

Inhibidores de la Síntesis de Proteínas

Existen los quimioterápicos antineoplásico, aunque muchas de las drogas antineoplásicas tienen efecto antibiótico, son muy tóxicos y no se utilizan para inhibir bacterias, sino como antineoplásicos. Por ejemplo la adriamicina (doxorrubicina) es un antibiótico utilizado para tratar linfoma y leucemia.

Las 3 primeras láminas son para recordar a las cefalosporinas, asociadas a los inhibidores de las betalactamasas.

Tenemos al ceftolozano, una cefalosporina de 3era generación que está disponible en Estados Unidos, así que no nos interesa. La ceftazidima es un cefalosporina de 3era generación con excelente actividad antipseudomona que desde hace 3 a 4 años atrás viene siendo utilizada asociada al Avibactam, **el primer inhibidor de betalactamasa no betalactámico**. La ceftarolina, una cefalosporina de 5ta generación, asociada a avibactam. El iminpenem, un carbapenem, asociado con relebactam.

La Plazomicina es un nuevo aminoglucósido que revisaremos a continuación.

La eravaciclina es una fluorociclina (fluoroquinolona).

El cefiderocol pertenece a un grupo de nuevos antimicrobianos (que no se desarrollará en el presente escrito), perteneciente a las cefalosporinas modificadas para inhibir los canales de hierro, los sideroforos. Es un nuevo mecanismo de acción de antimicrobianos para el uso clínico.

La fosfomicina, no es nuevo, es excelente contra Gram positivos y contra algunos Gram negativos, como el caso de algunas enterobacterias

figura 1.

Esta lámina resume los diversos mecanismos de acción de los diferentes antibióticos.

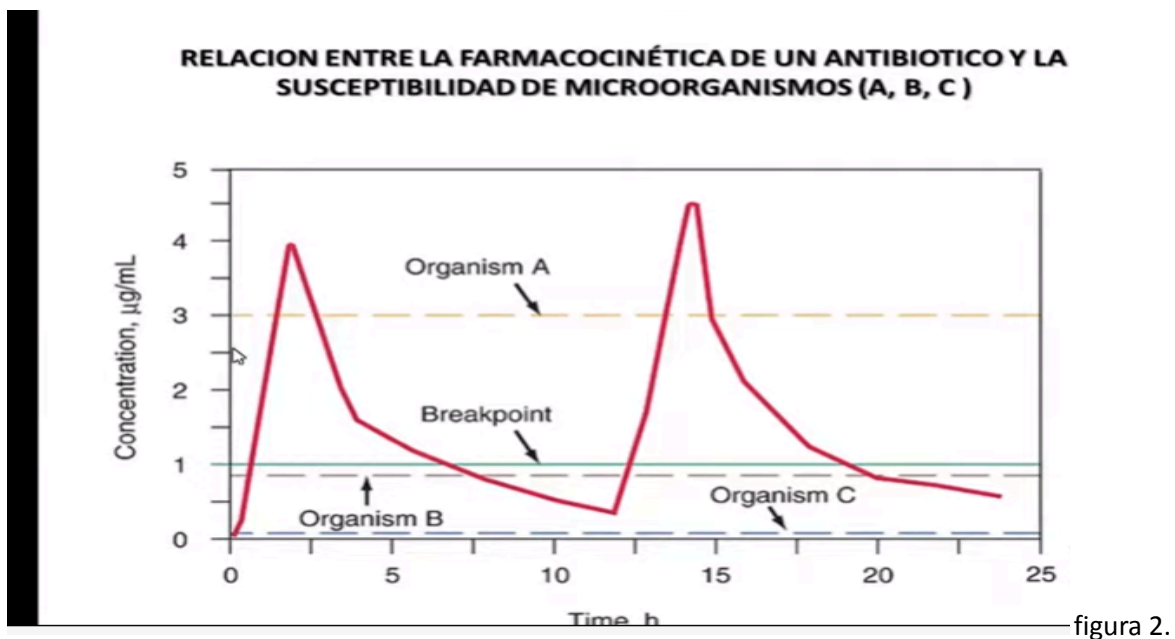
- a) La azitromicina actúa inhibiendo la elongación del ARN mensajero.
- b) Inhibiendo la ADN girasa actúan las fluoroquinolonas, como el ácido nalidíxico, ciprofloxacino, novobiocina.
- c) Inhibiendo AND polimerasa actúa la rifampicina.
- d) Inhibiendo la síntesis proteica en la fracción 50S ribosomal está la eritromicina, cloranfenicol, y los glicósidos, clindamicina y lincomicina.
- e) Inhibiendo la fracción 30S ribosomal está la estreptomicina, tetraciclinas, espectinomicina, gentamicina, trobamicina, canamicina, amikacina, nitrofurantiona
- f) Dentro de los Inhibidores de síntesis protéica del ARN de transferencia (tARN) se encuentran la mupirocina y la puromicina.

La figura 1. es una representación gráfica de la síntesis proteica, en ella el ADN se desdobra, por parte de las topoisomerasas ***se escucha mal pero está dando un resumen de la síntesis de proteínas min 8 a min 13***

El premio nobel de Medicina, les fue otorgado dado a Watson y Crick por el descubrimiento de la síntesis proteica y la estructura del ADN. Se suele nombrar a Watson y a Crick pero muy poco se habla de Rosalind Franklin quien tuvo un rol importante en el descubrimiento de la síntesis protéica, incluso igual o más que los mismos Watson y Crick.

Aquí tenemos la síntesis proteica parte del ADN, luego ocurre la transcripción, luego la síntesis del ARNm por acción de la ARN polimerasa donde actúa la rifampicina y otros antibióticos y algunos antivirales, quienes inhiben a la ARN polimerasa del virus. Luego el ARNm se va al ribosoma y es donde se produce la polimerización de la cadena polipeptídica y la síntesis proteica final

Las bases purínicas son adenina y guanina. Las bases pirimidínicas son citosina timina y uracilo. Las bases complementarias van de la siguiente manera: adenina con timina y guanina con citosina. En el ARN se sustituye timina por uracilo.



— figura 2.

En cuanto a la cinética y farmacodinamia para el análisis de los antibióticos. En la figura 2. está representada la cinética de una dosis única intravenosa con su doble curva negativa, las dos pendientes negativas, una pendiente alfa de distribución en diferentes compartimientos y otra pendiente beta de eliminación.

A su vez está representada la concentración inhibitoria mínima para 3 organismos, bacteria A, B y C. Dependiendo de las concentraciones inhibitorias minimas se elegirá el mejor farmaco frente a las bacterias. Esta gráfica demuestra que el antibiotico en cuestión no será efectivo contra las bacterias A y B, en cambio para la bacteria C este fármaco es la mejor opción.

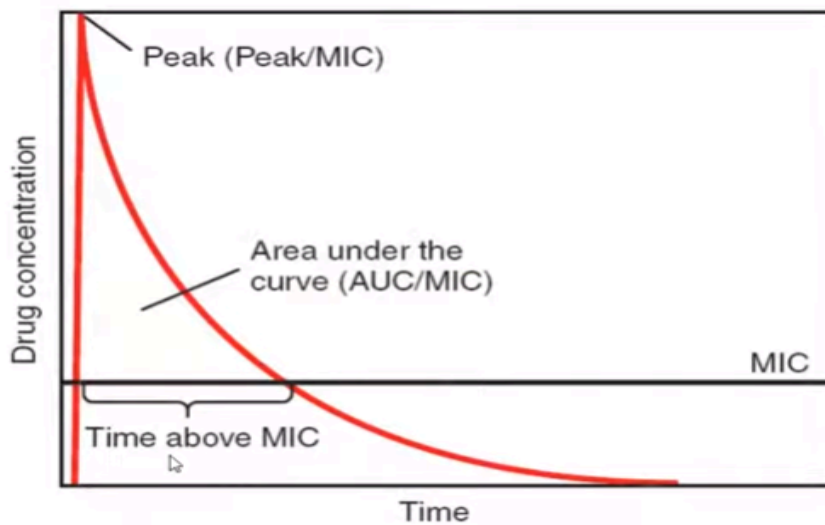


figura 3.

La figura 3 muestra la curva simplificada, evidencia el área bajo la curva y se debe recordar que el fármaco ejerce su efecto por encima de la concentración inhibitoria mínima.

Estas drogas son tiempo dependiente.

La concentración por encima de la concentración inhibitoria mínima, el pico (peak), representa la concentración máxima de una dosis antimicrobiana por encima de la concentración inhibitoria mínima.

Esto da origen a las antimicrobianos concentración y tiempo dependiente

El efecto post antibiótico es el tiempo en que tardan las unidades formadoras de colonias de la bacteria en crecer en una placa de Petri o en un tubo antes de comenzar a aumentar exponencialmente después de que una dosis pasó por debajo de la concentración inhibitoria mínima o desaparece.

Table 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters correlating with antibacterial efficacy in animal infection models.

Parameter	Drugs
Time above the MIC	Penicillins, cephalosporins, carbapenems, aztreonam, macrolides, and clindamycin
24-hour AUC/MIC	Aminoglycosides, fluoroquinolones, azithromycin, tetracyclines, vancomycin, and quinupristin/dalfopristin
Peak/MIC	Aminoglycosides and fluoroquinolones

NOTE. AUC = Area under the concentration-vs.-time curve.

Craig CID 1998;26 (January)

Rationale for Antibacterial Dosing



Clasificación según si son tiempo o concentración dependiente. Los que son tiempo dependiente son todos los betalactámicos, macrólidos y clindamicina

Los que son pico dependiente aminoglucósidos y fluoroquinolonas, metronidazol

Y algunos que son área bajo la curva dependiente que son los mismos de tiempo dependiente.

El primero grupo, que actúa a nivel de la síntesis proteica a nivel ribosomal, los aminoglucósidos actúan inhibiendo la fracción 50S ribosomal, entre sus representantes están las gentamicina, trobamicina y amikacina.

ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE LA SÍNTESIS PROTÉICA

AMINOGLUCÓSIDOS

El primero grupo, que actúa a nivel de la síntesis proteica a nivel ribosomal, los aminoglucósidos actúan inhibiendo la fracción 50S ribosomal, entre sus representantes están las gentamicina, trobamicina y amikacina.

Estructura química

Están compuestos por hexosas unidas por puentes glucosídicos con muchos radicales positivos, grupos amino (NH₃) y muchos radicales hidroxilo (OH). Son compuestos muy polares, eso determina que no atraviesan membrana y no se absorben. Se utilizan para infecciones intraluminales. La

neomicina y la kanamicina son aminoglucósidos usados para la esterilización del colon, antes de una cirugía electiva.

La paramomicina es un aminoglucósido que no se absorbe. Se utiliza como amebiano, no se encuentra en Venezuela. Lumatin es el nombre comercial, tiene una excelente actividad amebicida

La estreptomicina fue el primer aminoglucósido en demostrar su uso, a partir del *Streptomyces griseus*, haciendo investigaciones en suelo. Este organismo producía una primera sustancia llamada estreptomicina, primer aminoglucósido que aún forma parte del esquema de 4 drogas del tratamiento antituberculoso, conformado por piracinamida, rifampicina, estreptomicina e isoniazida. La estreptomicina puede ser sustituida por etambutol

El grupo de las kanamicinas, la amikacina, tobramicina

El grupo de la Gentamicina, Neomicina y la Espectinomicina, este último no es propiamente un aminoglucósido si no un aminociclico

TABLE 24-2 Chemical Families of Aminoglycoside Antibiotics	
<i>Family</i>	<i>Member</i>
Streptomycin	Streptomycin
Kanamycin	Kanamycin A
	Kanamycin B
	Amikacin
	Tobramycin
	Dibekacin
Gentamicin	Gentamicin C ₁ , C _{1a} , C ₂
	Sisomicin
	Netilmicin
	Isepamicin
	Neomycin
Neomycin	Paromomycin
Spectinomycin*	

La Plazomicina, el nuevo aminoglucósido, es una molécula muy cargada. Tiene una farmacocinética similar con una cadena alifática que permite actuar contra bacilos Gram – multidroga resistente. Es un compuesto sintético, derivado de la sisomicina, no es afectado por enzimas hidroxilasas ni por las enzimas que producen las bacterias como mecanismo de resistencia. La plazomicina es efectiva contra cepas de bacilos gram – que producen BLE's. Se dice que vienen a completar el Trabajo de

las Carbapenemas. También es útil contra algunos Gram positivos, como el *Staphylococcus aureus* metilino sensible y metilino resistente.

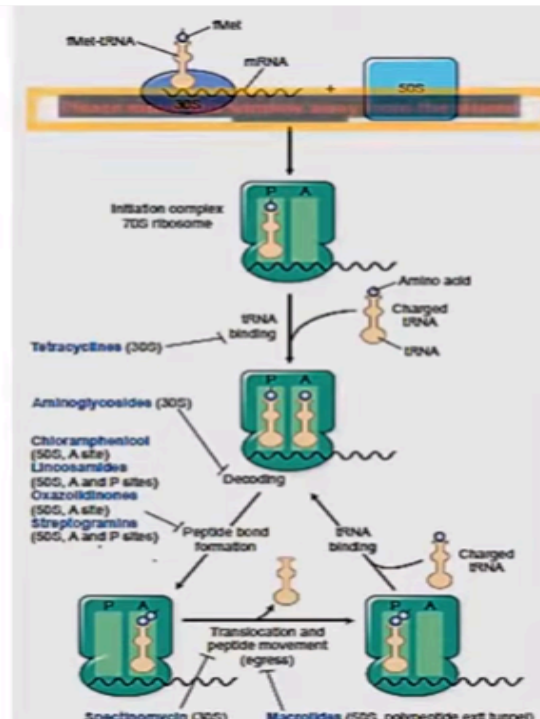


figura 4.

La figura 4 representa en un esquema simplificado los blancos de algunos ATB.

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis proteica a nivel de la fracción 30S ribosomal.

Regla nemotécnica: La T de Tetraciclina es la misma T de Treinta

Los aminoglucósidos también actúan a nivel de la fracción 30S, aunque algunos aminoglucósidos como la estreptomina actúan sobre la fracción 50S, de manera que algunos aminoglucósidos actúan en la fracción 30S y otros en la 50S.

Sobre la fracción 50S ribosomal actúan la mayoría de los ATB que inhiben la síntesis proteica, son muy pocos los que actúan en la fracción 30S, entre ellos tetraciclina y algunos aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos impiden la formación del complejo de iniciación de síntesis proteica bacteriana. Siempre se inicia con el aminoácido formil-metionina y es ahí donde, inhibiendo la fracción 30S ribosomal, se bloquea la síntesis proteica inducida por aminoglucósidos produciendo una lectura errónea del ARNm.

Farmacocinética

Desde ese punto de vista farmacocinético es importante saber que los aminoglucósidos, por ser moléculas muy polares, no difunden mucho mas allá del torrente sanguíneo al ser administrados por VIV; por eso su volumen de distribución es pequeño, parecido al del torrente intravascular ya que por ser polares no difunden a sitios muy distantes.

Los aminoglucósidos no se metabolizan, se excretan en forma activa por el riñón a través de la filtración glomerular.

Reacciones adversas:

- **Nefrotoxicidad:** se presenta en la mitad de casos. Puede ser reversible, se revierte a tiempo si se diagnostica tempranamente. Existen factores predisponentes para desarrollar nefrotoxicidad.
- **Ototoxicidad:** pueden ser en rama coclear, rama que media agudeza auditiva o en la rama vestibular, que media equilibrio. La ototoxicidad coclear y auditiva también es relativamente frecuente
- Pueden producir **bloqueo neuromuscular:** parecido al curare. No debe administrarse aminoglucósidos en pacientes con problemas de placa motora, como en la Miastenia Gravis, tampoco pacientes en periodo postoperatorio donde se hizo uso de muchas drogas bloqueantes neuromusculares o curariformes. El bloqueo neuromuscular tipo curare es raro en la práctica clínica.

Algunos mecanismos:

El mecanismo molecular de la nefrotoxicidad es importante y está bien determinado. Se da mediante fosfolipidiosis. El aminoglucósido pasa al lumen de la nefrona a través de filtración glomerular y sufre endocitosis por las células epiteliales lo que produce acumulación de fosfolípidos e inducción de apoptosis lo que conlleva a una necrosis tubular aguda por aminoglucósidos. Para evitarlo debe realizarse la correcta dosificación.

“La toxicidad se debe a la acumulación y retención de aminoglucósido en las células del túbulo proximal. La manifestación inicial de daño en este sitio es la excreción de enzimas del borde en cepillo de los túbulos renales, tras lo cual hay proteinuria leve y aparición de cilindros hialinos y granulados. La tasa de filtración glomerular se reduce después de varios días más” Goodman&Giman.

La ototoxicidad se explica de la siguiente manera: en el órgano de Corti está la membrana tectórea, donde está la rama terminal del nervio auditivo, donde se encuentran unos cilios y los aminoglucósidos, por razones desconocidas, se concentran en los canales y líquidos endolinfáticos y perilinfáticos. Se concentran hasta 100 veces más que la concentración sérica. Es decir, los canales semicirculares y el aparato coclear, que es el asiento de la audición, concentra el aminoglucósido y el aminoglucósido decapita a la célula ciliada quien es responsable de emitir los estímulos mecánicos sonoros y transformarlo a un estímulo eléctrico en parte terminal de neurona de nervio auditivo.

La ototoxicidad es irreversible. Una vez que se presenta no hay vuelta atrás. Tiene una característica que primero se lesionan los cilios que transiten los impulsos que están fuera del rango conversacional, esto quiere decir que la persona puede tener el rango de toxicidad coclear pero no tener problemas en la audición conversacional porque siempre se lesionan las neuronas que emiten los impulsos fuera del rango conversacional.

La conversación está entre los 80-100 decibeles, las personas que gritan están por encima de los 100 decibeles, esas son las neuronas que se lesionan primero y las que emiten los estímulos por debajo de los 60 decibeles.

Por esto se debe evaluar la agudeza auditiva, con diapasón, voz cuchicheada, evaluar con estímulos supraumbrales o por debajo del umbral para evaluar nivel de toxicidad auditivo o en su defecto lo ideal sería realizar la audiometría por parte del otorrinolaringólogo.

RIFAMICINAS (rifampicina y congéneres)

Es extraída del hongo *Streptomyces mediterranei*.

Entre sus congéneres está la rifabutina, que es prácticamente similar a la rifampicina pero tiene la característica de no estimular el citocromo P450 o CYP3A4 tanto como la rifampicina.

La rifocina tópica (spray) se utilizó durante muchos años, pero actualmente está discontinuada. Tiene efecto inductor sobre los fibroblastos lo que promueve la cicatrización.

La rifaximina es la última en incorporarse al mercado. Es una rifamicina no absorbible, por lo tanto se utiliza para infecciones intraluminales especialmente en diarreas severas por bacilos gram -

Actualmente la rifampicina es la droga de elección para el tratamiento de la TBC, aunque en países donde se tenga acceso a la rifabutina esta se prefiere antes que la rifampicina. Es el más potente inductor del citocromo P450 razón por la cual su perfil de interacción medicamentosa es amplio. Tiene gran penetración intracelular. Tiene excelente actividad contra cocos gram +.

RIFAMPICINA				
Absorción VO	Vol.distribución	metabolismo	T1/2	Excreción
buena	Buena	Circuito entero-hepático	1.5- 5 h	30% renal y 60% en heces

Podría producir un cuadro parecido a la gripe o Flu-like en <2 dosis semanales y >1200 mg/día

CLORANFENICOL

Es un antibiótico que ya casi no tiene uso clínico. Es extraído del hongo *Streptomyces* al igual que la mayoría de los ATB que inhiben la síntesis proteica, específicamente *S. venezuelae*.

Es excelente droga para infecciones severas por anaerobios.

En salmonellosis es de primera elección.

Es mielotóxico especialmente de la serie eritroide al inducir hipoplasia o aplasia medular, está estrechamente relacionado a leucemia. Además induce el síndrome del niño gris muy característico, produce insuficiencia hepática, coloración terrosa y shock en recién nacidos.

TETRACICLINAS

Tiene 4 (tetra) anillos cíclicos (ciclinas) unidos por dobles enlaces. Tiene una cara liposoluble y otra hidrosoluble, parecido a la estructura de la Anfotericina B.

Las oxitetraciclinas fueron las primeras en aparecer, en la década de los 40. Las clortetraciclinas (tienen un Cl incluido) con una vida media muy corta en las que deben administrarse cada 8 o 6 horas. Al mejorarse su estructura surgieron nuevas tetraciclinas con vidas medias más largas mejorando la posología a cada 12 horas:

- a) Doxiciclina
- b) Minociclina

La metaciclina es una tetraciclina de acción intermedia, producida también por el hongo *Streptomyces*.

Se clasificaron en generaciones

- I. Oxatetraciclina, Clortetraciclina (T1/2 corta) y demeclociclina (T1/2 intermedia)
- II. Doxiciclina y minociclina (T1/2 más larga)
- III. Tigeciclina

Las tetraciclinas de primera y segunda generación no deben administrarse junto con antiácidos, hidróxido de magnesio o derivados lácteos ya que estos interactúan químicamente produciendo una reacción de quelación lo que disminuye la absorción del medicamento. Deben evitarse estos alimentos en el rango de hora que se administra el medicamento.

Los alimentos (los que no llevan lácteos) podrían impedir la óptima absorción de las tetraciclinas de primera generación, aunque no de las de la segunda. Por tanto las tetraciclinas de segunda generación pueden administrarse con las comidas sin que ello disminuya su absorción.

Las tetraciclinas son muy gastrolesivos, es decir que erosionan la mucosa gástrica. Las nuevas tetraciclinas tienen gastrolesividad atenuada.

La demeclociclina no está en el mercado pero se le recuerda por su uso en paciente hiponetrémicos refractarios a tratamiento ya que esta tetraciclina bloquea la excreción renal de sodio.

El nuevo representante de las tetraciclinas es la Tigeciclina, le anexaron un aminoácido glicina produciendo un tercer subgrupo, el grupo de las glicilciclinas. Esto aumentó la potencia y espectro de las tetraciclinas hacia bacilos gram – productores de resistencia, por lo que se prefieren para infecciones severas. Se administran por vía parenteral.

Actúan, como ya se mencionó, en la fracción 30S ribosomal. Penetran en el citoplasma y por esto son útiles en infecciones por gérmenes intracitoplasmáticos como:

- ✓ Sífilis
- ✓ Clamidia
- ✓ Cólera
- ✓ Riketsiosis
- ✓ Brucelosis
- ✓ Linfogranuloma venéreo
- ✓ Uretritis.

Efectos adversos:

Colorean huesos, glándulas (como la tiroides) y esmalte dental de un tinte amarillo-parduzco, por tanto está contraindicado en niños menores a 8 años ya que estos tienen dentadura provisional y podría acumularse en el esmalte, aunque existen sus excepciones si el tratamiento es a corto plazo como el tratamiento del cólera (3 días). No se debe administrar en embarazadas.

La hiperpigmentación subcutánea también se describe como un efecto adverso.

Inducen fotosensibilidad, parecido al efecto de las cefalosporinas. Urticaria, eritema y edema son otros efectos adversos.

MACRÓLIDOS

Extraídos del hongo *Streptomyces*. Inhiben la fracción 50S ribosomal.

Tienen un anillo lactónico unido a desoxiazúcares, parecido a las terpenolactonas, con 14 átomos de carbono.

Se le añadió un carbono adicional dando origen a nuevos macrólidos de 15 átomos de carbono donde se encuentra la azitromicina perteneciente al subgrupo de los azalidos.

Dentro de los macrólidos con 16 átomos de carbono se encuentra la claritromicina cuyo metabolito intermedio sigue teniendo actividad antibiótica.

La telitromicina es un cetólido.

Eritromicina fue descrito como el primer macrólido.

Se describen por orden cronológico:

- I. Eritromicina A, Oleandomicina y spiramicina
- II. Claritromicina, Azitromicina
- III. Cetólidos o Telitromicina.

Tienen excelente actividad contra gram +. Su espectro de acción es sobre gérmenes atípicos como micoplasma pneumoniae, clamidia, erisipela.

Lincosamidas (lincomicina y clindamicina)

Carecen de relación química con los macrólidos pero poseen muchas propiedades biológicas similares. Ambas son bases débiles e hidrosolubles.

La clindamicina (7-cloro-7desoxilincomicina) tiene una modificación en su estructura química que le proporciona mayor potencia antibacteriana y una mejor absorción por VO.

El efecto colateral más conocido de la clindamicina es la colitis pseudomembranosa por crecimiento de *Clostridium difficile* a parte de otros medicamentos que también la producen.

La lincomicina se aisló a partir del hongo *Streptomyces lincolnensis*. Es un aminoácido unido a un aminogucósido.

TOPOISOMERASAS

QUINOLONAS

Las quinolonas importantes son análogos fluorados sintéticos del ácido nalidíxico con actividad contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

Se clasifican en generaciones.

- I. Ácido nalidíxico, ácido pipemídico, ácido oxolínico, cinoxacina.
- II. F-quinolonas: enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina
- III. Sparfloxacina, temafloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, gatifloxacina
- IV. Trovafloxacina, moxifloxacina, clinafloxacina, gemifloxacina.

La tercera y cuarta generación tienen mayor actividad contra cocos gram +.

Las quinolonas suministradas por dos vías diferentes (por ejemplo oral vs rectal u oral vs intravenosa) tienen curvas de concentraciones séricas muy similares. Por lo tanto son ideales para terapia switch.

Entre los efectos adversos destacan:

- ✓ Menores:
 - ✓ Rash cutáneo
 - ✓ Diarrea
 - ✓ Dolor gastrico
- ✓ Especificos
 - ✓ Fotosensibilidad
 - ✓ Inhibe el umbral convulsivo al inhibir el GABA, especialmente importante en persona epilépticas. Induce insomnio.
 - ✓ Prolongacion del intervalo QT. Exacerban aneurismas disecantes de aorta. Son arritmogénicos.
 - ✓ Tendinopatías como tendinitis y ruptura espontánea del tendón de aquiles.
 - ✓ Hipoglicemia
 - ✓ Hepatotoxicidad
 - ✓ Urticaria
 - ✓ Tienen efecto deletereo sobre el cartílago de crecimiento en perros (beagle) pero con dosis muy por encima de las terapeuticas, por lo que hoy en día esta aprobado el uso de quinolonas en niños cuando otras opciones de tratamiento no están disponibles.

OXAZOLIDINONAS (LINEZOLID)

Excelente droga contra MRSA. Inhibe el complejo de iniciacion en la fracción 50S.

LINEZOLID				
Absorcion VO	T1/20	UP	Vol de distribución	Excesión
100%	5-7 horas	31%	40-50L (aceptable) se concentra bien en pulmón, piel, SNC y hueso.	Renal y no renal, no se ajusta en IR

Podrian ser neurotóxicos.

Son tiempodependientes.

Penetran en el biofilm, matriz en la que se recubren las bacterias y las protege de los ATB. El linezolid y la clindamicina tienen esta propiedad.

Espectro:

- ✓ Neumococo penicilina-resistente
- ✓ Estafilococo meticilino-resistente
- ✓ Estafilococo vancomicina-resistente
- ✓ Enterococo vancomicina-resistente

Efectos adversos:

- ✓ Síndrome serotoninérgico
- ✓ Hipoplasia medular, anemia y plaquetopenia. No se debe administrar más allá de 2 semanas.
- ✓ Síndrome carcinoide, neuropatía periférica, neuropatía óptica.
- ✓ Leve inhibición de la MAO (monoaminooxidasa), no se aconseja administrar junto con alimentos que contengan tiramina por riesgo de producción de síndrome tiramínico.