

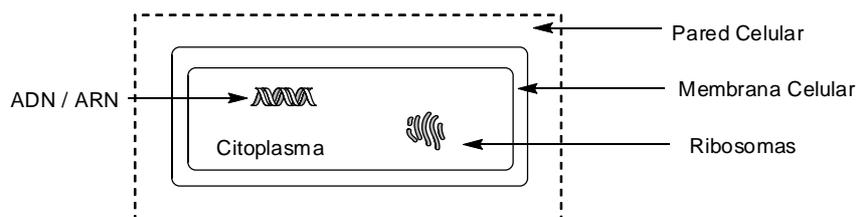
# Inhibidores enzimáticos de la Pared Celular

*Antibióticos betalactámicos. Inhibidores de la biosíntesis de UDP-N-Acilmuramoil pentapéptido. Penicilinas. Cefalosporinas. Otros antibióticos betalactámicos. Otros inhibidores de la formación de la pared celular bacteriana*

## 1. Antibióticos betalactámicos. Inhibidores de la biosíntesis de UDP-N-Acilmuramoil pentapéptido.

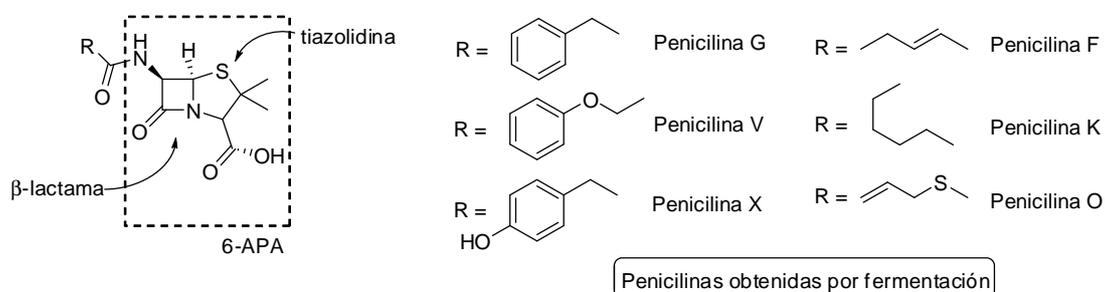
Las bacterias fueron identificadas en 1670 por Van Leeuwenhoek después de la invención del microscopio. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que su relación con ciertos tipos de enfermedades fue establecida a partir de los estudios de Pasteur con diferentes cepas de bacterias. En la segunda mitad del siglo XIX, Koch pudo identificar los microorganismos responsables de enfermedades como la tuberculosis, cólera, y tifoidea. Se empezaron a estudiar métodos para tratar las infecciones como la vacunación y la búsqueda de agentes antibacterianos o antibióticos. Ehrlich estableció las bases de la nueva rama, la quimioterapia, cuyo principio fue: un producto químico podría interferir directamente en la proliferación de microorganismos a concentraciones toleradas por el hospedador. Este concepto fue popularmente como la “*bala mágica*” donde el agente químico es la bala que puede buscar y eliminar el microorganismo invasor sin afectar adversamente al paciente.

Gran parte del éxito de los agentes antibacterianos se debe a que pueden atacar selectivamente la pared celular de las bacterias. Esto es debido al hecho de que las células bacterianas y las células de animales difieren tanto en la estructura como las rutas biosintéticas que se dan en su interior. Las bacterias poseen la membrana celular así como una cubierta especial semipermeable llamada pared celular. Esta es crucial para la supervivencia de la bacteria en los distintos ambientes en los que se mueve así como presiones osmóticas debidas a cambios de concentración de sales. La cubierta más externa de esta pared celular está formada por carbohidratos y ciertas proteínas que juntas establecen el determinante antigénico que difiere de una especie a otra y causa adherencia a ciertas células diana. La siguiente barrera lo constituye una capa de peptidoglicano cuya estructura evita que sea atacado por las enzimas peptidasas especialmente en el trato intestinal. No todas las bacterias tienen el mismo tipo de pared celular y dependiendo del tipo podemos encontrarnos las Gram-(+) y las Gram-(-) que difieren básicamente que éstas últimas tienen una barrera adicional de lipopolisacáridos.



En 1877, Pasteur y Joubert descubrieron que ciertos mohos podían producir sustancias tóxicas que causaban la muerte de bacterias. Sin embargo, estas sustancias eran tóxicas también en humanos y no tenían utilidad clínica aunque demostraron que los mohos podían ser usados como potenciales fuentes de agentes antibacterianos. En 1928, Fleming notó que un cultivo de bacterias que tenía al aire había sido infectado por una colonia de moho que procedía de laboratorios vecinos y que había llegado a través de las corrientes de aire. Lo más llamativo era que la zona alrededor de la nueva colonia estaba libre de bacterias. Concluyó que la colonia de hongos producía una sustancia antibacteriana. Esta cepa de hongos resultó ser *Penicillium*. Fleming pasó varios años de su vida investigando la sustancia antibacteriana y mostró que era no tóxica en humanos. Sin embargo la sustancia era inestable y Fleming no pudo aislarla ni purificarla llegando a la conclusión de que eran demasiado inestables para su uso clínico.

El problema del aislamiento y purificación de la penicilina fue resuelto en 1938 mediante un proceso conocido como liofilización y en 1941 se pudieron hacer los primeros ensayos clínicos con los crudos de los extractos. La estructura química se determinó finalmente en 1945 a partir del análisis de rayos X de cristales de penicilina.



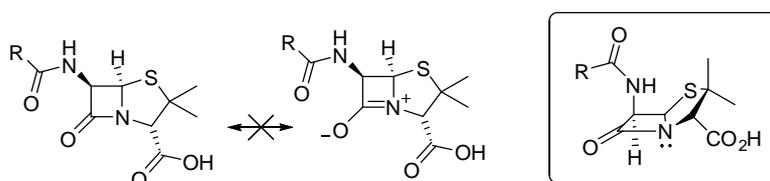
La primera penicilina aislada consistió en un sistema bicíclico de tiazolidina y  $\beta$ -lactama fusionado y un residuo bencílico. El esqueleto de la molécula sugiere que deriva del aminoácido cisteína y valina como fue posteriormente establecido.

La síntesis total se llevó a cabo en 1957 pero no era útil para su uso comercial (se obtuvo con 1% de rendimiento) hasta que se descubrió un intermedio biosintético de las penicilinas el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). Este se obtiene por hidrólisis de la penicilina G o V mediante enzima (penicilina acilasa) o mediante métodos químicos.

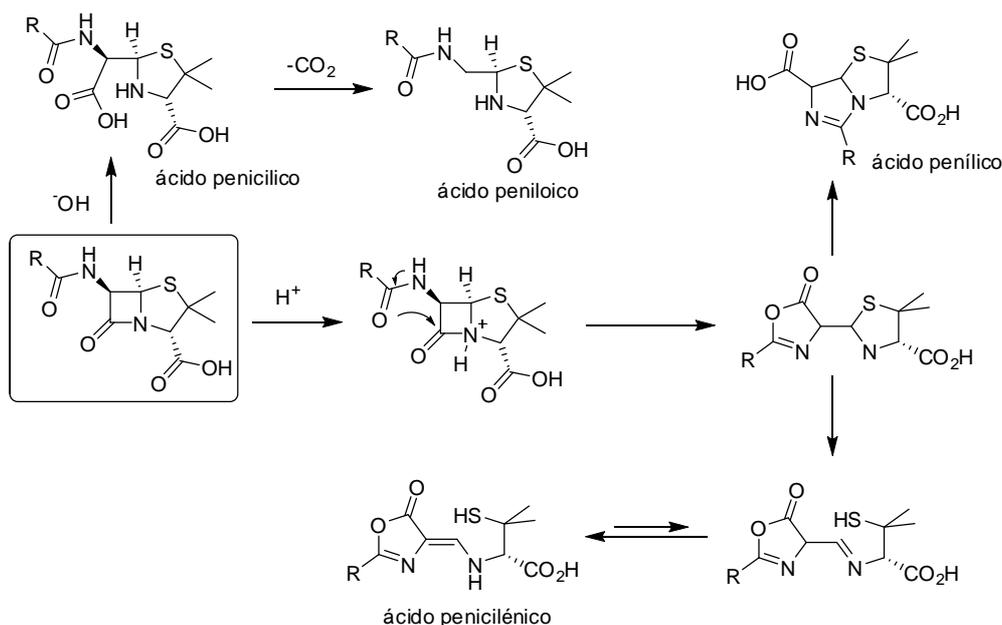
El descubrimiento de la penicilina G y de su potencial terapéutico estimuló la puesta a punto de procesos industriales que permitiesen su obtención a gran escala. Los métodos fermentativos fueron los primeros que se optimizaron con dicha finalidad. De este modo, a partir de nutrientes adecuados y de los precursores estructurales necesarios (cisteína, valina y un precursor de la cadena lateral), se obtuvieron diversas penicilinas a partir de extractos de cultivos de *Penicillium*. Por incorporación de ácido fenilacético en el medio de cultivo se obtuvo la bencilpenicilina (penicilina G), mientras que la incorporación de ácido fenoxiacético condujo a la penicilina V. En general, las limitaciones impuestas por los procesos enzimáticos de biosíntesis condicionan la naturaleza de la cadena lateral de este tipo de penicilinas. Así, únicamente es posible la incorporación de ácidos carboxílicos no sustituidos en posición a (RCH2COOH), lo que restringe el rango de variabilidad estructural.

Hoy en día los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son el grupo más representativo de inhibidores de la pared celular bacteriana. En este grupo de antibióticos se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, el ácido clavulánico, la tienamicina y las monolactamas.

La estructura tridimensional de las penicilinas pone de manifiesto algunos aspectos esenciales de su reactividad. Así, adoptan una estructura en forma de «libro semiabierto» en la que no es posible la coplanaridad entre el sistema  $\pi$  del grupo carbonilo de la posición 7 y el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno de la posición cabeza de puente. De este modo, no es posible la estabilización por resonancia de la amida, lo que explica la mayor reactividad del sistema de la  $\beta$ -lactama en comparación con las lactamas de mayor tamaño.



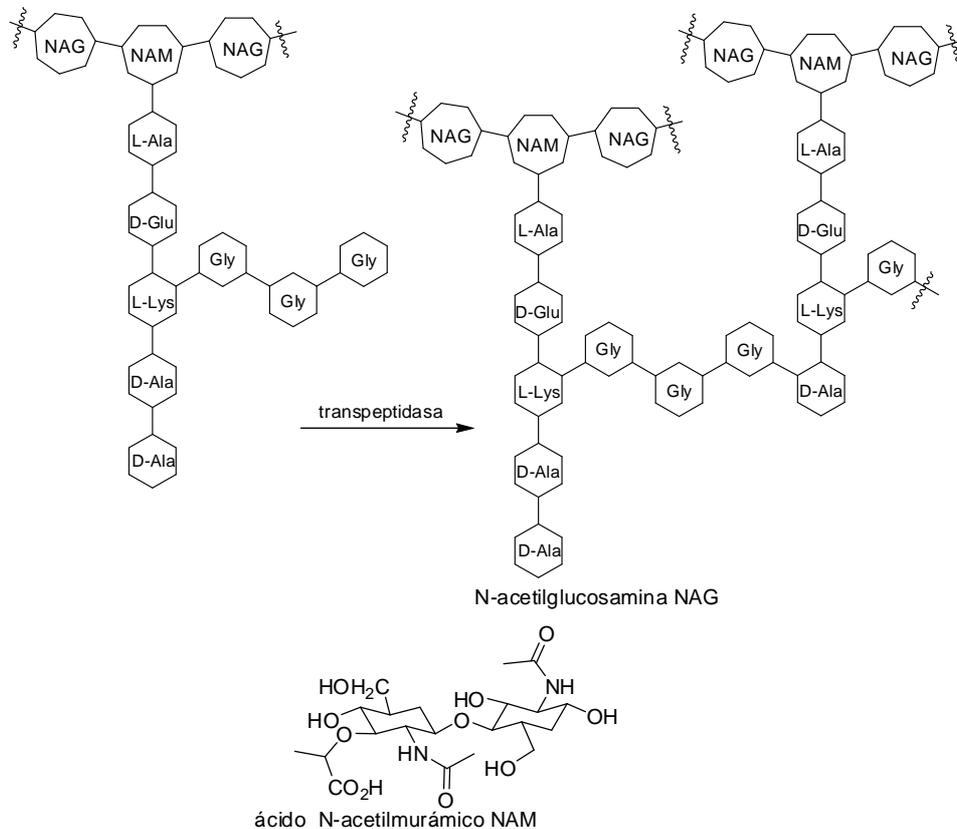
Esta disposición espacial hace que el anillo de  $\beta$ -lactama sea altamente susceptible al ataque de nucleófilos y en general se degradan tanto en medio ácidos como básicos con la participación del carbonilo de la amida en posición 6.



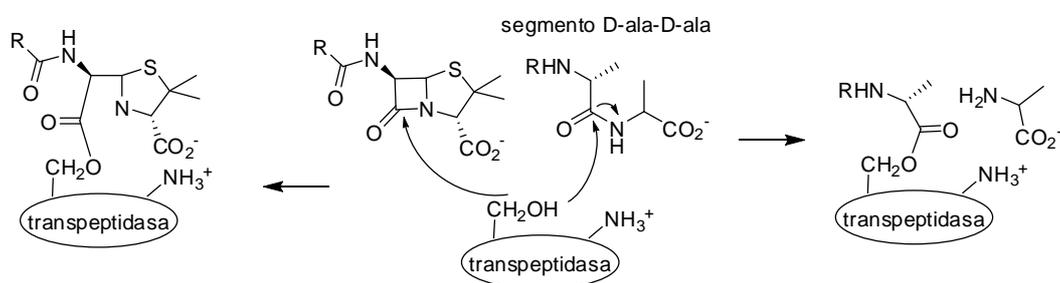
La acción de las penicilinas está relacionada con el desarrollo de la pared celular bacteriana durante el proceso de división celular. Las penicilinas inhiben el crecimiento bacteriano por interferencia con el proceso de biosíntesis de la pared celular. Puesto que esta estructura no existe en las células eucariotas, este modo de acción condiciona su selectividad por las células bacterianas haciéndolas no tóxicas. Son uno de los fármacos más seguros conocidos en medicina.

Las penicilinas actúan durante la formación de la estructura tridimensional de peptidoglicano. La presencia de numerosos restos de aminoácidos de la serie D en esta

estructura. Uno de los enlaces esenciales de este entramado molecular de la pared celular bacteriana es el formado entre un resto de glicina (Gly) y uno de D-alanina (D-Ala). La formación de este enlace está catalizada por la enzima transpeptidasa. Uno de los mecanismos de acción más aceptados para las penicilinas es el basado en su similitud estructural con la conformación adoptada por el fragmento D-Ala-D-Ala que interviene en la formación de los enlaces cruzados.



Así, las penicilinas son reconocidas erróneamente como sustrato de la transpeptidasa, cuyo centro activo queda acilado por reacción con el sistema de  $\beta$ -lactama. Esta acilación depende, esencialmente, de dos factores: la reactividad de la  $\beta$ -lactama y su orientación adecuada para permitir el ataque de un resto nucleófilo del centro activo de la enzima.



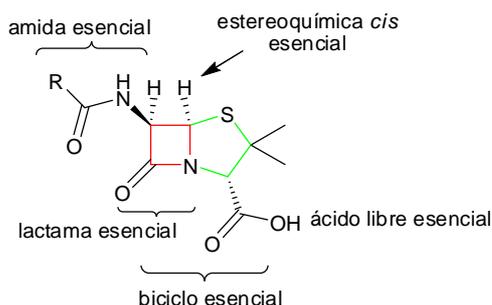
La orientación del antibiótico en el seno de la proteína dependerá de los grupos funcionales que rodean al carbonilo  $\beta$ -lactámico, especialmente el grupo carboxilato de la posición 2 y el sustituyente R de la carboxamida de la posición 6. Estos grupos establecen una primera interacción reversible con la enzima, seguida de la formación

del enlace covalente irreversible. La transpeptidasa acilada en su centro activo es incapaz de procesar el peptidoglicano para crear el entramado de la pared celular.

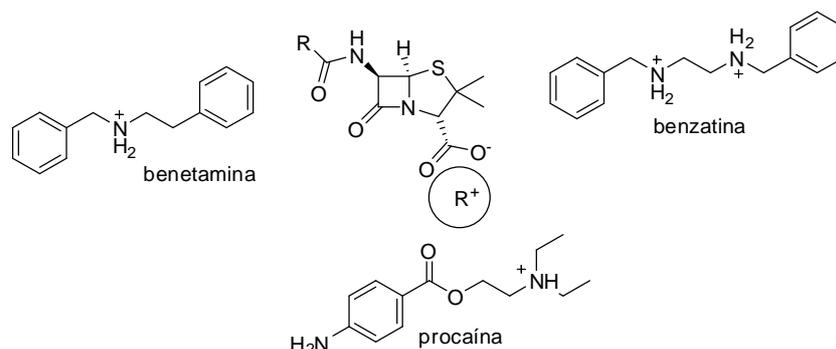
## 2. Penicilinas

Las bencilpenicilinas tienen una serie de propiedades: 1) son activas frente a bacterias Gram-(+) (por ejemplo, estafilococo, meningitis, gonorrea) y muchos coco Gram(-). 2) no son tóxicas. 3) no son activas frente a un amplio espectro de bacterias. 4) Son ineficaces cuando se toman oralmente. Penicilina G solo se puede administrar mediante inyección. Son sensibles al ácido al medio ácido. 5) Son sensibles a las  $\beta$ -lactamasas producidas por las bacterias resistentes a las penicilinas. 6) En ciertos pacientes pueden producir reacciones alérgicas.

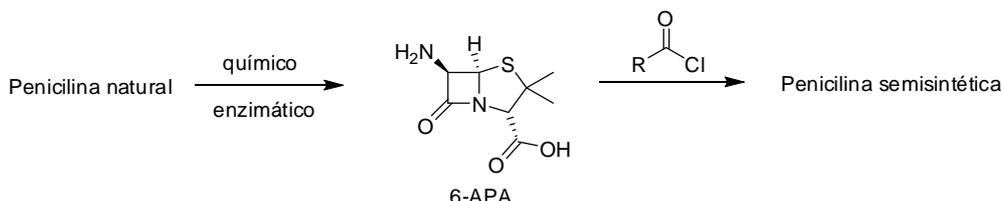
Los estudios estructura-reactividad de las penicilinas determinaron que el anillo de  $\beta$ -lactama es fundamental así como el ácido carboxílico libre. El sistema biciclo es importante para proporcionar la tensión necesaria para activar la lactama. Las cadenas laterales son esenciales. El átomo de azufre es común pero no esencial. La estereoquímica del sistema biciclo con respecto a la cadena lateral es importante. Los resultados de estos análisis permitieron determinar que solo pequeños cambios se podían introducir en la estructura de la penicilina y que han dado a lugar a todas las penicilinas semisintéticas o sintéticas.



Una de las primeras modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre las penicilinas consistió en la formación de sales que, administradas por vía parenteral, permitieran la acumulación del antibiótico en los tejidos grasos y su liberación sostenida. De este modo, es posible una menor dosificación con pautas más espaciadas, ya que la vida media plasmática del antibiótico aumenta considerablemente. Las sales más frecuentemente utilizadas con esta finalidad son las de benzatina, benetamina y procaína. En la asociación penicilina-procaína se aprovecha, además, el efecto anestésico local de la procaína, dado que dichas asociaciones se administran en forma de suspensiones por vía parenteral y pueden resultar dolorosas. Penicilina G con benzatina tiene un tiempo de vida en plasma de 2-3 semanas mientras que procaína tan solo tiene un tiempo de 12-18 días.



Las  $\beta$ -lactamas naturales presentan una serie de limitaciones como son la escasa estabilidad frente a ácidos y nucleófilos, y la baja sensibilidad frente a  $\beta$ -lactamasas. Las penicilinas semisintéticas difieren de la penicilina natural, o de las procedentes de fermentación, en la naturaleza de la cadena lateral. Puesto que en las penicilinas semisintéticas esta cadena se incorpora mediante procesos químicos no enzimáticos, las posibilidades de variación estructural a este nivel son más amplias que las que ofrecen los procesos de fermentación. Con el desarrollo de las penicilinas semisintéticas se han resuelto la mayor parte de los problemas inherentes a las primeras penicilinas naturales y biosintéticas. Así, se han conseguido compuestos más estables químicamente, más resistentes frente a las  $\beta$ -lactamasas y con un espectro de acción más amplio. Para la preparación de penicilinas semisintéticas se parte del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), resultante de la eliminación de la cadena lateral de la penicilina G.

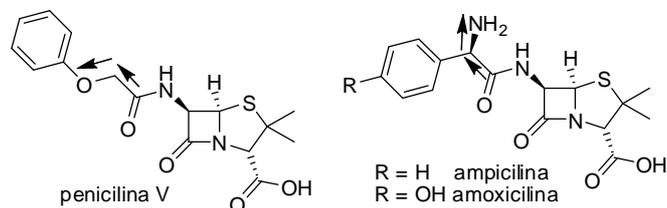


Desde un punto de vista químico, la hidrólisis de la cadena lateral en presencia del sistema de  $\beta$ -lactama no es sencilla. Por ello, los primeros métodos descritos para la obtención del 6-APA estaban basados en procesos de fermentación en ausencia de precursores de la cadena lateral. Sin embargo, los rendimientos de 6-APA mediante de este proceso resultaban muy bajos como para ser interesantes a nivel industrial. Posteriormente, se desarrolló un método basado en la acción de ciertas enzimas específicas de diversas procedencias. Se trata de las llamadas penicilínamidasa o penicilinasas. Dichas enzimas, convenientemente inmovilizadas sobre soportes adecuados, permiten la degradación de la cadena lateral de las penicilinas G o V sin afectar el sistema de  $\beta$ -lactama.

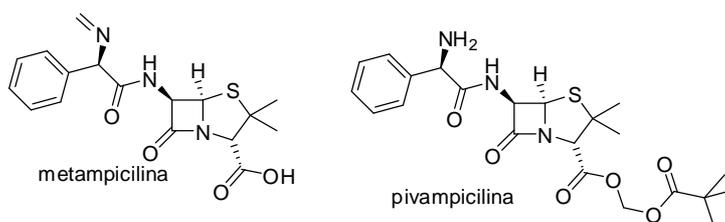
Aunque este método todavía se emplea en la actualidad, se han desarrollado diversos métodos químicos que permiten asimismo la degradación selectiva de la cadena lateral con elevados rendimientos. La obtención de las diversas penicilinas semisintéticas se consigue por acilación del 6-APA así obtenido.

Una de las razones de la elevada reactividad química de las penicilinas frente a los ácidos es la tensión del sistema de  $\beta$ -lactama, responsable también de la actividad antibiótica de estos compuestos. Por otra parte la degradación de las penicilinas en

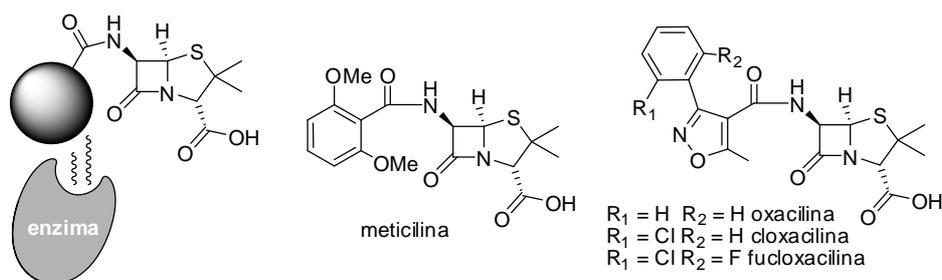
medio ácido se inicia con un ataque nucleófilo intramolecular del grupo carbonilo de la cadena lateral sobre el sistema de  $\beta$ -lactama protonado. El diseño racional de penicilinas resistentes a los ácidos se ha basado en la incorporación de sustituyentes atrayentes de electrones por efecto inductivo en posición  $\alpha$  del grupo carbonilo de la cadena lateral de manera que queda así reducido el carácter nucleófilo de dicho grupo.



La ampicilina y la amoxicilina son dos de las penicilinas más empleadas debido tanto a su mayor resistencia frente a los ácidos como a su amplio espectro de acción. La administración por vía oral de estos antibióticos plantea, no obstante, nuevos problemas derivados de su escasa absorción intestinal. Ello es debido al carácter anfótero («zwitteriónico») de estos compuestos, dado que presentan un grupo amino y un grupo carboxilato en la misma molécula. El problema puede resolverse enmascarando el ácido carboxílico en forma de éster fácilmente hidrolizado en el organismo por esterasas o el grupo amino en forma de imina hidrolizable.



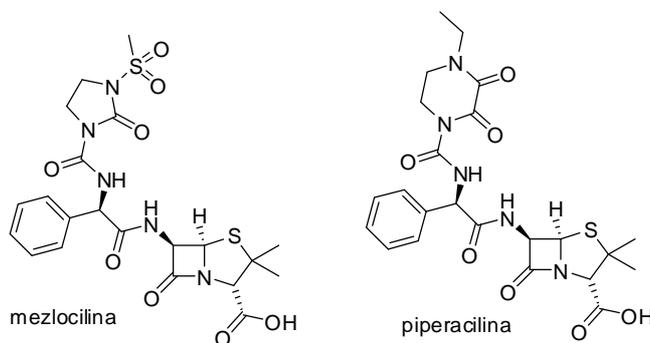
Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas producidas por las bacterias resistentes a las penicilinas. Éstas catalizan la apertura de ciclo y por tanto desactivan su utilidad farmacéutica. La estrategia empleada en el diseño de penicilinas resistentes a las lactamasas pasó por introducir grupos voluminosos en la cadena lateral que impidieran la aproximación de la enzima. Desgraciadamente, los primeros análogos diseñados con este criterio tropezaron con un problema en cierto modo previsible. Así, puesto que el mecanismo de acción de estos antibióticos se basa en la reacción de la  $\beta$ -lactama con el centro activo de la enzima transpeptidasa, los sustituyentes de la cadena lateral excesivamente voluminosos condujeron a compuestos que, aunque resistentes frente a las  $\beta$ -lactamasas, resultaron prácticamente inactivos. Fue necesario, por tanto, afinar al máximo el diseño hasta conseguir sustituyentes compatibles con el mecanismo de acción de estos antibióticos y que resultasen a la vez eficaces como protectores frente a las  $\beta$ -lactamasas. Las isoxazolilpenicilinas representan uno de los grupos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos más eficaces en este sentido ya que, además del volumen del sustituyente de la cadena lateral, el carácter atrayente de electrones del anillo de isoxazol confiere a estos análogos suficiente estabilidad frente a los ácidos como para permitir su administración por vía oral.



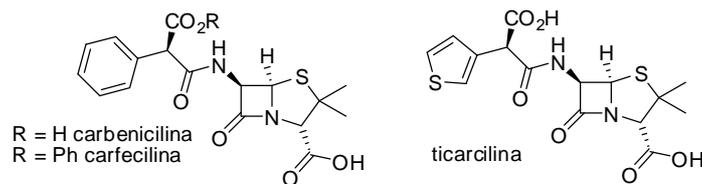
Uno de los problemas que plantea el uso de penicilinas es una escasa actividad frente a las bacterias Gram(-). Son varias las razones de esta baja actividad. Una de ellas es que las Gram(-) presentan una cubierta externa de triglicéridos cargados negativamente. Esta carga sobre la superficie de la bacteria repele la aproximación de la penicilina cargada con el mismo signo negativo (ácido carboxílico desprotonado). En algunas Gram(-) se producen gran cantidad de transpeptidasas siendo tal número demasiado elevado para que las penicilinas puedan desactivarlas todas. En otros casos las bacterias muestran mutaciones en las transpeptidasas que hacen que las penicilinas no sean inhibidores con tanta selectividad. En muchos casos la presencia de  $\beta$ -lactamasas imposibilita la acción antibacteriana de las penicilinas. Todos estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar penicilinas de amplio espectro. Si bien no todos los problemas pueden abordarse de la misma forma, el desarrollo de penicilinas de amplio espectro se ha basado en estrategias de «prueba y error» que han permitido el diseño progresivo de compuestos cada vez más eficaces. De la enorme diversidad de análogos sintetizados y ensayados farmacológicamente, han surgido tres familias estructurales bien definidas:

a) Aminopenicilinas: La amoxicilina, la ampicilina y sus derivados constituyen los ejemplos más representativos. Son análogos a las bencilpenicilinas en las cuales uno de los hidrógenos ha sido sustituido por un amino para producir una subestructura de R-fenilglicina. Estas penicilinas se diseñaron como análogos más estables frente a los ácidos y administrables por vía oral, Su mayor espectro de acción constituye un valor adicional, si bien son sensibles a las  $\beta$ -lactamasas.

b) Ureidopenicilinas: Pertenecen a este grupo la mezlocilina y la piperacilina. Son sensibles a las  $\beta$ -lactamasas y al medio ácido, por lo que se han de administrar por vía parenteral.



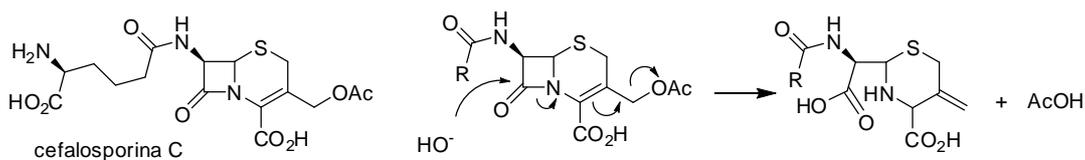
c) Carboxipenicilinas: La carbenicilina, la calfecilina y la ticarcilina pertenecen a este grupo. Son penicilinas selectivas frente a bacterias Gram(-), por lo que complementan el espectro de acción de las penicilinas procedentes de fermentación.



La carfecilina es un profármaco de carbenicilina y muestra una importante absorción a través de la pared intestinal. Los ésteres arílicos muestran una mayor susceptibilidad frente a las hidrólisis que los ésteres alquílicos simples.

### 3. Cefalosporinas

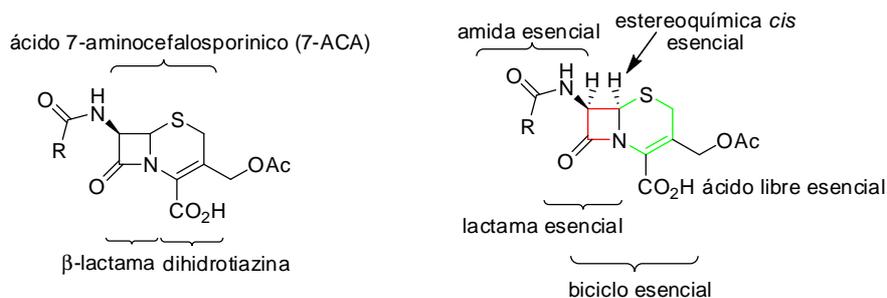
Las cefalosporinas constituyen el segundo mayor grupo de antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Estructuralmente, difieren de las penicilinas en la naturaleza del sistema bicíclico fusionado con la  $\beta$ -lactama, que en las cefalosporinas es un derivado de la dihidrotiazina. Sin embargo, el origen biosintético es similar al de las penicilinas, ya que también pueden reconocerse los aminoácidos *cisteína* y *valina* como precursores del sistema bicíclico. Por tratarse de  $\beta$ -lactamas, las cefalosporinas inhiben la biosíntesis de la pared celular bacteriana mediante un mecanismo idéntico al de las penicilinas.



La primera cefalosporina aislada fue la cefalosporina C en 1948 a partir de un hongo obtenido de aguas residuales en la isla de Sardinia (Cerdeña). Pero no fue hasta la década de los sesenta cuando se elucidó su estructura química.

El estudio del perfil antibacteriano de la cefalosporina C mostró una serie de limitaciones con respecto a las penicilinas conocidas hasta ese momento. Así, presenta una absorción oral escasa debida, fundamentalmente a su naturaleza altamente polar. La modificación a un ciclo de seis miembros (comparado con la penicilinas) hace que el biciclo esté menos tensionado y por tanto sea menos reactivo. Esto se contraresta con la presencia de un grupo metilenoacetoxi en posición C3 que permite la expulsión de una molécula de ácido acético. Las cefalosporinas son unas 1.000 veces menos potente que la penicilina G. Sin embargo, la cefalosporina C también presenta una serie de propiedades interesantes en comparación con la penicilina G como son un espectro antibacteriano más amplio, una mayor resistencia frente a las  $\beta$ -lactamasas, mayor estabilidad en medio ácido y menor alergenicidad. Si bien la utilidad terapéutica de la cefalosporina C es escasa, se han obtenido diversos análogos estructurales por farmacomodulación.

Se sintetizaron análogos de cefalosporinas C y los estudios de relación estructura-actividad demostraron:

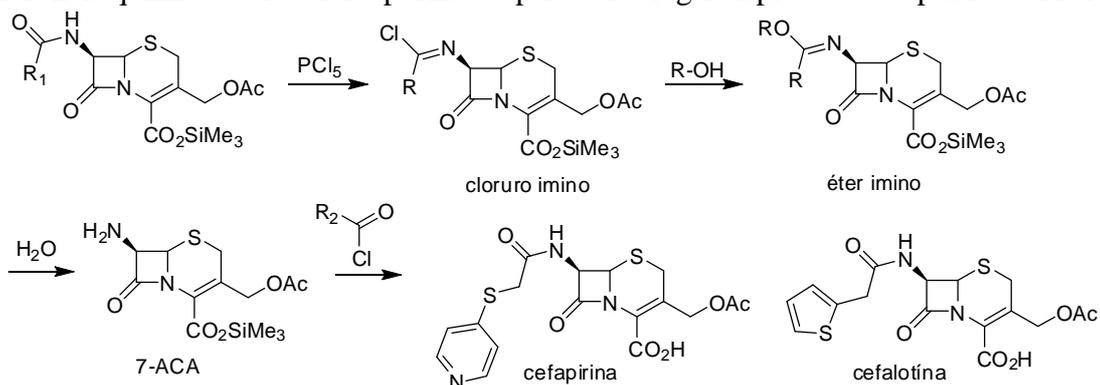


- 1) el anillo  $\beta$ -lactama es esencial
- 2) el ácido carboxílico libre es necesario en posición 4
- 3) el sistema biciclo es esencial
- 4) la estereoquímica de las cadenas laterales es necesaria

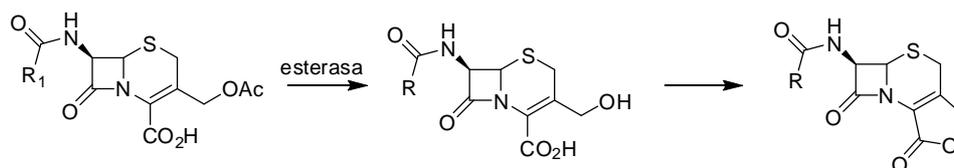
Estas conclusiones son similares a las obtenidas para las penicilinas y limitan los lugares donde se pueden introducir modificaciones en la estructura química. Estas modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la cefalosporina C se han centrado a tres niveles: a) modificaciones de la cadena lateral de 7-acilamino; b) modificación simultánea de la cadena lateral de 3-acetoximetilo y de 7-acilamino y c) introducción de sustituyentes sobre la posición 7a.



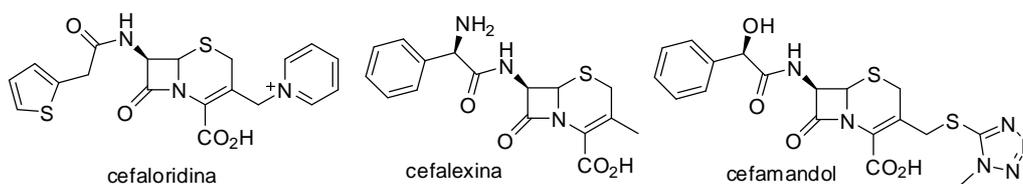
A diferencia de las penicilinas no es posible obtener análogos de cefalosporinas mediante fermentación. Tampoco se conoce ningún sistema enzimático que degrade selectivamente la cadena lateral de las cefalosporinas lo que reduce la síntesis a la hidrólisis química de la cefalosporinas C para dar a lugar al producto de partida 7-ACA.



Al igual que ocurre en las penicilinas la introducción de grupo atrayentes de electrones cercanos a la función amida en C7, mejora la resistencia frente a la hidrolización. Sin embargo las cefalosporinas presentan una ruta metabólica que involucra la hidrólisis de la función C3-acetoxilo mediante esterasas. El hidroxilo resultante puede dar a lugar a procesos de lactonización intramolecular y a una inactivación del fármaco.

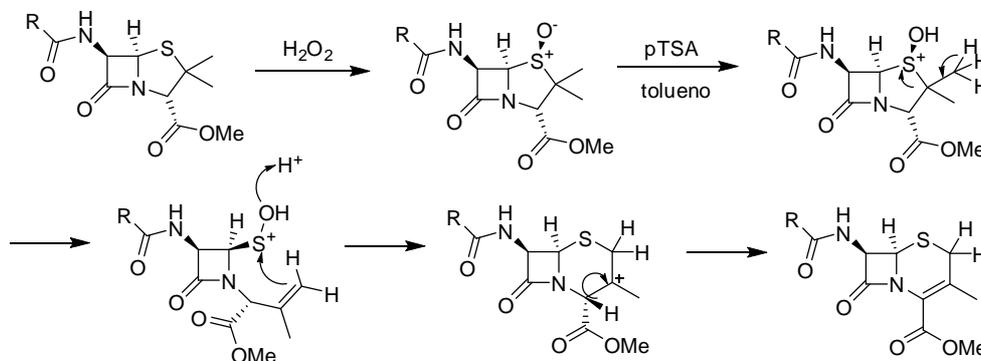


La hidrólisis del grupo C3-acetoxilo es una de las degradaciones metabólicas más usuales de las cefalosporinas que conduce a metabolitos menos activos que el compuesto original. Por ello, las modificaciones sobre la posición 3 se han orientado hacia la obtención de análogos metabolíticamente más estables. Químicamente la síntesis de dichos análogos se basa en el carácter nucleófilo del grupo 3-acetoxilo, que puede sustituirse por otros grupos mediante reacciones de sustitución nucleófila. Este grupo de análogos comprende la mayor parte de las cefalosporinas con interés terapéutico.

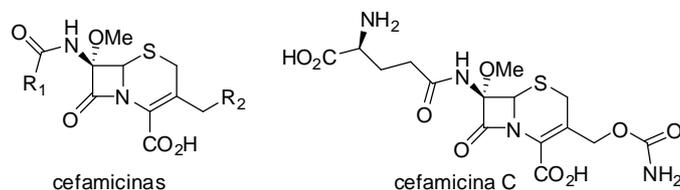


La cefaloridina es estable al metabolismo, soluble en agua debido a la carga positiva pero baja absorción por lo que debe ser inyectada. Además presenta una buena actividad frente a bacterias Gram-(+). La cefalexina por el contrario, se absorbe bien y puede ser administrada oralmente. La presencia del grupo metilo debería disminuir la reactividad pero con la adecuada cadena lateral la actividad se mantiene. En el caso del cefamandol, el grupo metiltiotetrazol actúa como grupo saliente. En general, estas cefalosporinas descritas son activas frente a un amplio rango de microorganismos, incluyendo bacterias tanto Gram-(+) como Gram(-), si bien son menos potentes que las penicilinas. Uno de los problemas más generalizados de las cefalosporinas es su sensibilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas. A diferencia de las penicilinas, la introducción de sustituyentes voluminosos en la cadena lateral de la posición 7, aunque evita la degradación por las  $\beta$ -lactamasas conduce a derivados muy poco activos.

La síntesis de las cefalosporinas metiladas en la posición 3 es difícil pero tienen la ventaja que pueden obtenerse a partir del núcleo de penicilina. Esta síntesis fue introducida por la compañía Eli Lilly Pharmaceuticals y requiere de una expansión de anillo.



La introducción de sustituyentes es la posición 7 $\alpha$  da a lugar a un conjunto de fármacos denominado cefamicinas. Las cefamicinas comprenden un grupo de derivados del cefamo caracterizados por la presencia de un sustituyente metoxilo en posición 7 $\alpha$ . El primer compuesto aislado de esta familia fue la cefamicina C, procedente de cultivos de ciertas especies de *Streptomyces*. Aunque su absorción oral es escasa, el interés terapéutico de las cefamicinas radica en su mayor resistencia frente a las  $\beta$ -lactamasas como consecuencia de la presencia del metoxilo en posición 7 $\alpha$ .



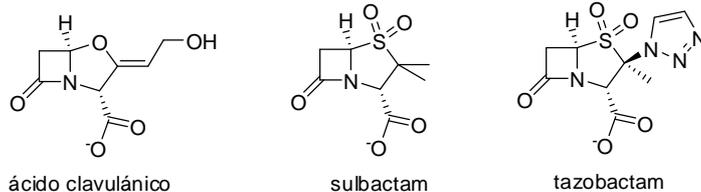
Asimismo, el grupo carbamoiloxi sobre la posición 3 es responsable de la menor velocidad de hidrólisis metabólica de este compuesto. Las modificaciones de las cefamicinas han conducido a análogos con mayor resistencia frente a bacterias Gram-(+) manteniendo su espectro de actividad frente a las Gram-(-).

#### 4. Otros antibióticos betalactámicos

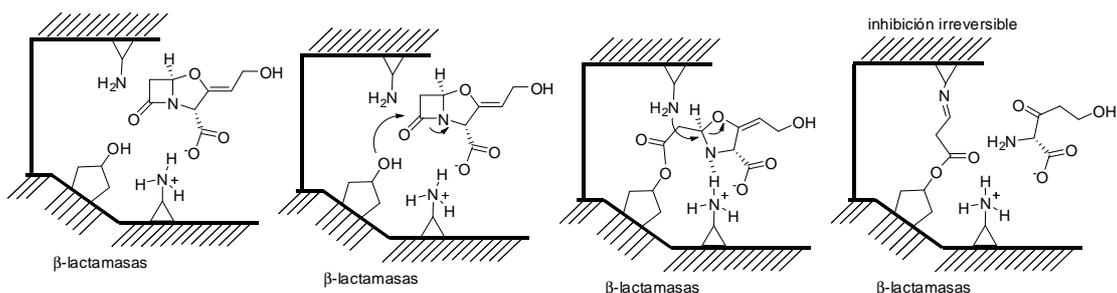
Durante los últimos años, la investigación básica en el campo de los antibióticos ha conducido al descubrimiento de nuevos compuestos  $\beta$ -lactámicos de gran interés terapéutico.

##### *Inhibidores de $\beta$ -lactamasas*

Comprenden un grupo de derivados  $\beta$ -lactámicos, tanto de origen natural como sintético con escasa actividad antibiótica. Sin embargo, dada su capacidad para inhibir las  $\beta$ -lactamasas, se administran en asociación con penicilinas sensibles a aquéllas lo que permite aumentar el espectro de acción. Desde un punto de vista estructural, se caracterizan por carecer de la cadena lateral sobre la posición 6 y por la naturaleza singular del sistema heterocíclico fusionado con la  $\beta$ -lactama.



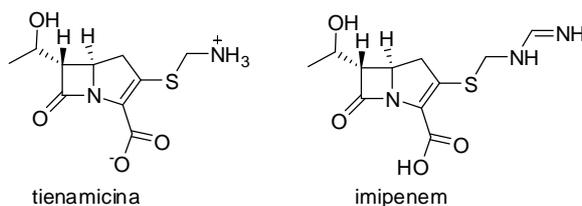
El ácido clavulánico es un producto natural que se aisló a mediados de los años setenta a partir de cultivos de *Streptomyces clavuligerus*. Es un inhibidor de la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas, por lo que se emplea en combinación con penicilinas no resistentes, tales como la amoxicilina. Su mecanismo de acción se basa en una inhibición suicida por acilación del centro activo y alquilación posterior con un grupo amino próximo. La singularidad del sustituyente 3-hidroxipropenileno presente en la posición 4 del sistema bicíclico permite el bloqueo irreversible del centro activo de la  $\beta$ -lactamasa.



El sulbactam y el tazobactam son compuestos de síntesis que comparten muchas de las propiedades del ácido clavulánico. A diferencia de éste, el sistema de  $\beta$ -lactama está fusionado con un sistema de tiazolidina-S,S-dióxido. No obstante, el mecanismo de acción de estos compuestos es comparable al del ácido clavulánico.

### Tienamicina

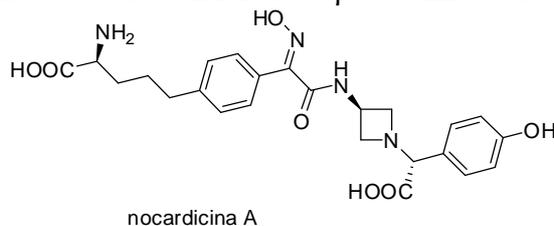
La tienamicina es un producto natural aislado de cultivos de *Streptomyces cattleya* en 1976. Presenta un amplio espectro de acción y es muy resistente frente a las  $\beta$ -lactamasas, lo que se atribuye al impedimento estérico de la cadena lateral en posición  $6\alpha$ . Tiene una configuración contraria a la de los restantes sistemas  $\beta$ -lactámicos en penicilinas y cefalosporinas por lo que se asume un mecanismo de acción distinto del propuesto para éstas. También se caracteriza por la ausencia de heteroátomo de azufre en el sistema biciclo.



Uno de los problemas asociados a este antibiótico es el de su baja absorción oral, así como su escasa estabilidad química y metabólica.

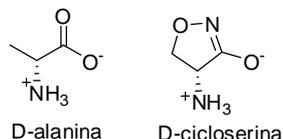
### Monobactamas

También conocidas como nocardicinas constituyen un grupo de productos naturales con una acción moderada frente a un grupo reducido de bacterias Gram(-). Descubiertas en el año 1978, solo presentan un ciclo de  $\beta$ -lactama. Dada su singularidad estructural y su espectro de acción, claramente distinto del de los restantes antibióticos  $\beta$ -lactámicos, parece probable que, al igual que en la tienamicina, el mecanismo de acción de estos compuestos sea diferente del de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos clásicos.



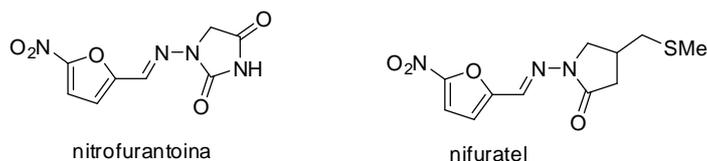
## 5. Otros inhibidores de la formación de la pared celular bacteriana

a) Cicloserina: La D-(+)-cicloserina es un producto natural aislado de *Streptomyces gariphalus*, cuyo mecanismo de acción se basa en la capacidad de actuar como antimetabolito de la D-alanina en la biosíntesis de la pared celular bacteriana.



La cicloserina se absorbe y se distribuye rápidamente tras su administración oral, alcanzando niveles elevados en el sistema nervioso central.

b) Nitrofuranos: Aunque su modo de acción es complejo, una parte de la utilidad terapéutica de los nitrofuranos se basa en su capacidad para interferir en la síntesis de la pared bacteriana. Los nitrofuranos también actúan sobre varios de los procesos enzimáticos implicados en la respiración celular y en el metabolismo de los azúcares. Están especialmente indicados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.



### *Bibliografía utilizada*

- 1) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 2) Introducción a la Química Terapéutica, A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Ed. Díaz de Santos, 2004. ISBN: 84-7978-601-9.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.
- 4) An introduction to Medicinal Chemistry, G. L. Patrick, Ed. Oxford, 2001. ISBN: 0-19-850533-7.