

Generalidades muy Básicas Sobre Antimicrobianos

Web del universitario

Advertencia, si buscan aprender mucho en esta clase les recomiendo no leerla, contiene conceptos muy básicos y no es apta para la lectura crítica. Fue transcrita textual así que nada de reclamar.

El inicio de la terapia antimicrobiana es a partir de comienzos de siglo; parte con los trabajos de Paul Erlich. Este dijo que debían existir sustancias que administradas al organismo humano podían ir a actuar sobre estructuras propias del parásito o microorganismo y no afectar los procesos normales del cuerpo humano.

Los primeros antimicrobianos que aparecieron fueron las sulfas y los arsenicales (que ya no se usan por todas las reacciones adversas que producen). Luego hay que mencionar el descubrimiento de la penicilina (en Gran Bretaña [suelten a pin8, conchas de su madre!]) en 1929 por Fleming. De ahí en adelante se han producido una serie de antimicrobianos, pero solo algunos han conseguido ser efectivos y de escasa toxicidad. El descubrimiento de la penicilina fue a raíz de un hongo, iniciándose así los antibióticos. El concepto de antibiótico lo vamos a diferenciar de antimicrobiano, aunque muchas veces se utilizan indistintamente, en el sentido que antibiótico es un agente que va a actuar contra microorganismos infecciosos pero que se origina en un organismo vivo. En cambio el término antimicrobiano abarca a además a las sustancias sintéticas, que se han producido absolutamente en el laboratorio.

Vamos a ver algunas clasificaciones generales:

Una se refiere a su **actividad sobre los gérmenes:**

- Bactericidas, si produce la muerte del microorganismo
 - Bacteriostáticos, si disminuyen la multiplicación del microorganismo, y así permiten la eliminación de la infección por parte del cuerpo.

Esta es una importante definición, aunque el hecho de que un antimicrobiano (xz: lógica chernilica) pueda o no ser bactericida de repente va a depender además de la capacidad inmune del cuerpo.

Otra manera de clasificar a los xz es según su **mecanismo de acción**, como es que afectan a los microorganismos: hay cinco grupos.

- 1. Inhiben síntesis o destruyen la pared de la bacteria. Estos actúan en un sitio propio del microorganismo, por lo tanto los xz que actúan a este nivel son atóxicos para el cuerpo, ya que afectan una estructura que este último no posee. Ej. los betalactámicos, las cefalosporinas, la vancomicina. Estos xz además se caracterizan porque producen la muerte de la bacteria.
- 2. Afectan la síntesis o destruyen la membrana celular de la bacteria. De aquí para adelante actúan sobre estructuras que sí posee el cuerpo, por lo tanto algún grado de toxicidad tendrán. Ej. las polimixinas, antifúngicos.
- 3. Inhiben la síntesis o disminuyen la producción de ácidos nucleicos. Ej. quinolonas (afectan a la ADN-girasa), rifampicina (inhibe la polimerasa).

- 4. Alteran o inhiben la síntesis proteica, actuando ya sea a nivel de las sub-unidades 50s o las 30s. Ej. en la sub-unidad 50 s tenemos la clindamicina, eritromicina (y macrólidos en general) y cloramfenicol. En la sub-unidad 30s tenemos los aminoglucósidos y las tetraciclinas.

- 5. Alteran el metabolismo energético de la bacteria, modificando la síntesis de ácido fólico. Ej. las sulfonamidas.

Este es un poco el esquema que se va a seguir en las clases de aquí en adelante, cuando se profundicen los conceptos concernientes a cada uno de estos grupos en particular.

Ahora, cuales son los criterios que nos permiten seleccionar el xz (al que no le guste la abreviación que se dirija a J. Chernilo, o si no que encuentre una pareja sexual, porque es justamente eso lo que le falta al curso, para que todos/todas dejen de andar hiperurgidos, autocompasivos y menopausicos.) que mas nos convenga frente a una infección específica. Veamos algunos criterios de selección, y para eso vamos a dividir los factores que influyen en tres grupos principales:

- **aquellos que dependen del microorganismo:** es primordial la identificación del microorganismo. Esta identificación puede ser por la clínica. Existen como uds saben algunas enfermedades que son muy sugerentes de un microorganismo (como la escarlatina). Otro tipo de identificación va a ser por técnicas de laboratorio. También es muy importante el estudio de la sensibilidad del germen. Aquí también nos puede orientar la clínica o el laboratorio.

- **aquellos que dependen del antimicrobiano:** saber si lo que necesitamos es un agente bactericida o bacteriostático, por ejemplo en una infección grave vamos a elegir un xz bactericida, así como en un paciente inmunodeprimido. También son importantes las características farmacocinéticas del xz; nos va a interesar si el xz se puede administrar por vía parenteral en caso de una infección grave, o si hay que recurrir solamente a la vía oral. Después nos va a interesar como el fármaco se metaboliza, si es que se metaboliza, o si tiene competencia con otros fármacos desde el punto de vista de la metabolización. Después nos va a interesar la eliminación, las vías de eliminación. También nos interesa la distribución del fármaco, ya que si este no atraviesa la barrera hematoencefálica no lo vamos a poder utilizar contra una infección que afecte el SNC. No debemos olvidar tampoco el costo, dependiendo de las circunstancias.

- **los que dependen del huésped:** la edad; por una parte porque los gérmenes infectantes varían de acuerdo al grupo etario en una enfermedad (ej. la neumonía). Además la edad nos interesa por la función renal, la principal vía de eliminación de los xz. Otro factor importante es la presencia de patologías asociadas, fundamentalmente insuficiencia hepática o renal (por la eliminación). Es muy importante la presencia del antecedente de alergia; sabemos que hay algunos xz que pueden producir alergias especialmente graves, como la penicilina. Otro punto importante son las alteraciones genéticas que pueda tener el paciente; por ejemplo una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, en estos casos cuando uno administra fármacos que son oxidantes (como las sulfonamidas) se puede desencadenar una anemia hemolítica; por otra parte el paciente puede tener déficit en las enzimas acetiladoras (aquí tenemos a acetiladores lentos, que tienen problemas con la isoniacida por ejemplo). Otro antecedente importante es en la mujer la historia de embarazo o lactancia; hay algunos xz que están proscritos durante el embarazo y la lactancia, como las tetraciclinas y las quinolonas. No hay que olvidar el sistema inmune del paciente; los

paciente inmunodeprimidos deben ser tratados con fármacos bactericidas, además hay que recordar que estos pacientes hacen infecciones por gérmenes que no son habituales.

Uno de los grandes problemas de la terapia antimicrobiana, aparte de la posible toxicidad y las reacciones adversas idiosincrásicas, es la aparición de resistencia. La resistencia es cuando un germen no responde a un xz y además es una capacidad característica de la bacteria, que esta adquiere para siempre y la va transmitiendo de generación en generación. La resistencia se puede definir de dos modos fundamentales: uno es a través de **mutación cromosómica** y el otro es por **plasmidios**. Los plasmidios, como uds saben, son trozos de ADN extracromosómico que se transmite de bacteria en bacteria; este le confiere a la bacteria la capacidad de resistir al xz. ¿Cómo se manifiesta, o en que consiste la resistencia? Esta resistencia puede ser por ejemplo porque la bacteria modifica el receptor mediante el cual actúa el xz, y por lo tanto este ultimo no se puede unir a la bacteria. Otro mecanismo de resistencia es que el xz no pueda acceder al sitio de acción (por ejemplo el xz que inhibe la síntesis proteica va a tener que entrar al citoplasma a actuar, entonces la pared o membrana del germen se hace "impermeable" y no deja entrar al xz para ejercer su acción). Otro mecanismo de resistencia es que la bacteria produzca sustancias, generalmente enzimas, que destruyan al xz.

Ahora, los principales culpables de la aparición de resistencia son los propios xz, porque ellos van seleccionando las bacterias, especialmente cuando no se utilizan de manera apropiada (uso insuficiente, en cuadros que no son activos, etc). De ahí la importancia de la receta criteriosa de los xz, destinada a mantener su actividad sobre las bacterias.

Existen algunas bacterias que son especialmente proclives a desarrollar resistencia, como por ejemplo las pseudomonas. La pseudomona es una bacteria que prácticamente nunca se debe tratar con monoterapia, porque produce resistencia con mucha facilidad. Lo mismo ocurre con el bacilo tuberculoso, que siempre se trata con asociaciones, de modo de evitar en parte esta resistencia.

La asociación de antimicrobianos se justifica cuando la enfermedad es especialmente grave, y la relación costo-beneficio esta muy inclinada hacia el beneficio, por la gravedad de la enfermedad. Otra condición es cuando son infecciones producidas por asociación de gérmenes, como por ejemplo las infecciones graves ginecológicas. Entonces se hacen asociaciones en:

-enfermedades muy graves: aquí se busca la sinergia. Ej en la endocarditis se utilizan b-lactámicos (penicilina) mas aminoglucósidos. En este caso la idea es destruir la pared del microbio para que el aminoglicósido pueda entrar a ejercer sus chicocos (perdón, quise decir maquiavélicos, satánicos) efectos.

-enfermedades que sabemos podrían producir resistencia, con bacterias proclives a crear resistencia, como lo mencionamos anteriormente.

-disminucion de toxicidad, se hace al disminuir las dosis relativas de cada antimicrobiano al asociarlos, por ejemplo en las sulfas, antiguamente.

En los seminarios se verán las asociaciones que producen sinergia, como la penicilina con un fármaco que inhiba la b-lactamasa (ac. Clavulánico). Existen bastantes mas ejemplos que creo que deberían ver en los seminarios con mas detalle.

La profilaxis con antibióticos se hace cuando hay riesgo de adquirir una enfermedad grave. Podemos dividir las indicaciones de profilaxis en medicas y quirúrgicas. Las medicas son la meningitis meningocócica, cuando alguien ha estado expuesto a esta enfermedad (ej. si tu hermano chico tiene meningitis puedes hacerte profilaxis o degollar al crío y tirarlo a la basura). Otro caso es en enfermedad reumática, cuando el sujeto se someta a riesgo de adquirir otra infección estreptocócica. Otra indicación es la endocarditis bacteriana (y el paciente por ejemplo fue sometido a un recambio valvular), si el paciente va a ser sometido a un procedimiento que se sabe produce una bacteremia por gérmenes potenciales productores de endocarditis, por ejemplo procedimientos buco-dentarios o ginecológicos. Dependiendo del procedimiento los xz que se utilicen van a ser muy diferentes. Los esquemas de profilaxis se los vamos a entregar en los seminarios. Otro punto importante es que la profilaxis se debe hacer por un tiempo corto, todo esto lo veremos en los seminarios.

Habíamos dicho que las otras indicaciones son las quirúrgicas, especialmente cuando se instalan prótesis (traumatológicas y cardiacas, especialmente).