

## ABP N.º2: ANTIBIÓTICOS



## Infección del tracto urinario (ITU)

- Factores predisponentes:
  1. Pertener al sexo femenino
  2. Uso de ropas ajustadas
  3. Retención voluntaria de orina
  4. Malformaciones congénitas en la vía urinaria
  5. Uropatía obstructiva: tumores, cálculos, hipertrofia prostática
  6. El número y el tipo de receptores de las células uroepiteliales
  7. Cateterismo e instrumentación



## Tipos de ITU:

1. Pielonefritis: infección al riñón
2. Ureteritis: Infección a uno o los dos uréteres
3. Cistitis: infección a la vejiga
4. Uretritis: infección a la uretra



## Sintomas

**ITU baja** : los síntomas son el resultado de bacterias que producen irritación de la mucosa uretral y vesical que causa micción frecuente y dolorosa de pequeñas cantidades de orina turbia . Pueden referir también pesadez o dolor suprapúbico .  
**ITU alta** : fiebre , a veces con escalofríos , dolor lumbar, y con frecuencia los síntomas de la ITU baja.



## Infección urinaria en el embarazo



Debido a las modificaciones anatómicas y funcionales que se producen durante la gestación, aproximadamente de un 5 a un 10% de las gestantes predisponen de infección urinaria sintomática o asintomática.

## Factores predisponentes

- Hidronefrosis del embarazo.
- Aumento del volumen urinario en los uréteres.
- Disminución del tono ureteral y vesical.
- Obstrucción parcial del uréter por el útero grávido y rotado hacia la derecha.
- Aumento de la filtración glomerular , lo que aumento la glucosa en la orina, lo que favorece la presencia de gérmenes.



● Aumento del pH de orina (aumento de excreción de bicarbonato).

● Hipertrofia de la musculatura longitudinal del uréter.

● Aumento del reflujo vesicoureteral.

● Menor capacidad de defensa del epitelio del aparato urinario bajo.

● Incremento de la secreción de estrógenos.

● Ambiente hipertónico de la medula adrenal.



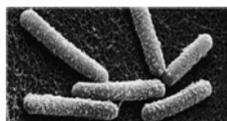
## Las ITU pueden ocasionar...

● parto prematuro

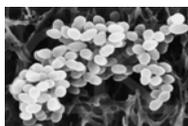
● retardo de crecimiento intrauterino

● Recien nacido de bajo peso

● Puntuacion baja de Apgar.

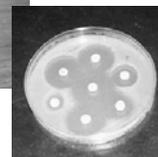


Las bacterias que se encuentran con mayor frecuencia son: *E. coli*, *klebsiella ssp*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *enterobacter ssp*, *Staphylococcus* y *Streptococcus D y B*,



## Tratamiento

El tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente antes de disponer el resultado del urocultivo y antibiograma. Se debe valorar el riesgo del fármaco para el feto y la tasa de resistencia. Luego de los resultados administrar el definitivo.



Se pueden dividir 2 grupos de antibióticos:

1. Sin efectos nocivos conocidos sobre el desarrollo embrionario:

- ↓ Aminopenicilinas
- ↓ Cefalosporinas
- ↓ Penicilinas
- ↓ Carboxipenicilinas
- ↓ Monobactámicos



2. Con efectos nocivos, por lo tanto están estrictamente contraindicados:

- ↓ Aminoglucósidos
- ↓ Tetracilinas
- ↓ Quinolonas
- ↓ Acido nalidixico

**IU recurrentes:** pueden ser recidivas o reinfecciones

En el caso de recidiva se recomienda la utilización de dosis bajas de antibióticos durante 6- 12 meses orientando la terapia según el antibiograma. En la embarazada con IU recurrente por reinfecciones, se aconseja realizar profilaxis antibiótica hasta el parto con Cefalexina. Se debe hacer urocultivo en el posparto a las que tuvieron IU recurrente o bacteriuria persistente.



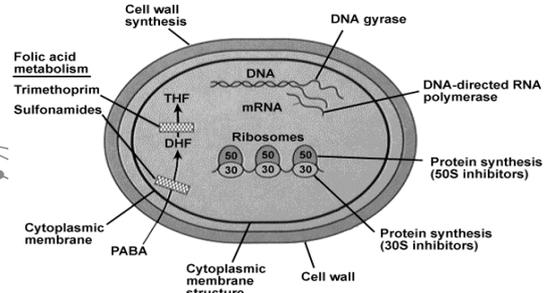
# Antibióticos

Fármaco capaz de eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos infecciosos



# Clasificación

Según mecanismo de acción:



Síntesis del ácido fólico:

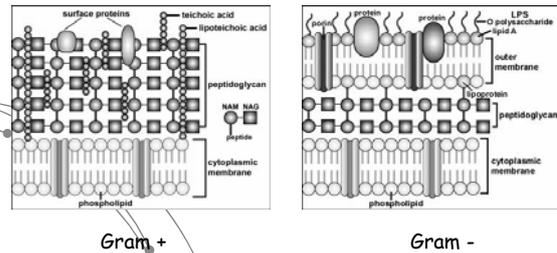
Las sulfamidas y diaminopiridinas compiten por un precursor del ac. Fólico y detienen la síntesis de DNA

ej: sulfametoxazol, sulfadiacina, trimetoprim

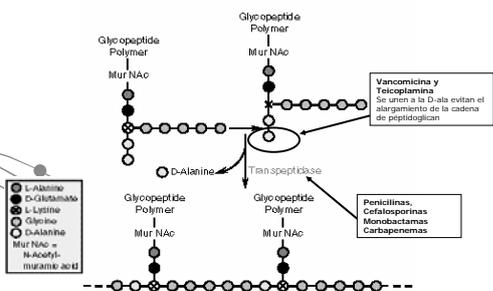


Síntesis de la pared celular

Penicilinas y cefalosporinas inhiben la elongación del peptidoglicano deteniendo la producción de la pared celular.



En consecuencia la célula se lisa por diferencia en la presión osmótica.



Permeabilidad de la membrana celular: Algunos fármacos interrumpen la permeabilidad de la membrana celular provocando pérdida de electrolitos y la muerte celular

Polimixinas: De uso tópico, causan disrupción de la membrana .

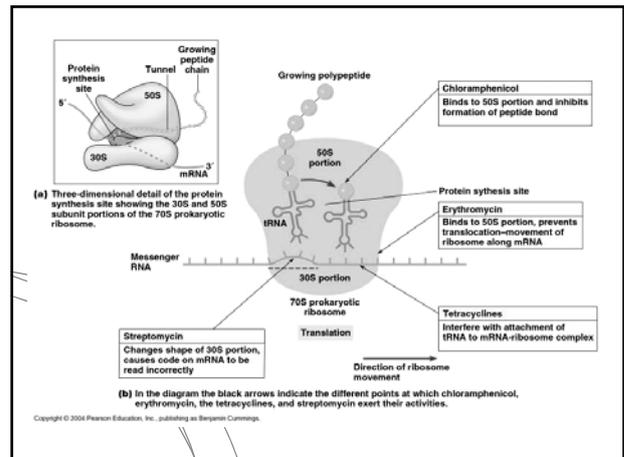
Polienuos: se unen al ergosterol de las membranas celulares en hongos, formando poros y alterando la permeabilidad

- Síntesis proteica

**Aminoglucósidos:** se unen a la subunidad 30S del ribosoma, produciendo una lectura errónea del RNA y una proteína defectuosa.

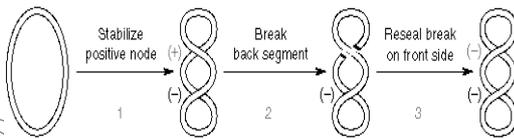
**Tetraciclinas:** Inhiben el alargamiento de la cadena polipeptídica uniéndose a 30S

**Macrólidos y Cloranfenicol:** Inhiben el alargamiento de la cadena polipeptídica uniéndose a 50S



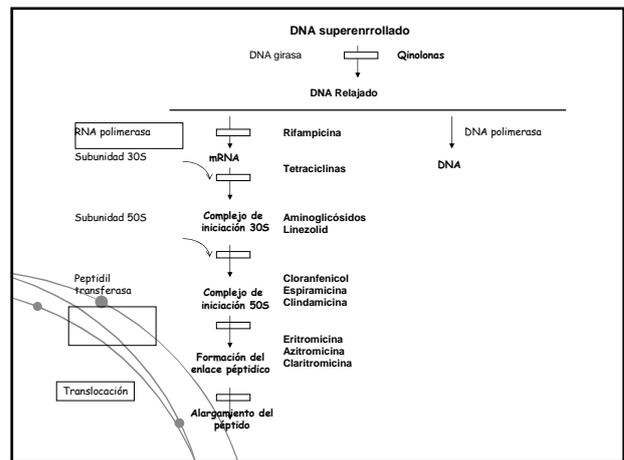
❖ Inhibición de la estructura del DNA

Las quinolonas inhiben una enzima necesaria para enrollar y desenrollar el DNA, interrumpiendo la replicación.



❖ Inhibición de la transcripción

La Rifampicina inhibe la acción de la RNA polimerasa, deteniendo la producción de RNAm



## Cotrimoxazol

- Asociación fija de trimetoprim y sulfametoxazol (sulfamida).
- Inhibe dos enzimas bacterianas secuenciales en la ruta de síntesis de ácido fólico, este último, precursor de la síntesis del DNA y de otros ácidos nucleicos.

- Los usos básicos de esta combinación están dados por el tratamiento de infecciones urinarias (de elección), ciertas infecciones del tracto respiratorio como neumonía, otitis media y bronquitis e incluso infecciones por *Pneumocystis jiroveci*.

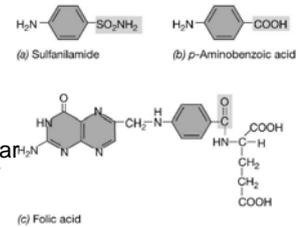


## Mecanismo de Accion

- El ácido fólico es esencial para la síntesis de los ácidos nucleicos y a diferencia de los mamíferos, que deben ingerirla en la dieta, las bacterias constan con una enzima llamada dihidropteroato sintetasa, cuyos sustratos, pteridina y para-amino benzoato (PABA), dan por producto ác. Dihidropteróico, precursor del Dihidrofolato ingerido por nosotros. Por ende la inhibición de esta enzima afectaría solo a las bacterias, y no directamente al huésped.

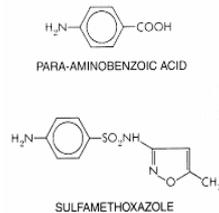
## Sulfamidas

- Fármacos de origen sintético derivados de la paraaminobenceno sulfonamida (sulfanilamida), estructura extremadamente similar al PABA, teniendo por única diferencia, el cambio de un grupo carboxilo por un grupo sulfonilo o  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ .



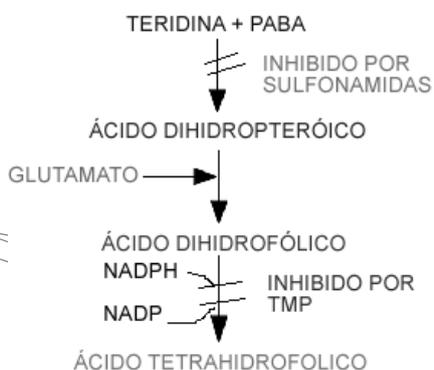
## Sulfamidas

- Espectro antimicrobiano : Es muy amplio. Sin embargo, no son utilizadas como fármaco de primera elección frente a ninguna infección. Solo cuando están en mezcla con Trimetropim. Inicialmente, el espectro microbiano era contra bacterias GRAM (+) como estreptococos, estafilococos y neumococos.



## Diaminopirimidina (Trimetropim)

- Las diaminopirimidinas, interfieren en el metabolismo del ácido fólico, al igual que las sulfamidas, pero lo en un paso posterior, inhibiendo el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato, ya que intervienen la enzima dihidrofolato reductasa.



## RAM del Cotrimoxazol

- Hipersensibilidad: Se fundamenta en la incapacidad del sistema inmunológico de no responder frente al fármaco, quien además puede actuar como hapteno que al unirse a proteínas plasmáticas como la albúmina, pase de un estado tolerógeno a inmunógeno.

Manifestaciones mas importantes:

- Rash maculoeritematoso, urticaria, angioedema, fotodermatitis, exantema fijo, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Jhonson y la enfermedad del suero.

## RAM del cotrimoxazol

- Trastornos digestivos → Los más frecuentes (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea), principalmente *cuando la vía de administración es oral y la forma farmacéutica no es la óptima.*
- Toxicidad hematológica → Puede ser grave. Hematológicos (leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis) anemia hemolítica en déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Depresión de médula ósea con granulocitopenia, trombopenia o anemia

## RAM del cotrimoxazol

- Alteraciones hepáticas → con necrosis del hepatocito y alteraciones renales por precipitación de cristales, sobre todo en personas deshidratadas con nefropatía previa o ancianos.
- Puede haber Alteraciones de neurotoxicidad → cefaleas, mareos y/o depresión.
- Las sulfas pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes y de los hipoglucemiantes orales, así como causar un aumento de la toxicidad de los diuréticos tiazídicos, la fenitoina, y ciertos agentes uricosúricos.

## Cotrimoxazol y el embarazo

- Tanto el trimetopim como el sulfametoxazol traspasan la barrera placentaria y se eliminan con la leche materna, pudiendo el primero interferir con el metabolismo del ácido fólico y el segundo provocar **Kernicterus**. Fisiológicamente, los bebés tienen un exceso de bilirrubina no excretada a causa de una inmadurez hepática que explica una menor actividad de la Glucoronil-transferasa por lo que la bilirrubina no se puede conjuguar y por ende no puede ser eliminada. Cuando los límites de bilirrubina sobrepasan los niveles fisiológicos se alcanza un estado llamado Kernicterus, donde se ve gravemente comprometido el SNC del R.N.

## Cotrimoxazol y el embarazo

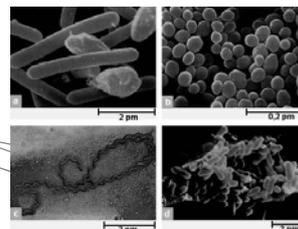
- Es probable que en madres con índices bajos de folato; el Cotrimoxazol, y principalmente por efecto del trimetopim, no pueda pasar el ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico lo que se traduce en un balance (-) de ácido fólico y con ello una baja en la síntesis de DNA y en la replicación celular fundamental durante el **desarrollo embrionario**.



## Resistencia al cotrimoxazol

- La resistencia a sulfamidas y al Trimetopim ha ido aumentando de manera sorprendente. Las bacterias han creado mecanismos que impiden el traspaso del fármaco al citosol celular, han desarrollado mecanismos de expulsión del fármaco de manera activa de la célula, han generado mutaciones específicas en el gen de la dihidropteroato sintetasa y han creado vías metabólicas alternas para la obtención de ácido fólico. Estos mecanismos de resistencia se ven potenciados en personas que recurren consistentemente al mismo fármaco para tratar su afección.

## Resistencia a Microbianos



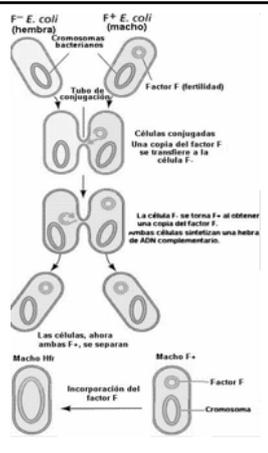
Este es un problema clínico importante ya que hace difícil el control de los microorganismos.

El uso continuo o prolongado de antimicrobianos puede generar cepas resistentes

## Generación y Mecanismos de Resistencia

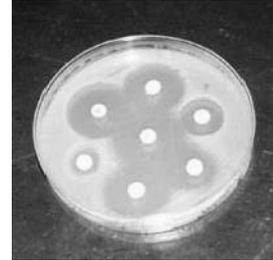
La resistencia se genera mediante mutaciones en las distintas generaciones de bacterias, seleccionándose las más adaptadas.

Los genes de resistencia pueden transmitirse de forma vertical y horizontal a otra bacteria mediante conjugación, elementos transponibles (transposones), integrones y fagos (virus que infectan bacterias).



## Determinación de la Resistencia a antimicrobianos

- El antibiograma mide la resistencia del microbio al fármaco mediante el halo que se forma alrededor de un sensidisco



## Resistencia a Microbianos

La resistencia se puede dar en cualquiera de los mecanismos en que los fármacos antimicrobianos actúan, algunos ejemplos son:

- Impermeabilización de membranas
- Baja afinidad de la enzima al antimicrobiano
- Nuevas formas de una enzima

