **Resistencia bacteriana:**
  - Enzimas inactivantes (hasta 13 distintas)
  - Diferencias entre los aminoglucósidos a resistir a la inactivación de los enzimas.



## 2.b. MACRÓLIDOS

- Une → Forma reversible a subunidad 50S = Inhibe transpeptidación.
- Espectro actividad ≈ Penicilina G.
  - Infecciones de cocos Gram positivos y en pacientes alérgicos a penicilinas.
  - Eritromicina
  - Claritromicina (*H. pilory*). ■
  - Azitromicina
  - Primera elección:
    - Clamidas. *Mycoplasma Pneumoniae*
    - Difteria
    - Tosferina
    - Acné

## 2.c. LINCOSAMINAS: Clindamicina

- Espectro actividad  $\approx$  macrólidos
  - Mayor actividad bacterias Anaerobias.

## 2.d. CLORANFENICOL

- **Amplio Espectro.** Liposoluble. Muy barato.
- **Primera elección o alternativa:**
  - Fiebre tifoidea.
  - Alergia a penicilina.
- **Toxicidad médula ósea**
  - Dosis dependiente. Reversible.
  - Idiosincrática. Anemia aplásica irreversible (1:50000).
- **Interacciones:** (-) Citocromo P-450

## 2.e. TETRACICLINAS

- Une → Subunidad 30S = Bloque entrada de sitio "A" a RNAt
- Amplio Espectro (tasas elevadas de resistencias). Liposolubles.
- Diferencias farmacocinéticas: clasificación
- Amplio espectro:
  - Toxicidad elevada
  - ↑ tasas de resistencias
- Primera elección o alternativa:
  - Brucelosis. Cólera (bacterias gramnegativas).
  - Clamidias. Rickettsias. Mycoplasma Pneumoniae
  - Acné.
- Doxicilina: Mayor vida media (1 dosis/día)
- RAM
  - No debe emplearse en niños ni durante el embarazo.
  - Alteraciones digestivas y hepáticas
  - Fotosensibilidad.
- Interacciones por vía digestiva (Antiácidos Ca, Fe, Leche)

### 3. ANTIBIÓTICOS ACTIVOS SOBRE EL METABOLISMO INTERMEDIARIO. Sulfamidas y trimetoprim





- **Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprim)**
  - Infecciones urinarias.
  - Neumonía por *Pneumocistis carinii*.
- **Sulfadiacina**
  - Colitis ulcerosa.
- **Sulfadiazina argéntica**
  - Tratamiento tóxico de las quemaduras.

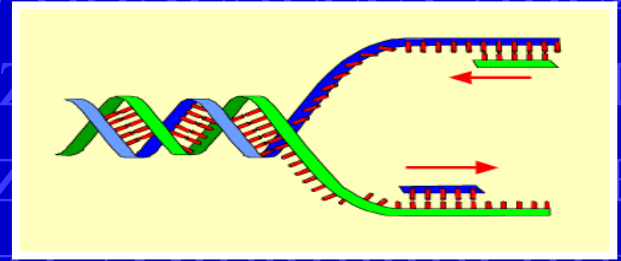


## 4. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS.



- Quinolonas  
(Fluoroquinolonas)
- Rifampicina
  - Anti TBC 1<sup>a</sup> línea
  - Profilaxis meningitis meningocócica
- Metronidazol

## 4.a. Quinolonas (Fluoroquinolonas)



- **Activos por vía oral** (NO con Ca, Fe, Al, Mg).
- **Inhibición DNA Girasa** (o topoisomerasas) → Replicación de DNA / Transcripción.
- **Ciprofloxacina**
- **Amplio Espectro:** ⇒ Gram negativas (incluyendo *P. aeruginosa*).
  - Poca actividad frente estreptococos y anaerobios, salvo los preparados más modernos.
  - Carbunco.
- **Resistencia: Cromosómica.**
  - Cambios en la diana
  - Impermeabilidad
  - Sistema de bombeo
- **Interacciones:** algunos preparados (-) Citocromo P-450

## 4.b. Metronidazol (Derivado nitroimidazol)

- **Inhíbe síntesis del DNA**
- **Activo por vía oral**
- **Productos tóxicos para el ADN.**
- **Espectro:**
  - Bacterias anaeróbicas. ■
  - Protozoos: *Amebas*. *Trichomonas vaginalis*. *Giardia lamblia*.
  - Helicobacter Piloni (↑ resistencias)
- **Neurotoxicidad.**
- **Interacciones:**
  - (-) Citocromo P-450
  - Reacción tipo disulfiram con el alcohol.

# Mecanismos de acción de los antifúngicos

Lugar de actuación	Ejemplos
Pared celular	Equinocandinas Caspofungina
Membrana plasmática	Polienos Nistatina y Anfotericina B Imidazoles Miconazol, Fluconazol, Itraconazol Voriconazol
Acidos nucleicos	5-flucitosina Griseofulvina

# Mecanismos de acción de los antiparasitarios

Lugar de actuación	Ejemplos
Síntesis proteica	Dihidroemetina
Acidos nucleicos	Cloroquina Metronidazol
Metabolismo energético	Mebendazol Tiabendazol