

ANTIMICROBIANOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

Antibióticos beta-lactámicos. Importancia del
grupo. Clasificación. Mecanismo de acción.
Acción antibacteriana. Empleos. Otros.

Definición de Antimicrobianos

- Sustancias producidas por microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen la proliferación de gérmenes y/o pueden destruirlos.
- **Toxicidad selectiva:** tóxicos para el microorganismo y no para el huésped.

Criterios de selección de un antimicrobiano

- *Actividad preferente*
- *Farmacocinética:* abs, metab, excreción
- *Vía de administración del fármaco*
- *Efectos adversos (hipersensibilidad, u otros)*
- *Contraindicaciones:* Administración individualizada
- *Factores propios del huésped:*
 - Deterioro en el sistema inmunitario: Bactericidas

PENICILINAS

- En 1928: **Alexander Fleming** en el hospital St. Mary de Londres
 - cultivo de **estafilococos** +
 - hongo (*Penicillium*) ⇒ Inhibición de crecimiento
- En 1940: **Florey y Chain** y cols. aislaron la penicilina y analizaron sus efectos antibacterianos.
- En 1941: **Estudios clínicos** en inf. estafilocócicas y estreptocócicas.

Premio Nobel Medicina: 1945

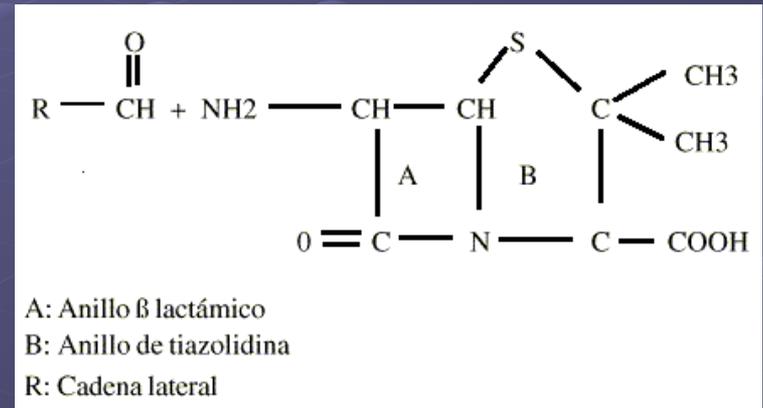
ESTRUCTURA QUÍMICA

● Beta-lactámicos

● Núcleo básico:

- ácido 6-aminopenicilánico
- anillo tiazolidínico (B) unido a un anillo beta-lactámico (A).

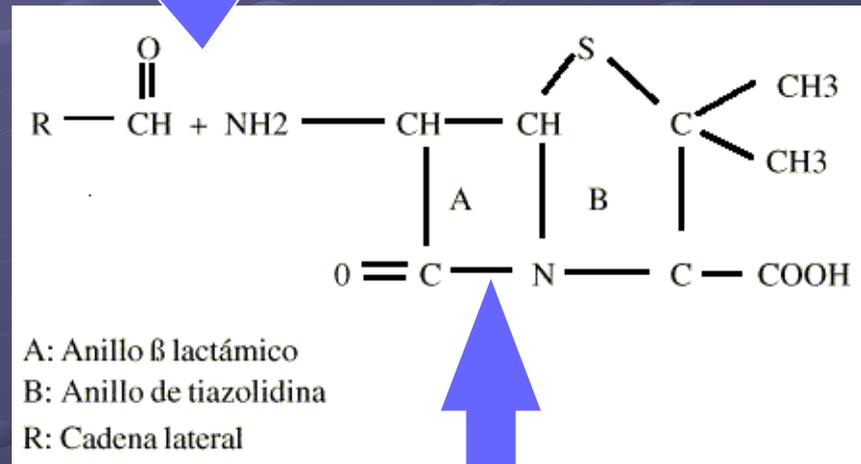
● **Sustituyentes en R** \Rightarrow características antibacterianas y farmacológicas.



ENZIMAS QUE ATACAN PENICILINAS

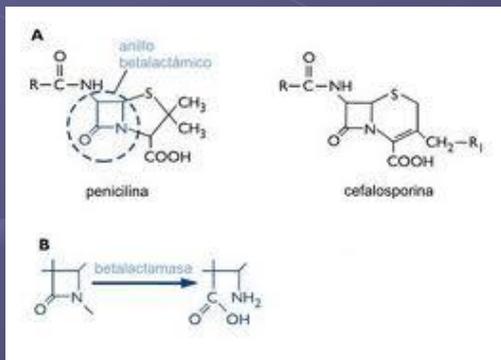
amidases

Ácido 6-amino-penicilánico



beta-lactamasas o penicilinasas.

Á. peniciloicos



MECANISMO DE ACCIÓN

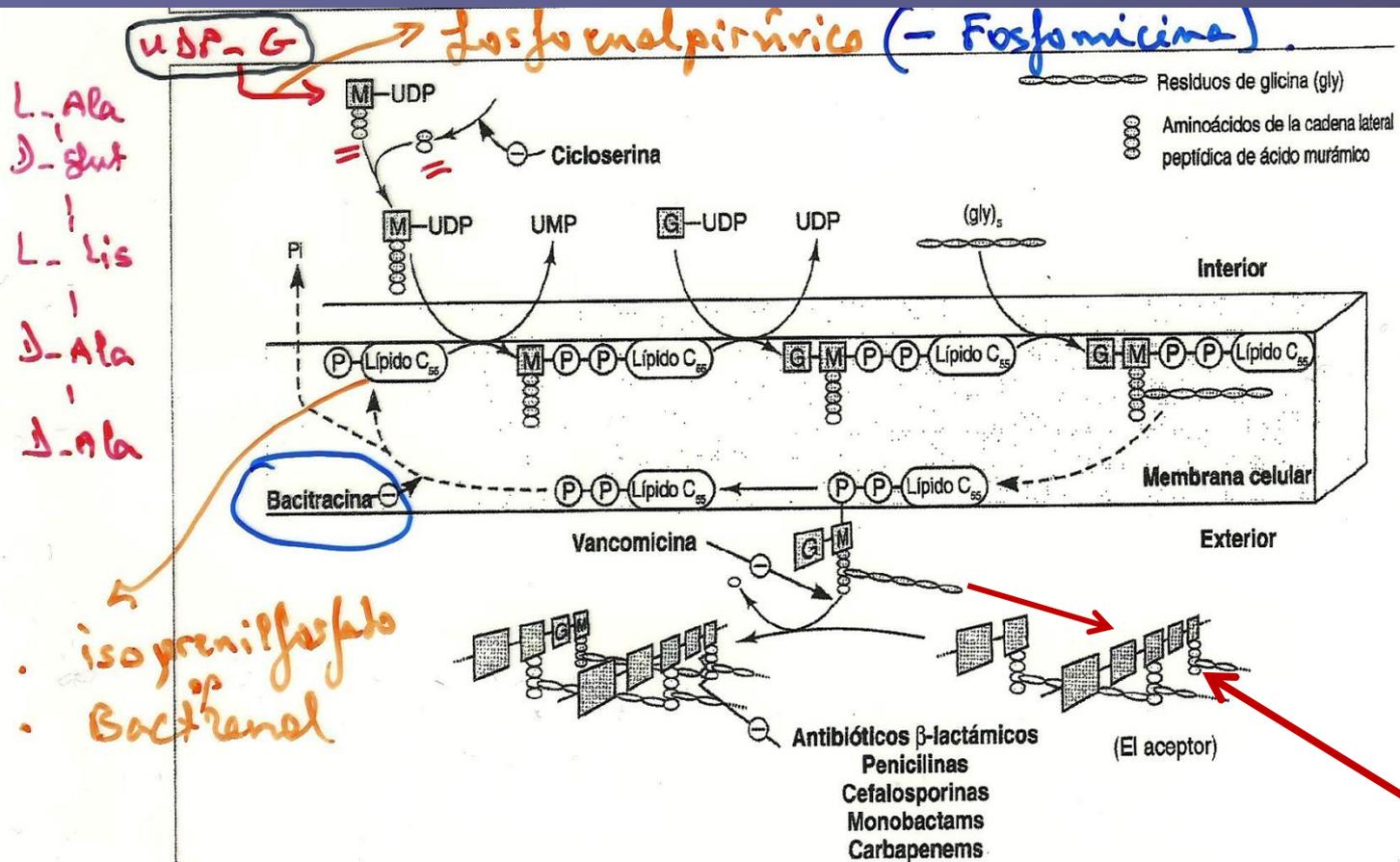
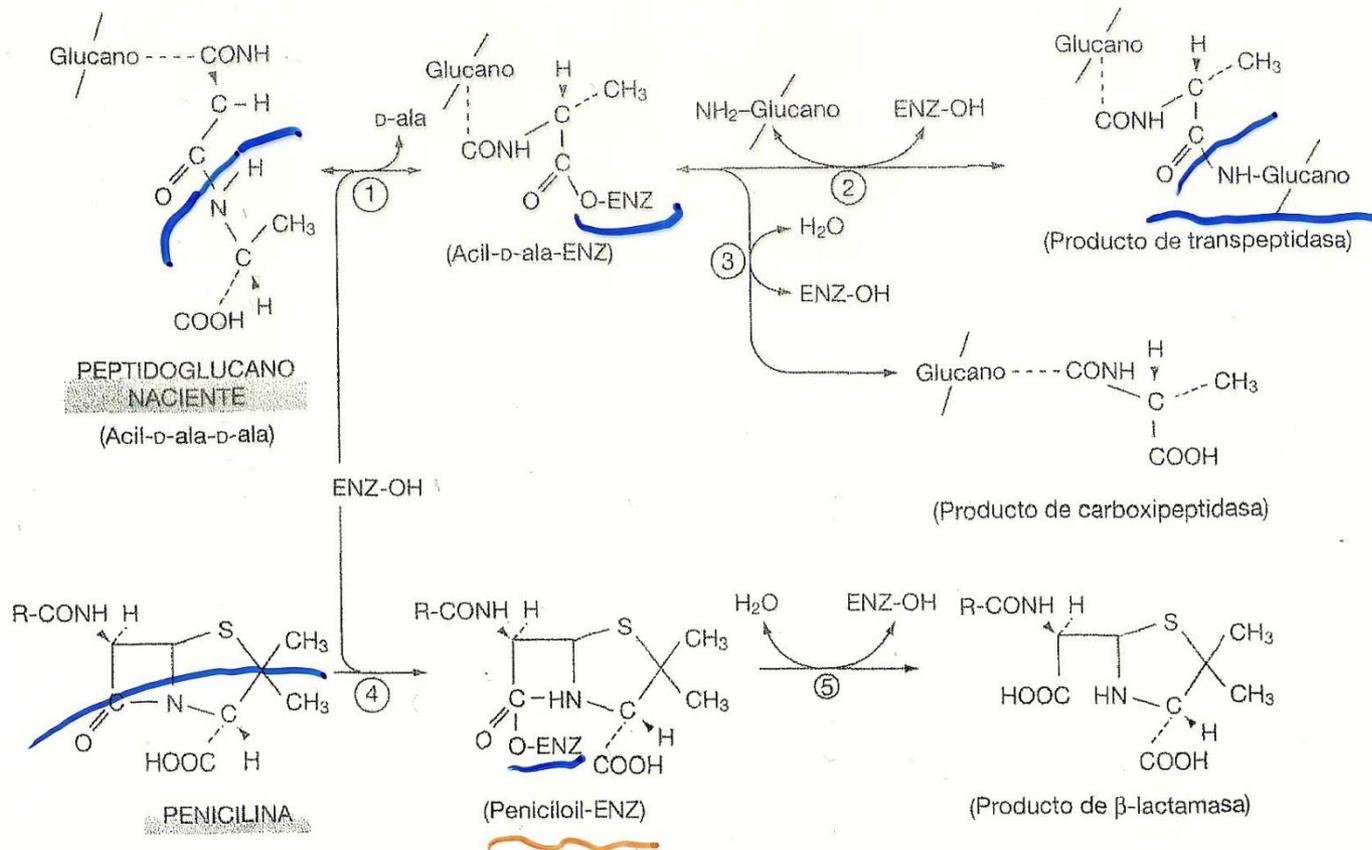


Fig. 41.3 Esquemas de la biosíntesis de peptidoglucano en una célula bacteriana (p. ej., *S. aureus*) con las zonas de acción de varios antibióticos. El disacárido-pentapéptido hidrofílico se transfiere a través de la membrana celular lipídica unida a un lípido de gran tamaño (lípido C₅₅) por un puente pirofosfato (-P-P-). En el exterior, se une enzimáticamente con el "aceptor" (la capa de peptidoglucano en crecimiento). La reacción final es una transpeptidación en la que el extremo suelto de la cadena (gly)₅ se une a una cadena lateral peptídica del M en el aceptor, y durante la cual se pierde el aminoácido terminal (alanina). El lípido se regenera por la pérdida de un grupo fosfato (Pi) antes de funcionar de nuevo como portador. (M = ácido N-acetilmurámico; G = N-acetilglucosamina.)

MECANISMO DE ACCIÓN



Pérdida de la pared bacteriana ⇒

- Incapacidad de resistir la PO del interior
- ⇒ ↑ permeab. membrana (H₂O)
- ⇒ ↑ su contenido en el citoplasma y la presión ejercida sobre la membrana
- ⇒ ↑ permeabilidad de dentro hacia fuera
- ⇒ pérdida de elementos intracelulares.

Enzimas catalíticas o autolisinas

- cortar unidades estructurales en la pared y permitir la unión de nuevas moléculas
- ⇒ pierden el control de su función
- ⇒ participan en la destrucción activa de las bacterias.

RESISTENCIA A LAS PENICILINAS

a. La producción de beta-lactamasas

- 80% estafilococos producen beta-lactamasas (50 tipos).
- Inactivación irreversible

b. Reducción de la permeabilidad de la membrana exterior

⇒ ↓ la capacidad del fármaco para llegar a su lugar de acción.

G(-) vs antibióticos *hidrofílicos*.

c. Puntos de unión a la penicilina modificados. (PBP)

⇒ importante en estafilococos meticilina-resistentes.

St. aureus: Penicilinasas, PBP modificados

¿CÓMO EVITAR RESISTENCIAS?

■ **Inhibidores de beta-lactamasas**

- Á. Clavulánico (Amoxicilina v.o.; ticarcilina i.v.)
- Sulbactam (Ampicilina i.v.)
- Tazobactam (Piperacilina i.v.)

• **Antibióticos resistentes a beta-lactamasas**

- **Meticilina y Nafcilina (i.v.)**
- **Estafilococos meticilina-resistentes.**

CLASIFICACIÓN

● **Bencilpenicilinas y congéneres:**

- ***Penicilina G*** (bencil-penicilina)

 - Procaínica o benzatínica

- ***Penicilina V*** (fenoxi-metil-penicilina).

- G (+).

- Sufren hidrólisis rápidamente ⇒ **No vs *St. aureus*.**

● **Penicilinas resistentes a beta-lactamasas ó antiestafilocócicas:**

- ***Meticilina*** i.v.

- ***Nafcilina*** i.v.

- Penicilinas isoxazólicas: ***Oxacilina*, *Cloxacilina* y *Flucloxacilina*, *Dicloxacilina***. i.v. ó v.o.

- < potentes vs Penicilina G

- **Eficaces contra cepas de *S. aureus*.**

● **Aminopenicilinas o Penicilinas de amplio espectro:**

● ***Ampicilina*** i.v. ó v.o. ; ***Amoxicilina*** v.o.

● ***Bacampicilina*** ; ***Pivampicilina***

● G (-): *H. influenzae*, *E. coli* y *P. mirabilis*.

● Hidrolizados por las beta-lactamasas.

● **Penicilinas antipseudomonas:**

● Carboxipenicilinas (***Carbenicilina*** i.v., ***Carbenicilina indanil*** y ***Ticarcilina*** i.v.)

● Ureidopenicilinas i.v. (***Azlocilina***, ***Piperacilina***, ***Mezlocilina***):

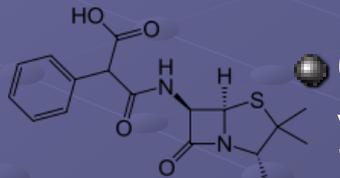
● susceptibles a las beta-lactamasas

● *Pseudomonas* y *Enterobacter*.

● **Amidinopenicilinas:**

● ***Mecilinam***; ***Pivmetecilnam***: Enterobacterias

● ***Temocilinam***: resistente a beta-lactamasas.



FARMACOCINÉTICA

Absorción

- Oral :
 - **Variable** (estabilidad en medio ácido y adsorción a comida).
 - Sensible a pH ácido (edad avanzada y niños mejor)
 - 30 min antes o 2h después.
- Administrar **i.v.** ó **i.m.**
- No vía **intratecal** (convulsiones).

Distribución

- **Amplia**: articulaciones y cavidades pleurales y pericárdicas, bilis, saliva, leche y placenta.
- Unión a p.p.: 60%.
- No cruzan BHE salvo inflamación meninges.

FARMACOCINÉTICA

Eliminación

- Renal: 90% por secreción tubular.

Vida media

- Corta (↑ frecuencia de dosificación)
- Bloquear secreción penicilinas y aumentar $t_{1/2}$: **Probenecid**

Penicilinas de uso intramuscular: liberación lenta

- 250 mg penicilina \Leftrightarrow 400.000 U.I.
- **Penicilina G procaínica** (Farmaproina): 12 horas.
 - 300.000, 500.000 ó 600.000 U.I. antibiótico/ ml.
 - 300.000 U.I. \Leftrightarrow 120 mg de procaína.
- **Penicilina G benzatínica**: > 1 mes.
 - 600.000 U/ml.
 - sífilis y fiebre reumática

REACCIONES ADVERSAS A LAS PENICILINAS

Reacciones de hipersensibilidad

- Incidencia: entre un 0.7 a 10%.
- Síntomas: Erupción cutánea y fiebre; shock anafiláctico
- No historia previa de alergia (75% de pacientes).
- Riesgo: 4 a 6 veces > cuando existen antecedentes de alergia.
- Eliminación del antibiótico.
- Reacciones cruzadas.

Mecanismo

- Penicilina \Rightarrow **radical peniciloil** (determinante antigénico mayor: 95%)
- peniciloil + Prot \Rightarrow haptenos (antígenos) \Rightarrow 72 h
- Otros metabolitos \Rightarrow determinantes antigénicos menores \Rightarrow Reacciones alérgicas inmediatas (1ª hora tras exposición por IgE).

REACCIONES ADVERSAS A LAS PENICILINAS

- Alteración de flora bacteriana intestinal:
 - Clostridium, Candida (inf. sobreañadidas).
- Alteraciones electrolíticas:
 - Carbenicilina y Ticarcilina (sal Na⁺ i.m.)
 - ⇒ sobrecarga de sodio en especial en IC.
- Alteraciones hematológicas:
 - Anemia, neutropenia y alteraciones de función plaquetaria.
 - Déficit de vitamina K
 - Bencilpenicilina, carboxipenicilinas, piperacilina

REACCIONES ADVERSAS A LAS PENICILINAS

● Encefalopatía:

- Altas dosis de Penicilina G-procaínica:
- ⇒ “síndrome de Hoigné”
- ⇒ Trastornos auditivos-visuales, alucinaciones, convulsiones, pérdida de conciencia....

● Alteración de las transaminasas:

- Desapercibida y remite al suspender el tratamiento
 - Oxacilina, Nafcilina, Carbenicilina.

● Reacción de Jarish-Herxheimer:

- Tras 2 a 12 h de adm. primera dosis y dura unas 24 horas.
- Fiebre, cefalea (síndrome gripal), además de lesiones cutáneas sifilíticas.

INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LAS PENICILINAS

BENCILPENICILINA: PENICILINA G

- Infecciones por *St. pyogenes*, *St. pneumoniae*, Enterococos, *Neisseria meningitidis* y *gonorrhoeae*, Staph. no productores de penicilasas
- Infecciones por *Clostridium*
- Profilaxis de endocarditis
- Infecciones periodontales y orofaríngeos.
- Infecciones por espiroquetas (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*)
- Infecciones por *Bacillus anthracis* y *Corynebacterium diphtheriae*

Fiebre, palpitaciones, problemas neurológicos, alucinaciones, parálisis facial, meningoencefalitis

Hemorragias
Insuf. Renal
Meningitis
Mortalidad

Lyme

Weil



PENICILINA V

- Faringitis
- Infecciones orales leves
- Infecciones leves de tejidos blandos

PENICILINAS ISOXAZÓLICAS

- Infecciones por Staph. productores de penicilasas:
- Infecciones tejidos blandos
- Artritis infecciosa
- Osteomielitis
- Infecciones de válvulas protésicas
- Meningitis, sepsis.

INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LAS PENICILINAS

AMINOPENICILINAS

- Infecciones respiratorias y urinarias.
- Asociadas a inhibidor de beta-lactamasas:
 - Infecciones respiratorias y urinarias
 - Infecciones de piel y tejidos blandos
 - Infecciones óseas y articulares
 - Infecciones intraabdominales
 - Infecciones odontológicas
 - **Profilaxis:** Cirugía maxilofacial, ORL, torácica, ortopédica, plástica, urológica, obstétrica-ginecológica, digestiva.

CARBOXIPENICILINAS

- Bacilos G (-): Ps.aeruginosa, Enterobacter, Proteus.
- Tratamiento y profilaxis de Infecciones por anaerobios

UREIDOPENICILINAS

- St. pyogenes, St. pneumoniae, Enterococos, H. influenzae, N. gonorrhoea, S. aureus no productores de penicilasas.
- Infecciones por Pseudomonas y anaerobios