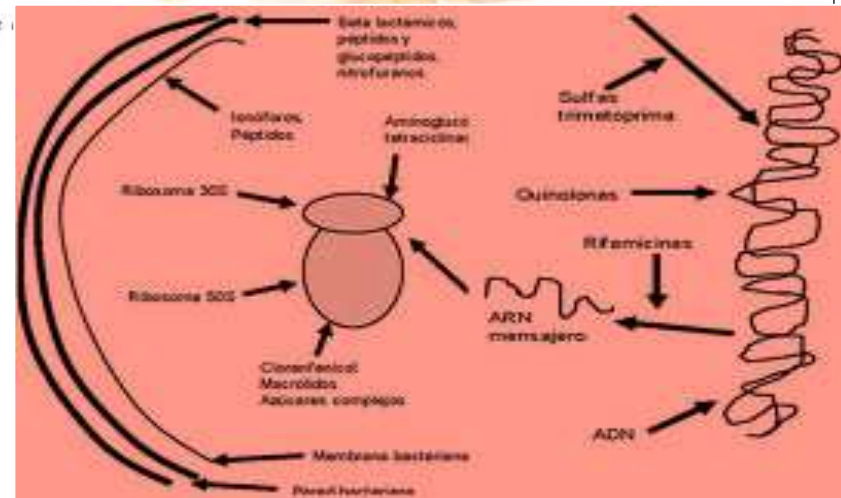


ANTIMICROBIANOS.

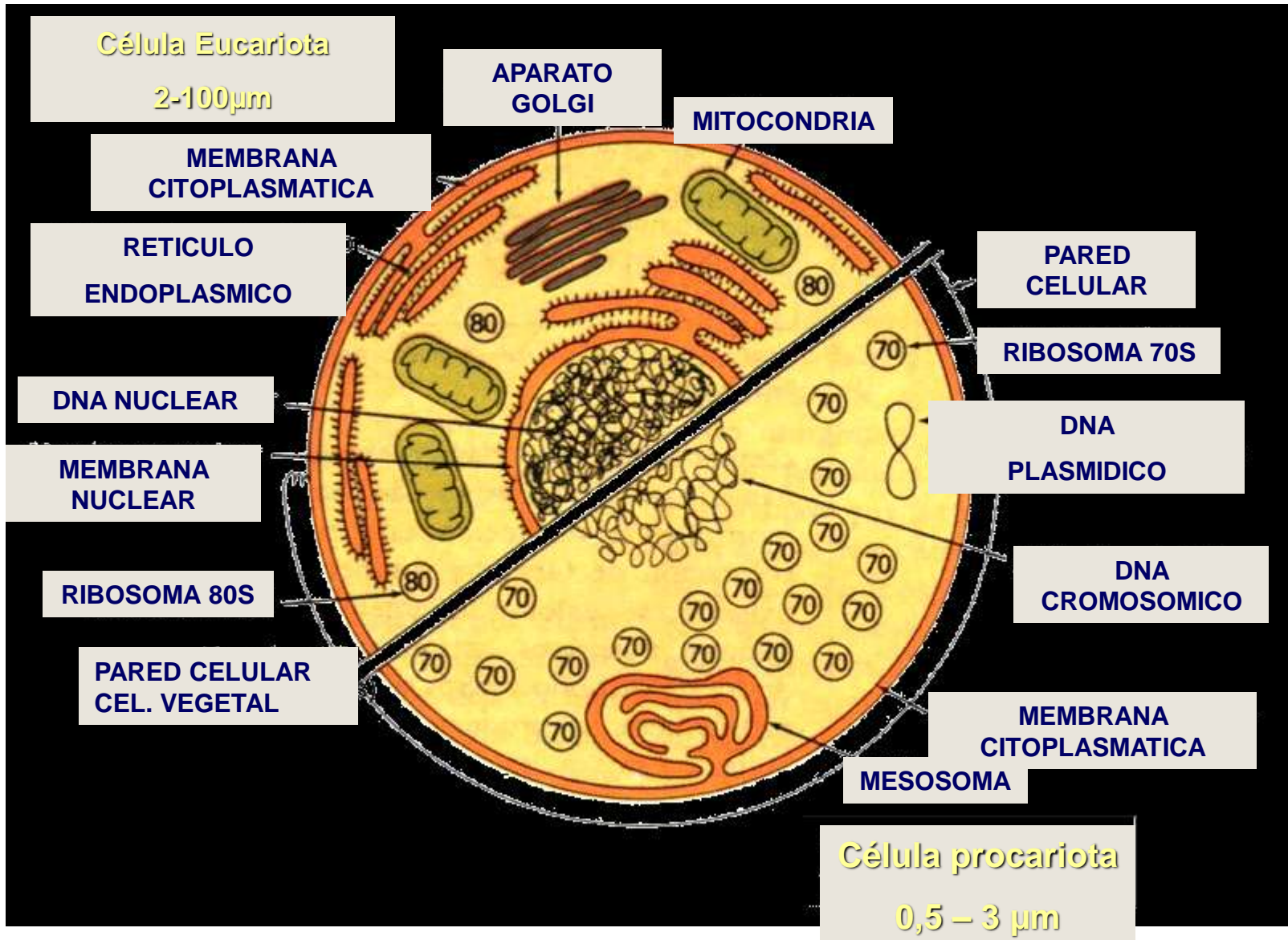
Mecanismos de acción y resistencia



anim2



CELULA PROCARIOTA Y EUCARIOTA



Cell wall synthesis

- Cycloserine
- Vancomycin
- Bacitracin
- Penicillins
- Cephalosporins
- Monobactams
- Carbapenems

Folic acid metabolism

- Trimethoprim
- Sulfonamides

Cytoplasmic membrane

Cytoplasmic membrane structure

Polymyxins

PABA

THF

DHF

DNA

mRNA

Ribosomes

50

50

50

30

30

30

RNA elongation

Actinomycin

DNA gyrase

- Nalidixic acid
 - Ciprofloxacin
 - Novobiocin
- (quinolones)

DNA-directed RNA polymerase

- Rifampin
- Streptovaricins

Protein synthesis (50S inhibitors)

- Erythromycin (macrolides)
- Chloramphenicol
- Clindamycin
- Lincomycin

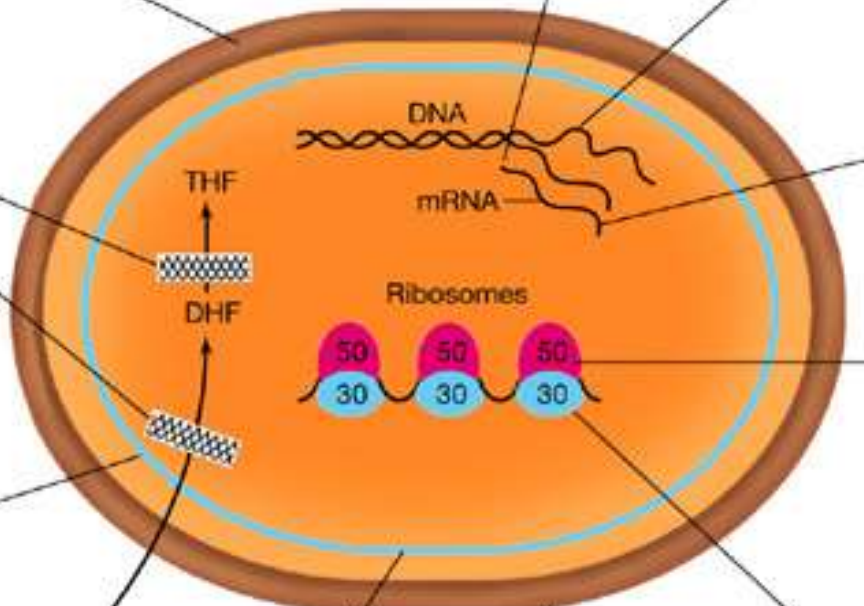
Protein synthesis (30S inhibitors)

- Tetracyclines
- Spectinomycin
- Streptomycin
- Gentamicin, tobramycin
- Kanamycin (aminoglycosides)
- Amikacin
- Nitrofurans

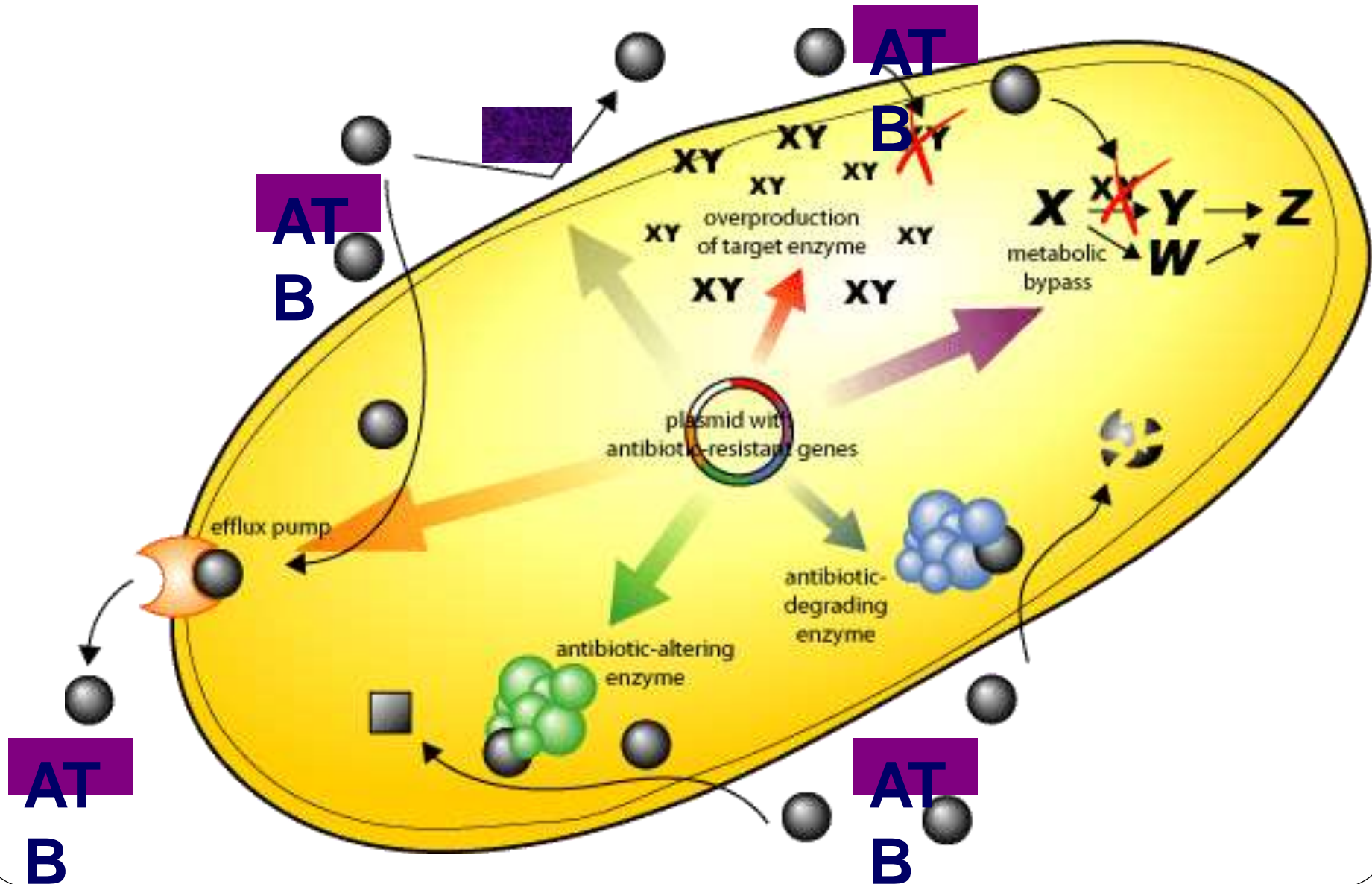
Protein synthesis (tRNA)

- Mupirocin
- Puromycin

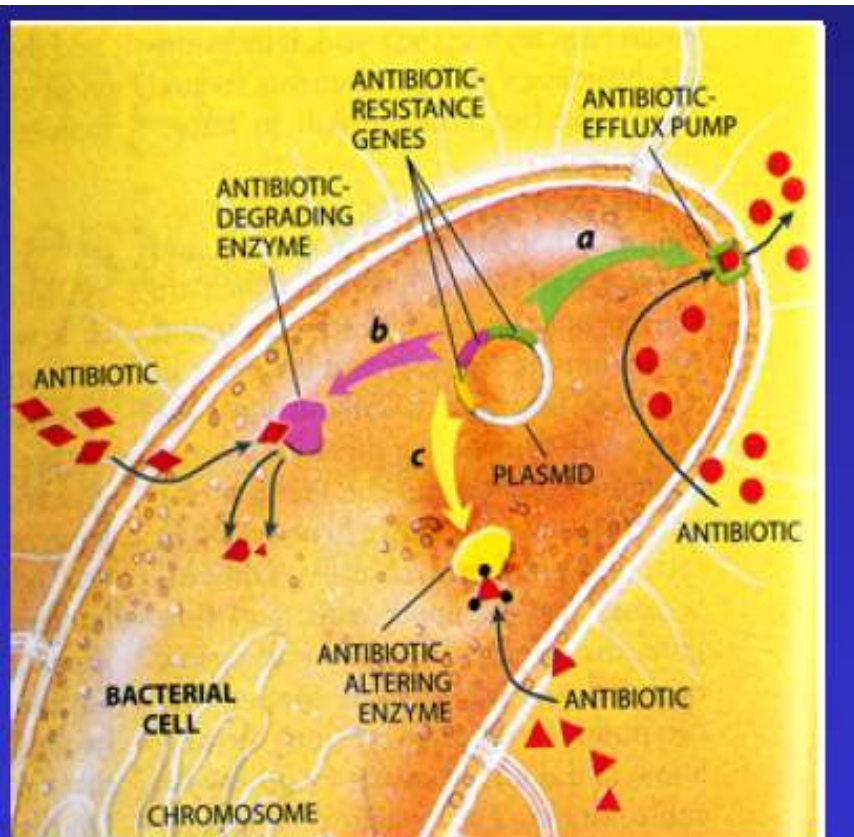
Cell wall



Mecanismos generales de resistencia a los antibióticos



Mecanismos generales de resistencia a los antibióticos



Levy, Scientific American

- *a) Disminución en la concentración de la droga*
- *b) Inactivación enzimática de la droga*
- *c) Alteración de los blancos moleculares*

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

- ✓ Estructura química
- ✓ Reversibilidad de su efecto
- ✓ Toxicidad
- ✓ Espectro de acción
- ✓ Tipo de resistencia
- ✓ Mecanismo de acción
- ✓ Farmacología
 - ✓ Concentración dependientes: quinolonas
 - ✓ Tiempo dependientes: betalactámicos

Según su estructura química.

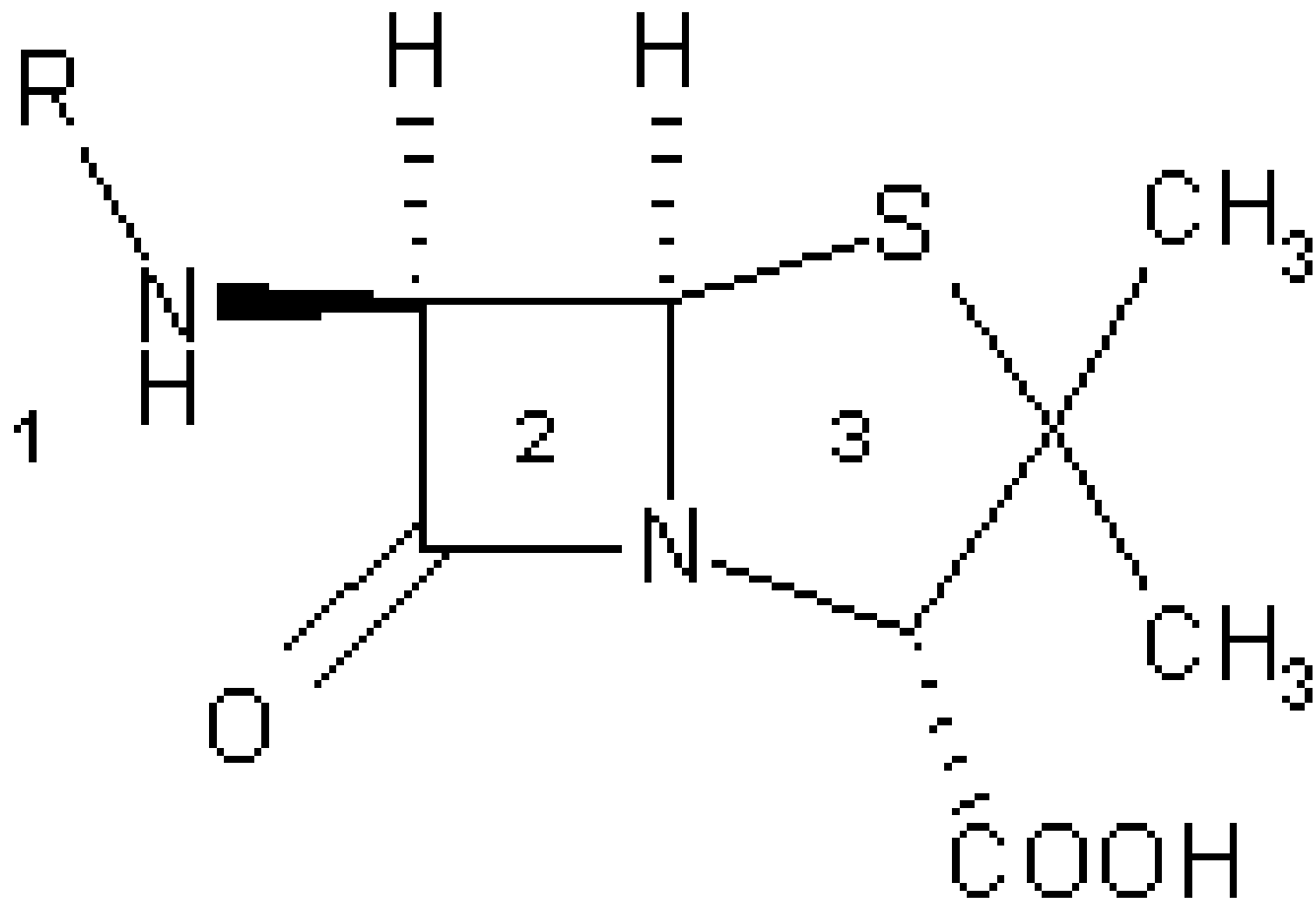
- ***β-lactámicos***: constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica.
- Estructura reactiva: anillo Beta lactámico
- Similitud con la estructural con Dala-Dala

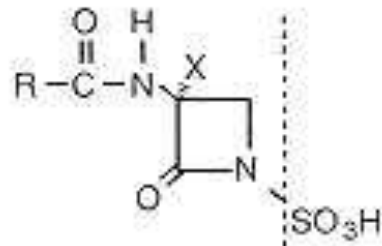
BETALACTAMICOS

- **1. *Penicilinas*:** Presentan la fusión del anillo β -lactámico con un anillo pentagonal (anillo de tiazolidina), conformando una estructura básica que es el ácido 6-aminopenicilánico (Ac.penecilánico) y una cadena lateral R-CO- que ofreció la posibilidad de obtener una amplia variedad de compuestos semisintéticos

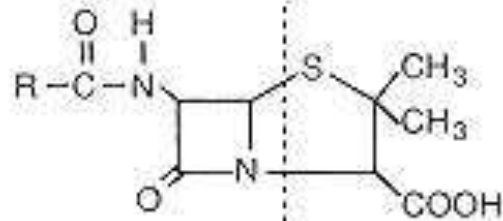
Cefalosporinas:

- Semejante a penicilinas. Vienen del *Cefalosporium acremonium*.
- **Cefalosporinas de 1era Generación:** cefalotina, cefazolina: cocos +, excepto enterococos. *E.coli*, *Klebsiella*. *P. mirabilis*
- **Cefalosporinas de 2da g:** Cefamandol, cefoxitina, cefaclor : *Serratia*, *Enterobacter*, *H. influenzae*, *Klebsiella*.
- **Cefalosporinas de 3era:** Cefotaxima, ceftriaxona, Cefotaxidima: Enterobacterias y algunos BNNF
- **Cefalosporinas de 4ta:** Cefepime: Cocos + y BGN.

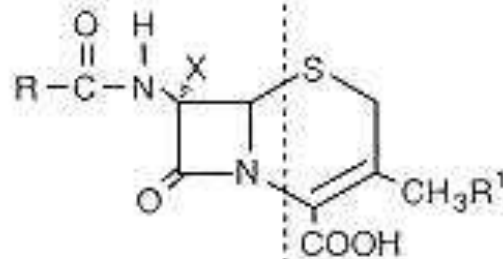




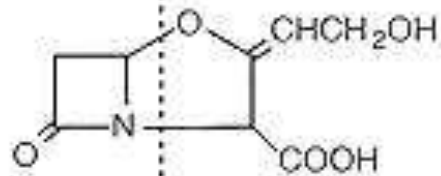
Monobactam



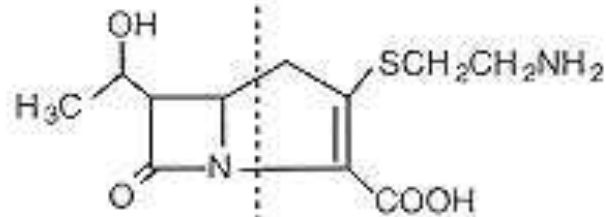
Penicillin



**Cephalosporin
Cephamycin**

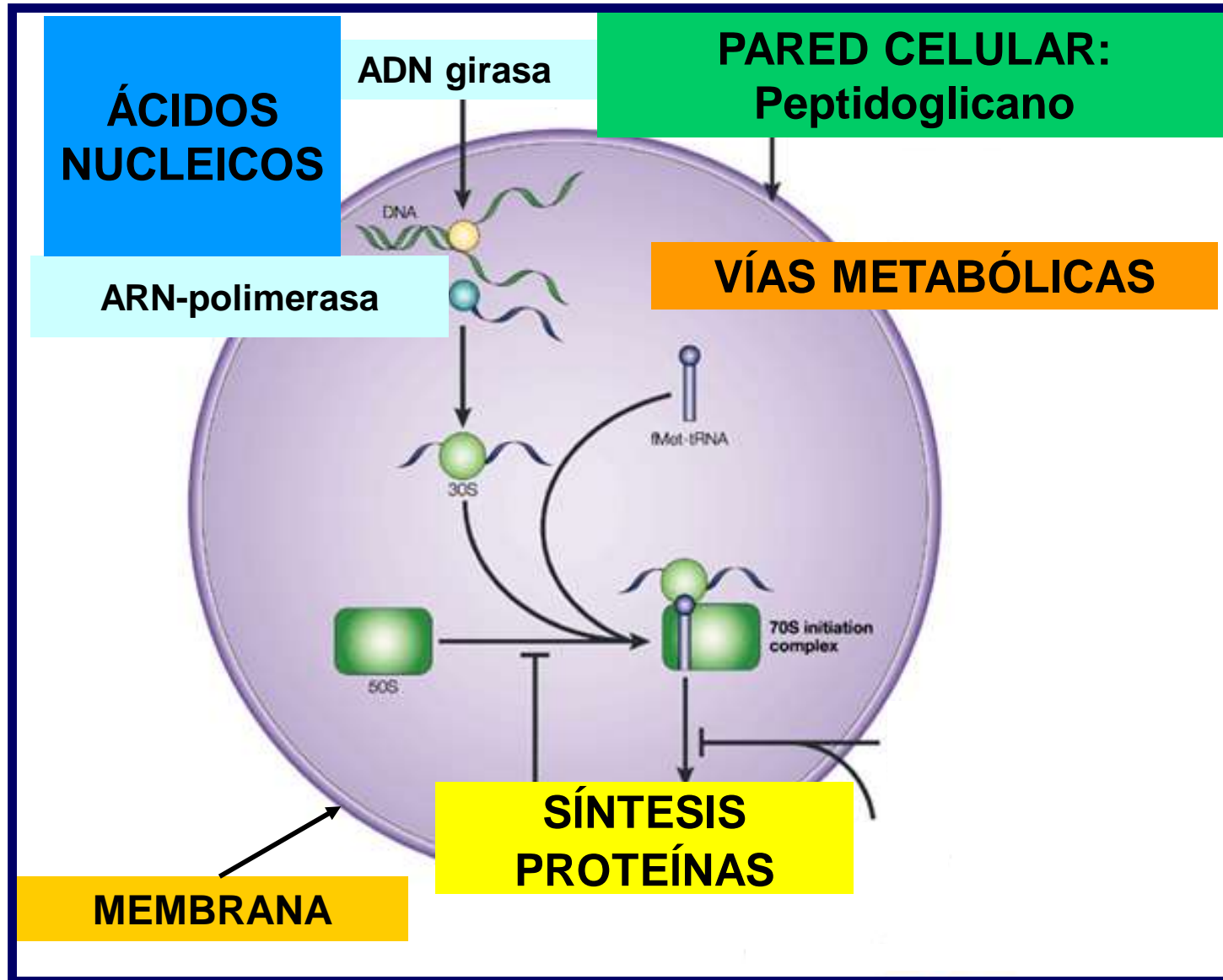


Clavulanic acid



Thienamycin

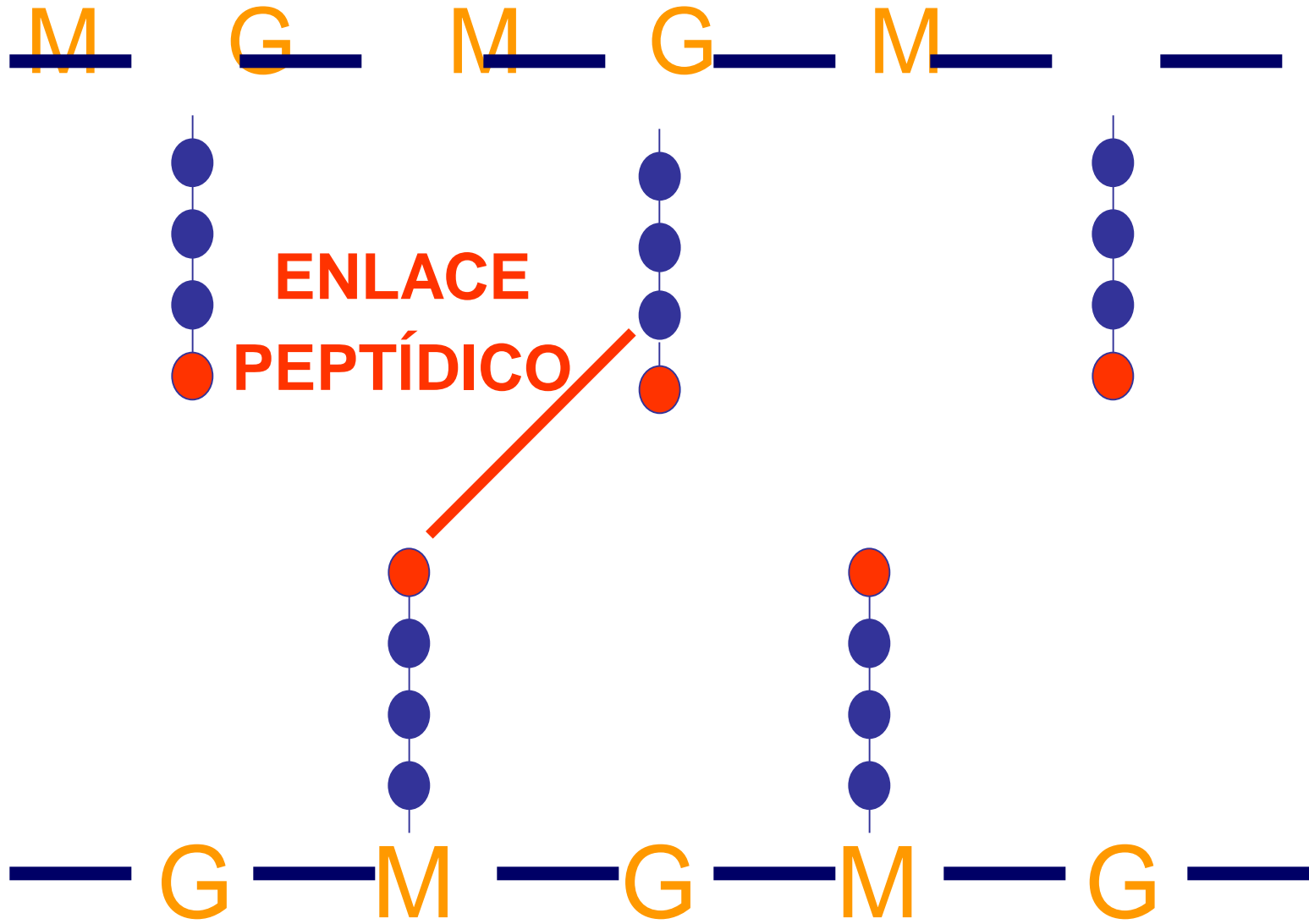
ANTIMICROBIANOS: DIANAS



Mecanismo de acción

- Las penicilinas y cefalosporinas trabajan la misma manera, interfieren con la síntesis de peptidoglucano de la pared celular bacteriana, inhibiendo la transpeptidación final, necesaria para las reticulaciones.
- Este efecto es bactericida.

ESTRUCTURA PEPTIDOGLICANO



SÍNTESIS DEL PEPTIDOGLICANO

- ✓ Síntesis de precursores
- ✓ Transporte a través de membrana
- ✓ Ensamblaje

SÍNTESIS DEL PEPTIDOGLICANO

- ✓ Síntesis de precursores:
Fosfomicina, Cicloserina.
- ✓ Transporte a través de membrana:
Bacitracina
- ✓ Ensamblaje:
GLICOPÉPTIDOS
BETALACTÁMICOS

Antibióticos que actúan sobre la biosíntesis del PG

- **Fosfomicina**: inhibe la formación de NAM a partir de NAG
- **Cicloserina**: inhibe la racemización de la Ala, así como la formación del dipéptido D-ala-D-ala
- **Vancomicina**: inhibe transglucosidación (3ª fase)
- **Bacitracina**: impide la regeneración del bactoprenol
- **β-lactámicos**: inhiben transpeptidación (fase 4ª: entrecruzamiento de cadenas de PG)

SÍNTESIS DE PRECURSORES:

**CITOPLASMA
BACTERIANO**

- ✓ Nacetilglucosamina (**G**)
- ✓ Nacetilmurámico (**M**)
- ✓ Cadena pentapeptídica (**5 aa**)

SÍNTESIS DE PRECURSORES

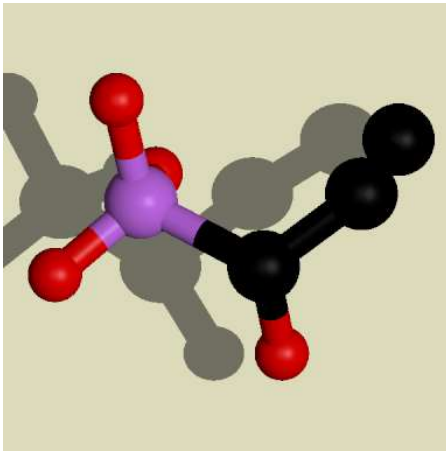
N-ACETIL
GLUCOSAMINA

N-ACETIL-MURÁMICO----UDP



SÍNTESIS DE PRECURSORES

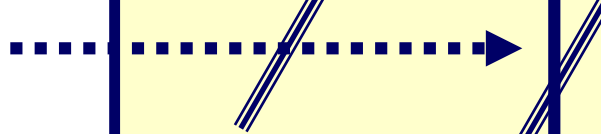
FOSFOMICINA



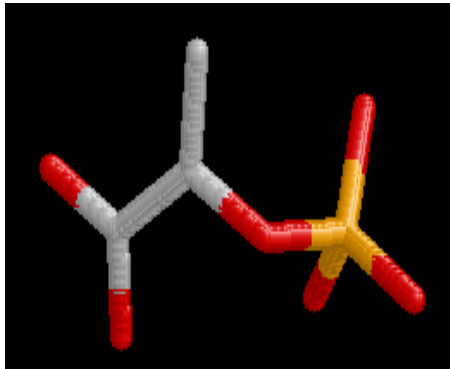
N-Acetilglucosamina



Fosfoenolpiruvato

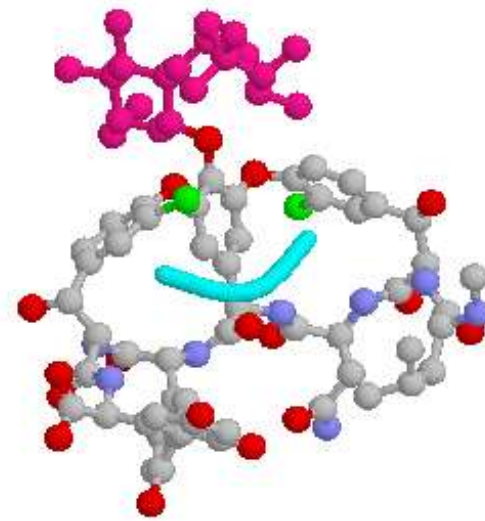


N-Acilmuramico

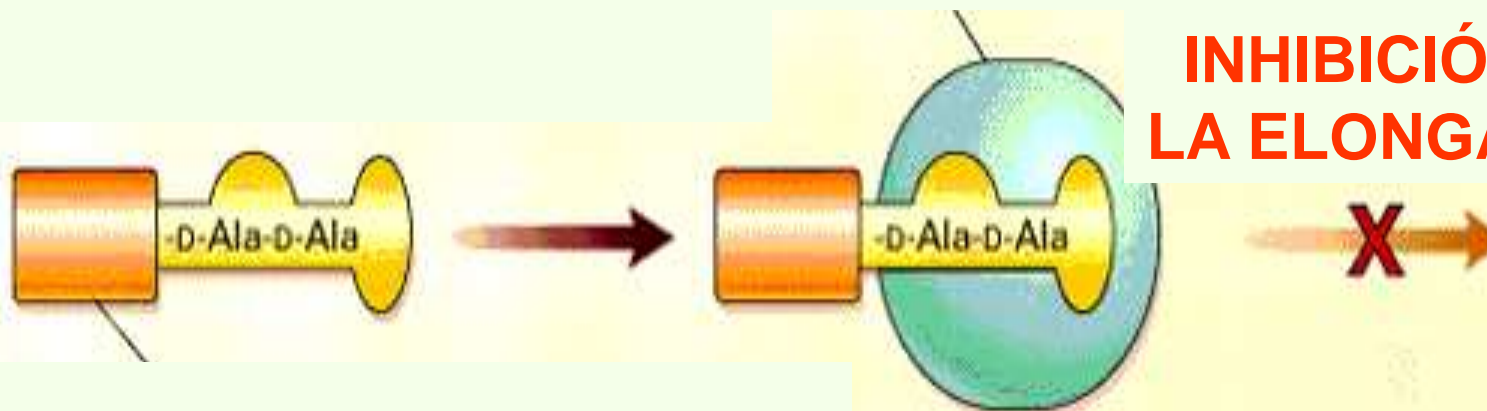


GLICOPÉPTIDOS:

- ✓ Vancomicina
- ✓ Teicoplanina



VANCOMICINA



Glicopéptidos o glucopeptidos

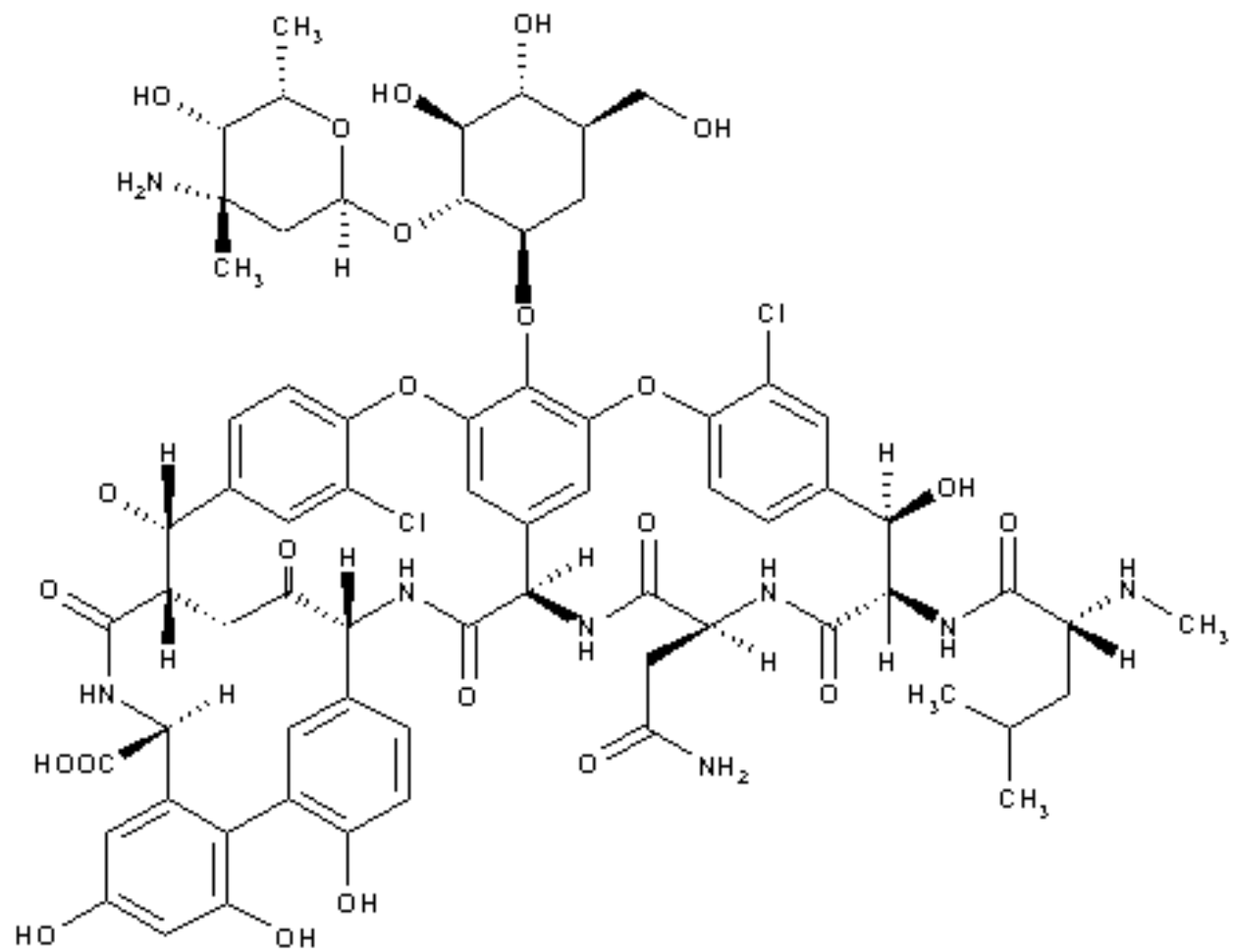
- Vancomicina
- Teicoplanina

Vancomicina: aislado de Nocardia orientalis en 1956

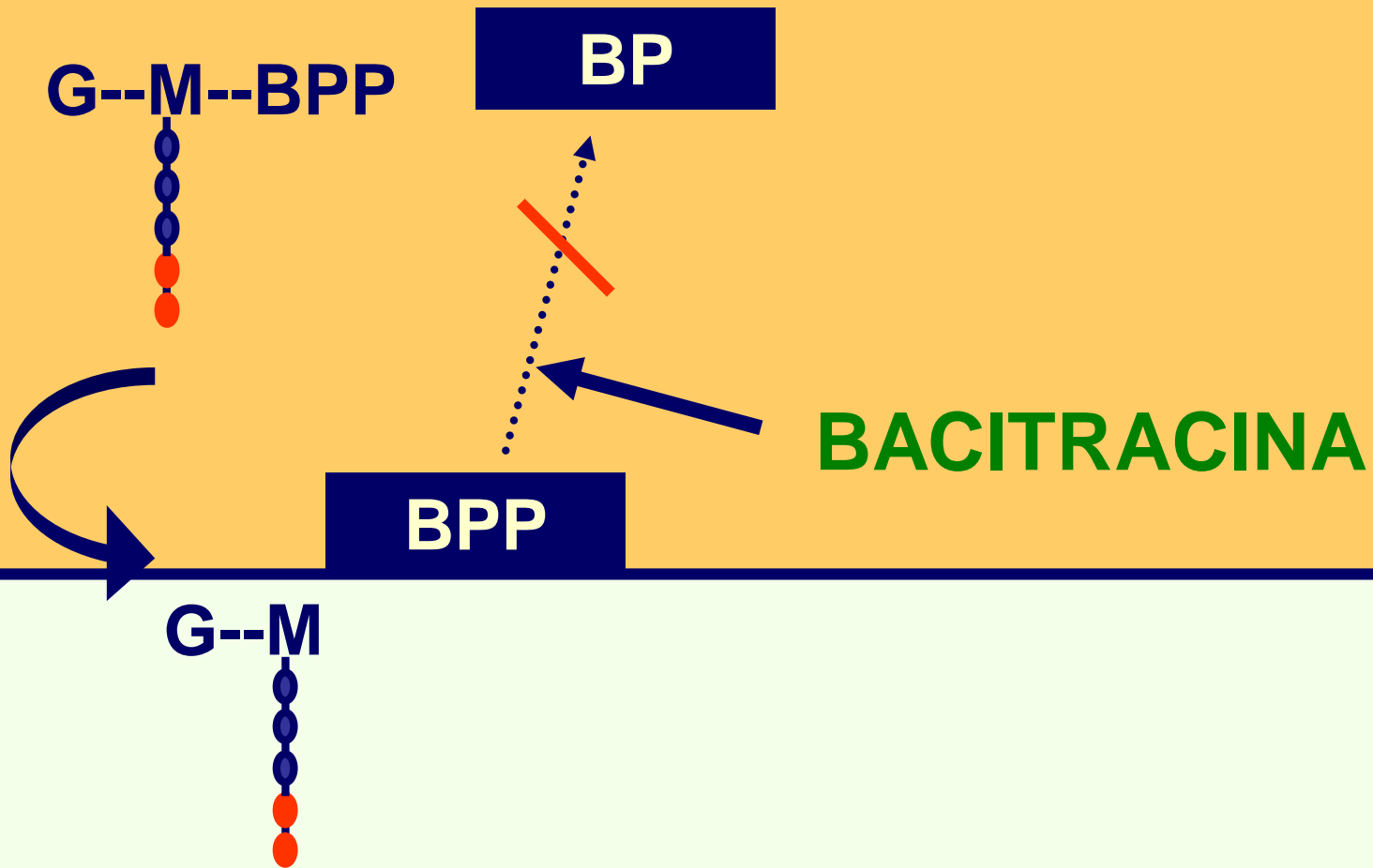
Teicoplanina: ristocetinas: derivado del actinoplanesteichomycetis.

Mec. de acción: inh. sínt. de pared. Unión a D-Ala—D-Ala del precursor.

Espectro: G (+) aerobios y anaerobios. S.aureus METIR

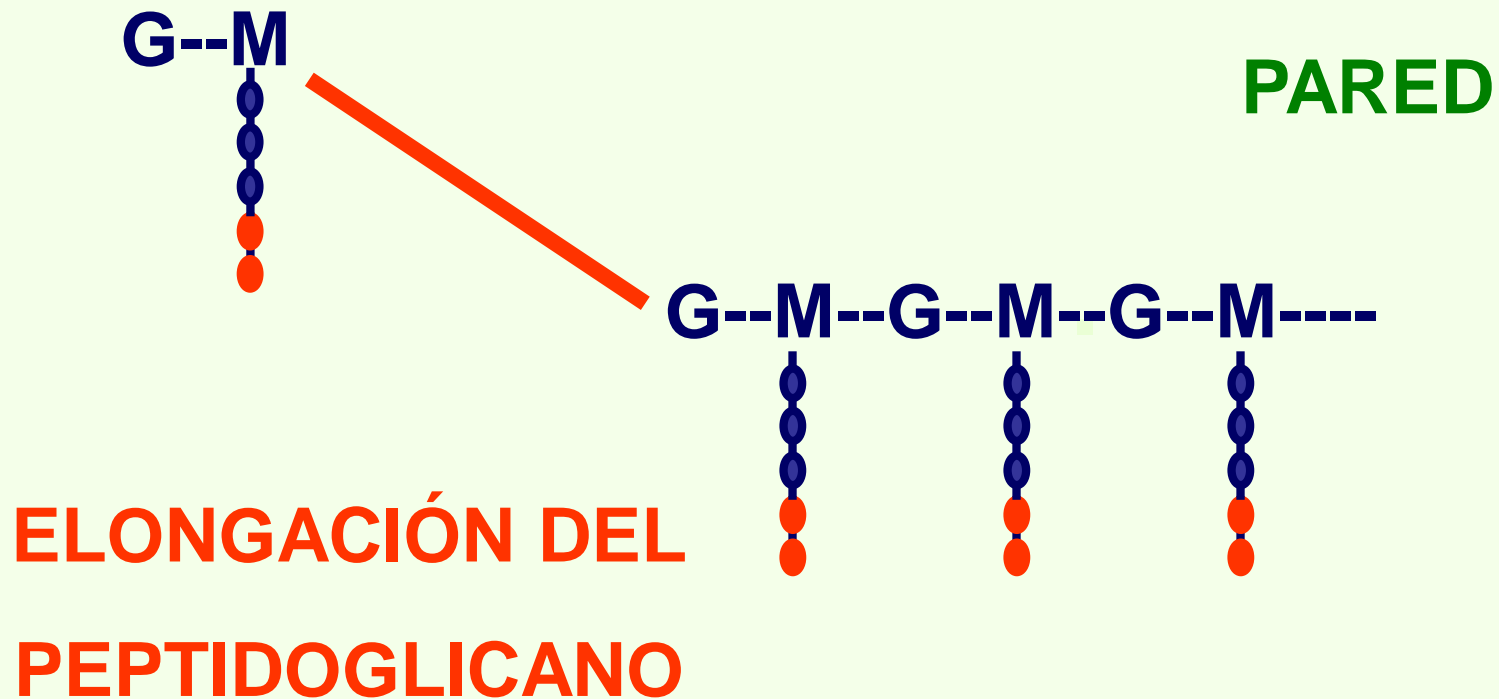


TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA



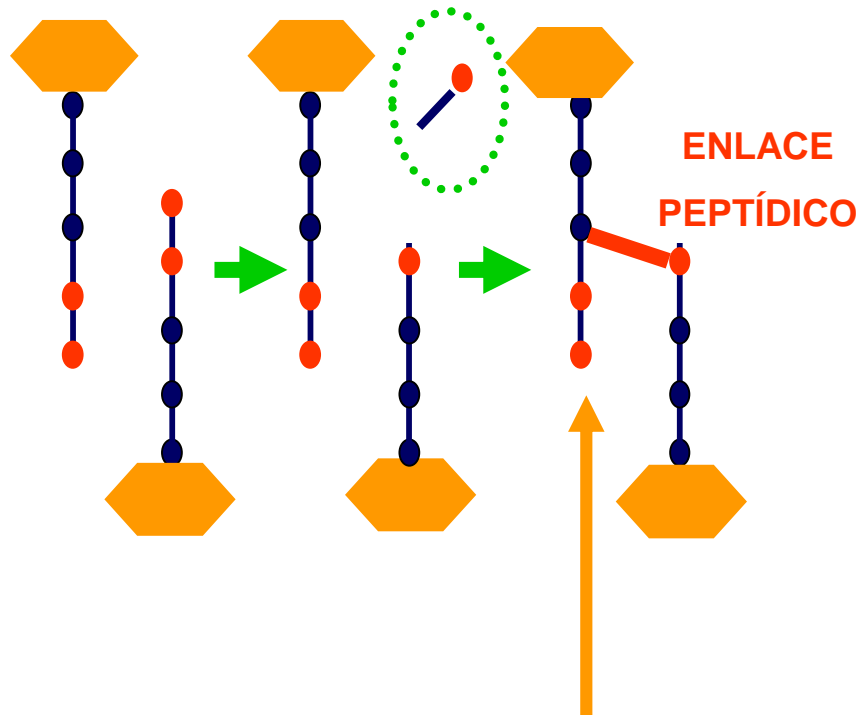
ENSAMBLAJE

MEMBRANA CITOPLÁSMICA



SÍNTESIS PEPTIDOGLICANO

TRANSPEPTIDACIÓN



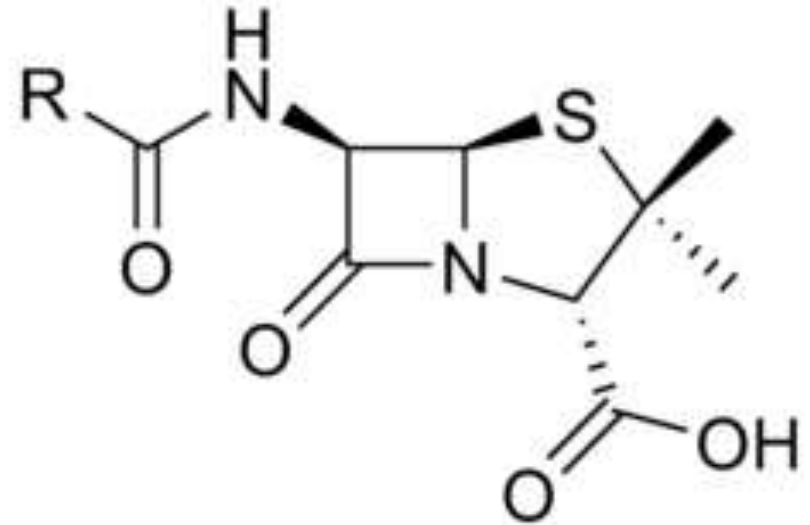
Transpeptidasa
Carboxipeptidasa

PBPs (Penicillin-binding proteins)

MEMBRANA CITOPLÁSMICA

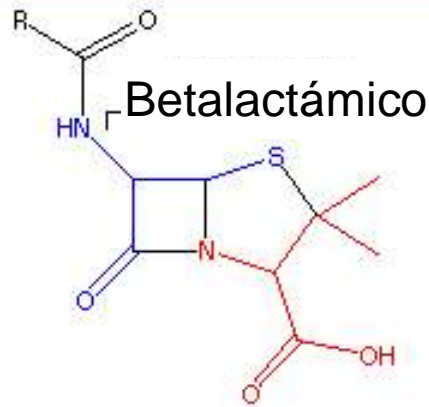
Penicilina

- **Antibiótico** del grupo de los **beta-lactámicos** cuyo primer representante fue la penicilina G. Es el primer antibiótico y su descubrimiento ha sido atribuido a **Alexander Fleming** en 1928
- La penicilina y sus derivados actúan por mecanismo competitivo, inhibiendo la formación de **peptidoglucanos** de la pared **bacteriana**.



BETALACTÁMICOS

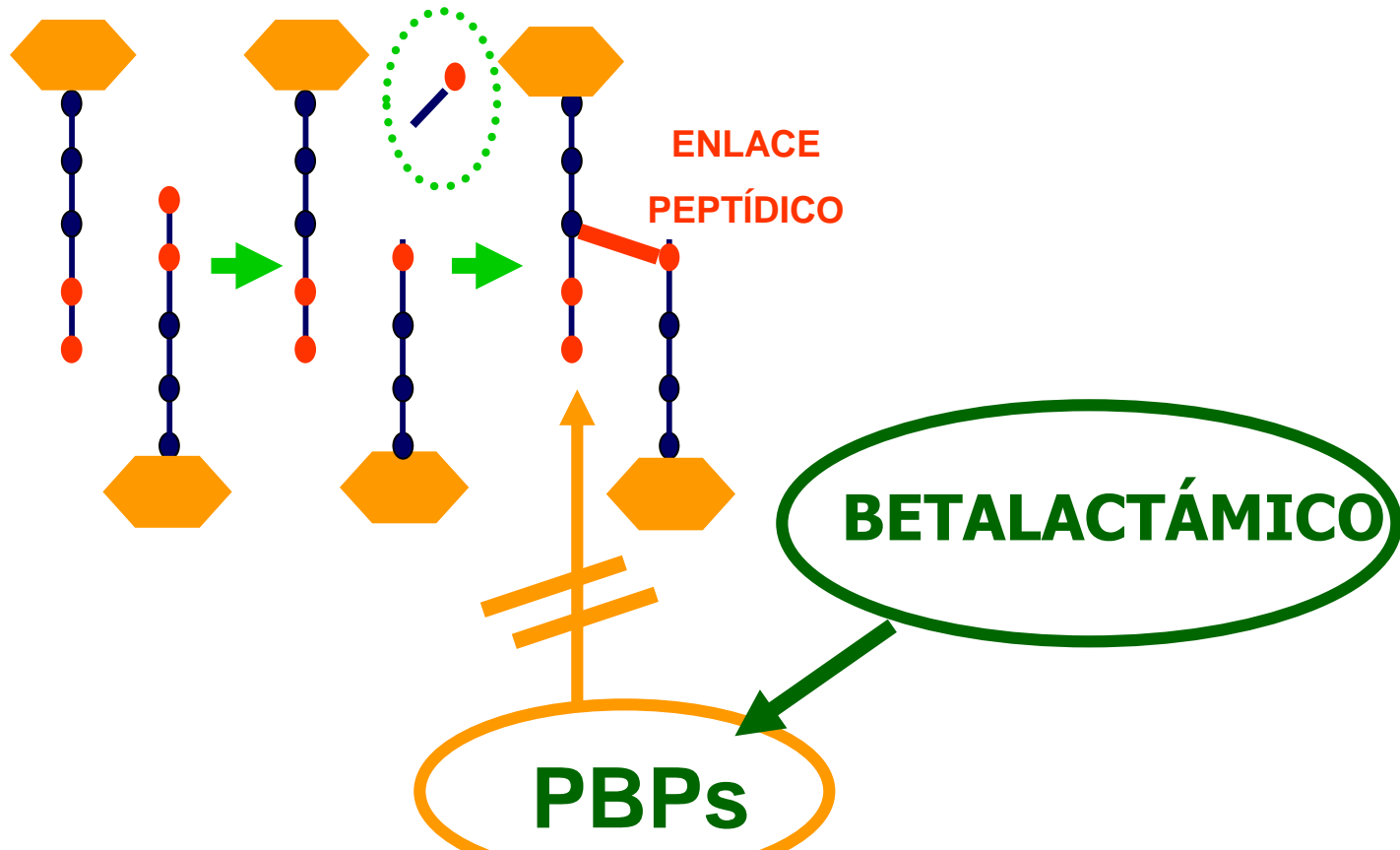
**D-alanina-
alanina**



Penicilina



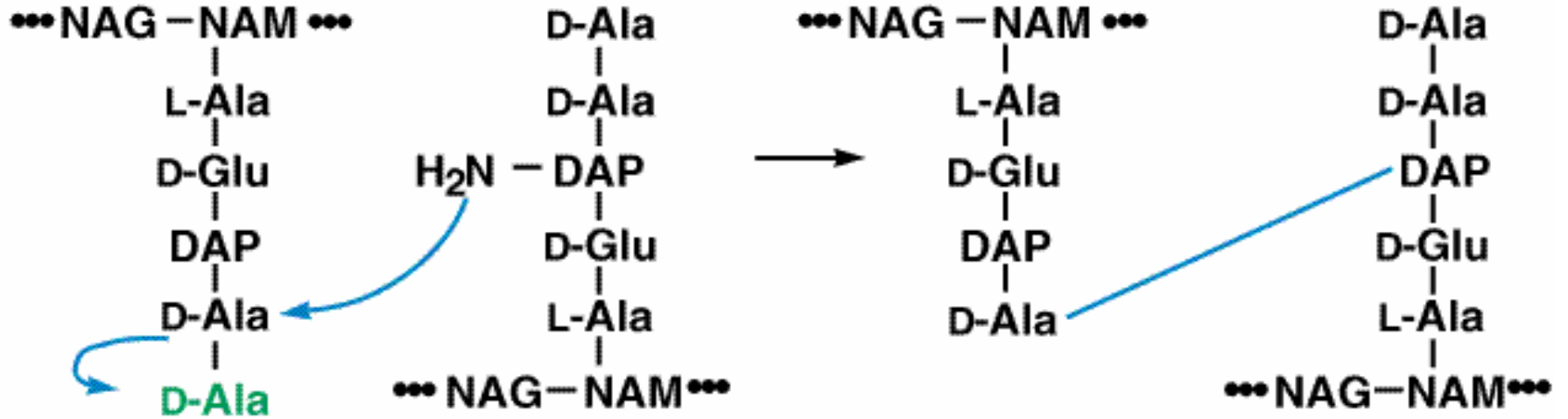
SÍNTESIS PEPTIDOGLICANO TRANSPEPTIDACIÓN



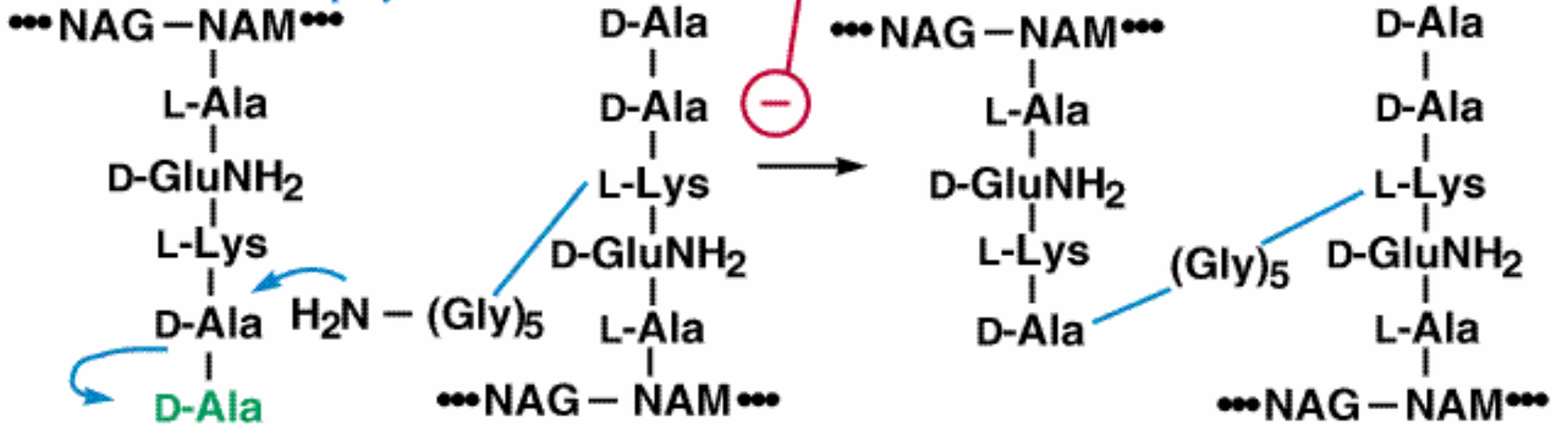
MEMBRANA CITOPLÁSMICA

Transpeptidation

E. coli transpeptidation



S. aureus transpeptidation



SÍNTESIS PEPTIDOGLICANO

PBP_s

- ✓ Existen distintas PBP_s, con actividades diferentes.
- ✓ No todas las especies bacterianas. presentan idéntico perfil de PBP_s.
- ✓ Dianas de los betalactámicos.
- ✓ Distinto grado de afinidad.

SÍNTESIS PEPTIDOGLICANO BETALACTÁMICOS

- ✓ Penicilinas
- ✓ Cefalosporinas y cefamicinas
- ✓ Carbapenemes
- ✓ Monobactámicos

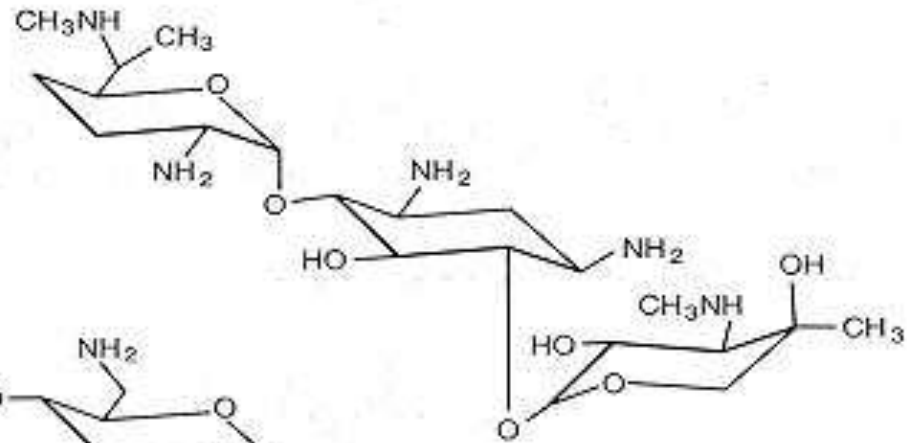
Según su mecanismo de acción

- Inhibición de la síntesis proteica:
- **subunidad 30S** (tetraciclinas)
- **subunidad 50S** (cloranfenicol, eritromicina y lincosaminas)
- **ambas subunidades** (aminoglucósidos)

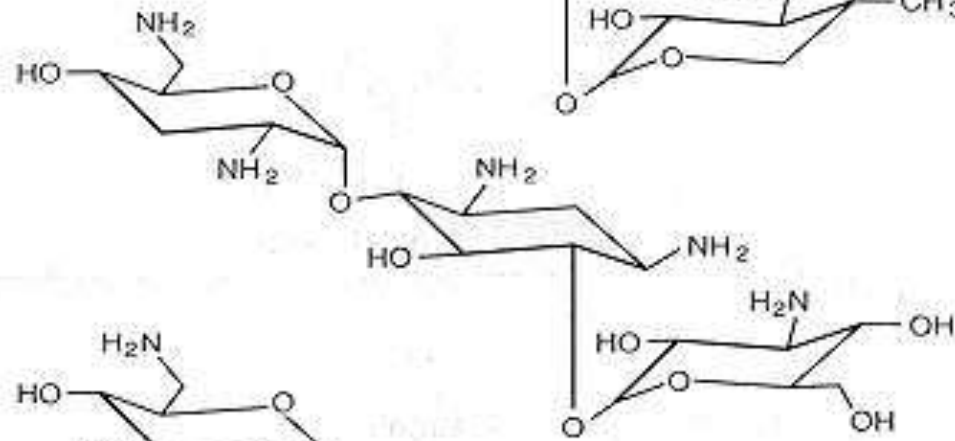
Aminoglucósidos

- La estreptomicina es el más antiguo de los aminoglucósidos y después de la penicilina, el antibiótico que ha sido más empleado.
- Antibióticos de espectro restringido sobre bacterias Gram negativas y estafilococos.
- En ocasiones se utilizan en combinación con la penicilina.
- Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol).

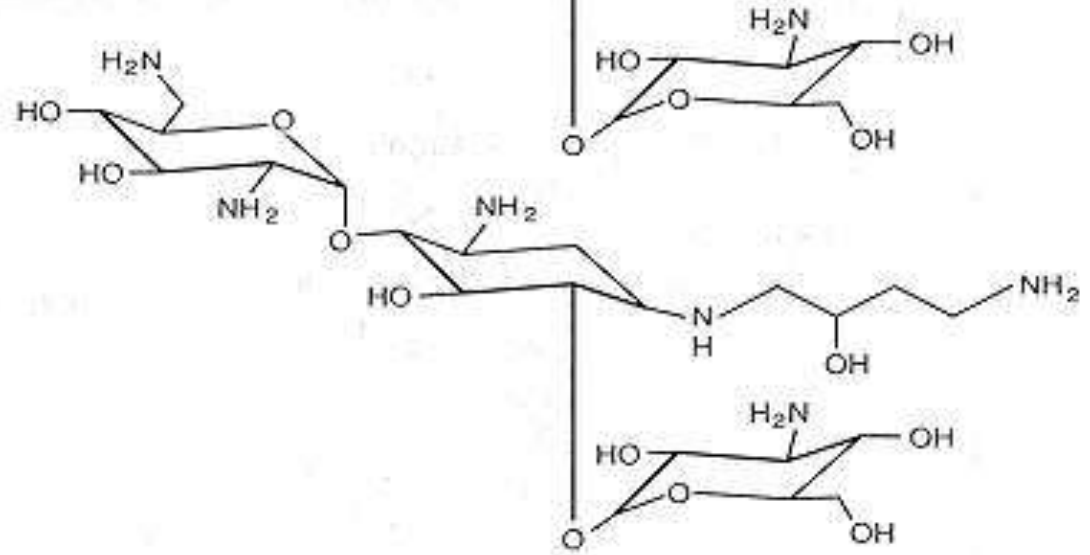
Gentamicin



Tobramycin



Amikacin



Aminoglucósidos

- Antibióticos bactericidas
- Mecanismo de acción: actúan a nivel de ribosomas en el subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas.
- Su uso debe ser sumamente controlado y monitoreado, por su gran poder de causar daño irreversible al oído y a los riñones.
- Incluyen la amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycinina y tobramycinina.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

✓ Ribosomas bacterianos (70S):

- Subunidades: 30S y 50 S.
- Composición química.
- Características funcionales.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

- ✓ Iniciación.
- ✓ Elongación:
 - Reconocimiento
 - Transferencia
 - Translocación
- ✓ Terminación.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Subunidad 30S:

- Aminoglicósidos
- Tetraciclinas.

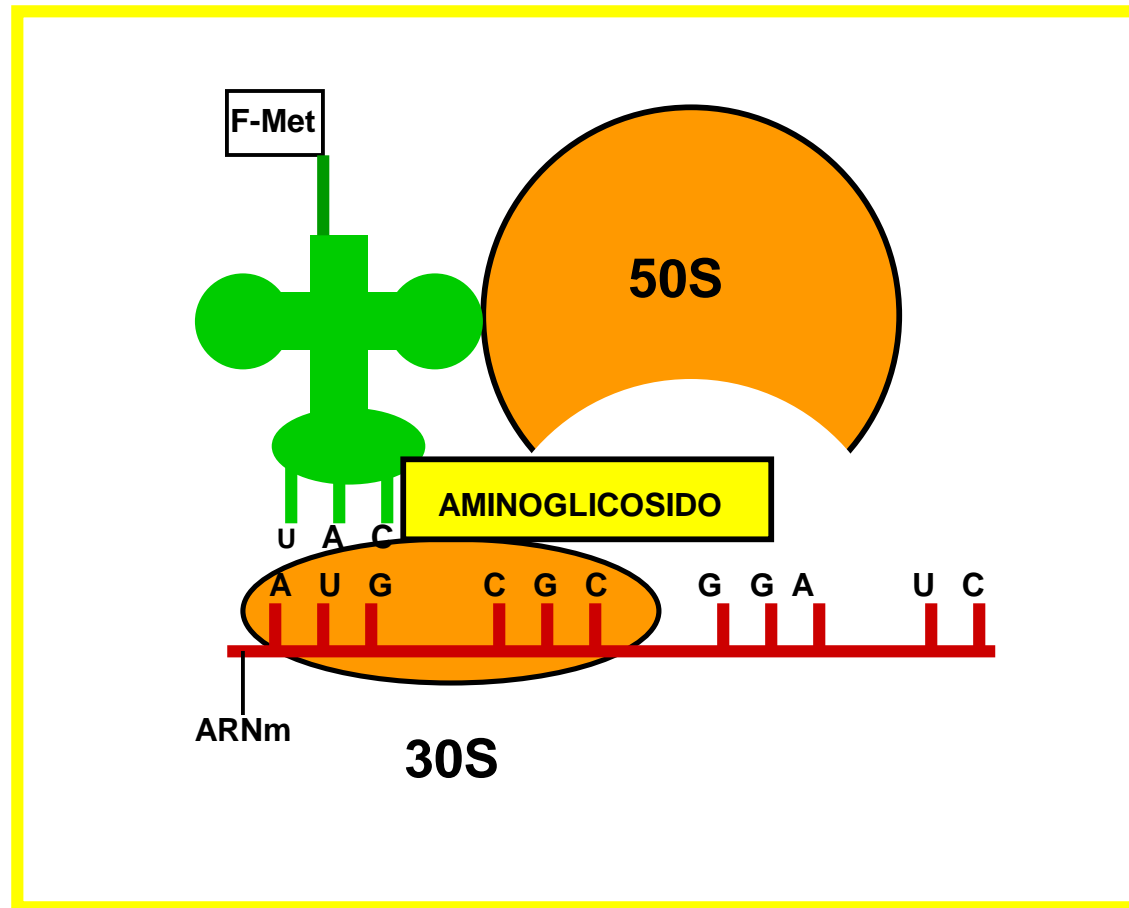
Subunidad 50S:

- Lincosamidas
- Macrólidos
- Oxazolidinonas
- Streptograminas

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

COMPLEJO DE INICIACIÓN:

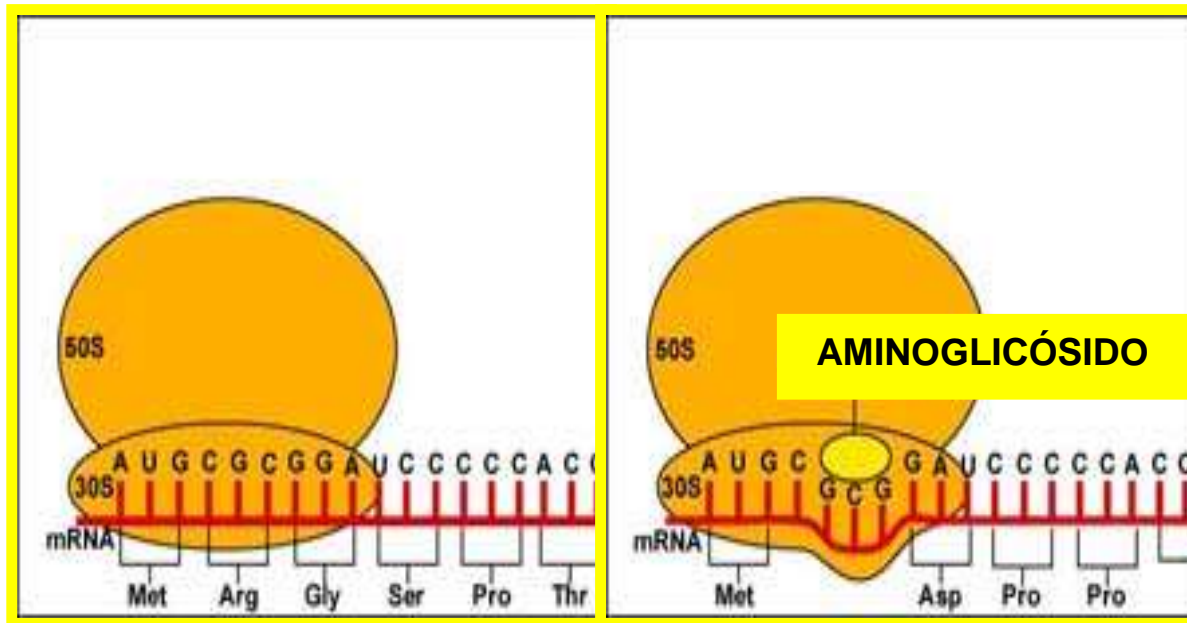
Aminoglicósidos



SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

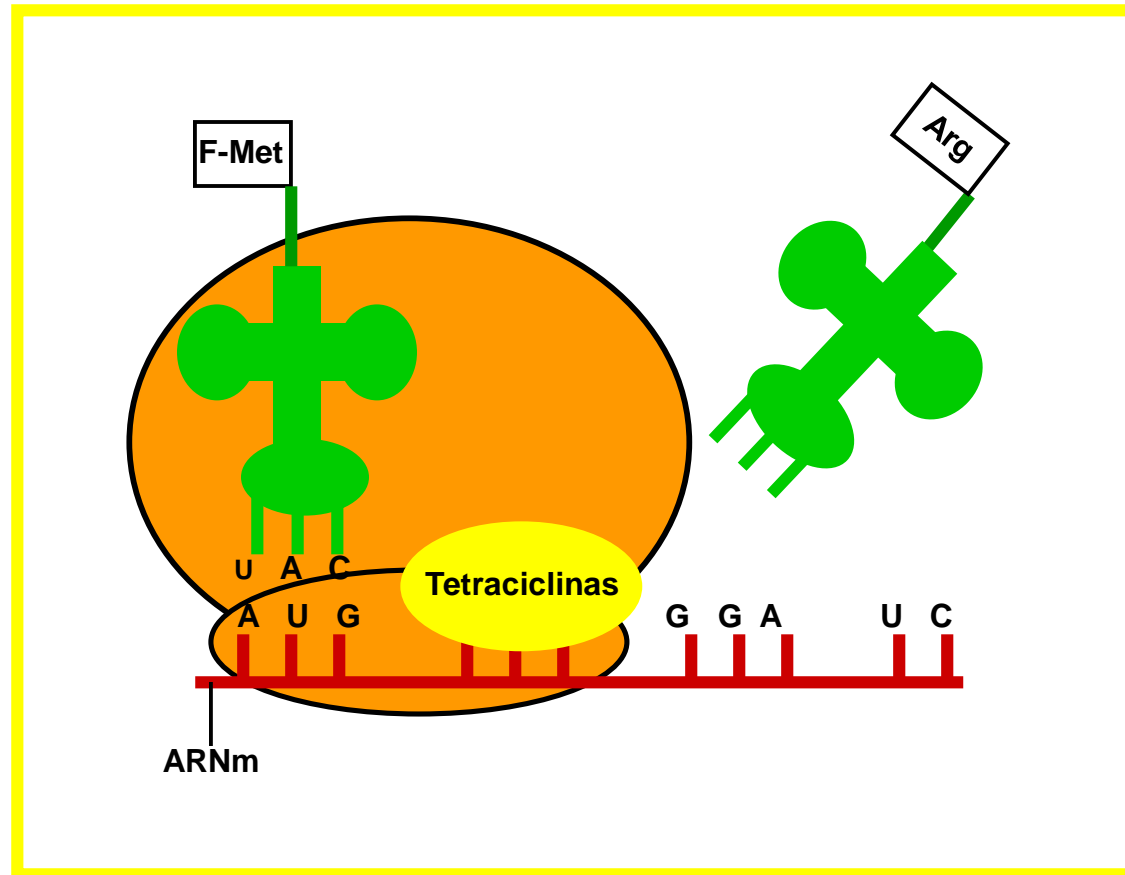
LECTURA ERRÓNEA:

Aminoglicósidos



SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

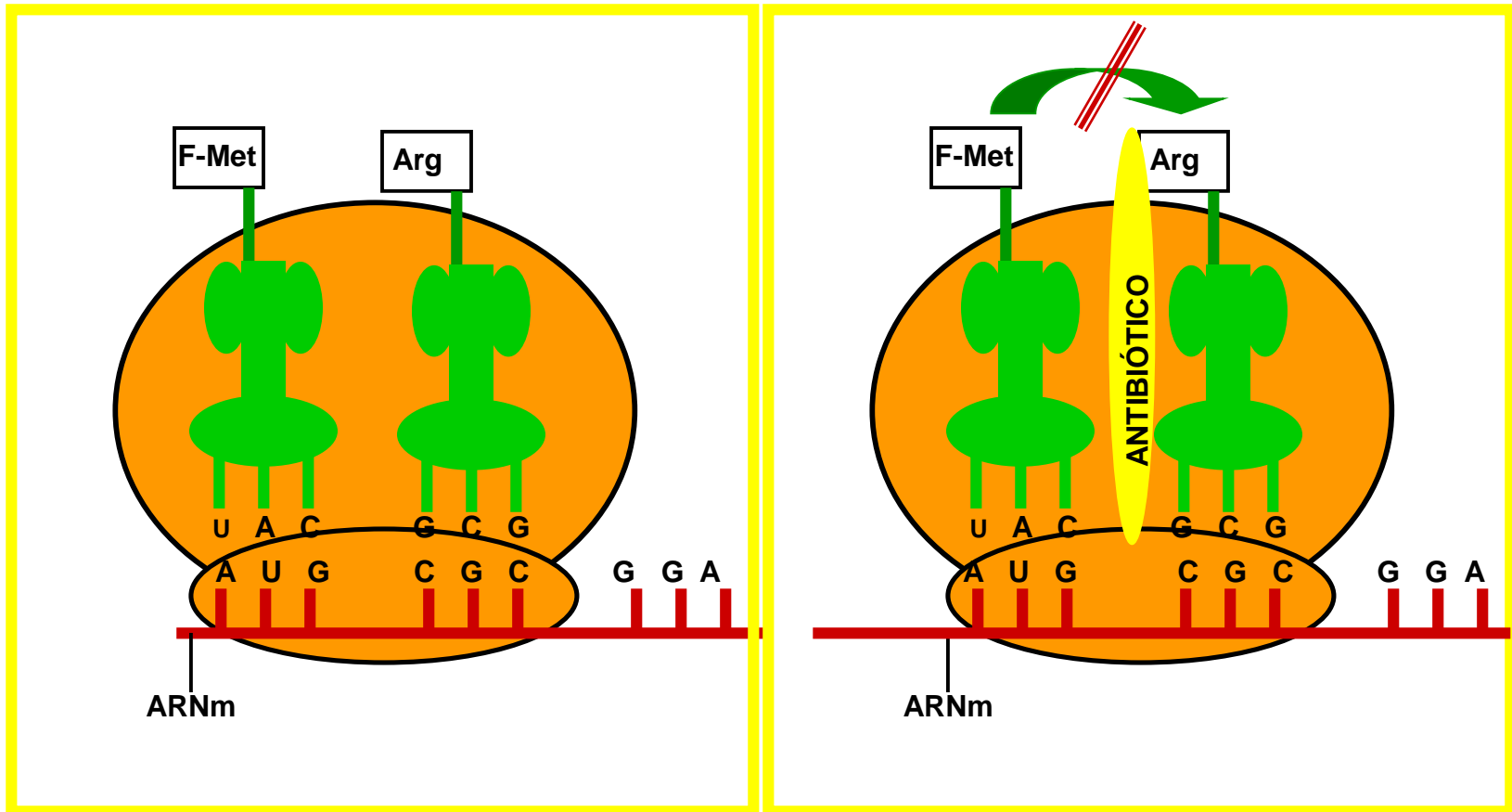
ELONGACIÓN: RECONOCIMIENTO Tetraciclinas



SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

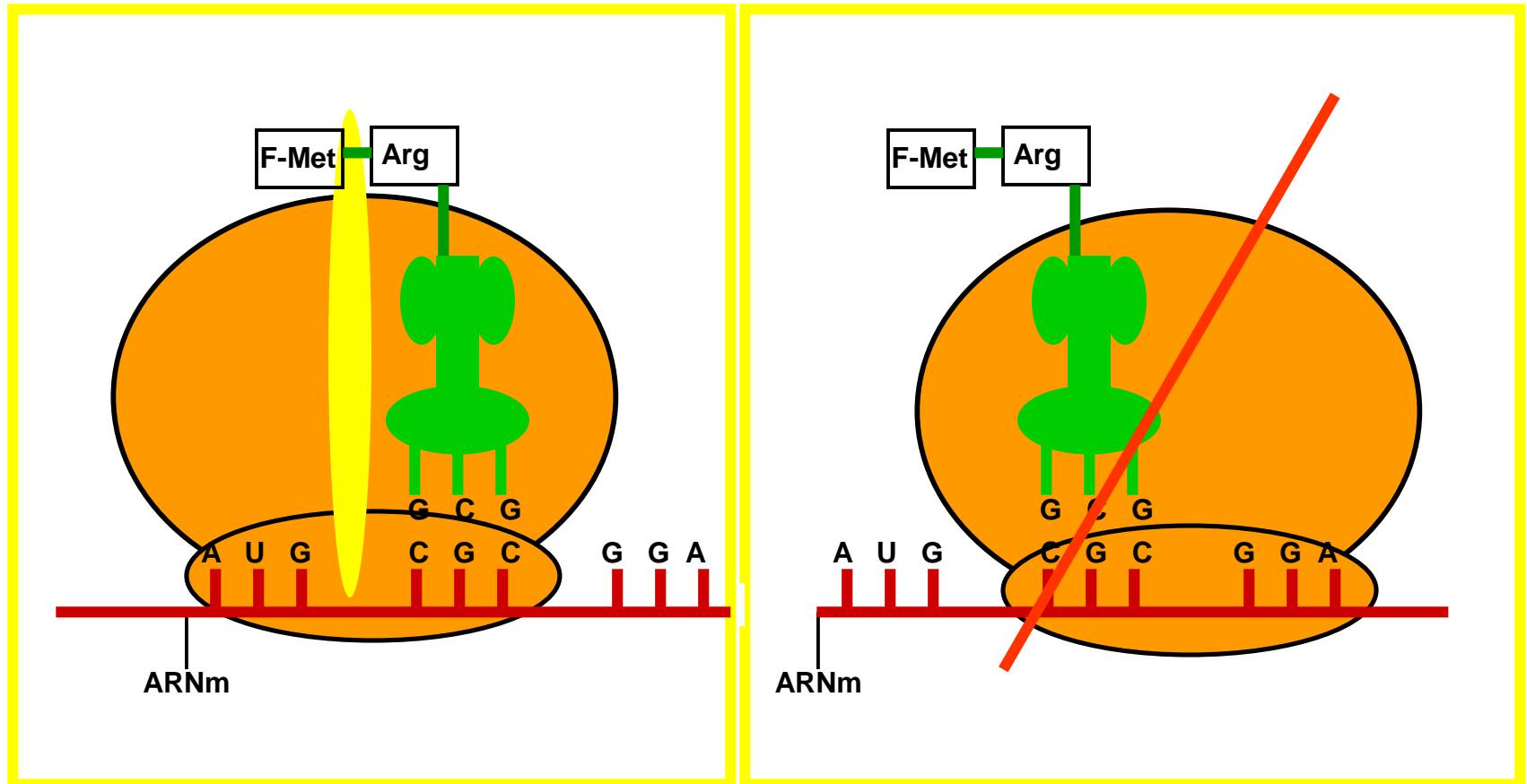
ELONGACIÓN: Transferencia

Cloranfenicol, Lincosamidas y Macrólidos



SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

ELONGACIÓN: Translocación Macrólidos

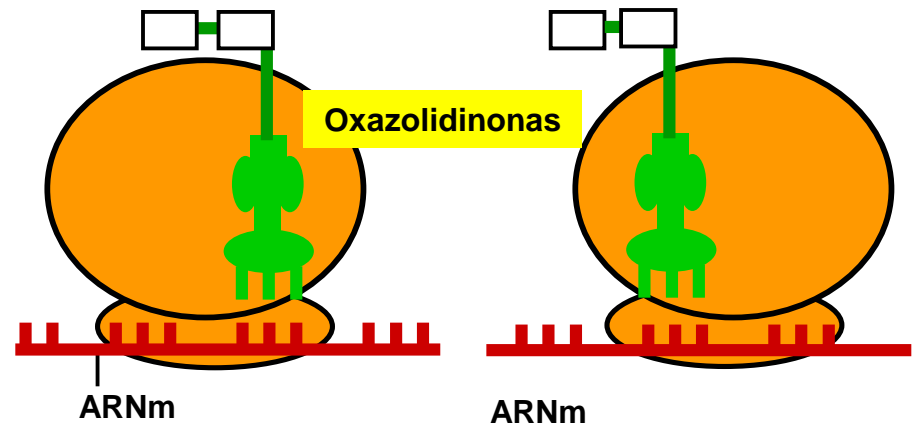
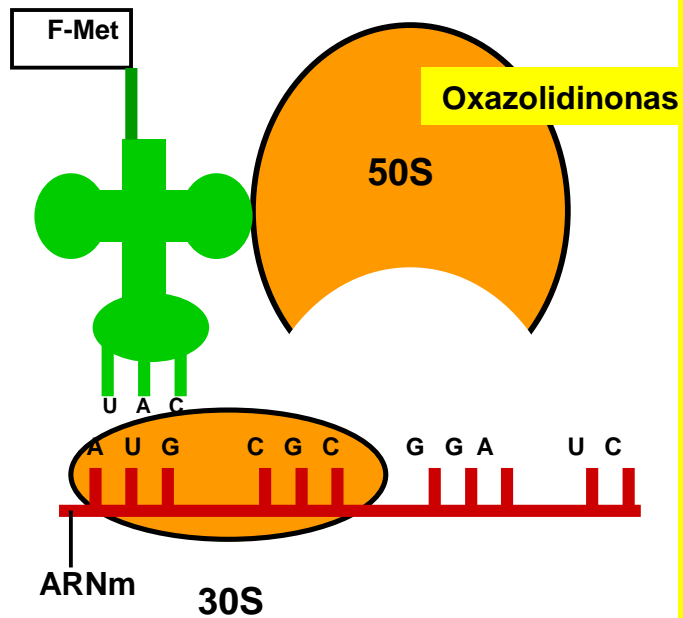


SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

OXAZOLIDINONAS: LINEZOLID

C. Iniciación

Translocación



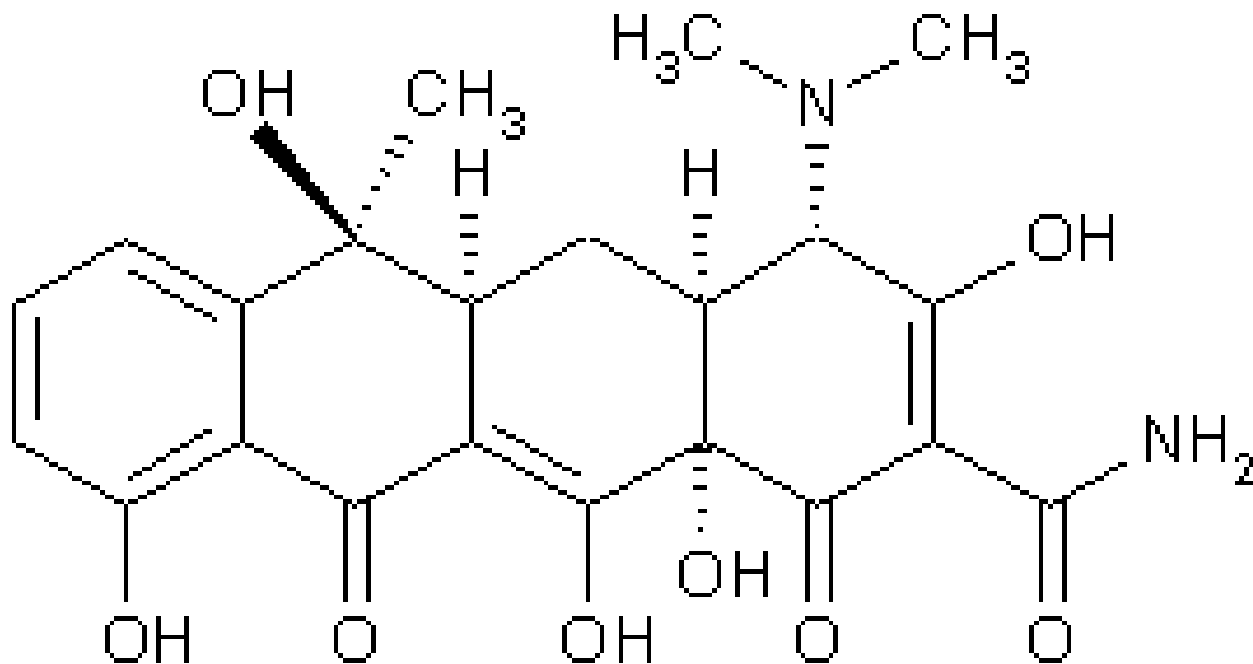
Tetraciclinas

- **Principales componentes del grupo de las tetraciclinas según su descubrimiento**
-
- **Primera** (1948-1963) Clortetraciclina Producidas por dos diferentes especies de *Streptomyces*; descubiertas a finales de los años 1940
- **Segunda** (1965-1972) Oxitetraciclina Obtenidas a partir de *Streptomyces* en la década de 1950 Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrosolubilidad
- **Tercera** (1993-) Tetraciclina Demeclociclina Rolitetraciclina Limeciclina Clomociclina Metaciclina **Doxiciclina Minociclina** Glicilciclinas Derivados semisintéticos de las primeras.

Tetraciclinas

- Tetraciclina
- Clorotetraciclina
- Doxiciclina
- Minociclina
- Oxitetraciclina
- Demeclociclina
- Metaciclina
- Rolitetraciclina
- Limeciclina

Tetraciclina



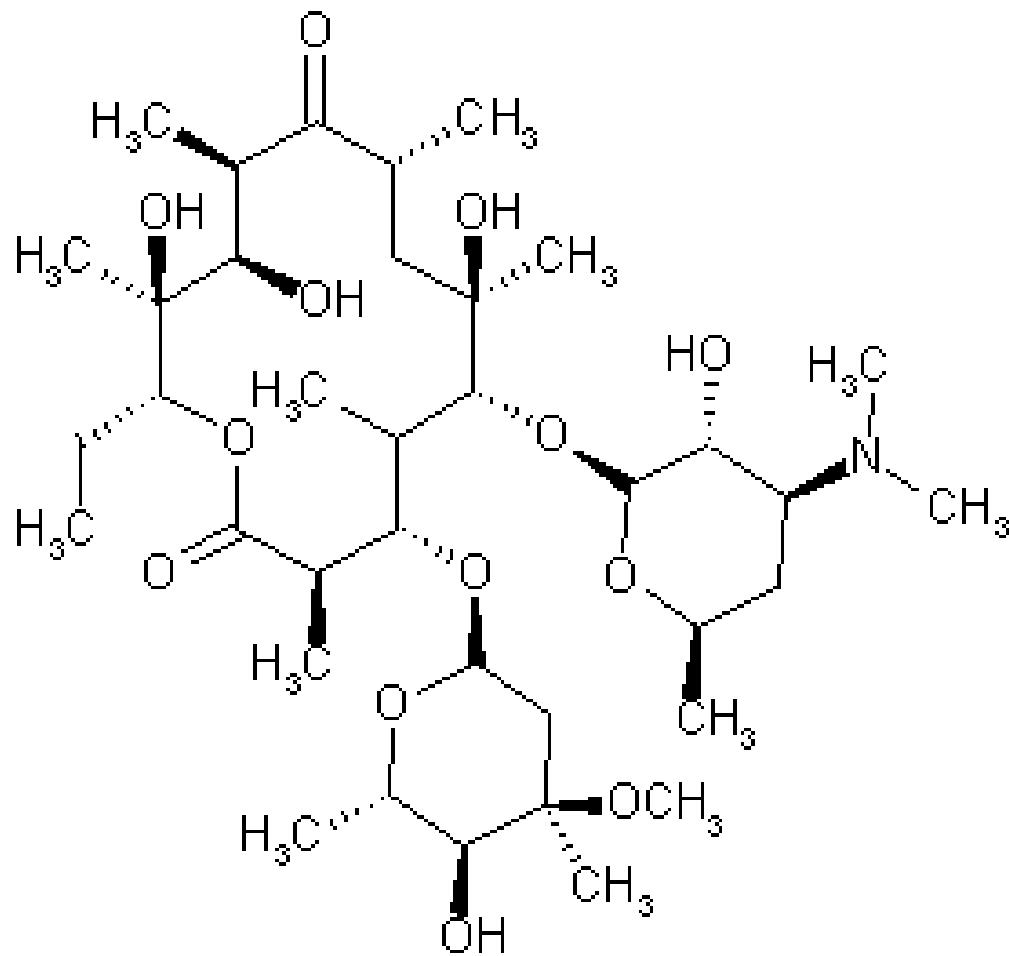
Tetraciclinas

- **Tetraciclinas:**
- Bacteriostáticos
- Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas.
- De amplio espectro, activos frente a cepas de estreptococos, bacilos Gram negativos, género *Rickettsia* y espiroquetas

Macrólidos

- El término macrólido designa la estructura química constituida por un anillo lactónico de gran tamaño.
- Bacteriostáticos. Se unen a los ribosomas bacterianos para inhibir la síntesis de proteínas.
- Anillo de 14, 15 o 16 átomos de carbono al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos.
- Por su estructura química, los macrólidos se los divide en grupos, clasificados de acuerdo a la cantidad de átomos de carbonos en su estructura química:

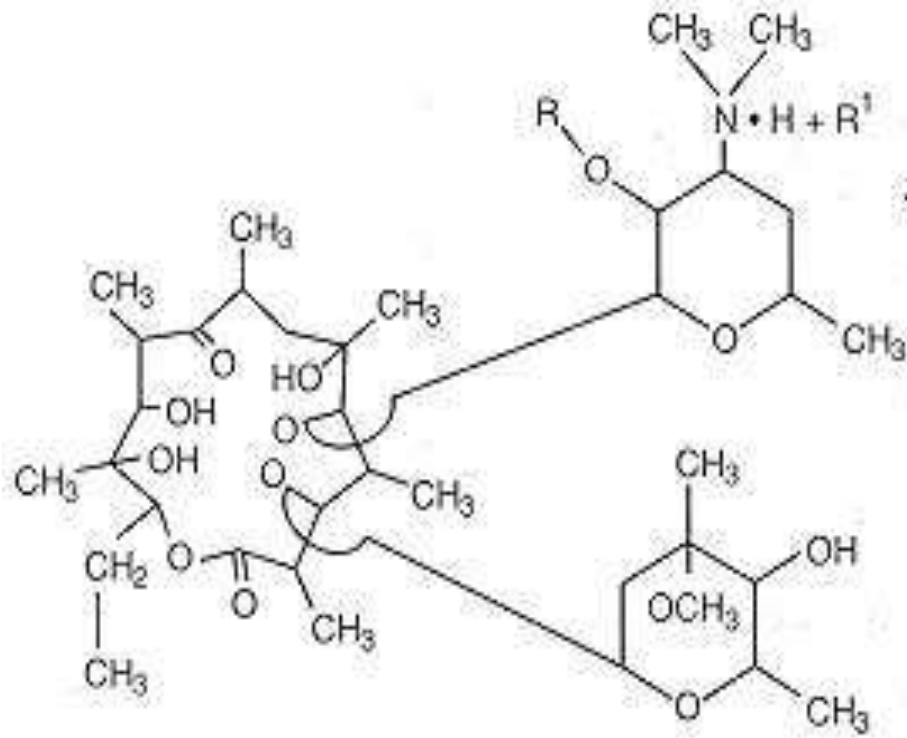
Eritromicina



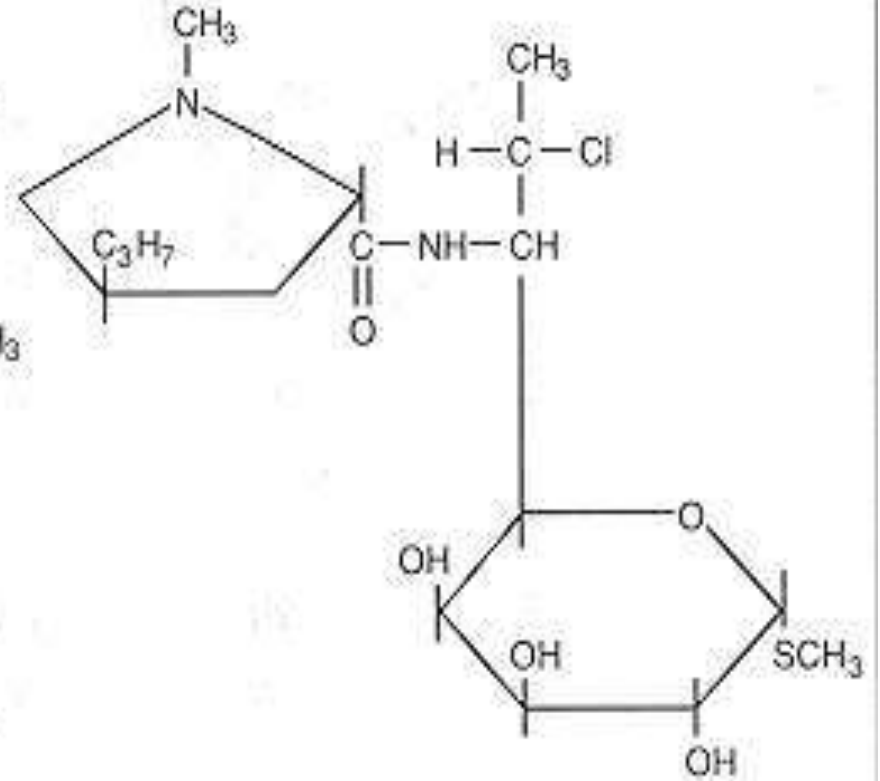
Lincosamidas

- Las **Lincosamidas** (lincomicina y clindamicina) carecen de relación química con los macrólidos, pero poseen muchas propiedades biológicas similares
- La **Clindamicina** (7-cloro-7desoxilincomicina), tiene una modificación en su estructura química que le proporciona mayor potencia antibacteriana y una mejor absorción por vía oral.
- La **Lincomicina** se aisló a partir del *Streptomyces lincolnensis*. Consiste en un aminoácido unido a un aminoglúcido.
- Ambas moléculas son bases débiles y muy hidrosolubles.

Erythromycin



Clindamycin



Según su mecanismo de acción

- **Interferencia en la síntesis y/o metabolismo de los ácidos nucleicos :**
- **Interfiriendo en la replicación del ADN.** quinolonas que inhiben la ADN-girasa.
- **Impidiendo la transcripción.** Rifampicina y la actinomicina que inhiben la ARN-polimerasa.
- **Inhibiendo la síntesis de metabolitos esenciales**
sulfonamidas que inhiben la incorporación del PABA para la formación del ac. Fólico o diaminopirimidinas que inhiben la dihidrofolico reductasa e impiden el paso de ac. Fólico a folínico (paso necesario para la síntesis de bases puricas y pirimidinicas)

4. Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.

1. QUINOLONAS

Inhiben la ADN-girasa

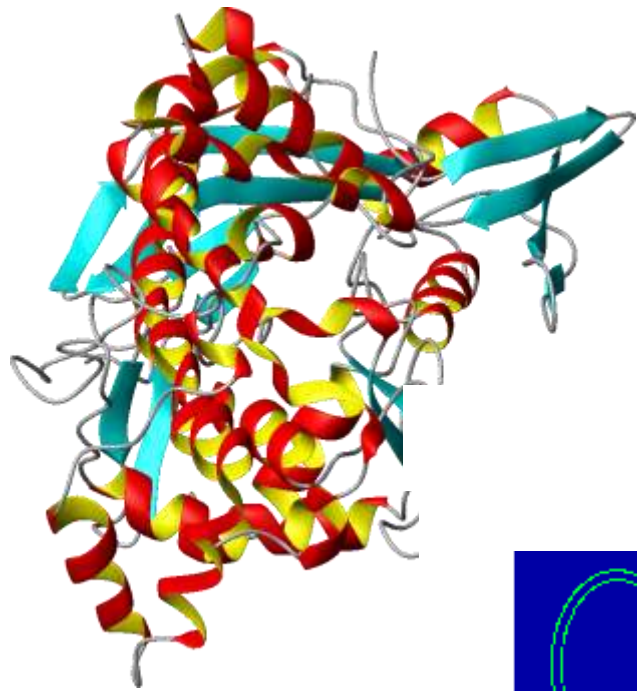
2. RIFAMPICINA

Inhiben la ARN-polimerasa

3. METRONIDAZOL

**Reducción de su grupo nitrógeno
por nitrorreductasas**

SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

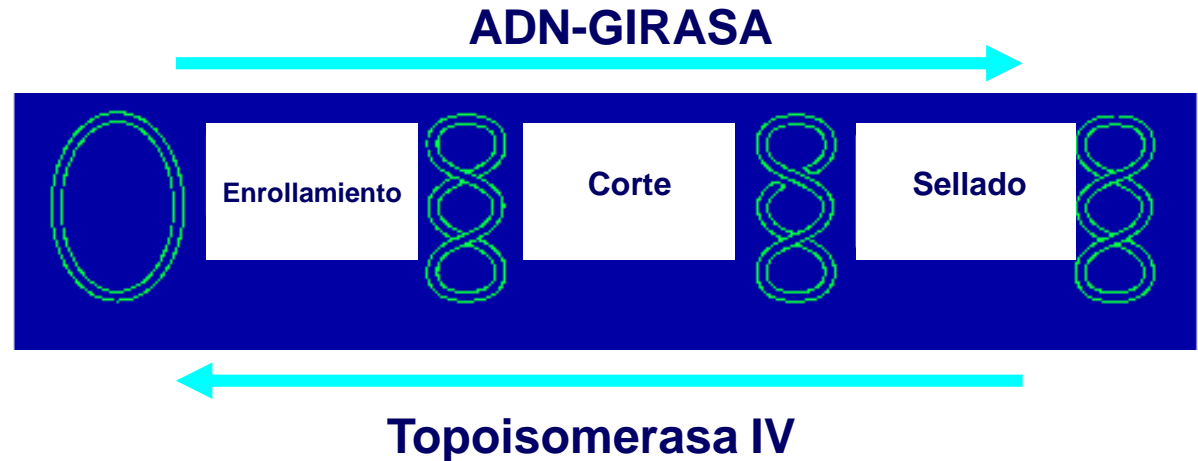


**ADN
bacteriano**

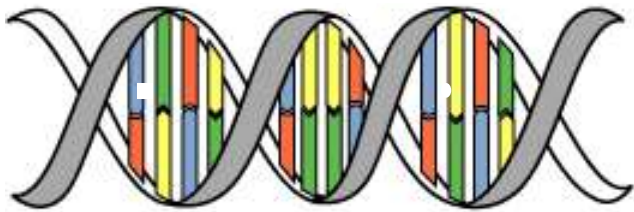
TOPOISOMERASAS:

✓ ADN-girasa

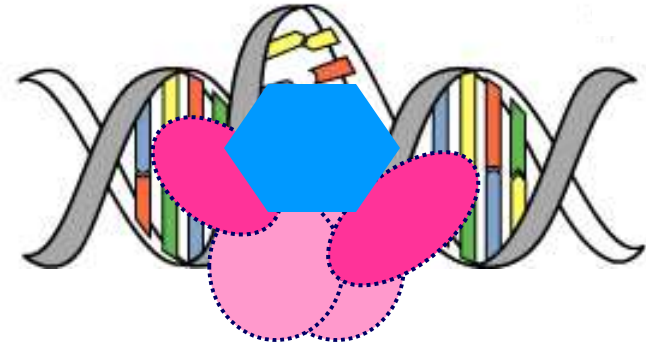
✓ Topoisomerasa IV



SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

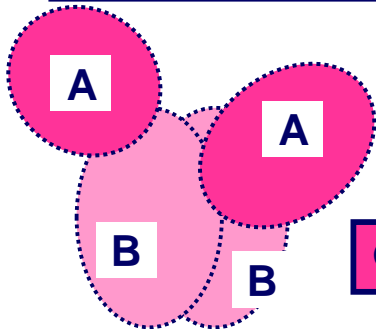


ADN bacteriano



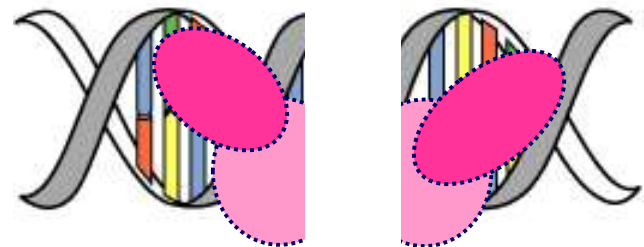
Enzima

Quinolona



GyrA/ParC

GyrB/ParE

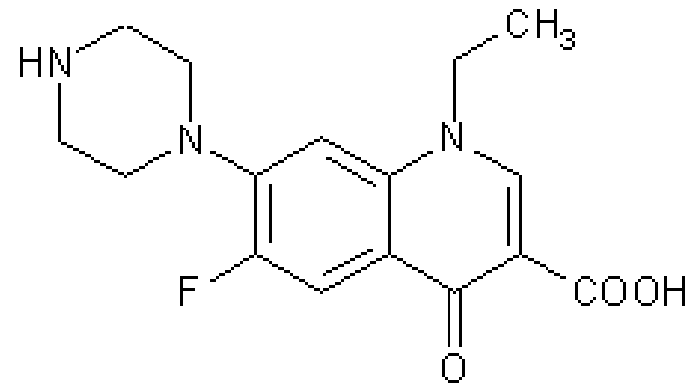
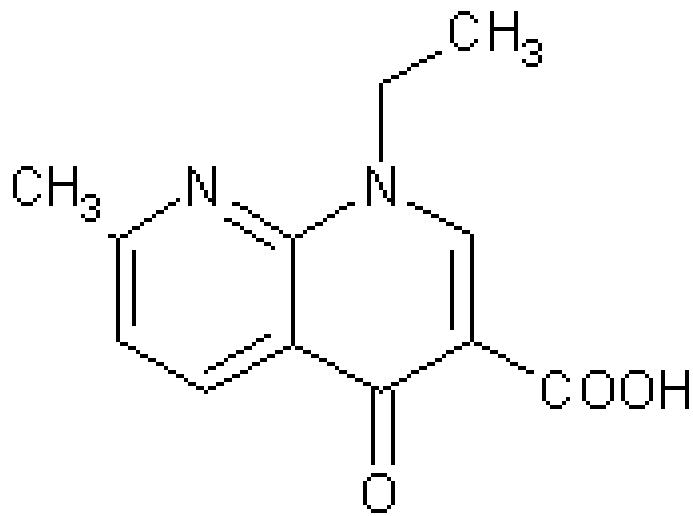


Muerte celular

Quinolonas

- Quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico)
- Las de segunda generación (fluorquinolonas).
- **Estructura química de las quinolonas**
- formada por dos anillos con un nitrógeno en la posición 1 y un grupo carbonilo en la posición 4 (núcleo base 4-quinolona), además un grupo carboxilo en la posición 3 en el primer anillo.
- Estos antibióticos cuando tienen un átomo de flúor en la posición 6, aumentan su potencia antibacteriana.

Quinolonas



Ac. Nalidíxico
Fluorquinolonas

QUINOLONAS

- Ac. Nalidíxico. Ac. Pipemídico. Fluorquinolonas: Norfloxacin, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina.
- **Mec. de acción:** Interacción con la subU. A de la ADN girasa.
- Excelente biodisponibilidad: casi un 100% Se acumula bien en riñón , próstata, orina, bilis, humor acuoso, y Hueso.

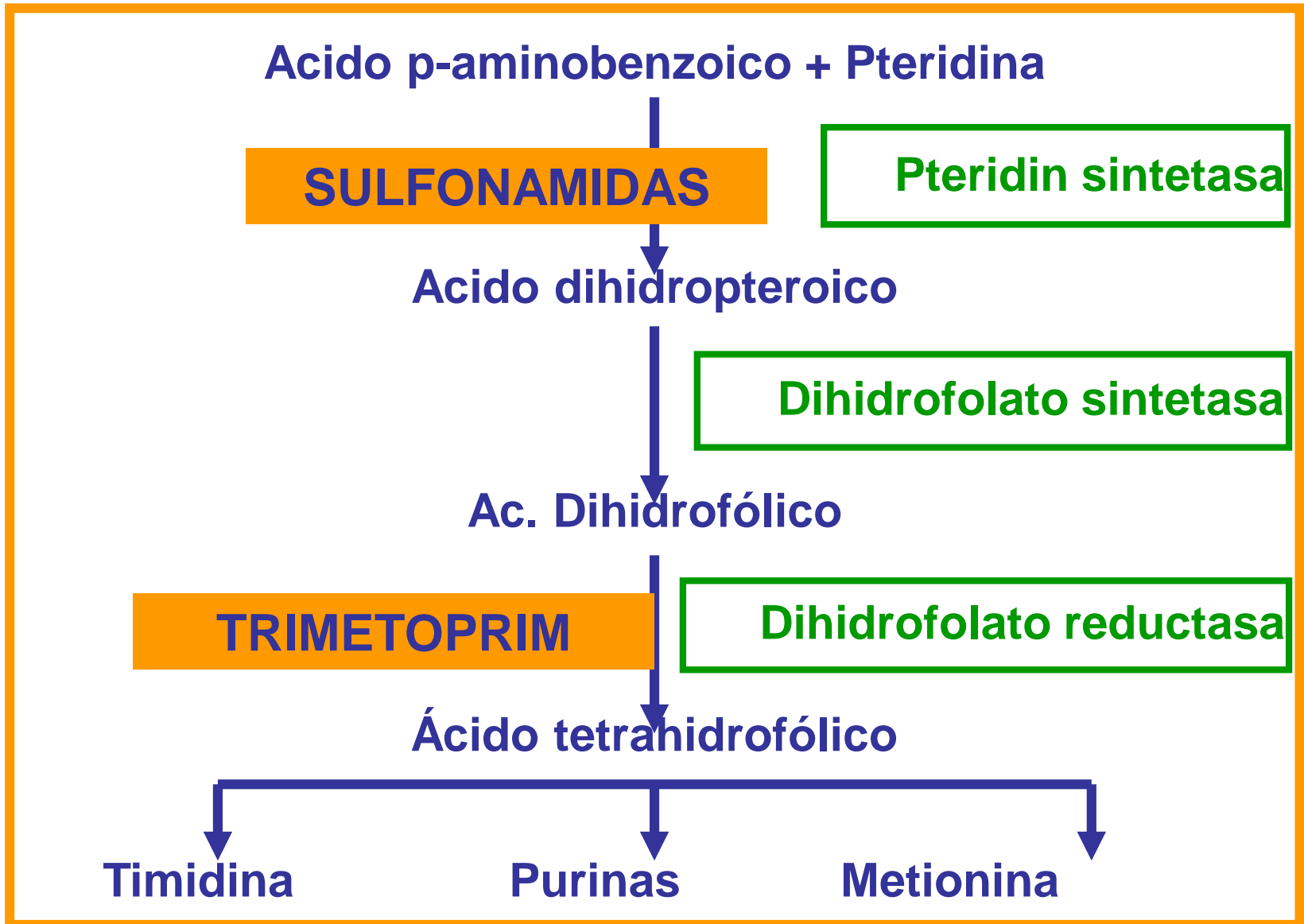
QUINOLONAS

- Ac. Nalidíxico. Ac. Pipemídico. Fluorquinolonas: Norfloxacin, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina.
- Mec. de acción: Interacción con la subU. A de la ADN girasa.
- Espectro: *Pseudomonas aeruginosa*, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, *M. catharralis*, *N.meningitidis*, *S.aureus* otros G(+), G(-), *Mycobacterium* spp. Chlamydias y Mycoplasma:
- Bactericidas. Efecto post-antibiótico: variable.
- No actúan sobre ***S. saprophyticus***, si sobre ***S. aureus*** y **SCN MS. NO sobre Neumococo, *St. viridans* y enterococo.**
- Excelente biodisponibilidad: casi un 100% Se acumula bien en riñón , próstata, orina, bilis, humor acuoso, y Hueso.

Rifampicina

- ATB derivado del *Streptomyces mediterranei*
- Rifamicina B. Ion anfotérico liposoluble : capacidad de pasar paredes gruesas como las de las micobacterias.
- **Acción Bactericida:** inhibe a la ARN polimerasa ADN dep. actuando a nivel de la subunidad B RNA (gen rpoB) impidiendo la transcripción de los genes bacterianos.
- Acción sobre GRAM positivas: neumococos Cepas R a penicilina pueden conservar S a la rifampicina
- *S. aureus* y SCN que sean Meticilino Sensible pueden conservar S la Rifampicina. Los MR : resistencia 5-50%
- *H.influenzae. M.leprae. M. marinum. M. avium*

METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO



Sulfonamidas

- Su estructura es similar al ácido paraaminobenzoico (PABA), un factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico
- Bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro, eficaces contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y muchas bacterias Gram negativas.
- Los efectos colaterales incluyen alteraciones del tracto gastrointestinal e hipersensibilidad.

CLORANFENICOL

- Derivado del *Streptomyces venezuelae*.
- Uso limitado a meningitis, tífus, fiebre tifoidea, fiebre de las Montañas Rocosas. Excelente contra anaerobios.
- Inh. de la sínt. proteica.
- Mec. de acción: U reversible a 50S ribosomal. Impide la U del AA-ARNt.: Bacteriostático sobre enterobacterias y BNNE.
- Bactericida sobre *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, y *N. meningitidis*. Util en *Brucella*, bacterias del grupo HACEK, *Treponema*, *Leptospira*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*.

Cloranfenicol

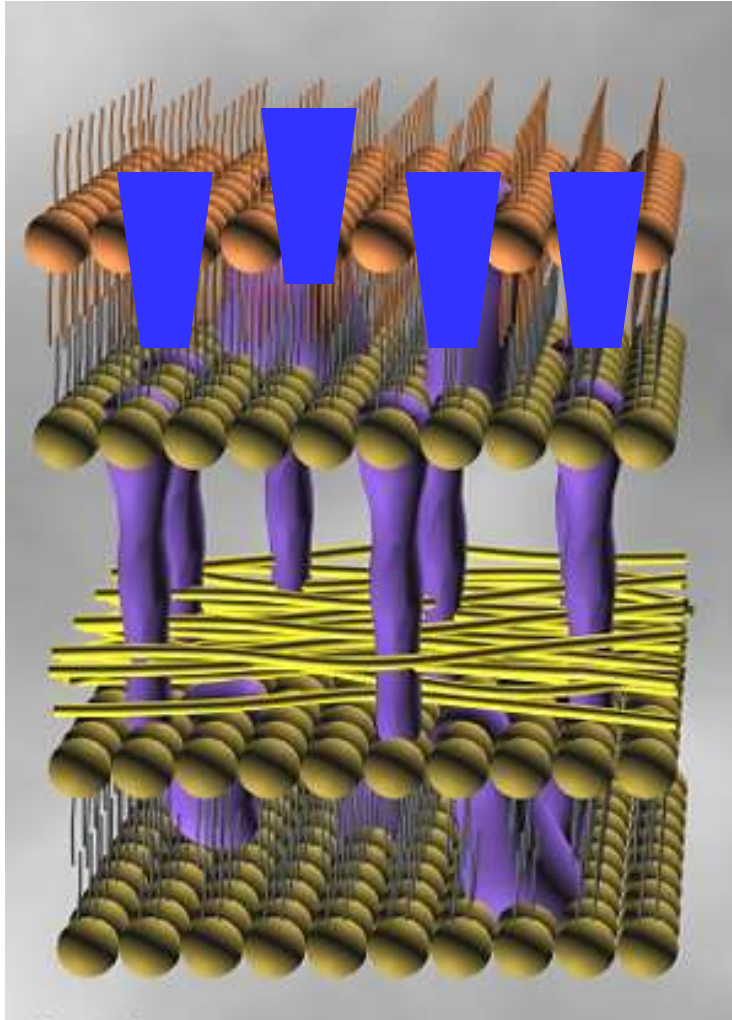
- ✓ **Efectos adversos:** Depresión medular Dosis dependiente (4 gramos ó más)
- ✓ Insuficiencia hepática.
- ✓ Depresión medular dosis independiente: 1 / 20,000: pos tratamiento: anemia hemolítica en déficit de G6 PDH.
- ✓ Síndrome gris del neonato: mortalidad del 40%

Según su mecanismo de acción

- Desorganización de la membrana Citoplasmática: altera la permeabilidad. Si la integridad funcional de la membrana se altera los iones y macromoléculas se escapan y la célula se lesiona y muere.
- Ej. polimixina , nistatina, anfotericina B

POLIMIXINAS

GRAM NEGATIVAS



COLISTINA

Otros antimicrobianos

- **Metronidazol:** antimicrobiano bactericida con actividad exclusiva frente a bacterias anaerobias y protozoos flagelados.
- **Nitrofurantoína:** infecciones urinarias no complicadas. Actúa sobre GRAM+ y enterobacterias. Excepto familia *Proteae*
- **Fosfomicina:** infecciones urinarias de las vías bajas.
- **Tigeciclina:** grupo de las glicilciclinas. derivados sintéticos análogo de las tetraciclinas con una porción glicilamido unida a la posición 9 del anillo D de la molécula base. Esta modificación en la molécula, le confiere estabilidad frente a los mecanismos de resistencia de las tetraciclinas y mantiene el efecto antibacteriano. bacteriostático.