

TEMA 16. ANTIBIÒTICS: GENERALITATS; Error! Marcador no definido.

Tipus d'antibiòtics

Els antibiòtics són substàncies químiques produïdes per microorganismes com a resultat d'una biosíntesi específica, capaç, a baixes concentracions d'inhibir el creixement d'altres microorganismes o eliminar-los.

L'acció és etiològica, és a dir, han d'eliminar microorganismes sense danyar les cèl·lules del pacient. Això és relativament senzill ja que existeix una clara diferenciació cel·lular.

L'any 1929 va ser aïllada per primera vegada la penicil·lina d'un cultiu del fong *Penicillium notatum*; les sulfamides s'usen com a teràpia antiinfecciosa des de l'any 1936, i la penicil·lina des del 1941.

La investigació en el camp dels antibiòtics va destinada a modificar molècules per millorar les seves propietats, i a sintetitzar-ne de noves per actuar sobre bacteris, fongs, virus i paràsits.

Els antibiòtics es distingeixen entre ells per:

- les seves propietats farmacològiques,
- el seu espectre antimicrobià,
- el tipus d'activitat antiinfecciosa.

L'espectre d'un antibiòtic és el conjunt d'agents patògens que poden ser afectats per les concentracions de l'antibiòtic a les quals es pot arribar sense produir toxicitat.

Segons això, els antibiòtics poden ser:

- **d'espectre limitat:** actius solament sobre bacteris grampositius o sobre bacteris gramnegatius.
- **d'ampli espectre:** actuen tant sobre grampositius com gramnegatius.

Segons el tipus d'activitat antiinfecciosa:

1.- Bacteriostàtics: inhibeixen el creixement bacterià, però no maten el microorganisme. Quan se suspèn l'administració, pot recuperar-se i tornar-se a multiplicar. Per eliminar totalment l'agent, es necessita la participació de les defenses de l'individu tractat. Exemple: tetraciclins, cloramfenicol.

2.- Bactericides: produeixen la mort dels agents infecciosos.

* **2a)** Hi ha bactericides que només actuen en fase de creixement bacterià, com els β -lactàmics (penicil·lins i cefalosporines),

* **2b)** i hi ha bactericides que actuen tant en fase de creixement com de repòs, com les quinolones.

(Fig. 1)

En general, l'associació entre un antibiòtic del grup 2b i un del grup 2a o un bacteriostàtic, provoca una acció sinèrgica.

En canvi, l'administració conjunta d'un del grup 2a + un bacteriostàtic provoca un efecte antagònic. Però hi ha excepcions, com és el cas del sinergisme entre fosfomicina (2a) + cloramfenicol (1) davant d'algunes soques de Salmonella i Shigella.

Amb els antibiogrames es pot saber a quin/s antibiòtics és sensible el germen. El problema és que no sempre es correspon el resultat *in vitro* amb la realitat de la teràpia *in vivo*, ja que hi ha molts factors diferents (mida de l'inòcul, condicions de vida, etc.). Per això tenim dos paràmetres que són altament orientatius:

* **Concentració mínima inhibidora (CMI):** és la concentració menor d'antibiòtic capaç d'inhibir el creixement de 10^5 bacteris/ml de medi de cultiu, després de 18-24 hores d'incubació.

* **Concentració mínima bactericida (CMB):** és la concentració menor capaç de destruir o matar 10^5 bacteris/ml de medi de cultiu, després de 18-24 hores d'incubació.

Mecanisme d'acció dels antibiòtics

- 1) Inhibició de la síntesi de la paret cel.lular. Exemple: fosfomicina, β -lactàmics.
- 2) Desorganització de la membrana plasmàtica, de manera que s'altera la seva permeabilitat, permetent l'entrada de líquids, que conduirà a la desintegració cel.lular. Exemple: polimixines.
- 3) Inhibició de la síntesi de proteïnes, per actuació sobre els ribosomes: eritromicina, cloramfenicol, tetraciclins, aminoglucòsids.
- 4) Interferència amb la síntesi i/o metabolisme dels àcids nucleics: rifampicina, quinolones.
- 5) Bloquejant la síntesi d'àcid fòlic (necessari per a la multiplicació del microorganisme): sulfamides.

Els dos primers mecanismes d'acció tindrien un efecte bactericida, mentre que els altres donarien un efecte bacteriostàtic.

(Fig. 2)

Resistència bacteriana

La resistència bacteriana és la capacitat dels bacteris de desenvolupar mecanismes que resten activitat als antibiòtics.

L'aparició de resistència implica contacte previ del microorganisme amb l'AB. Per tant, es pot dir que la principal causa de que hagi augmentat molt el nombre de bacteris resistents és l'abús o la mala utilització dels AB.

Des del punt de vista clínic, definirem:

- una soca bacteriana és sensible a un AB quan les infeccions de gravetat moderada causades per aquesta soca i tractades amb les dosis habituals de l'AB responen satisfactòriament.
- Són resistents les soques que presenten un grau d'insensibilitat que fa improbable un bon resultat terapèutic en presència de les dosis habituals.
- Són moderadament sensibles les soques bacterianes que exigeixen un increment de la dosi habitual per poder aconseguir la seva eliminació.

Els mecanismes de resistència són tres fonamentalment:

1) Inactivació de l'AB per enzims: els més importants són les β -lactamases que produeixen molts bacteris. Afecten a molts AB β -lactàmics. Però també als aminoglucòsids, el cloramfenicol, les tetraciclins i els macròlids poden ser inactivats per enzims.

2) Modificacions bacterianes que impedeixen l'entrada de l'AB al bacteri:

- mutacions a proteïnes de la paret que impedeixen l'entrada a certs AB, per exemple: β -lactàmics.
- alteració de sistemes de transport, per exemple: aminoglucòsids.
- sistema d'expulsió activa d'AB, impedit que s'acumuli en quantitat suficient per a què actuï eficaçment.

3) Alteració per part del bacteri del seu punt diana, que impedeix o dificulta l'acció de l'AB:

- alteració de la DNA girasa (quinolones)
- alteració de proteïnes necessàries per a la formació de la paret cel·lular (β -lactàmics)
- etc.

(Fig. 3)

El fet que aparegui una resistència es deu a la presència d'una modificació genètica en el bacteri, inicialment aquest canvi apareix en uns quants bacteris, normalment sense la presència de l'antibiòtic. Després, en contacte amb l'AB, les

soques sensibles a ell són destruïdes, i només queden les resistents, que, per tant augmentaran.

Aquestes modificacions genètiques poden ser de dos tipus:

- **Mutació cromosòmica:** és un canvi, espontani, en la seqüència de nucleòtids d'un gen del cromosoma bacterià, que fa que el bacteri desenvolupi un mecanisme que el fa resistent a l'AB. Aquest canvi no és adaptatiu, ja que apareix a l'atzar. La importància d'aquest mecanisme està en què l'aparició d'una mutació pot anar seguida de la selecció de les bactèries mutants resistents, com a conseqüència de l'eliminació que l'AB provoca en les soques encara sensibles. Ex: tetraciclines.

- **Transferència genètica:** pas o transferència, d'un bacteri a un altre, de gens que condicionen la resistència bacteriana als AB (exemple: per plàsmides, o per bacteriòfags). Ex: cloramfenicol, lincosamides, macròlids.

Maneres d'evitar l'aparició de resistències i la seva persistència:

* **Evitar l'ús indiscriminat dels AB**, sobretot els d'espectre més ampli. De fet, hi ha situacions en què s'utilitzen amb poca justificació, per exemple en cas de "profilaxis" poc clares (profilaxi de reaguditzacions en malalts crònics de MPOC; el correcte seria tractar precoçment les reaguditzacions), o fins i tot amb nul·la justificació (infeccions sense importància, infeccions víriques, per exemple: hi ha infeccions víriques de vies respiratòries que curen espontàniament; les infeccions intestinals poques vegades requereixen AB, només quan hi ha febre i un quadre abdominal amb diarrea patològica).

* Un cop establerta la sensibilitat d'un bacteri a un AB determinat, s'han d'**utilitzar dosis completes** (en quantitat, ritme i duració de la dosificació) per assegurar la ràpida i total eliminació del bacteri, sense donar-li l'oportunitat de desenvolupar resistències.

Davant la sospita d'infecció, el millor seria **fer un estudi microbiològic**, aïllant el germen i estudiant la seva sensibilitat *in vitro*. Això es fa difícil i moltes vegades impossible.

(Fig. 4)

Selecció de l'antibiòtic

Punts a tenir en compte per escollir l'antibiòtic adequat a cada infecció:

1) **Identificació etiològica:** abans de començar el tractament amb AB, és necessari assegurar l'etiologia de la febre (per exemple, podria ser deguda a una infecció vírica, i els antibiòtics no són eficaços). En les infeccions bacterianes greus, s'inicia el tractament de forma empírica amb l'AB més eficaç i menys tòxic.

Després, davant dels resultats microbiològics, es valora la possibilitat de canviar el tractament, només si l'evolució clínica del malalt no és favorable.

Si el germen causal és sensible a diversos AB, es valora la CMI i la CMB. Es dóna preferència, en principi, a un AB bactericida sobre un bacteriostàtic, es prefereixen AB d'espectre reduït, i es té en compte la toxicitat i el preu.

2) **El lloc d'infecció:** condiona no només el fàrmac, sinó també la dosi i la via d'administració. Es tracta, en principi, d'aconseguir que la concentració d'AB en el lloc de la infecció arribi com a mínim a la CMI adient per al germen infectant. Els factors més importants són: la irrigació del teixit, la capacitat de difusió del fàrmac en funció de la seva liposolubilitat, la inactivació per pus, etc. Un altre problema és la BHE: la majoria d'antibiòtics la passen amb dificultat. Quan hi ha meningitis, la permeabilitat augmenta, però no per a tots els AB (depèn de la liposolubilitat); l'alternativa és administrar els AB per punció lumbar (aminoglucòsids, vancomicina). Passen bé la BHE: cloramfenicol, sulfamides, rifampizina, cotrimoxazol. La penetració de la BHE és més fàcil en els nounats.

3) **L'edat:**

* amb l'edat varia la funció renal. Aquesta està disminuïda en el prematur i nounat, es normalitza entre els 2 i 12 mesos, i va disminuint de nou amb l'envelliment. Una funció renal correcte és important per eliminar els antibiòtics o els seus metabòlits.

* En els nounats, el cloramfenicol pot no ser correctament metabolitzat; i ocasionar la síndrome del nen gris (a partir de 40 µg/ml, per efecte sobre la respiració -concretament a nivell mitocondrial- apareix cianosi i coloració grisosa de la pell). En realitat, pot aparèixer a qualsevol edat si manquen o estan disminuïts els enzims que el metabolitzen.

* En els nounats, les sulfamides i el cloramfenicol poden produir icterícia (icterícia nuclear), causada per una hiperbilirrubinèmia; perquè les sulfamides s'uneixen a l'albumina, amb la qual cosa, la bilirrubina queda lliure en massa proporció.

* Les tetraciclines es fixen al teixit ossi i dentari en formació, i en perturben el creixement irreversiblement. No donar-les durant l'embaràs, ja que passen la barrera placentària, ni als nens.

* Amb l'edat canvia l'acidesa del suc gàstric: és més alcalí en nens menors de 3 anys i en vells, i això fa que la penicil·lina G (que s'inactiva per l'acidesa) s'absorbeixi més en aquests pacients.

4) **Embaràs i lactància:**

Tots els AB travessen la barrera placentària en major o menor grau. Per tant, s'ha de tenir en compte la seva possible acció sobre el fetus.

- Les penicil·lines (excepte ticarcil·lina), cefalosporines i eritromicina no són teratògenes, i es poden administrar durant l'embaràs.

- D'alguns antibiòtics es coneixen els efectes teratogènics només en animals d'experimentació, per exemple el metronidazol; i d'altres com la rifampicina i el trimetoprim no es coneix ni en animals.

- Les tetraciclins exerceixen una acció tòxica sobre els ossos en formació, i també poden provocar hepatotoxicitat a la dona embarassada.

- Els aminoglucòsids són antibiòtics amb una toxicitat elevada, tant renal com acústica (tractaments llargs d'estreptomina a una dona embarassada provoquen sordesa al fetus), i provoquen un bloqueig neuromuscular: competeixen amb el Ca^{+2} evitant l'alliberament d'acetilcolina.

- Respecte a la lactància: tots els AB passen a la llet, però la majoria es troben en concentracions inferiors a les del plasma. El que més s'elimina per la llet és l'eritromicina. Les tetraciclins de la llet són absorbides amb dificultat pel nen (estan quelades).

5) **Funció renal:** la influència de la insuficiència renal (IR) dependrà del grau en què l'AB s'excreti per ronyó. Els metges el que fan és adaptar la dosi al grau d'IR de cada malalt, sobretot allargant els períodes interdosis (més que disminuint cada dosi). Els AB més contraindicats en cas d'IR són les tetraciclins.

6) **Funció hepàtica:** en cas d'insuficiència hepàtica, s'ha de reduir la dosi dels AB que s'eliminen per metabolització al fetge, com per exemple el cloramfenicol.

7) **Factors locals:**

- la presència de pus o teixit necròtic dificulta que l'AB arribi al focus de la infecció. Es pot solucionar a vegades amb la neteja quirúrgica.

- Les obstruccions (càlculs biliars o renals) també dificulten el pas de l'AB.

- Els cossos estranys (sondes, catèters, material de sutura, etc.) afavoreixen l'aparició o el manteniment d'una infecció.

(Fig. 5)

Profilaxis amb antibiòtics

Processos en els quals es fa profilaxi amb AB per intentar evitar l'aparició d'infeccions:

1) Meningitis: als familiars que han estat en contacte amb un malalt de meningitis se'ls administra rifampicina.

2) Tuberculosis: en cas de contacte amb tuberculosos, s'administra isoniazida.

3) Contacte sexual amb sospita d'infecció: s'usen tetraciclines en cas d'infecció per *Neisseria*, que provoca uretritis gonocòccica; doxiciclina en cas de contacte amb *Chlamydia*s, i penicil·lina G benzatina en cas de sífilis.

4) En cas de violació: tetraciclina o doxiciclina.

5) Per prevenir la diarrea del viatger (microorganismes diferents a l'aigua: *E. coli*, etc.): cotrimoxazol.

6) Per prevenir l'aparició d'infeccions com a conseqüència d'intervencions quirúrgiques.

(Fig. 6)

Associacions d'antibiòtics

En general, igual que passa amb altres fàrmacs, és preferible un sol AB que una associació.

Per exemple: no donar junts eritromicina, lincosamides i cloramfenicol perquè s'uneixen als ribosomes dels bacteris en llocs molts propers i només fa efecte l'eritromicina perquè té més afinitat.

Situacions en què està justificada l'associació d'AB:

* Quan així es pot impedir l'aparició de resistències als AB: en cas de tuberculosi i lepra.

* Com a tractament inicial en immunodeprimits i en malalts greus d'etiologia encara no determinada, si es vol cobrir l'espectre al màxim.

* En infeccions mixtes (peritoneals, pèlviques, abscessos cerebrals, infeccions en immunodeprimits).

* Per produir un efecte sinèrgic: exemple amoxicilina + àcid clavulànic (β -lactàmic + un inhibidor de les β -lactamases).

Classificació d'antibiòtics

(Fig. 7)

