

# 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

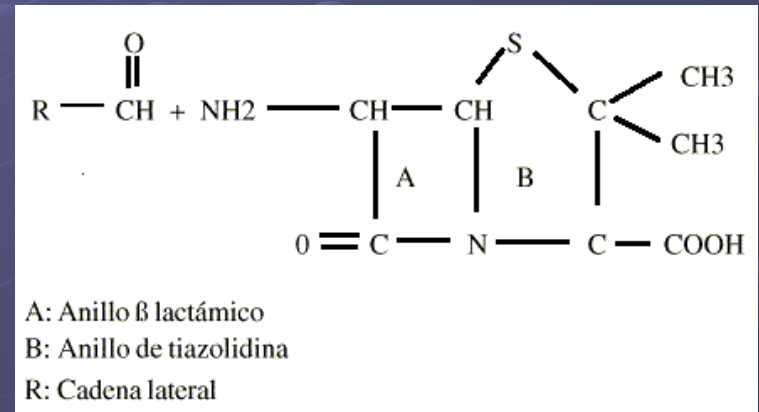
# ESTRUCTURA QUÍMICA

## ● Beta-lactámicos

### ● Núcleo básico:

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

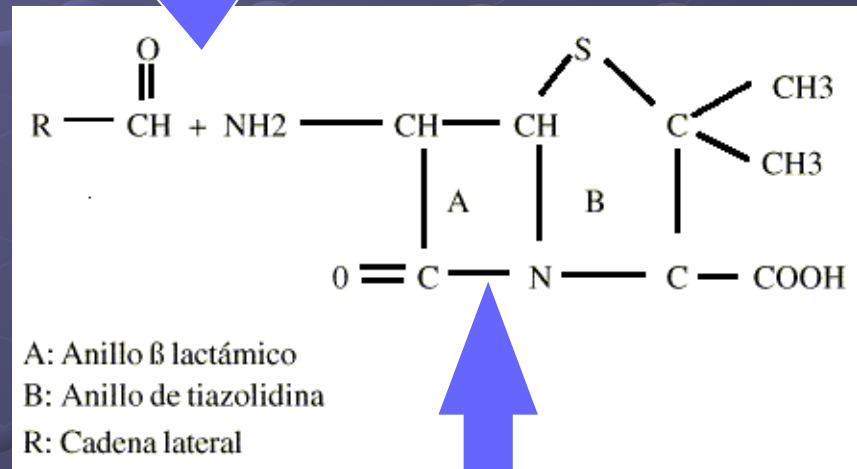
● **Sustituyentes en R**  $\Rightarrow$  características antibacterianas y farmacológicas.



# ENZIMAS QUE ATACAN PENICILINAS

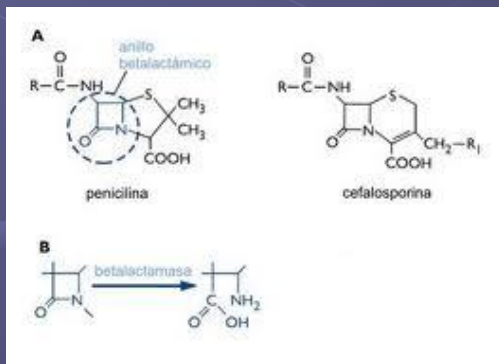
amidases

Ácido 6-amino-penicilánico

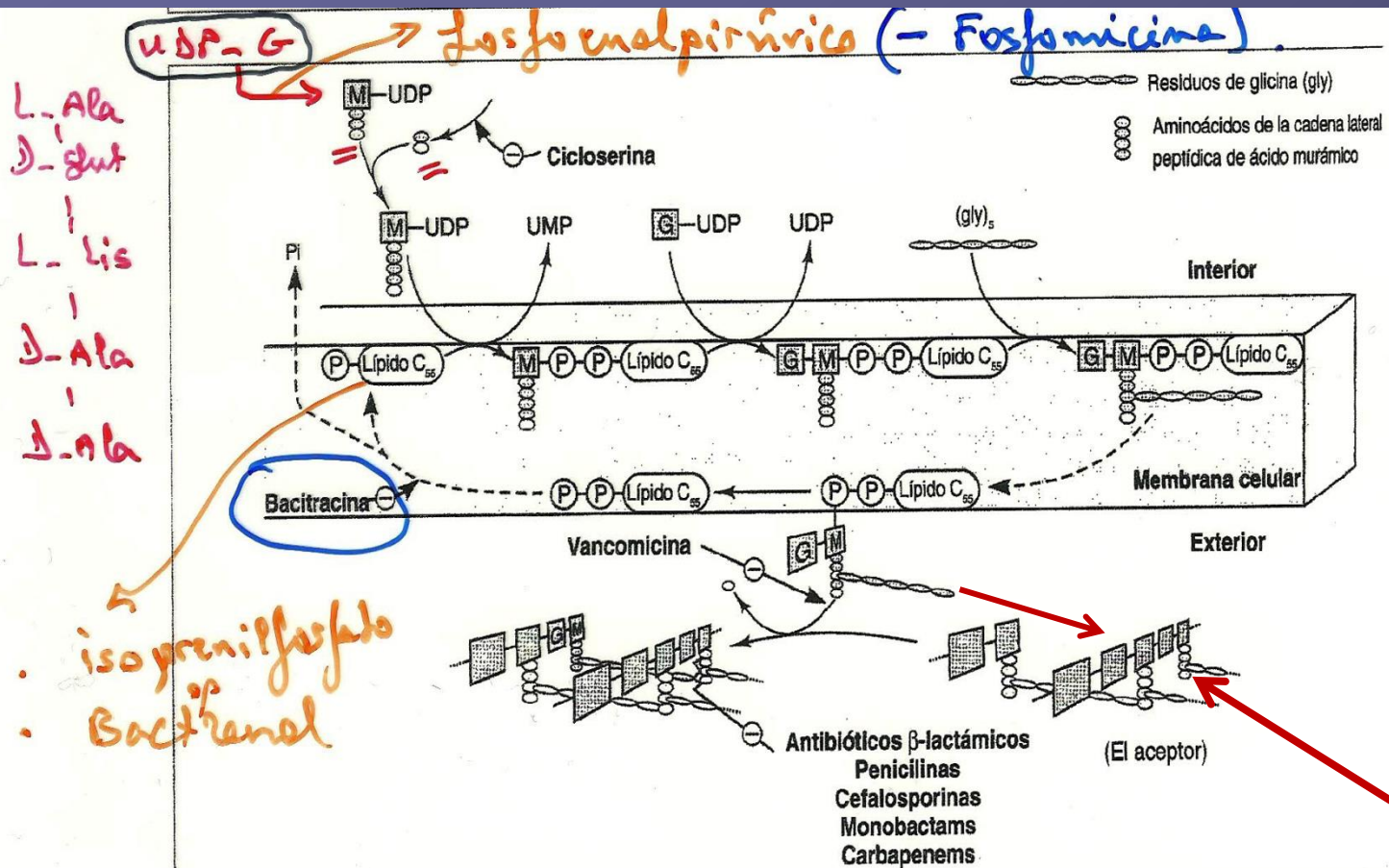


beta-lactamasas o penicilinasas.

Á. peniciloicos

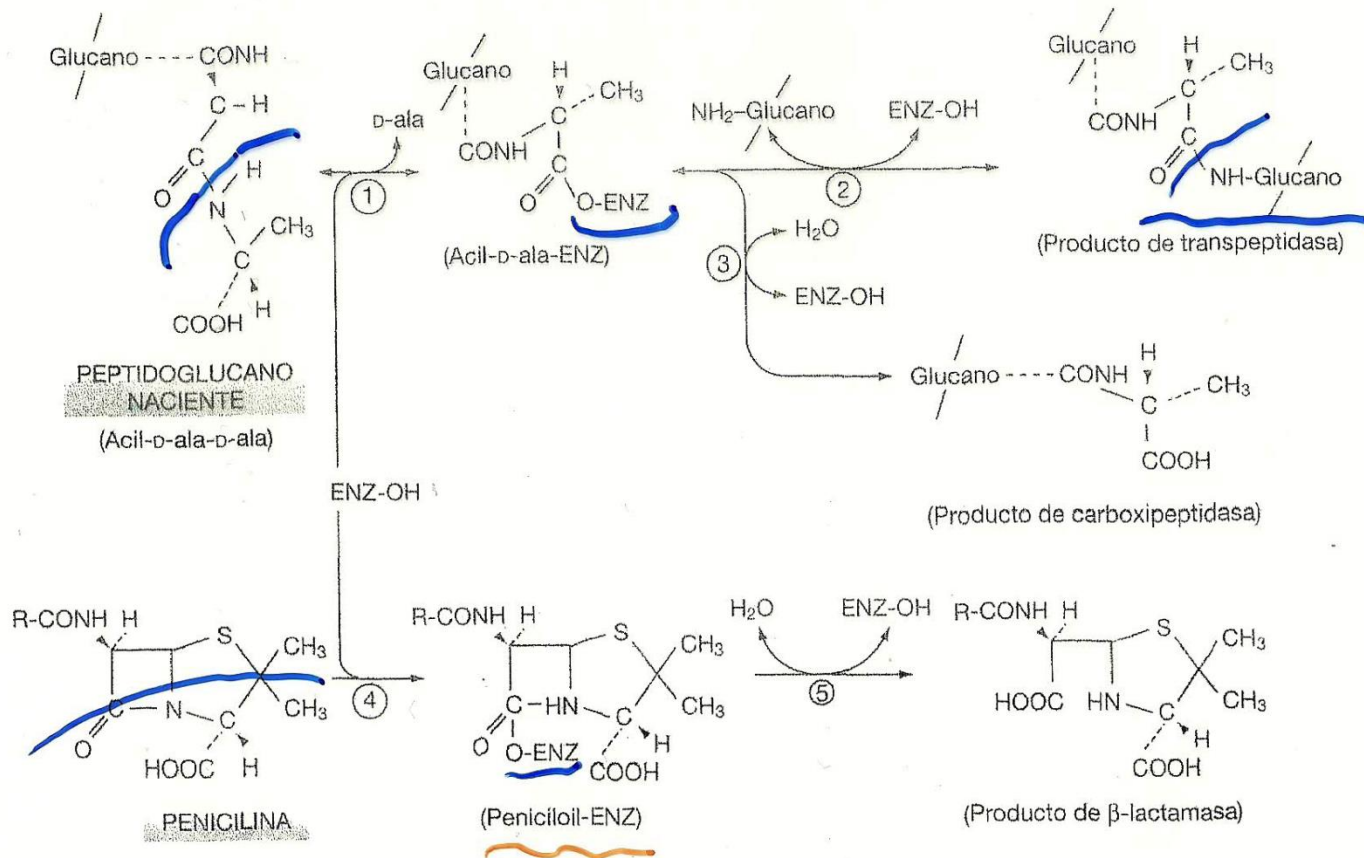


# MECANISMO DE ACCIÓN



**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  $C_{55}$ ) 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)<sub>5</sub> 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 (H<sub>2</sub>O)
- ⇒ ↑ 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:**

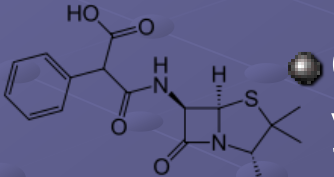
- Carboxipenicilinas (*Carbenicilina* i.v., *Carbenicilina indanil* y *Ticarcilina* i.v.)

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

- susceptibles a las beta-lactamasas
- *Pseudomonas* y *Enterobacter*.

## ● **Amidinopenicilinas:**

- *Mecilinam*; *Pivmetecilinam*: 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 ⇒ **radical peniciloil** (determinante antigénico mayor: 95%)
- peniciloil + Prot ⇒ haptenos (antígenos) ⇒ 72 h
- Otros metabolitos ⇒ determinantes antigénicos menores ⇒ 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<sup>+</sup> 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