

INHIBIDORES DE LA PARED BACTERIANA

La clasificación de antibióticos propiamente dichos, comenzando con los blancos en la estructura bacteriana, desde afuera hacia dentro, es decir, desde pared bacteriana a citoplasma se clasifican según su mecanismo de acción.

Entre las drogas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana tenemos a:

- Los betalactámicos
- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenemas
- Glicopeptidos

Los que inhiben la síntesis proteica en las fracciones ribosomales

Ahondaremos en las características farmacocinéticas de los betalactámicos, primordialmente la penicilina

HISTORIA

Las Sulfonamidas (unicas a las diaminopirimidinas) fueron los primeros antibióticos en descubrirse y aplicarse en el área clínica. Diez años después, alrededor de 1929, **Sir Alexander Fleming** se publicó el artículo de su descubrimiento microbiológico: a partir de cultivos de cepas de *Staphylococcus* y *Streptococcus* en capsulas de Petri, identificó que crecían hongos que producían un halo de inhibición de las unidades formadoras de colonias de las bacterias cultivadas en dichas cápsulas. Ese fue el origen del descubrimiento, por serendipia, por parte de Fleming, la inhibición del hongo *Penicillium notatum*. En la década de los 40-50's se descubren las cefalosporinas, este hallazgo no fue casualidad, sino de manera organizada y sistemática. Los aminoglucósidos más adelante, la oxazolidinona en el 2000 y en el 2003 los lipopéptidos

Florey y Chain acompañaron a Fleming en el descubrimiento de la Penicilina.

ESTRUCTURA

Los B-lactámicos son un amplio grupo de medicamentos que comparten en común el anillo betalactámico. Las penicilinas tienen el anillo betalactámico unido a un anillo de 5 lados, y un grupo azufre, el anillo tiazolínico

Las cefalosporinas tienen un anillo betalactámico mas un anillo fenotiazídico o cefalosporínico de 6 lados, es decir 6 átomos de carbono, también tiene un azufre y un doble enlace.

Los monobactámicos tienen un solo anillo.

Los carbapenemas es una estructura intermedia, con 5 átomos de carbono y un doble enlace en la porción 2-3, tienen una estructura similar a penicilina, con un y azufre sacado fuera del anillo en la porción externa.

CLASIFICACIÓN

Las **penicilinas** se clasifican en naturales y semi sintéticas, su origen en el hongo *Penicillium notatum*

Las **cefalosporinas** se clasifican en 5 generaciones, que veremos en la próxima clase. Su nombre viene del hongo *Cephalosporium acremonium*

Los **monobactámicos**, su nombre viene de una bacteria, *Chromobacterium violaceum*.

Los **carbapenemas** del *Streptomyces*. Se encuentran el Imipenem/Cilastatina y el Meropenem y Ertapenem.

Y el último grupo son **algunas penicilinas, algunas cefalosporinas y/o algunos carbapenemas unidos a inhibidores de las betalactamasas**. Recordemos que el principal mecanismo de resistencia bacteriana hacia antibióticos es la producción de enzimas que desdoblan la estructura de los mismos; en este caso la betalactamasa, en el caso de las cefalosporinas son las cefalosporinasas, carbapenemasas, penicilinasas, etc.

Repasando la estructura química entonces tenemos que:

- La penicilina: tiene un anillo tiazolidínico y un anillo betalactámico
- Las cefalosporinas: un betalactámico y un anillo fenotiazídico o cefalosporínico
- Las cefamicinas: son parecidas a las cefalosporinas, son muy pocas y se insertan dentro de la clasificación de las cefalosporinas.
- Los carbapenemas:
- Los monobactámicos: un anillo betalactámico.

(Explicando en la diapo) Las penicilinasas rompen el enlace del anillo betalactámico y se abre, perdiendo la función del antibiótico.

PENICILINAS

Se clasifican en naturales (también llamadas aminopenicilinas) y semisintéticas.

Algunas bacterias rompen el anillo betalactámico cuando poseen la enzima.

En la posición 7 del anillo betalactámico de las penicilinas, se sustituyen diferentes radicales, y se originan las diferentes penicilinas semisintéticas, por ello su nombre, ya que se colocan radicales en la [posición 7](#) y dan origen a este.

El grupo isoxazólico como radical en la posición 7 da origen a la oxazodilpenicilina o penicilinas antiestafilococicas.

El anillo bencénico en la posición 7 da lugar a las aminopenicilinas, la ampicilina y amoxicilina, tienen una estructura similar, es casi la misma estructura con la diferencia que la amoxicilina tiene un grupo hidroxilo (OH). Lo que los diferencia en su potencia.

Las benzilpenicilinas son las penicilinas naturales.

En conclusión: el nombre va a cambiar dependiendo qué radical este en la posición 7.

Las naturales se diferencian de semisintéticas en que las naturales se dosifican en UI y las semisintéticas en mg (la dosis ponderal de estas últimas están indexada a kilos dosis/mg de peso). Las naturales se dosifican en UI.

1 UI = 0.6µg de penicilina G sódica cristalina

En cuanto a la farmacocinética:

Los betalactámicos en general son antibióticos tiempo-dependientes (T>MIC). Su perfil farmacocinético es ideal para ser administrados en 3 horas o en bombas de infusión.

La penicilina natural, en forma de sales sódicas o potásicas, tiene una farmacocinética de acción rápida.

(Explicación de la gráfica en el minuto 14) La gráfica mide la concentración (UI/ml) sérica en función del tiempo (horas). Se aprecia que la **penicilina G cristalina**, ya sea en sal sódica o potásica tiene un pico de acción y baja a las 4 horas luego de la administración EV. De tal manera que es una penicilina de acción rápida, con un intervalo de dosificación de cada 2 o 4 horas.

Luego tenemos a la misma penicilina cristalina unida a un vehículo, una sustancia, en este caso la procaína (anestésico), además de producir anestesia local, enlentece la absorción de la penicilina desde el espacio intramuscular. Esta unión da origen a la **penicilina procaínica**, [de acción intermedia](#), va entre 12-20 horas (incluso 24h).

La **penicilina benzatínica**, una penicilina unida a otro vehículo, tiene absorción mucho más lenta, pudiéndose obtener niveles séricos hasta el día 28. [Es de acción tardía](#).

Existe una mezcla de penicilina cristalina con penicilina procaínica y de penicilina benzatínica, que posee 600.000 UI de benzatínica 300.00 UI de procaínica y 300.000 UI de cristalina.

Simplificando en las curvas de lámina, la penicilina G cristalina de acción rápida, alrededor de las 2-4 horas

Penicilina procaínica da una curva de hasta 24 horas de volumen sérico

La benzatínica da una curva de hasta 28 días

ESTRUCTURA BACTERIANA

Para entender mecanismo de acción de penicilinas tenemos que revisar la estructura de pared bacteriana del Gram positivo y Gram negativo

Gram +

- Estructura sencilla
- Membrana bilipídica, asociada al espacio exterior de la célula, el citoplasma.
- Una pared de peptidoglicano

Gram –

- Más complejo
- 2 membranas biológicas, una membrana citoplasmática o interna y la membrana externa. Entre ellas está el espacio periplasmático donde se encuentra el peptidoglicano del Gram negativo, el espacio periplasmático. La externa tiene poros, canales de porinas donde pasan los antibióticos para ejercer su función, independientemente donde sea, en el citoplasma o sobre los receptores de los betalactámicos que son proteínas en la membrana interna que se llaman proteínas que ligan penicilinas (PBP= Penicillin binding protein), el receptor de las penicilinas.

Mecanismo de acción

Los B-lactámicos se unen de forma covalente al sitio activo de PBP, lo que inhibe la reacción de transpeptidación y detiene la síntesis de peptidoglucanos, por lo que la célula muere.

La estructura de la pared bacteriana tiene N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina, polímeros muy largos unidos por puentes peptídicos, 5-glicina y un tetrapéptido.

La bacteria al crecer en forma fisiológica activa la autolisina que logra activar enzimas que desdoblan organizadamente, las transpeptidasas, que sintetizan el peptidoglicano y la bacteria sigue creciendo. En la membrana citoplasmática y en el citoplasma se sintetizan

dipéptidos, moldes de 2 o 3 bloques de peptidoglicano son vertidos al exterior por un transportador, esta es la primera fase de la síntesis de la pared. Inhibiendo a ese transportador actúa la vancomicina. Los betalactámicos actúan inhibiendo a transpeptidasas.

Los betalactámicos inhiben incorporación de moldes de peptidoglicano que se sintetizan en el citoplasma y son vertidos por el transportador (carrier) a la pared, que es inhibido por la vancomicina (contenido de próxima clase).

El mecanismo de acción de los betalactámicos y penicilinas es la unión covalente de los medicamentos a las proteínas que ligan penicilina que sirven para fase de síntesis de peptidoglicano, se inhibe la transpeptidación y hay lisis celular.

Entre los mecanismos de resistencia tenemos:

- Producción de betalactamasa.
- Presencia de bomba de eflujo, de egreso o extrusión. Es activada en gram + y –
- Modificación o mutación de la PBP.
- Producción de betalactamasas de espectro expandido. Son las que reducen en gran medida la efectividad de estos antibióticos.

Inhibidores de las B-lactamasas:

Las B-lactamasas son las enzimas que desdoblan anillo betalactámico y desactivan al anillo, cefalosporinasas, penicilinasas, carbapenemasas, etc. Todas son tipos de betalactamasa

Hace 30 años en New York, el Dr. Harold y el Dr. Chambers, plantearon la hipótesis de que dada la baja sensibilidad, la alta resistencia a betalactámicos, plantearon que si el betalactámico se mezclaba con una droga inhibidora de la betalactamasa podría recuperarse la actividad antimicrobiana, lo cual fue cierto.

Se buscaron estructuras similares a los betalactámicos: [sulbactam](#), [ácido clavulánico](#), [tazobactam](#) y otros inhibidores, que mezclados con penicilinas o cefalosporinas, compiten como sustrato por la [betalactamasa](#), inactivándose estos sustratos con la betalactamasa, dejando libre a betalactámico que haga su acción sobre su receptor. Fueron llamados los Inactivadores suicidas. Desde 20 años para acá, hay presentaciones de betalactámico (penicilina, cefalosporina y carbapenemas) asociados a inhibidores de los betalactamasa.

Los más conocidos son:

- Ampicilina/Sulbactam
- Amoxicilina/Ácido clavulánico

Hace 5 años se comercializaron los inhibidores de beta lactamasa sin estructura betalactámica, los cuales son **avibactam, relebactam y varbobactan**.

Usos clínicos de las B-lactamasas:

AGENTE/INFECCIÓN	BETALACTÁMICO
Meningococo y gonococo (uretritis gonocócica, gonorrea)	Penicilina G (elección)
Treponema pallidum (sífilis)	Penicilina G (altamente efectiva)
Actinomicosis	Penicilina G
Difteria	Penicilina G + Antitoxina
Antrax	Penicilina G (elección)
Clostridium (tétanos)	Penicilina G (elección)
Fusoespiroquetas	Penicilina V (elección)
Listeria (listeriosis)	Penicilina G o Ampicilina
Enfermedad de Lyme	Tetraciclina o Amoxicilina
Neumococo	Penicilina G (elección)
Neumonía	Penicilina, en especies resistentes cambiar a cefalosporinas de 3era generación o Vancomicina
Meningitis	Penicilina + Vancomicina
Estreptococos (faringingoamigdalitis, artritis, impétigo, erisipela, endocarditis) estafilococos (celulitis, endocarditis, osteomielitis), infecciones por anaerobios (absceso cerebral, infección periodontal, fascitis necrotizante, gangrena de Fournier) enterococos (endocarditis)	Penicilinas

Efectos colaterales de la penicilina.

- Reacciones alérgicas o anafilácticas. Estas son raras.
Las reacciones mediadas por IgE son inmediatas (en segundos, minutos u horas). Las reacciones mediadas por IgG son no aceleradas (entre 7-10 días después de la exposición).
Edema laríngeo, hipotensión y broncoespasmo.

- Reacciones cutáneas

Urticaria (la evidencia de urticaria contraindica al 100% el uso de las penicilinas ya que podría desencadenar shock anafiláctico o edema angioneurótico acabando con la vida del paciente) angioedema, eritema nodoso, fotodermatitis, eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson, condición más severa del eritema multiforme), vasculitis, trombocitopenia, Síndrome de Lyell.

En el rash cutáneo (más frecuente) obliga a cambiar el medicamento aunque no contraindica al 100% el uso de la penicilina.

- Reacciones renales. Son raras.
- Fiebre medicamentosa. Es uno de los más frecuentes.
- Efecto disulfiran o antabús.

El tratamiento alternativo para estas infecciones en pacientes alérgicos a la penicilina es costoso para el sistema sanitario.

Al hacer una evaluación en la población en general que acude a los hospitales, el 10% reportaban alergia a la penicilina, cuando se sometían a evaluación inmunológica solo el 1% era realmente alérgico.

De este 1% alérgicos a la penicilina (en los cuales está contraindicado el 100% de los betalactámicos) perdían la sensibilidad al cabo de 10 años.

Se evidencia entre 5-15% de reacciones alérgicas cruzadas entre las distintas generaciones de cefalosporinas.

El monobactámico tiene 0% reacciones cruzadas con otros betalactámicos. Existe entre 1-5% pudiendo llegar a 15% de probabilidad de presentar alergia cruzada entre las cefalosporinas y la penicilina, esto quiere decir que si un paciente presenta alergia a la penicilina existe 1-5% de probabilidad de desencadenar alergia a las cefalosporinas. Así mismo entre la penicilina y las carbapenemas.

Mecanismo de toxicidad del espectador inocente:

La estructura betalactámica despierta o sensibiliza la producción de anticuerpos en el Linfocito B los cuales no discriminan entre el betalactámico y las plaquetas por lo que se produce una trombocitopenia acentuada.

También se da por la inhibición de la vitamina K al producir una disbacteriosis a nivel de la flora colónica, por lo cual existe disminución de la síntesis de factor vitamina-K-dependiente.

Se puede producir hemorragia inducida por penicilina (y demás betalactámicos) por varios mecanismos diferentes:

- Inhibición de la agregación plaquetaria.
- Mecanismo mediado por anticuerpos (el espectador inocente).
- Disminución de la síntesis de factor vitamina-K-dependiente.
- Disminución de la síntesis de vitamina K a nivel hepático.
- Inhibición de la producción de factores de coagulación.