



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

ANTIBIOTICOS Y SU MECANISMO
DE ACCIÓN

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A

JOAQUIN GARCIA MOSQUEDA



DIRECTOR DE TESINA: DRA. MARGARITA CANALES MARTINEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Quiero expresar mi agradecimiento:

Al Dr. Sergio Chazáro Olvera que, como director del Departamento del área de Biología de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala, ha facilitado la realización de la presente Tesina.

A las doctoras Margarita Canales Martínez y Tzasná Hernández Delgado por ofrecerme generosamente su ayuda como tutoras en el presente trabajo.

A mis profesores que en estos días de arduo trabajo facilitaron este nuevo proceso de titulación.

A mis amigos, Alejandro, Everlin, Edgar, Luis y Silvia quienes siempre estuvieron insistiendo en la importancia de titularme.

A mi esposa Brenda y a mi nena Naomi por todo su apoyo, amor y compañía durante este proceso que hoy rinde frutos.

A mis padres Graciela y Joaquín, por todo su sacrificio, amor, cariño y apoyo que me brindaron durante mi carrera y mi vida, a mis hermanos Marco y Toño por ser mis hermanos.

A todas aquellas personas que de forma directa o indirecta han contribuido a la realización de este sueño.

A toda mi Universidad por el valioso desarrollo que me otorgó en lo profesional.

Gracias

A Dios

A mis padres

A mi nena Naomi

A mi Brendita

A mis hermanos

(Y a mi nuevo bebé que está en camino..)

ÍNDICE

Pag.

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTIMICROBIANOS Y SU MECANISMO DE ACCIÓN	
Definición.....	2
Historia.....	3
Descubrimiento de los Antibióticos.....	7
4. AGENTES ANTIMICROBIANOS	
Antibióticos.....	10
Antimicrobianos de uso sistémico.....	11
Origen.....	11
Efecto.....	11
Espectro de actividad.....	11
Características de los antimicrobianos de uso sistémico.....	12
Mecanismo de acción.....	12
A) Análogos de metabolitos secundarios	
Sulfas.....	13
Mecanismo de acción.....	13
Espectro de acción.....	14
Trimetropim.....	14
Espectro de acción.....	14
Isoniazida.....	14
B) Inhibidores de la pared celular	
Penicilinas.....	15
Mecanismo de acción.....	15
Espectro de acción.....	17
Estructura.....	17
Clasificación de penicilinas.....	17
Penicilinas Naturales (penicilinas G y V).....	18
Penicilinas resistentes a las penicilinas.....	19
Aminopenicilinas.....	21
Carboxipenicilinas.....	23
Acil Ureido penicilinas.....	24
Cefalosporinas.....	25
Espectro.....	26
Clasificación.....	26
Mecanismo de acción.....	27
Monobactams.....	28
Mecanismo de acción.....	28
Espectro.....	28
Carbapenems.....	29
Espectro.....	29

Resistencia a los antimicrobianos Beta lactamicos.....	30
Efectos colaterales de los betalactamicos.....	30
Antibióticos Peptídicos.....	30
Vancomicina.....	31
Mecanismo de acción.....	31
Espectro.....	31
Otros antibióticos.....	32
Cicloserina.....	32
Fosfomicina.....	33
C) Alteración de la permeabilidad celular.....	
Polienos.....	34
Mecanismo de acción.....	34
Anfotericina B.....	34
Nistatina.....	35
Polimixinas.....	36
Mecanismo de acción.....	36
Espectro.....	36
Imidazoles.....	36
Mecanismo de acción.....	37
Espectro.....	38
D) Inhibidores de ácidos nucleicos.....	
Quinolonas.....	38
Mecanismo de acción.....	38
Espectro.....	38
Fluorquinolonas.....	39
Sulfonamidas.....	40
Mecanismo de acción.....	40
Espectro.....	41
E) Inhibidores de síntesis de proteína.....	
Macrolidos.....	42
Mecanismo de acción.....	43
Espectro.....	43
Resistencia.....	44
5.- RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS.....	
Resistencia mediada por intercambio genético.....	46
Resistencia debida a mutaciones cromosomas.....	47
Resistencia por mecanismos bioquímicos.....	47
Resistencia por disminución de permeabilidad celular.....	48
Inactivación enzimática del antibiótico.....	49
Modificación química de la diana del antibiótico.....	49
Síntesis de nuevas enzimas.....	50
6.- ANTIBIOTICOS COMERCIALES.....	51
7.- BIBLIOGRAFIA.....	54

Resumen

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos.

Se han propuesto algunos esquemas para clasificar y agrupar a los antimicrobianos, y en todos ha habido excepciones y superposiciones. Desde el punto de vista histórico, la clasificación más común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción propuesto, sin embargo hoy día otros criterios considerados para la clasificación de los antimicrobianos son por su origen, efecto antimicrobiano, espectro de actividad y mecanismo de acción; este último toma relativa importancia ya que con base a su mecanismo de acción se pueden clasificar en: sustancias que actúan como análogos de metabolitos esenciales, antibióticos que actúan a nivel de la síntesis de la pared celular, antibióticos que interfieren con la función de la membrana plasmática, antibióticos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos y antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas. De esta manera, existen diferentes clases de antibióticos como: penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, sulfas y quinolonas por mencionar los más relevantes, por tanto la importancia de conocer las diferentes clases de antimicrobianos y su mecanismo de acción puede ser aplicada para escoger mejor los regímenes antibióticos, a fin de maximizar la eficacia, disminuir la toxicidad y reducir costos durante los procesos infecciosos.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos. Sin embargo, el uso común a menudo ha ampliado el término de antibióticos de modo que incluya antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas que no son sintetizados por microbios (10).

Se han identificado cientos de antibióticos y muchos han sido llevados a la etapa en que tienen utilidad en la terapéutica de enfermedades infecciosas. Los antibióticos muestran diferencias notables en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en sus espectros antibacterianos y en sus mecanismos de acción. Los conocimientos de los mecanismos moleculares de la replicación bacteriana, de hongos y virus han facilitado en grado sumo la obtención racional de compuestos que interfieren en los ciclos vitales del organismo (4).

En esta tesis se pretende dar a conocer las diferentes clases de antibióticos así como sus mecanismos de acción. Se trata, por tanto, de establecer la importancia que representan los diferentes tipos de antimicrobianos usados hoy en día en el tratamiento de las infecciones. Así como hacer una síntesis de los antibióticos de uso comercial que existen en el mercado farmacéutico mexicano.

ANTIMICROBIANOS Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

Definición

La palabra proviene del griego, anti, 'contra'; bios, 'vida', y un antibiótico es cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. Una propiedad común a todos los antibióticos es la toxicidad selectiva: la toxicidad hacia los organismos invasores es superior a la toxicidad frente a los animales o seres humanos (1). La penicilina es el antibiótico más conocido, y ha sido empleado para tratar múltiples enfermedades infecciosas, como la sífilis, la gonorrea, el tétanos o la escarlatina. La estreptomina es otro antibiótico que se emplea en el tratamiento de la tuberculosis (2). En un principio, el término antibiótico sólo se empleaba para referirse a los compuestos orgánicos producidos por bacterias u hongos que resultaban tóxicos para otros microorganismos. En la actualidad también se emplea para denominar compuestos sintéticos o semisintéticos. La principal categoría de antibióticos son los antibacterianos, pero se incluyen los fármacos antipalúdicos, antivirales y antiprotozoos (2).

Historia

El mecanismo de acción de los antibióticos no ha sido conocido de forma científica hasta el siglo XX; sin embargo, la utilización de compuestos orgánicos en el tratamiento de la infección se conoce desde la antigüedad. Los extractos de ciertas plantas medicinales se han utilizado durante siglos, y también existe evidencia de la utilización de los hongos que crecen en ciertos quesos para el tratamiento tópico de las infecciones (1).

Egipto

Escritos antiguos acerca de medicamentos se encuentran en los papiros egipcios. El papiro de Eberg contiene datos de recetas y fórmulas que abarcan un gran número de estos materiales. Ejemplo: aceite de ricino, menta, opio, aloe (sábila). Utilizaban muchos minerales tales como hierro, sulfato de cobre,

magnesio y piedras preciosas pulverizadas finamente. Entre los productos animales se encontraban sangre de lagartijos, dientes de cerdo, grasa y excreta de animales. Se piensa que los egipcios utilizaban el jugo de la adormidera (opio) y la marihuana para adormecer a los pacientes antes de operaciones quirúrgicas (2).

Otras Regiones

En el nuevo mundo las diversas tribus tenían sus curanderos que se valían de encantamientos y hierbas para curar enfermedades.

Al igual que en otros pueblos su medicina era una mezcla de religión, misticismo, superstición y conocimiento de las propiedades medicinales de distintas sustancias.

América del Sur: Incas utilizaban quinina contra el paludismo (malaria) y la cocaína (extraída de la coca) para aliviar fatiga y como anestésico.

Indios del Brasil empleaban Ipecacuana contra la disentería amebiana (infección causada por parásito ameba)

Indios americanos: sabían de la cáscara sagrada como laxante (hoy aún se utiliza) (2).

Grecia y Roma

En estas culturas el paciente era tratado con oraciones y sacrificios, limpieza con baños minerales y limpieza interna con catarsis. Utilizaban masajes, fricciones, ingestión de vinos medicinales para inducir sueño. Si los tratamientos tenían éxito llevaban datos de los mismos y los ponían a la disposición de quién los deseara utilizar. En esta forma se reunió un grupo considerable de conocimientos (NATURALISTAS) (2).

Hipócrates negaba el origen sobrenatural de la enfermedad. Pensó que la naturaleza tenía el poder de curar y que el médico podía ayudar por medio de la luz solar, dieta, baños, masajes y fármacos. En sus escritos mencionó más de 400 fármacos, aunque sólo utilizó un número pequeño de ellos. Entre sus preparados se encontraban emplastos, supositorios, píldoras, pomadas, gargarismos (2).

Dioscorides médico griego, escribió un tratado de medicina donde describe muchos fármacos aún en uso como el opio, arsénico y el helecho macho. Algunos de las 600 sustancias que enumeró aún se encuentran en la farmacopea de nuestros días.

Galeno, médico griego estableció un sistema de medicina y farmacia que lo convirtió en una autoridad suprema por cientos de años. Sostenía Galeno que los fármacos debían de utilizarse para antagonizar los síntomas de la enfermedad (1).

Época Medieval

Para esta época los árabes dominaban Asia Menor, África y llegaron hasta España. Aunque absorbieron parte de la medicina de Hipócrates y Galeno, durante los 500 años de su supremacía hicieron avanzar en muchas formas la medicina y la farmacia. Los árabes no solo contribuyeron con muchas nuevas plantas, sino también hicieron estudios importantísimos sobre la composición química de los medicamentos. Los árabes compilaron la primera farmacopea y se considera que fueron los primeros en separar la farmacia de otras artes médicas (2).

Renacimiento (1493-1541)

Paracelso médico suizo introdujo diversos remedios nuevos. Por ejemplo: el azufre y compuestos de mercurio para tratar sífilis. En esta época se elaboraron varias farmacopeas en Nuremberg, Alemania (1546) y Londres (1618). La primera publicada a escala nacional (1818) se conoció como Código Francés. En 1820 apareció la de Estados Unidos. Algunos fármacos de esa época incluyen tintura de opio, sales de magnesio y ácido bórico (1).

Siglo XVIII

Durante este siglo, el médico inglés Edward Jenner (1749-1823) desarrolló el método de vacunación para prevenir la viruela. En 1779 murieron en Inglaterra 15,000 personas por viruela y en el 1823, 44 años después de haberse

elaborado eficazmente la vacuna sólo murieron 37. Obviamente este es el comienzo de la erradicación de muchas enfermedades por vacunación (2).

Siglo XIX

En esta época la teoría de que los gérmenes eran causantes de enfermedades se acrecentó. Tenemos por ejemplo a Pasteur y Koch quienes dedicaron su vida a estudiar esta teoría y a buscar como eliminar estos organismos sin causar daño al paciente (1).

Descubrimiento de los antibióticos

La primera observación de lo que hoy en día se denominaría efecto antibiótico fue realizada en el siglo XIX por el químico francés Louis Pasteur, al descubrir que algunas bacterias saprofiticas podían destruir gérmenes del carbunco (enfermedad también conocida como ántrax) (1). Hacia 1900, el bacteriólogo alemán Rudolf von Emmerich aisló una sustancia, capaz de destruir los gérmenes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo. Sin embargo, no eran eficaces en el tratamiento de las enfermedades (2).

Luis Pasteur (1822-1895), francés, creó la vacuna contra la rabia. Pasteur desarrolló la teoría de las antitoxinas e hizo investigaciones en el campo de microbiología y medicina preventiva en los animales. Von Behring (1890) descubrió la antitoxina diftérica. Joseph Lard Lister (1827-1912) empleó el Fenol para destruir los microorganismos en la sala de operaciones (quirófano). Antes se utilizaban otras soluciones antisépticas como el perganmanato de potasio, el peróxido de hidrógeno y el yodo (10).

Siglo XX

Es en este siglo en el cual se producen los más importantes descubrimientos sobre el cómo atacar a los agentes infecciosos, ya sean estos de origen bacteriano, viral o protozoo. Científicos tan relevantes como lo fueron Alexander Fleming, Paúl Ehrlich, Howard Florey, Ernst Chain, Selman Waksman y René Dubos presentaron sus importantes trabajos relacionados

todos con los agentes infecciosos y su forma de atacarlos por medio de algún tipo de sustancia, las cuales mas tarde se le llamarían antibióticos (2).

En la primera década del siglo XX, el físico y químico alemán Paúl Ehrlich ensayó la síntesis de compuestos orgánicos capaces de atacar de manera selectiva a los microorganismos infecciosos sin lesionar al organismo huésped. Sus experiencias permitieron el desarrollo en 1909 del salvarsán, un compuesto químico de arsénico con acción selectiva frente a las espiroquetas, las bacterias responsables de la sífilis (3). El salvarsán fue el único tratamiento eficaz contra la sífilis hasta la purificación de la penicilina en la década de 1940.

En la década de 1920, el bacteriólogo británico Alexander Fleming, que más tarde descubriría la penicilina, encontró una sustancia llamada lisozima en ciertas secreciones corporales como las lágrimas o el sudor, y en ciertas plantas y sustancias animales. La lisozima presentaba una intensa actividad antimicrobiana, principalmente frente a bacterias no patógenas.

La penicilina, el arquetipo de los antibióticos, es un derivado del hongo *Penicillium notatum*. Fleming descubrió de forma accidental la penicilina en 1928; esta sustancia demostró su eficacia frente a cultivos de laboratorio de algunas bacterias patógenas como las de la gonorrea, o algunas bacterias responsables de meningitis o septicemia. Este descubrimiento permitió el desarrollo de posteriores compuestos antibacterianos producidos por organismos vivos. Howard Florey y Ernst Chain, en 1940, fueron los primeros en utilizar la penicilina en seres humanos (2).

Florey investigó la actividad biológica de diversos mohos y bacterias, y eligió la penicilina descubierta por Fleming para sus investigaciones. En 1940, gracias a la sólida formación química de Ernst Chain, consiguen aislar la penicilina. A partir de este año el fármaco comenzó a aplicarse en seres humanos, pero su uso no se generalizó hasta la Segunda Guerra Mundial, cuando la necesidad de curar las heridas de los soldados hizo que se aplicara en diferentes soluciones (2).

La tirotricina fue aislada de ciertas bacterias del suelo por el bacteriólogo americano René Dubos en 1939; fue el primer antibiótico utilizado en enfermedades humanas. Se emplea para el tratamiento de ciertas infecciones externas, ya que es demasiado tóxico para su utilización general. Los antibióticos producidos por un grupo diferente de bacterias del suelo denominadas actinomicetos han resultado más eficaces. La estreptomycinina pertenece a este grupo; fue descubierta en 1944 por el biólogo americano Selman Waksman y colaboradores; es efectiva en el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, incluidas algunas contra las que la penicilina no es eficaz, como la tuberculosis (2).

Desde la generalización del empleo de los antibióticos en la década de 1950, ha cambiado de forma radical el panorama de las enfermedades. Enfermedades infecciosas que habían sido la primera causa de muerte, como la tuberculosis, la neumonía o la septicemia, son mucho menos graves en la actualidad. También han supuesto un avance espectacular en el campo de la cirugía, permitiendo la realización de operaciones complejas y prolongadas sin un riesgo excesivo de infección. Se emplean igualmente en el tratamiento y prevención de infecciones por protozoos u hongos, especialmente la malaria (una de las principales causas de muerte en los países en desarrollo). Sin embargo, los avances han sido pocos en el campo del tratamiento de las infecciones virales (1).

En la actualidad hay una gran variedad de antibióticos para atacar una enorme diversidad de infecciones bacterianas, y a cada momento se está trabajando para encontrar y descubrir nuevas sustancias antibióticas más potentes y generales. Desde que se descubrieron no se ha dejado de estudiar sus características, ni de llevarlo lo más pronto posible a la práctica para poder ver sus resultados en los humanos. Desde aquella penicilina de Fleming hasta los antibióticos de hoy se ha pasado por muchas horas de estudio y experimentación (1).

AGENTES ANTIMICROBIANOS

Antibióticos

Originalmente el término antibiótico se refería únicamente a sustancias producidas por microorganismos que pudieran matar o inhibir el crecimiento de otras formas microbianas. En la actualidad se aplica el término a una variedad de agentes antimicrobianos, incluyendo a los productos de origen sintético y a las formas químicamente modificadas de los antibióticos naturales (antibióticos semisintéticos) (4).

Antimicrobianos de uso sistémico

Estos compuestos reducen y controlan la presencia de microorganismos que han invadido los tejidos. Actúan en el organismo, pudiendo ser ingeridos (vía oral), absorbidos por piel (apósitos) y/o inyectados (4).

Los agentes antimicrobianos de uso sistémico se pueden clasificar según:

- Su origen
- Efecto antimicrobiano
- Espectro de actividad
- Mecanismo de acción

Origen

Según su origen los antimicrobianos se clasifican en:

Naturales: Se obtienen a partir de microorganismos (hongos, bacterias, etc.).

Sintéticos: Se obtienen totalmente por síntesis química.

Semisintéticos: Se obtienen por modificaciones químicas de antimicrobianos naturales, con el fin de mejorarlos (4).

Efecto

Por su efecto los antimicrobianos se clasifican en:

Bacteriostático: la máxima concentración no tóxica que se alcanza en suero y tejidos impide el desarrollo y multiplicación de los microorganismos, sin destruirlos, pudiendo éstos multiplicarse nuevamente al desaparecer el agente antimicrobiano. Sirven para complementar los mecanismos defensivos del huésped.

Bactericida: su acción es letal sobre los microorganismos, por lo que éstos pierden irreversiblemente su viabilidad o son lisados (5).

Espectro de actividad

Por su espectro de actividad se pueden dividir en:

Amplio: actúan sobre un gran número de especies microbianas (ej. tetraciclina).

Intermedio: actúan sobre un número limitado de microorganismos (ej. macrólidos).

Reducido: actúan sobre un pequeño número de especies microbianas (ej. polimixina) (5).

Características de los antimicrobianos de uso sistémico

- Deben ser más bactericidas que bacteriostáticos.
- Deben mantenerse activos en presencia de plasma y líquidos corporales.
- Es deseable que sean efectivos frente a un amplio espectro de microorganismos.
- Los microorganismos susceptibles no se deben volver resistentes genética o fenotípicamente.
- No deben ser tóxicos y los efectos colaterales adversos tienen que ser mínimos para el huésped.
- La concentración activa frente a los microorganismos se debe alcanzar con rapidez y debe mantenerse durante un tiempo prolongado.
- Deben ser hidro y liposolubles (5).

MECANISMO DE ACCIÓN

Con base en el mecanismo de acción se pueden clasificar los agentes antimicrobianos en:

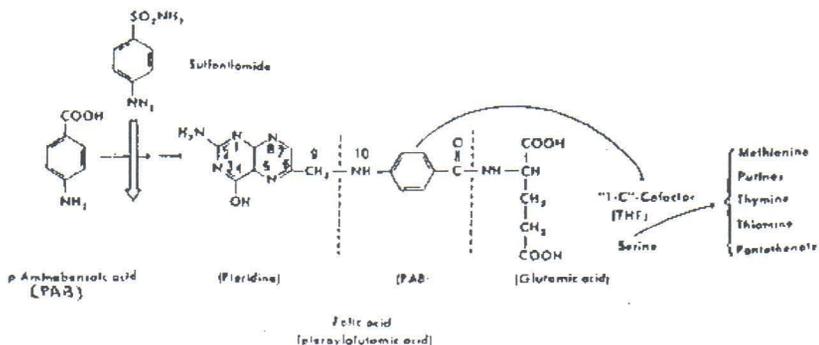
- Sustancias que actúan como análogos de metabolitos esenciales (Antimetabolitos).
- Antibióticos que actúan a nivel de la síntesis de la pared celular.
- Antibióticos que interfieren con la función de la membrana plasmática.
- Antibióticos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos.
- Antibióticos que inhiben la síntesis de las proteínas (5).

a) ANÁLOGOS DE METABOLITOS SECUNDARIOS

ANTIMETABOLITOS

1. Sulfas

Las sulfas fueron los primeros quimioterápicos eficaces que se utilizaron por vía sistémica para evitar y curar infecciones bacterianas en seres humanos. Son análogos estructurales del ácido para amino benzoico (PABA). Inhiben competitivamente la incorporación del PABA en la síntesis del ácido fólico (7).



Mecanismo de acción

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (PABA) y, por tal razón, impiden que la bacteria utilice de manera normal el PABA en la síntesis de ácido fólico. Por tanto son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa, la enzima bacteriana que incorpora PABA en el ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico (7).

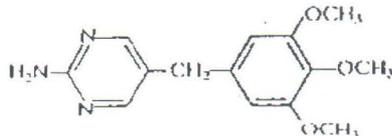
Las sulfas son efectivas contra bacterias que sintetizan ácido fólico (los humanos no lo sintetizan). Su efecto es retardado, ya que debe diluirse el ácido fólico sintetizado (en sucesivas divisiones celulares) para observar su efecto. No son efectivas en sitios de extensa destrucción de tejidos, ya que la inhibición del crecimiento no sólo puede revertirse por adición de PABA, sino también por los productos finales de las vías metabólicas dependientes de ácido fólico, es decir: purinas, metionina, timina, tiamina y pantotenato (7).

Espectro de acción

Son bacteriostáticos para muchas bacterias gram positivas y gram negativas. Han sido prácticamente desplazadas por otros agentes más efectivos y menos tóxicos. Son usadas principalmente en infecciones del tracto urinario y en medicina veterinaria (7).

Trimetoprim

Inhibe reversiblemente la dihidrofolato reductasa que es la enzima que cataliza la transformación del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico. Aunque las células animales también poseen esta enzima, la bacteriana es inhibida a concentraciones mucho menores de la droga.



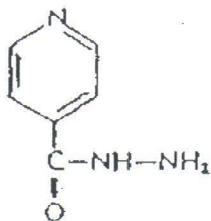
Molécula de Trimetoprim

Espectro de acción

Agente bacteriostático, usado generalmente en combinación con sulfonamida. Efectivo en infecciones del tracto urinario y en el tratamiento de la fiebre tifoidea. La combinación del Trimetoprim con la sulfametoxazol se conoce como Cotrimoxazol (5). Sitios de inhibición competitiva de la vía de síntesis del ácido tetrahidrofólico.

Isoniazida (hidrazida del ácido nicotínico)

Es un análogo de la nicotinamida. Puede ser tomado por la enzima que incorpora la nicotinamida en el NAD. Es muy activo contra *Mycobacterium tuberculosis*. En micobacterias tratadas con la droga hay reducción de su contenido de NAD e inhibición de la incorporación de precursores en los ácidos micólicos (componentes de su pared celular). Su efecto es bactericida (5).



Isoniazida

ANTIBIÓTICOS

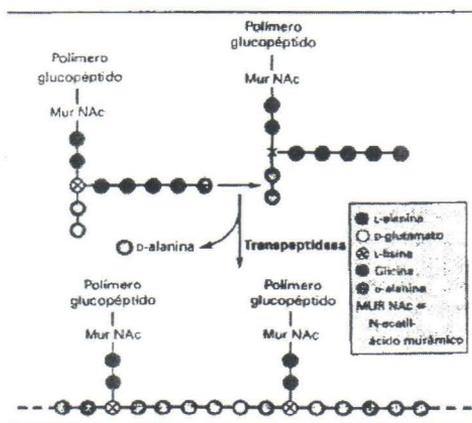
B) INHIBIDORES DE LA PARED CELULAR

2. Penicilinas

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia. Desde que fue posible contar con la primera penicilina, han surgido otros antimicrobianos, pero siguen siendo uno de los antibióticos más importantes y de mayor uso. Son análogos estructurales de la D-alanil-D-alanina (4). Inhiben la formación de los puentes de entrecruzamiento del peptidoglican, de manera que el peptidoglican débil así formado permita la lisis osmótica de las células.

Mecanismo de acción

Se unen a receptores enzimáticos situados en la cara externa de la membrana bacteriana que llevan a cabo la transpeptidación de los polímeros de mureína (5).



Reacción de transpeptidasa en *Staphylococcus aureus*, que es inhibida por penicilinas y cefalosporinas

El resultado bactericida se debe a la inactivación de un inhibidor de enzimas autolíticas de la pared bacteriana (autolisinas) que lleva a la lisis celular. Las autolisinas son enzimas finamente reguladas que en condiciones normales de crecimiento participan en la renovación de la pared celular (cell wall turnover).

Los receptores enzimáticos reciben el nombre Proteínas Fijadoras de Penicilinas (PBP-Penicillin Binding Proteins) y son carboxipeptidasas, transpeptidasas y endopeptidasas, implicadas en la fase final de la formación de la pared celular: La transpeptidación entre las cadenas de glucopéptidos que produce la formación de puentes peptídicos entre cadenas de mureína adyacentes. Las proteínas PBP también tienen la función de reorganizar la pared durante el crecimiento y la división celular (5).

Las penicilinas se pueden unir a una o varias de estas PBP porque actúan como análogos del sustrato de la transpeptidación normal. Esto produce la inactivación en forma irreversible de la PBP debido a que las penicilinas se comportan como agentes acilantes que actúan sobre el sitio activo de las enzimas.

Este tipo de agente antimicrobiano sólo actúa sobre microorganismos en crecimiento. Si se impide el crecimiento de los microorganismos por agregado de un bacteriostático o por omisión de algún nutriente las penicilinas no ejercen efecto alguno (5).

Espectro de acción

Agentes bactericidas, no son efectivas contra formas latentes ni contra gérmenes que no tengan pared bacteriana (por ejemplo, micoplasmas) (4).

Estructura

Todas las penicilinas tienen básicamente la estructura del ácido 6-aminopenicilánico que tiene un anillo de tiazolina, con un grupo amino libre, unido a un anillo β -lactámico (5).



Clasificación de penicilinas

Las penicilinas pueden clasificarse en relación a su espectro de actividad antimicrobiana en:

- **Penicilinas naturales** (G y V)
- **Penicilinas resistentes** (Meticilina, Oxacilina, Nafcilina, Cloxacilina y Dicloxacilina)
- **Penicilinas de amplio espectro** (Aminopenicilinas, Carboxipenicilinas, Ureidopenicilinas)
- **Penicilinas más inhibidores de betalactamasas** (Amoxicilina-ácido clavulánico, Ticarcilina - ácido clavulánico, Ampicilina - Sulbactam y Piperacilina - tazobactam)

Penicilinas Naturales (penicilinas G y V)

Fueron los primeros agentes de la familia de las penicilinas introducidos para uso clínico. La benzilpenicilina o la penicilina G, droga patrón de este grupo, ha sido usada ampliamente desde su introducción (13).

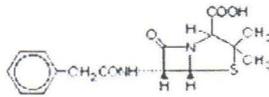
Penicilina G

Es mal absorbida cuando se administra por vía oral y es destruida por el pH ácido del estómago. Las concentraciones plasmáticas de Penicilina G son de 0.9 µg/ml luego de la administración intramuscular de 300000 U.

Se distribuye muy bien por todo el organismo, pero sus concentraciones varían ampliamente entre los diferentes tejidos y líquidos. No penetran con facilidad en condiciones normales en LCR (líquido cefalorraquídeo) aunque su entrada está facilitada cuando existe una inflamación de las meninges. Su vía de excreción es principalmente renal (4).

Espectro

Se utilizan para el tratamiento de infecciones por Estreptococos (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*), *Neisseria gonorrhoeae* (no productoras de penicilasas), *Treponema pallidum*, *Staphylococcus aureus* no productores de penicilinasas, Anaerobios (*Clostridium*, *Bacillus*). No se utilizan para Gram negativos (4).

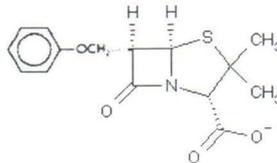


Penicilina V

$C_{16}H_{18}N_4O_4S$

Penicilina G

Es una forma de penicilina oral que resiste la degradación por el ácido gástrico es más estable a pH ácido y puede administrarse por vía oral produce una concentración plasmática de 3 µg/ml (5).



Penicilina V

Penicilinas resistentes a las penicilinasas

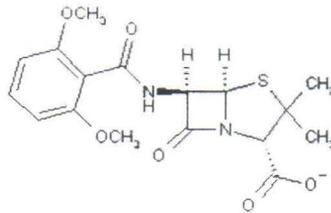
En este grupo están la Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina y Nafcilina. Son menos potentes que la Penicilina G.

Espectro

Son efectivas contra *Staphylococcus aureus* productores de penicilinasas, aunque actualmente muchas de las cepas aisladas son "meticilina resistentes" lo que implica resistencia a todos las penicilinas penicilinasas resistentes (4).

Meticilina

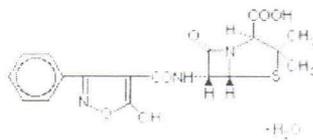
No se administra por vía oral y puede alcanzar concentraciones plasmáticas de 20 µg/ml (dosis intramuscular 2 g).



Meticilina

Oxacilina

Puede administrarse por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 5-10 µg/ml (dosis oral 1 g) y de 15 µg/ml (vía intramuscular 500 mg).

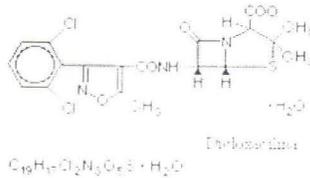


$C_{19}H_{19}N_3O_5 \cdot H_2O$

Oxacilina

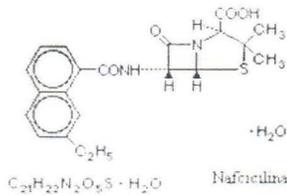
Cloxacilina

Puede administrarse por vía oral, IM o IV se administra Oral c/6-c/8 h.



Nafcilina

Es una penicilina semisintética muy resistente a la acción de la penicilinasas y ha sido eficaz contra infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de dicha enzima. Puede administrarse 1-2 gr IV c/6 hrs en adultos y en niños 100 a 200 mg/ IV c/6 h (5).



Aminopenicilinas

Este fue el primer grupo de penicilinas con actividad contra los gram negativos y con base en ellas se desarrollaron los otros grupos: Carboxipenicilinas y Ureidopenicilinas. Este grupo amplió el espectro de las penicilinas. La Ampicilina se formó por la adición de un grupo amino a la molécula básica de benzil penicilina. Posteriormente se desarrollaron otras dos aminopenicilinas: la Amoxicilina y Bacampicilina (4).

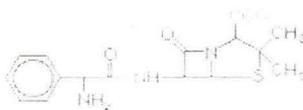
En este grupo se encuentran la, Ampicilina, Amoxicilina y Bacampicilina.

Espectro de acción

Los medicamentos de esta categoría poseen actividad antibacteriana similar y un espectro más amplio que las penicilinas, todos son destruidos por las β -lactamasas (de bacterias Gram positivas y gramnegativas) por ello son ineficaces contra casi todas las infecciones por estafilococos. Son bien absorbidas cuando se administran por vía oral (5).

Ampicilina

Es estable en medio ácido y se absorbe adecuadamente después de ingerida, se obtienen concentraciones plasmáticas de 3 $\mu\text{g/ml}$ (dosis oral 500 mg) y de 7-10 $\mu\text{g/ml}$ (dosis intramuscular 500 mg-1 g)

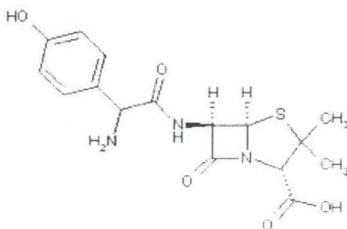


$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Ampicilina

Amoxicilina

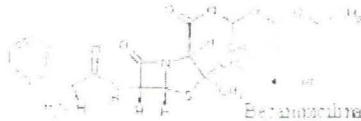
Se obtienen concentraciones plasmáticas más altas por vía oral con igual dosis (4 $\mu\text{g/ml}$ luego de la administración oral de 250 mg). Estos antimicrobianos son utilizados para el tratamiento de infecciones respiratorias altas producidas por *Streptococcus* (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) y cepas de *Haemophilus influenzae*, infecciones urinarias producidas por algunas enterobacterias (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) y otras infecciones causadas por *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Streptococcus faecalis* (enterococo) y *Listeria monocytogenes*. No se utilizan para bacterias resistentes a penicilinas (5).



Amoxicilina

Becampicilina

Tiene una eficacia similar a la Ampicilina y Amoxicilina, pero no ha mostrado tener ventajas adicionales. Cuando se usa los niveles séricos del fármaco son similares a las de la Amoxicilina y menor a las de la Ampicilina (4).



Carboxipenicilinas

Estas penicilinas se crearon para ampliar aún más el espectro de las penicilinas contra los bacilos gram negativos y controlar las infecciones nosocomiales por la *Pseudomonas aeruginosa*.

Inicialmente se produjo la Carbenicilina por sustitución del grupo amino por un grupo carboxilo en la Ampicilina. Posteriormente algunas sustituciones en la Carbenicilina permitieron desarrollar la Ticarcilina (5).

Espectro de acción

Ambos fármacos tienen el mismo espectro que la Ampicilina pero además tienen actividad contra *Proteus indole-positivos*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella* y cepas de *P. aeruginosa*. La Ticarcilina es 2 a 4 veces más activa sobre este último microorganismo.

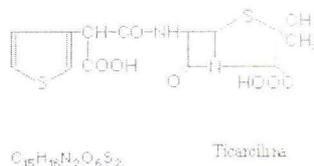
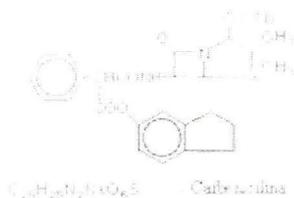
Estos fármacos se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa, aunque se prefiere esta última porque la vida media de las carboxipenicilinas es corta (aproximadamente 1 hora) (4).

Para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gram negativos no pseudomonas, se recomiendan bajas dosis - 6 a 12 g/día de ticarcilina y 12 a 18 g/día de carbenicilina. Para el tratamiento de infecciones por *Pseudomona aeruginosa* se recomiendan dosis máximas de 18 a 24 g/día y 24 a 36 g por menos de 7 días para ticarcilina y carbenicilina respectivamente.

La combinación de un aminoglucósido con carbenicilina o ticarcilina ha sido utilizada en el tratamiento de infecciones severas por pseudomonas ya que muchas cepas son eliminadas sinérgicamente con este régimen previniendo la aparición de resistencia.

Estos fármacos se han dejado de usar porque se han asociado a hipernatremia, hipocalemia y coagulopatías

(5).



Acil Ureído penicilinas

Las ureidopenicilinas se crearon para ampliar aún más el espectro contra las gram negativos y la *Pseudomonas*.

Estos fármacos son penicilinas semisintéticas derivadas de la molécula de Ampicilina con adaptaciones de la cadena lateral acíclica.

Estas penicilinas se administran solo por vía parenteral, tienen una menor unión a proteínas plasmáticas que las carboxipenicilinas, una vida media más corta y un mayor volumen de distribución. Además tienen una excreción biliar sustancial (20 a 30%) (13).

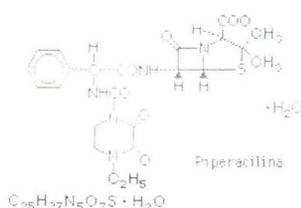
Las ureidopenicilinas penetran bien en los tejidos y tiene excelentes concentraciones tisulares, incluyendo el LCR en pacientes con meninges inflamadas, y niveles adecuados en hueso para el tratamiento de osteomielitis. Las dosis recomendadas para las ureidopenicilinas son similares a las de ticarcilina: 8 a 16 g/día para infecciones medias a moderadas y 18 a 24 g/día para infecciones severas.

Estas penicilinas tienen efectos secundarios similares a las de las carboxipenicilinas, aunque la frecuencia de hipocalemia, hipernatremia y disfunción plaquetaria es menor (13).

Espectro

Las ureidopenicilinas tienen un amplio espectro de actividad contra muchas bacterias gram positivas y gram negativas.

Estos antimicrobianos como la Piperacilina tienen una actividad similar a la de las Carboxipenicilinas frente a *Pseudomonas* y son activas contra *Klebsiella* (5).

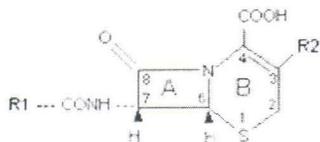


B) INHIBIDORES DE LA PARED CELULAR

3. Cefalosporinas

Son una gran familia de drogas antimicrobiana betalactámicas de amplio espectro. Desde su introducción para uso clínico en 1960 han sido ampliamente usadas. En comparación con otros agentes han demostrado bajas tasas de toxicidad y perfiles farmacocinéticos favorables. Las cefalosporinas son usadas actualmente como agentes de primera línea para el tratamiento de muchas infecciones incluyendo neumonía, meningitis y gonorrea (13).

Las Cefalosporinas son antibióticos semisintéticos derivados de la Cefalosporina C, una sustancia producida por el hongo *Cephalosporium acremonium*. Este grupo de fármacos están estructural y farmacológicamente relacionados con las penicilinas, los carbapenems y las cefamicinas.



Estos antimicrobianos son similares a las penicilinas en relación a la estructura y modo de acción. Poseen un anillo β -lactámico fusionado con un anillo de dihidrotiazina de seis átomos en lugar del anillo de tiazolina de cinco átomos característico de las penicilinas. Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas pues sólo contienen un grupo metoxi en el carbono libre del anillo β -lactámico, pero son más resistentes frente a β -lactamasas (13).

Espectro

Las cefalosporinas y cefamicinas son activas frente a muchos microorganismos susceptibles a penicilinas.

Clasificación

Históricamente se las ha clasificado en generaciones según su espectro de actividad frente a bacterias Gram negativas.

Cefalosporinas de 1° generación

Son más activas contra cocos aerobios gram positivos, incluyendo los meticilino sensibles como el *S. aureus*. Estas cefalosporinas se usan para infecciones del tracto respiratorio superior. Presentan una modesta actividad contra microorganismos Gram negativos en relación a la que presentan los de 3° generación, por ejemplo: Cefalotina, Cefazolina, Cefalexima, Cefadroxil, Cefradina (4).

Cefalosporinas de 2° generación

Tienen actividad variable contra estafilococo pero son más activas contra organismos gram negativos. Estos fármacos son una buena opción para las infecciones abdominales, puesto que estas infecciones se producen principalmente por gram negativos y gram positivos anaerobios como el bacteroides. ej: Cefuroxima, Cefoxitina, Cefonicid, Cefaclor.

Cefalosporinas de 3° generación

Son más activas contra organismos gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime y cefoperazona). Estas cefalosporinas

son el tratamiento de elección para enfermedades por gérmenes gram negativos que comprometen seriamente al paciente.

La ceftriaxona y la cefotaxima son fármacos indicados para el tratamiento de la meningitis bacteriana, puesto que pueden penetrar la barrera hematoencefálica gracias a la inflamación de las meninges. Ej: Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftacidima, Ceftizoxima (4).

Cefalosporinas de 4° generación

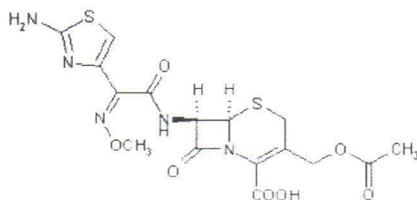
El agente más reciente, cefipime, también llamado de 4ª generación extiende su actividad contra gram positivos y gram negativos; y es útil para el tratamiento de la *Pseudomonas* en combinación con un Aminoglicósido.

Mecanismo de acción de Cefalosporinas

Se unen específicamente a las PBP. Inactivan irreversiblemente a las PBPs impidiendo la transpeptidación del peptidoglicano e inhibiendo la síntesis de la pared celular. Desregulan a las autolisinas de la pared celular (5).

Las Cefalosporinas se tienen diferentes vías de administración y tiempos de vida media, y alcanzan distintas concentraciones plasmáticas luego de su administración.

Los efectos adversos de las cefalosporinas son similares a los de las penicilinas. Pacientes alérgicos a las penicilinas pueden ser afectados por la administración de cefalosporinas. Entre los efectos colaterales más notables se hallan las erupciones cutáneas, urticaria, diarreas. Además, pueden ser nefrotóxicos a altas dosis (5).



Cefotaxima

B) INHIBIDORES DE LA PARED CELULAR

4. Monobactamas

Las monobactamas son antibióticos β -lactámicos monocíclicos

Mecanismo de acción

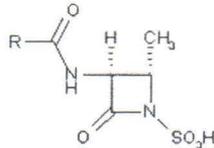
Interactúan con las PBP induciendo la formación de largas estructuras bacterianas filamentosas.

Espectro

Presentan un alto grado de resistencia a las β -lactamasas y son muy efectivos contra bacilos Gram negativos, pero no contra Gram positivos y anaerobios.

El primer antimicrobiano sintetizado de este grupo fue el Aztreonam. Se administra por vía intramuscular o endovenosa y alcanza concentraciones plasmáticas de 50 $\mu\text{g/ml}$ (dosis intramuscular 1 g).

Se utiliza en personas alérgicas a las penicilinas y para tratar infecciones producidas por bacilos Gram negativos multirresistentes (4).



5. Carbapenemes

Son antimicrobianos relacionados estructuralmente con los β -lactámicos. Tienen un amplio espectro de acción.

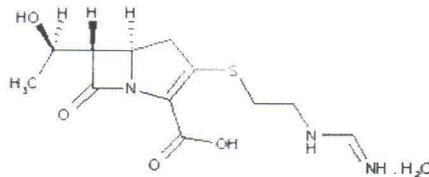
Espectro

Son activos contra numerosos bacilos Gram negativos, anaerobios y microorganismos Gram positivos.

El Imipenem fue el primer compuesto de este grupo en sintetizarse (semi-sintético). Es inactivado en los túbulos renales por peptidasas, por lo que se administra junto a Cilastatín, que es un inhibidor de peptidasas, cuando se

requiere una alta concentración en orina. El Imipenem se administra por vía endovenosa debido a que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan con este antimicrobiano son 30-33 $\mu\text{g/ml}$ (dosis intravenosa 500 mg). Es resistente a la acción de β -lactamasas y atraviesa la barrera hemato-encefálica (5).

Se utiliza ampliamente en muchos tipos de infecciones como las urinarias, respiratorias bajas, cutáneas, ginecológicas, intrabdominales, óseas y articulares. Este tipo de antimicrobianos puede ocasionar diarrea y alergia, y los paciente alérgicos a las penicilinas también pueden presentar alergia al imipenem (5).



Imipenem

Resistencia a los antimicrobianos β -lactámicos

Inactivación de la droga debida a β -lactamasas que dividen el anillo β -lactámico: las β -lactamasas son inducibles en bacterias Gram positivas y extracelulares, y son sintetizadas en grandes cantidades. En las bacterias Gram negativas, las β -lactamasas generalmente son constitutivas, están unidas a las células, se encuentran en el espacio periplásmico y se sintetizan en mucho menor cantidad que en las Gram positivas. Las β -lactamasas pueden encontrarse codificadas tanto en el cromosoma como en plásmidos (15).

Dificultad en la captación: se produce en las bacterias Gram negativas cuando los β -lactámicos no pueden cruzar con facilidad la membrana externa. Alteración del blanco: se debe a variaciones que se producen en las PBP, generalmente a causa de mutaciones cromosómicas (4).

Efectos colaterales de los β -lactámicos

Los β -lactámicos generalmente son bien tolerados por el organismo y son los antimicrobianos que presentan menor toxicidad directa. Dosis muy altas de penicilinas (mayores a 30 g/día) pueden ser irritantes para el Sistema Nervioso Central. Algunos β -lactámicos pueden causar granulopenia, diarrea y tendencia a hemorragias. El efecto colateral más grave asociado a los β -lactámicos es la alergia. Este efecto se debe a que los productos de degradación del antimicrobiano, como el ácido peniciloico, se combinan con proteínas del paciente y sensibilizan al Sistema Inmune. Generalmente se utilizan glucocorticoides para suprimir las manifestaciones alérgicas a los β -lactámicos (13).

B) INHIBIDORES DE LA PARED CELULAR

6. Antibióticos Peptídicos

Son antibióticos naturales, con actividad primariamente bactericida, de corto espectro.

Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido producido por *Streptomyces orientalis*, un actinomiceto aislado de muestras de suelo obtenidos en Indonesia y la India (5).

Mecanismo de Acción

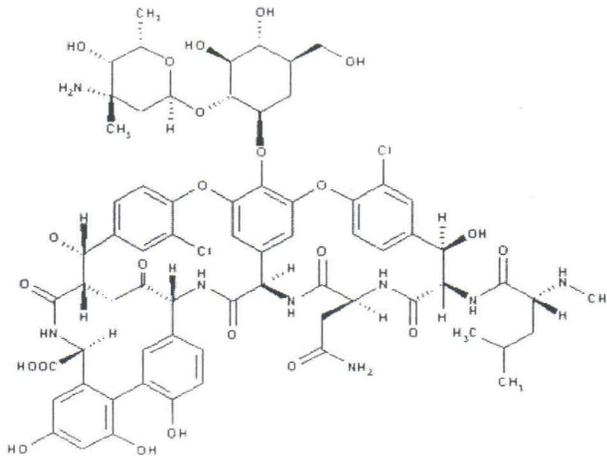
Forma un complejo con la región D-Ala-D-Ala del precursor del peptidoglicano. El complejo formado impide la transglicosilación del disacárido-peptídico precursor y la cadena de peptidoglicano. En consecuencia se acumulan precursores en el citoplasma y en la membrana citoplasmática unidos al lípido transportador. La vancomicina no penetra al citoplasma y sólo interactúa con el extremo terminal del péptido cuando el precursor es trasladado por el lípido transportador hacia la región externa de la membrana citoplasmática. La vancomicina, además de impedir la transglicosilación, inhibe la transpeptidación de estos precursores al bloquear el sitio de ataque de las transpeptidasas y carboxipeptidasas (11).

Espectro

Se utiliza sobre microorganismos Gram positivos, especialmente en *Staphylococcus*, enterococos y algunos *Clostridium*. Los microorganismos Gram negativos son naturalmente resistentes a este antimicrobiano. Este antimicrobiano se absorbe muy deficientemente en el tracto gastrointestinal y sólo se administra por vía endovenosa. Se pueden lograr concentraciones plasmáticas de 15-30 $\mu\text{g/ml}$ (dosis intravenosa 1 g) rápidamente.

Se administra en caso de alergias a β -lactámicos o resistencia a otros compuestos, ya que puede producir importantes efectos colaterales como fiebre, erupciones, tromboflebitis, ototoxicidad (en concentraciones plasmáticas altas 80-100 $\mu\text{g/ml}$) y nefrotoxicidad (que es rara en concentraciones adecuadas) (4).

La resistencia de los microorganismos a la vancomicina se debe al reemplazo en el pentapéptido de la D-Ala terminal por D-Lactato. Esta sustitución produce una muy marcada disminución de la afinidad entre la vancomicina y la región D-Ala-D-Lac, y no afecta a la transglicosilación ni a la transpeptidación. Esta resistencia está codificada en transposones, el más conocido es el Tn1546 de enterococos.



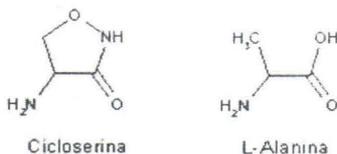
Vancomicina

Otros Antibióticos

7. Cicloserina

Inhibe la transformación de la L-Alanina en D-Alanina, a causa de su similitud estructural con la D-Alanina. También inhibe la formación del dipéptido D-alanil-D-alanina. Al faltar este dipéptido terminal se acumula el precursor incompleto de la pared celular y los polímeros de mureína no se pueden entrelazar mediante cadenas peptídicas (5).

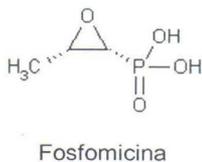
Este antimicrobiano se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral, distribuyéndose en todos los líquidos y tejidos del organismo, incluido el LCR. Se utiliza como tuberculostático o en raras ocasiones para infecciones urinarias. Afecta en forma reversible al SNC produciendo somnolencia, cefaleas, nerviosismo, temblor, irritabilidad, vértigo, etc.



8. Fosfomicina

Inhibe el primer estadio de la síntesis de mureína impidiendo la formación de UDP-N-Acetil Murámico. Bloquea la enzima que une al Fosfoenol Piruvato (PEP) con el UDP-N-Acetil Glucosamina. La fosfomicina penetra en la célula bacteriana mediante permeasas que generalmente transportan D-Glucosa-6-Fosfato (5).

No interfiere con las reacciones que requieren PEP en animales, esto se debe a que en los animales el ataque enzimático ocurre en un lugar diferente del PEP y la enzima no reconoce a la fosfomicina como sustrato.



ANTIBIÓTICOS

C) ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD CELULAR

1. Polienos

Compuestos que contienen tres o más dobles enlaces. El grupo incluye los antibióticos nistatina y anfotericina B. La anfotericina B (su nombre proviene de su carácter anfotérico ya que posee propiedades de ácido y base) es producido por *Streptomyces nodosus* y también es tóxico (causa daños en el riñón) por lo que se administra monitorizado en el tratamiento de infecciones internas fúngicas. Actúan selectivamente sobre microorganismos que contienen esteroides en la membrana (hongos, levaduras, micoplasmas, etc.) (4).

Mecanismo de acción

Los polienos se unen a los esteroides provocando que la membrana sea permeable al K^+ y a moléculas del tamaño de la glucosa a causa de la formación de poros. Entre los más usados clínicamente están la Anfotericina B y Nistatina.

Anfotericina B

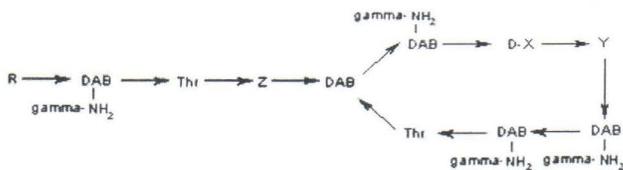
Se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral. Su principal vía de administración es endovenosa y alcanza concentraciones plasmáticas de 1-1.5 $\mu\text{g/ml}$ (dosis 0.5 mg/kg). El 90% de este antimicrobiano circula unido a proteínas plasmáticas, y penetra poco en el LCR. La Anfotericina B se utiliza en infecciones micóticas sistémicas como mucormicosis, criptococosis y aspergilosis invasora. También es usado en blastomicosis e histoplasmosis rápidamente progresivas, y en la profilaxis de pacientes con SIDA que fueron tratados por criptococosis e histoplasmosis. Este antimicrobiano presenta numerosos efectos adversos, entre los más comunes se encuentran la fiebre, escalofríos y azoemia transitoria, produce daño permanente en los túbulos renales pero infrecuentemente las alteraciones funcionales son permanentes (5).

2. Polimixinas

Son polipéptidos catiónicos y básicos que actúan solamente sobre bacterias Gram negativas. Contienen una cola liposoluble, que se une a los fosfolípidos de la membrana, y una cabeza hidrofílica.

Mecanismo de acción

Se comportan como detergentes catiónicos que Interaccionan con los fosfolípidos de las membranas desorganizándolos y aumentando su permeabilidad originando una pérdida de metabolitos esenciales y la muerte bacteriana como resultado final. Tienen una mala absorción cuando se administran oralmente y una importante nefro y neurotoxicidad cuando se administran por vía parenteral. Sólo se utilizan tópicamente como ungüentos o como soluciones oftálmicas u óticas (5).



Espectro

Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido en fosfolípidos (G-).

3. Imidazoles

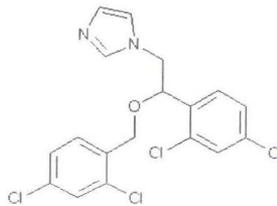
Son compuestos heterocíclicos aromáticos orgánicos, el imidazol fue sintetizado por H. Debus en 1858, estos son componentes de muchas moléculas biológicas importantes como el aminoácido histidina, los imidazoles sintéticos están presentes en muchos fungicidas, antifúngicos, antiprotozoarios e incluso antihipertensivos (9).

Mecanismo de acción

Alteran la permeabilidad de la membrana celular provocando la filtración de iones K⁺ y compuestos con fósforo. Estos cambios en la membrana se deben a una interferencia en la síntesis de ergosterol del hongo por la inhibición de la enzima 14-alfa-desmetilasa y la acumulación de 14-alfa-metilesteroles. Los agentes más útiles clínicamente son el Miconazol, Econazol, Clotrimazol y Ketoconazol. El ketoconazol es un antimicótico de amplio espectro que se administra por vía oral. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 20 µg/ml (dosis oral 800 mg) y permanece unido a proteínas en una alta proporción. Su concentración en LCR es menor al 1% de la que se alcanza en el plasma por lo que no se utiliza en meningitis micóticas. Es metabolizado por el hígado y la concentración activa de este antimicrobiano en orina es muy baja. Se utiliza en blastomicosis, histoplasmosis, candidiasis orales, esofágicas y mucocutáneas (10).

Entre los efectos adversos más comunes producidos por este antimicrobiano se pueden mencionar náuseas, anorexia, vómitos, erupciones y prurito en algunos casos. Este antimicrobiano inhibe la síntesis de esteroides en los pacientes produciendo anomalías endocrinológicas que llevan a irregularidades menstruales en las mujeres, azoospermia temporal en los hombres, alteraciones en los niveles plasmáticos de testosterona y 17-β-estradiol.

El miconazol es un agente antimicótico de uso tópico que se absorbe muy poco hacia la sangre (menos del 1%). Antiguamente se utilizaba para combatir micosis sistémicas pero ha sido reemplazado por agentes antimicrobianos más nuevos y más fáciles de administrar. Se utiliza en micosis vaginales y cutáneas.



Miconazol

Espectro

Son agentes antimicóticos de amplio espectro, activos contra hongos, levaduras, ciertas bacterias y protozoarios (9).

D) INHIBIDORES DE ÁCIDOS NUCLEICOS

1. Quinolonas

Las Quinolonas pertenecen a un grupo de agentes antibacterianos sintéticos.

El agente más antiguo de esta familia, el ácido nalidíxico, presenta un buen espectro contra las enterobacterias (espectro antibacteriano limitado) pero su farmacocinética no es muy favorable para el uso rutinario en la clínica por su baja biodisponibilidad en tejidos y su vida media corta. Por esta razón fue necesario sintetizar nuevos antibacterianos de esta familia para mejorar el espectro de actividad, el perfil farmacocinético, disminuir los efectos adversos y la aparición de resistencia bacteriana. Este nuevo grupo son las llamadas Fluoroquinolonas (6).

Mecanismo de acción

Son un grupo de antimicrobianos que interfieren en la síntesis del DNA debido a que bloquean las subunidades A de la DNA girasa que es una enzima que participa en el superenrollamiento negativo del DNA relajando la tensión producido por un superenrollamiento positivo (6).

Espectro

Son efectivas contra numerosos microorganismos Gram positivos y Gram negativos. El Ácido Nalidixico y las quinolonas más antiguas logran alcanzar concentraciones plasmáticas de 20-50 µg/ml pero aproximadamente el 95% se mantiene unido a proteínas por lo que no son efectivas. Estos antimicrobianos son excretados rápidamente por la orina en donde alcanzan altas concentraciones (100-150 µg/ml) y por lo tanto son utilizados como antimicrobianos en infecciones urinarias (6).

Fluorquinolonas

Las quinolonas modernas (derivados fluorados) pueden alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de 1.5-2.5 µg/ml (dosis orales 400-500 mg) y se distribuyen bien por los tejidos corporales, aunque no logran atravesar la barrera hemato-encefálica, y son excretadas por vía renal.

Las quinolonas modernas son utilizadas en infecciones urinarias y prostatitis, infecciones óseas y de tejidos blandos, infecciones estafilocócicas graves, en el tratamiento de diarreas producidas por *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*, infecciones respiratorias no neumocócicas y en la profilaxis de pacientes neutropénicos (14).

La resistencia a estos antimicrobianos se debe a alteraciones en la subunidad A de la DNA girasa, producto de mutaciones cromosómicas, y a alteraciones en la permeabilidad celular que provocan inadecuadas concentraciones del antimicrobiano dentro de la célula.

Los efectos colaterales de las quinolonas incluyen náuseas, insomnio, cefalea, algunas veces trastornos gastrointestinales y disfunción hepática. Están contraindicadas en mujeres embarazadas y en niños porque pueden producir artropatía y afectar el crecimiento (14).



Ac. Nalidíxico

Norfloxacin

Primeras Quinolonas: ácido nalidíxico, ácido oxolínico, cinoxacin

Quinolonas Modernas: Fluorquinolonas: Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin y Gatifloxacin (14).

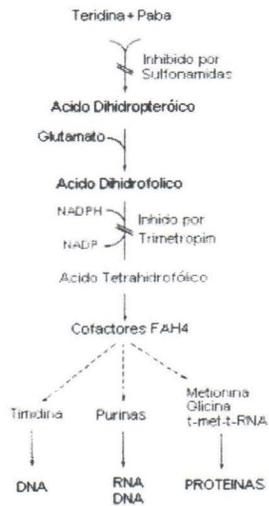
2. Sulfonamidas

Las sulfonamidas representan el genérico de la sulfanilamida. Estos fármacos contienen un grupo sulfuro unido a un anillo de benceno y grupos NH_2 que le confieren a la molécula la actividad antibacteriana.

Son análogos estructurales del ácido paraaminobenzoico (PABA) que es un precursor del ácido fólico (4).

Mecanismo de acción

Estos antimicrobianos interfieren en la síntesis del ácido tetrahidrofólico que funciona como coenzima en la síntesis de metionina, timina y purinas. Compiten con el PABA por el sitio activo de la enzima y además actúan como sustratos de ésta (4).

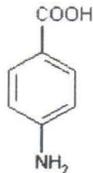


Espectro

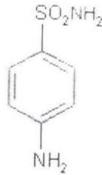
Son activos frente a microorganismos capaces de sintetizar ácido fólico, pero no actúan frente a microorganismos que carecen de la enzima y que requieren el agregado exógeno de ácido fólico preformado. Los microorganismos son impermeables al ácido fólico por lo tanto la presencia de este compuesto en tejidos no interfieren con la actividad de este antimicrobiano. Las células de los mamíferos también requieren de ácido fólico preformado debido a que no pueden sintetizarlo y, por lo tanto, no son afectadas por las sulfamidas mediante este mecanismo (10).

Son bacteriostáticos que inhiben a un gran espectro de microorganismos Gram positivos, Gram negativos, Chlamydias y ciertos protozoarios. Se utiliza en infecciones urinarias, infecciones respiratorias, infecciones meningocócicas, nocardiosis, tracoma y conjuntivitis de inclusión, linfogranuloma venéreo, toxoplasmosis y en profilaxis alternativa de fiebre reumática en pacientes alérgicos a penicilina (10).

Las concentraciones plasmáticas máximas que se obtienen con estos antimicrobianos varían entre 100 y 200 $\mu\text{g/ml}$ (dosis oral 2-4 g). Entre los efectos adversos de las sulfamidas se pueden mencionar fiebre, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad como erupciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, efectos tóxicos en el hígado y cristaluria en el tracto urinario.



Ac. Paraaminobenzoico



Sulfanilamida

E) INHIBIDORES DE SÍNTESIS DE PROTEÍNA

1. Macrólidos

Los macrólidos se denominan así porque contienen un anillo de lactona de muchos miembros, al que se unen uno o más desoxiazúcares.

Los principales agentes de este grupo son:

- Eritromicina
- Espiramicina
- Claritromicina
- Miocamicina
- Josamicina
- Azitromicina
- Roxitromicina

Mecanismo de acción

Tradicionalmente se considera a los macrólidos como agentes bacteriostático, sin embargo pueden ser bactericidas en altas concentraciones, contra microorganismos susceptibles.

La Eritromicina y los otros macrólidos ejercen sus efectos mediante la unión a las subunidad ribosomal 50s. Esta unión inhibe la translocación del aminoacil RNA de transferencia y por ende la síntesis de polipéptidos bacterianos (10). Este mecanismo de acción de los macrólidos es compartido por otros grupos de antibióticos como los fenicoles

(Cloranfenicol) y las Lincosamidas (Clindamicina y Lincomicina). Por esta razón pueden interferir con la acción de esos antimicrobianos.

Los macrólidos ejercen su efecto sólo en los microorganismos que se encuentran en proceso de replicación. Sólo la fracción no ionizada del medicamento penetra a la bacteria y para ello se necesita un medio alcalino. Los macrólidos penetran más fácilmente en las bacterias gram positivas que en las gram negativas (10).



Espectro

En general el espectro de actividad de todos los macrólidos es el mismo y

se resume en:

- Cocos gram (+): estreptococo beta hemolítico del grupo A, neumococo, estafilococo meticilino sensible
- Bacilos gram (-): *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*
- Cocos gram (-): *Brahamanella catarrhalis*, Meningococo, gonococo
- Bacilos gram (-): *H. ducreyi*, *V. cholerae*, *Bordetella pertussis*, *H. pylori*, *Legionella*, *H. influenzae*, *Campilobacter jejuni*
- *Toxoplasma*, *Treponema*, *Clamidia*, *Micoplasma*, *Rickettsia*

Resistencia

Los mecanismos mediante los cuales se produce resistencia bacteriana en el caso de los macrólidos es:

- Menor penetración del fármaco
- Metilasas que alteran el ribosoma
- Hidrólisis del fármaco por esterasas (10).

Eritromicina

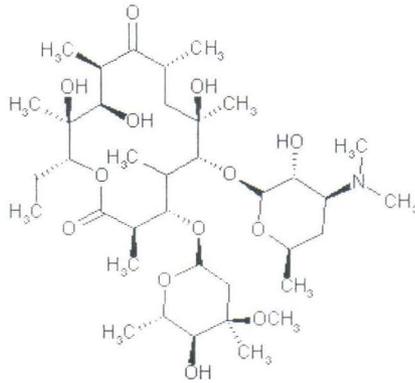
La Eritromicina se ha usado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, la piel y tejidos blandos causados por organismos susceptibles (principalmente cocos gram positivos), y especialmente en pacientes alérgicos a las penicilinas.

Actúa sobre la unidad ribosomal 50S y compite por el sitio de unión con el Cloranfenicol, que aunque parecen ser diferentes interactúan entre sí. La Eritromicina bloquea la translocación del ribosoma debido a que no permite que el RNAt descargado abandone el sitio P (Peptidil) (5).

Este antimicrobiano se absorbe incompletamente en el intestino cuando es administrado por vía oral y es inactivado por el pH ácido del estómago. Para evitar esta destrucción se utilizan comprimidos protegidos que se disuelven en el duodeno. Puede administrarse como Eritromicina o como Ester de Eritromicina. Las concentraciones plasmáticas máximas de Eritromicina son 0.3-1.9 (dosis oral 500 mg), mientras que para los Esteres de Eritromicina son de 4 µg/ml (dosis oral 500 mg). Se elimina por vía hepática.

Este antimicrobiano es utilizado para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos Gram positivos, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Campylobacter* y *Clostridium tetani* en pacientes alérgicos a la penicilina.

La Eritromicina puede producir como efectos adversos fiebre, erupciones cutáneas, malestar epigástrico, náuseas, vómitos y diarreas. El Estolato de Eritromicina puede producir hepatitis colestática (5).



Eritromicina

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

La síntesis de quimioterápicos artificiales y el descubrimiento y mejora de los antibióticos han supuesto en este siglo una auténtica revolución médica en el tratamiento de enfermedades infecciosas (15). Sin embargo, la extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos ha impedido que la victoria humana sobre las bacterias patógenas haya sido total: muchas bacterias han ido desarrollando en los últimos decenios mecanismos que las protegen frente a muchos fármacos, entre los que se pueden mencionar:

- Resistencia mediada por intercambio genético
- Resistencias debidas a mutaciones cromosómicas
- Mecanismos bioquímicos
- Disminución de la permeabilidad celular hacia el antibiótico
- Inactivación enzimática del antibiótico
- Modificación química de la diana del antibiótico
- Síntesis de nuevas enzimas

Resistencia mediada por intercambio genético

La principal amenaza al éxito de la quimioterapia está representada por la transmisión genética de **plásmidos de resistencia a antibióticos (plásmidos R)**. La información genética que controla la resistencia bacteriana hacia los agentes antimicrobianos se halla codificada en el DNA cromosomal y en DNA extracromosomal (plásmidos). La capacidad de resistencia se transmite por transferencia de genes mediante transformación, transducción y/o conjugación. La forma más eficaz y poderosa de propagación de la información genética se da por intermedio de los plásmidos (plásmidos R o Factores R) (15).

Los Factores R son plásmidos conjugativos que le confieren a los microorganismos resistencia frente a drogas. El Factor R posee dos componentes diferentes: el factor de transferencia de resistencia (FTR), que controla el proceso de conjugación, y el determinante r, que está formado por uno o más genes que confieren la resistencia frente a drogas específicas. Los determinantes FTR y r son replicones independientes que se unen para formar el Factor R, pero los determinantes r sólo confieren resistencia a la célula que los posee. El factor FTR codifica la formación de pelos específicos por los cuales se lleva a cabo el proceso de conjugación. También existen plásmidos que otorgan a los microorganismos la capacidad de resistencia frente a antimicrobianos y no poseen el factor FTR, por lo que son no conjugativos o "no autotransferibles". Estos tipos de plásmidos son incapaces de iniciar la conjugación y no codifican el pelo sexual. Generalmente son transferidos por transducción o por plásmidos conjugativos corresidentes. La transferencia de genes que codifican la resistencia a drogas también se puede realizar mediante transposones (15).

Resistencia debida a mutaciones cromosómicas

Este tipo de resistencia se genera por mutaciones en los genes del microorganismo que controlan las estructuras o funciones sobre las que actúan los distintos antimicrobianos, modificando la susceptibilidad del microorganismo a las drogas. Esta forma de resistencia por mutación puede aparecer en una generación (resistencia en un solo escalón) o en el transcurso de varias

generaciones (resistencia en varios escalones). En el caso de la resistencia en un solo escalón el microorganismo que era inicialmente sensible a un determinado antimicrobiano se vuelve resistente en la próxima generación. En cambio, en el caso de la resistencia en varios escalones la sensibilidad a la droga va disminuyendo progresivamente a medida que se forman nuevas generaciones, y llega un momento en el que el microorganismo se vuelve totalmente resistente a la droga (14).

Mecanismos Bioquímicos

Existen diversos mecanismos bioquímicos por los que se expresa la resistencia a ciertos antimicrobianos. Estos mecanismos se hallan codificados en el DNA cromosomal o en plásmidos.

Disminución de la permeabilidad celular: se genera por cambios en receptores específicos y/o pérdida de la capacidad de transporte activo para una determinada droga. También se pueden producir cambios estructurales en la membrana celular que influyen en la permeabilidad en forma no específica. A causa del cambio en la permeabilidad celular los antimicrobianos no pueden penetrar en la célula, o lo hacen en muy pequeñas concentraciones (15).

Inactivación enzimática de la droga: este tipo de resistencia se debe a ciertas enzimas que producen cambios configuracionales o conformacionales en las drogas. Las enzimas pueden ser constitutivas o inducibles. Generalmente la aparición de este mecanismo de resistencia se debe a plásmidos R (15).

Modificación del sitio blanco donde actúa la droga: este tipo de resistencia se genera por mutaciones cromosómicas, o por la acción de plásmidos, que producen cambios en enzimas o sitios activos involucrados en reacciones metabólicas esenciales para la célula. Estos cambios provocan que el antimicrobiano pierda afinidad por el sitio blanco (15).

Disminución de la permeabilidad celular hacia el antibiotico

El acceso de los antibióticos a sus "blancos" intracelulares es un factor importante para valorar la susceptibilidad de los microorganismos a ellos.

Muchos gramnegativos son "intrínsecamente" resistentes a clases amplias de antibióticos, por su complicada estructura de membrana, que no permite la penetración de los fármacos; por lo contrario, los estreptococos y los enterococos son resistentes a los aminoglucósidos, por la poca permeabilidad de su pared (15). Los principales mecanismos primarios de disminución del acceso de los antibióticos a las bacterias son una menor permeabilidad de la membrana externa, salida activa del fármaco y "atrapamiento" del antibiótico. La menor permeabilidad de la membrana externa de los gramnegativos es un mecanismo común de resistencia a múltiples antibióticos, dicha membrana es una bicapa de lípidos asimétrica, compuesta de lipopolisacáridos (LPS) en la "hojilla" externa, y fosfolípidos en la interna. En la bicapa están intercaladas proteínas transmembrana, como las porinas, que forman conductos llenos de agua a través de la membrana externa. Los antibióticos hidrófobos, como la tetraciclina, penetran en la bacteria por difusión a través de la bicapa lípida, en tanto que los hidrófilos, incluidos los β -lactámicos, algunas quinolonas y los aminoglucósidos, utilizan conductos de porina para penetrar por el espacio periplásmico (9, 15).

Inactivación enzimática del antibiótico

El mecanismo de resistencia más común a los antibióticos es su inactivación por mecanismos enzimáticos. Algunas enzimas inactivadoras de fármacos quizá fueron formadas para evitar el "suicidio" por especies productoras de antibióticos. Transferidas a otra especie, los genes de tales enzimas inactivadoras ocasionan resistencia a los antibióticos. Los ejemplos clásicos de enzimas con tales propiedades son las β -lactamasas, las modificadoras de aminoglucósidos y la cloranfenicol acetiltransferasa (15). Las β -lactamasas hidrolizan el anillo β -lactámico de las penicilinas y las cefalosporinas, y lo transforman en el derivado inactivo ácido peniciloico. Los grampositivos y los gramnegativos producen β -lactamasas. Las de los grampositivos son más activas contra penicilinas y en menor grado contra las cefalosporinas (PBP).

Modificación química de la diana del antibiótico

Ciertos plásmidos de cepas de *Staphylococcus aureus* y de *Streptococcus* codifican una metilasa de ARN inducida por la presencia de eritromicina: esta enzima modifica por metilación un determinado nucleótido del ARNr 23S de la subunidad grande del ribosoma. Concretamente introduce dos metilos en el N de una determinada adenina, usando S-adenosilmetionina (SAM) como donador. Esto produce un cambio conformacional en el ribosoma que disminuye su afinidad hacia la eritromicina y hacia la lincomicina (resistencia cruzada a los dos antibióticos) (16).

El mecanismo genético subyacente al carácter inducible de la metilasa es muy interesante; en lugar de un mecanismo a nivel transcripcional, como es habitual en las bacterias, se trata de un mecanismo de regulación traduccional: en las bacterias en ausencia de eritromicina el ARNm de la enzima posee una estructura secundaria que evita su traducción por los ribosomas, pero en presencia de eritromicina este ARNm cambia de conformación y puede ser leído, produciéndose la metilasa que inactivará la diana del antibiótico (16).

Síntesis de nuevas enzimas

Determinados plásmidos R portan genes de resistencia a sulfamidas (SuR), que codifican una dihidropteroico sintetasa muy resistente a la acción de estos quimioterápicos, debido a que tienen una afinidad 10 000 veces menor que la enzima normal codificada por el cromosoma (15).

Resistencia a trimetoprim

Muchos plásmidos R llevan un gen que codifica una dihidrofolatorreductasa (DHFR) muy resistente al trimetoprim.

Resistencia a meticilina

En muchos hospitales medran cepas muy peligrosas de *Staphylococcus aureus* resistentes al β -lactámico metilina. Estas cepas producen una forma especial de proteína PBP2 (la llamada PBP2a) que posee una baja afinidad por los β -lactámicos, incluyendo la metilina. Parece que el gen codificador correspondiente reside en un transposón (15).

La resistencia microbiana es un fenómeno biológico natural, pero se ve amplificado muchas veces debido al mal uso que hace el hombre de los antimicrobianos y a la indiferencia demostrada a las consecuencias de ese hecho

Eritromicina.....	Lauritran
Azitromicina.....	Azitrocin
Claritromicina.....	Zinnat
Roxitromicina.....	Crolix

Quinolonas

Ciprofloxacina.....	Ciproxina
Ac. Nalidixico.....	Pirifur
Levofloxacina.....	Tavanic
Moxifloxacino.....	Avelox
Gatifloxacino.....	Tequin

Glicopéptidos

Vancomicina IV.....	Vancocin
---------------------	----------

Tetraciclinas

Oxitetraciclina.....	Oxitraklin
Tetraciclina.....	Dibaterr
Doxiciclina.....	Domiken

Sulfas

Trimetropim/Sulfametoxazol.....	Bactrim
---------------------------------	---------

Otros

Ácido fusídico.....	Fucidin
Metronidazol.....	Flagyl
Nitrofurazona.....	Furacin
Sulfadiazina.....	Silvadene

Bibliografía

- 1.- Ackerknecht, E.H. 1985. *Medicina y Antropología Social*. Madrid Ed. Akal. 2ª ed. 33-50 pp.
- 2.- Campillo Valero Domingo.1983. *La enfermedad en la Prehistoria. Introducción a la Paleopatología*. Salvat. Barcelona. 11-16 pp.
- 3.- Abraham, E.P., Chain, E., Fletcher, C.M., Gardner, A.D, Heatley, N.G., Jennings, M.A., Florey, H.W. 1941. Further observations on penicillin. *Lancet* 2: 188-189 pp.
- 4.- Guía para el uso de antimicrobianos. Hospital Ramos Mejía .
<http://www.ramos-mejia.org.ar/s/inf/guiasatb.html>
- 5.- <http://www.microbiología.com.ar/antimicrobianos/genral.php>
- 6.- Vacarezza,M. quinolonas.
<http://www.infecto.edu.uy/teraéutica/atbfa/quino/quinolonas.htm>
- 7.- Kucer, A., Crowe, S.M., Grayson, M.L.,Hoy, J., 1997. *The use of antibiotics* 5a. Ed. Oxford. Butterworth Heinemann. 125-28 pp.
- 8.- Mayer, K.H., Opal, S.M., Medeiros, A.A.1985. *Mechanism of antibiotic resistance*. En: Mandell,Douglas and Benett's Ed. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone Inc.
- 9.- Grimmett, M.R. 1997. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. Academic Press, London; San Diego. 66-68 pp.
- 10.- Hardman J. Limbird L. "Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica". Vol II -. 9ª Ed. Mc Graw –Hill. Interamericana. 1996, México DF. 1095-1123 pp.

- 11.- Beltrán, C. 2004. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. Rev. Chil. Infect. 21 (Supl 1): S39-S44 pp.
- 12.- Stanier, Adelberg and Ingraham. 1977. General Microbiology. 4th Edition. The MacMillan.Press Ltd. London. 25-28 pp.
- 13.- David, L, Hilev L, M, Ma. Luisa H, T, Edmundo R,A, Rene Z,M ,Leopoldo A,P. 1998. Penicilinas. Acta Medica. 8 (1): 28-39.
- 14.- Cordies,J.L., Looney A.M., Hamilton,C. 1998. Quinolonas y terapia antimicrobiana. Acta Medica (1): 58-65.
- 15.- Arista VHA. Uso y abuso de antibioticos. Hospital Gral de México, S de salud. [http:// www.perinat.org.ar/ATB.html](http://www.perinat.org.ar/ATB.html)
- 16.- Coleman K., Athalye, M., Clancey, A., Davison, M., Payne, D.J., Perry, C.R., Chopra, I. 1994. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. J Antimicrob Chemother. 33: 1091-1116.