



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS

=====

Dr. Francisco Montiel A.

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS

Dr. Francisco Montiel A.

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos actúan directamente sobre el metabolismo de la bacteria, afectando principalmente aquellas células en crecimiento rápido. El efecto producido "in vitro" puede ser reversible (bacteriostático) e irreversible (bactericida). Con cierta frecuencia es difícil el determinar exactamente el sitio de acción primario de la droga. Al aumentar la concentración del agente quimioterápico, también se produce mayor número de efectos indirectos. En general los mecanismos de acción se ponen en evidencia algunos años más tarde, después de que el antibiótico ha resultado útil y ha estado en uso.

Los antibióticos en general, son bacteriostáticos cuando se usan "in vivo" y favorecen el desplazamiento de la balanza en beneficio del huésped; sin embargo se necesitan los mecanismos de defensa de éste para matar y eliminar las bacterias.

Según el mecanismo de acción podemos clasificar los en:

1. Inhibidores competitivos (sulfadrogas)
2. Inhibidores de la síntesis de pared celular, (penicilina).

3. Agentes activos sobre la membrana citoplasmática, (polimixinos).
4. Agentes que actúan sobre la síntesis proteica, (estreptomocina, tetraciclinas, cloranfenicol).
5. Agentes que actúan sobre la síntesis de ácidos nucleicos, (rifampicina, ácido nalidixico, griseofulvina).
6. Miscelánea.

1. INHIBIDORES COMPETITIVOS

Mecanismos de acción de las sulfadrogas

El ácido paraaminobenzoico (PABA) forma parte del ácido fólico (pteridina-PABA-ácido glutámico= ácido fólico). Los animales utilizan ácido fólico-pre-formado, el cual es considerado como una vitamina para el hombre. Las bacterias sensibles deben usar PABA para sintetizar su propio ácido fólico. Las sulfadrogas se semejan al PABA y compiten con éste por la enzima que hace la síntesis (inhibidor competitivo). Muchas bacterias son capaces de sintetizar el ácido fólico a partir del PABA y son sensibles a las sulfadrogas. Afortunadamente la mayoría de las bacterias no pueden utilizar el ácido fólico, ya que éste se encuentra presente en la sangre.

El PAS es un análogo del PABA y se le utiliza en quimioterapia de la tuberculosis, junto a otros agentes.

Las sulfadrogas son inactivas en su acción por productos como: timina, metionina, purinas y tiamina.

Compuestos como el trimetoprim, metotrexate y pirimetamina, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, actúan impidiendo la conversión de ácido dihidrofólico a

ácido tetrahidrofólico, paso que como se verá en el esquema que sigue, es la continuación de la síntesis del ácido fólico, hasta llegar a la síntesis de purinas, etc.

Se ha procedido a combinar una sulfadrogena como sulfametoxazole con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa como es el trimetoprim, actuando estas dos drogas en forma sinérgica, combinación que está encontrando una amplia utilización, habiéndose comenzado con su empleo casi exclusivamente en infecciones urinarias.

Otros análogos de metabolitos, la 5-yodo-2-deoxiuridina (IDUR), inhibe la timidilato sintetasa, que es la enzima que convierte deoxiuridilato en deoxitimidilato. Se le utiliza en infecciones de la córnea o conjuntiva producidas por virus herpes. La isoniazida es probablemente un antagonista del piridoxal, es un agente bactericida usado en quimioterapia de tuberculosis asociada a otras drogas.

FIGURA N° 1



2. INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PARED CELULAR

La pared celular de las bacterias, está constituida por un muco-péptido insoluble en alcali, responsable de la estructura rígida basal a la cual se adosan otras estructuras que componen el resto de la pared celular. Dentro de éstas últimas se encuentra el ácido teicoico del estafilococo, lactobacilos y bacillus; así como también algunos carbohidratos grupo o tipo específicos del estreptococo y los lipopolisacáridos que constituyen las endotoxinas, o antígeno somático "O" de las bacterias entéricas Gram-negativas. Este mucopéptido, bajo la acción enzimática del lisozimo, se descompone en ácido N-acetil murámico (Nac-mur) y N-acetil glucosamina (Nac-GlaN) ubicados en unidades alternadas. Estas unidades que se repiten forman el esqueleto, un mucopolisacárido. Unido al ácido murámico existe una cadena lateral peptídica sintetizada de L-alanina, ácido D-glutámico, L-lisina o ácido D-aminopimélico y D-alanina. El mucopéptido puede estar unido en forma cruzada a otra cadena similar a través de conexiones que permiten a el residuo de D-alanina en un péptido, unirse a el grupo amino-epsilon del residuo lisina del mucopolímero adyacente. La unión final entrecruzada de esta superestructura celular de la pared bacteriana, puede ser inhibida por cualquier antibiótico que reduzca la síntesis de los precursores de estos mucopéptidos.

La evidencia de que esta estructura es importante para la vida de la bacteria se ha podido demostrar a través de la acción que tiene el lisozimo sobre bacterias suspendidas en medios hipotónicos, donde ocurre la ruptura celular y la disolución de esta estructura rígida que es el mucopolisacárido.

Ya que los componentes de la pared celular, tales como ácidos N-acetil murámico, ácido D-amino pimélico

no se encuentran presentes en ninguna célula animal, uno podría esperar que antibióticos que actúan a estos niveles tendrían como único blanco a las bacterias.

Es así como la formación del mucopéptido puede ser bloqueada en cualquiera de los pasos que conducen a la formación de sus precursores, el polímero del mucopéptido o la unión entrecruzada final del mucopéptido de la pared celular.

a. Ensamble del pentapéptido:

Una estructura similar a la D-alanina, como es lo cicloserina, inhibe la síntesis de pared celular, provocando la acumulación de un precursor del péptido del ácido murámico sin el terminal alanil-alanil. Aparentemente la cicloserina puede inhibir competitivamente a la alanina racemasa (cataliza la interconversión de L-alanina en D-alanina) y la D-alanil-D-alanina sintetasa (cataliza la síntesis de un dipéptido de la D-alanina). Así es como este antibiótico inhibe la síntesis del pentapéptido, necesario para completar una subunidad del polímero.

b. Polimerización y unión entrecruzada del mucopéptido:

Comenzando con UDP-Nac-mur, los aminoácidos L-alanina, ácido D-glutámico, y L-lisina son agregados en sucesivos pasos, seguidos, al final por el agregado de D-alanil dipéptido. Como una reacción inicial en la síntesis del glucopéptido, el UDP-Nac-mur aparentemente es transferido a una fracción lipídica unida a la membrana, que transportará el monómero glicopéptido a través de la membrana citoplasmática.

Es este fosfolípido intermediario, el que hace posible que esta fracción puede penetrar y atravesar una membrana lipofílica, que de otra manera sería impermeable a este producto formado en el interior del citoplasma. Por este mecanismo, una estructura esencialmente extracelular, la pared celular, puede ser sintetizada a partir de subunidades que son generadas intracelularmente.

Una vez transportado a través de la membrana, este complejo fosfodisacárido-péptido-lípido es transferido a un aceptor extra membrana, probablemente el polímero glicopeptídico que está en formación. Esta reacción de condensación es catalizada por una gluco-péptido sintetasa; son la vancomicina y ristocetina, las que específicamente bloquean la incorporación de este bloque en la síntesis de la pared celular. Esta reacción de transferencia parece ahora que sería relativamente insensible a la acción de la penicilina, aunque el tamaño molecular y distribución de cargas eléctricas son semejantes entre la penicilina y Nac-mur. Sin embargo el esqueleto del polisacárido con sus cadenas lineales de péptidos, por si mismo no es lo que imparte las propiedades estructurales más sobresalientes del producto final. La estructura realmente fuerte puede concebirse como láminas de mucopéptido formando una malla entrecruzada.

En el último paso, entrecruzamiento y unión, el extremo libre de la cadena de poliglicil, es puesta junto al péptido lineal de la cadena adyacente. Ya que este cierre debe ocurrir en la pared celular, y por lo tanto fuera de la membrana citoplasmática, no habrá ni ATP ni otra fuente energética para esta síntesis. La energía para que esta reacción se cumpla, es posible obtenerla por una reacción de transpeptidación en la

cual el terminal D-alanina del pentapéptido es eliminado. Esta reacción de transpeptidación es altamente sensible a la penicilina.

Una vez incorporada la subunidad al polímero en crecimiento, queda el transportador lipídico en libertad, unido a un Pi. Este paso que significa la desfosforilación previa, para volver a regenerarse como transportador, es bloqueada por la bacitracina.

La novobiocina actúa inhibiendo la síntesis de ácidos teicoicos en bacterias gram-positivas; igual efecto tendrían el cloranfenicol, la lincomicina y la clindamicina.

c. Degradación del pentapéptido ya formado:

La adición de lisostaflin a suspensiones de pa redes celulares sensibles, promueve una lisis rápida de dichas estructuras.

El primero en solubilizarse es el terminal D-a lanil seguido por la liberación de otros residuos en el pentapéptido. Este antibiótico, no sólo hidroliza la cadena lateral del pentapéptido, sino que también contiene una hexosaminidasa que destruye el esqueleto de carbohidratos de la pared celular.

PROBLEMAS QUE DERIVAN DEL MECANISMO DE ACCION DE LA PENICILINA

1. Esferoplastos; ¿ qué peligro representan estos al sobrevivir al tratamiento y revertir a su forma natural al suspenderse éste ?. Se ha sugerido que estos pueden sobrevivir por largos períodos en el riñón.
2. La lisis súbita de las formas bacterianas podría dar origen a la aparición de toxina en dosis fatales. No sabemos si dosis masivas por vía digestiva pudieran haber causado la lisis de la flora intestinal con liberación de endotoxinas que anulen el tratamiento.
3. Penicilina actúa solamente sobre células en crecimiento; está perfectamente demostrado que la acción bactericida de la penicilina puede ser antagonizada por drogas bacteriostáticas tales como el cloranfenicol o las tetraciclinas. La acción bactericida de la penicilina depende de que las bacterias estén desarrollándose, una condición que sea desfavorable a ésto puede que antagonice con la acción de la penicilina.

3. AGENTES ACTIVOS SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMATICA

La membrana citoplasmática representa aproximadamente el 10% del peso de la bacteria y cubre al protoplasma con un espesor de 100 \AA , como una doble membrana de lípidos y proteínas en su centro. Una estructura laminillar está en estrecha relación con la función de división y de respiración. Cerca del 90% de los citocromos del estafilococo se encuentran en esta membrana; además se encuentran funciones asociadas con las mitocondrias de la célula de mamíferos en los que el $\text{P}O_4$ puede ser intercambiado entre ATP y ADP.

a. Cambios en la función bio-energética:

Los péptidos tóxicos, tirocidina y gramicidina, son conocidos por causar alteraciones diferentes en el Staphylococcus aureus. Gramicidina desacopla la fosforilación oxidativa, con una estimulación pasajera del consumo de oxígeno. Mientras que la tirocidina rápidamente disminuye la respiración, con una pérdida concomitante de aminoácidos hacia el medio de cultivo.

b. Cambios en las propiedades de división:

Los detergentes catiónicos destruyen la barrera osmótica de la célula bacteriana y causan la liberación de los aminoácidos purinas y pirimidinas intracelulares. Polimixina y colistín demuestran esta acción de detergente sobre la membrana citoplasmática, uniéndose por los grupos aniónicos. La adición de cationes inhibe competitivamente esta unión.

La toxicidad selectiva de los antibióticos del grupo poliene (nistatina y anfotericin - B) sobre hongos, así como sobre eritrocitos de mamíferos, depende de la unión a esterol, que sólo está presente en las células susceptibles.

4. AGENTES QUE ACTUAN SOBRE LA SINTESIS PROTEICA

a. Activación de aminoácidos, no existe todavía antibióticos que específicamente inhiban la activación de aminoácidos.

b. Ribosomas.

1. Unión del mRNA. El efecto bacteriostático del cloranfenicol, compromete fundamentalmente la unión mRNA a la porción 50S del ribosoma. Esta droga disminuye considerablemente la síntesis de proteínas, con poco efecto sobre la respiración, síntesis de muco-péptidos o permeabilidad.

Aparece un aumento del RNA, probablemente debido a la acumulación de mRNA; por impedir la unión de éste al ribosoma. En sistemas de células de mamíferos el cloranfenicol aparece tener efecto inhibitorio sobre la síntesis de al menos una proteína, la hemoglobina, mecanismo que no es del todo claro. La depresión hematopoyética secundaria al uso de la droga, ocurre con mayor frecuencia en sujetos que conjuntamente con la administración de la droga, presentan condiciones que llevan a un "turnover" acelerado de sus eritrocitos y de aquí una vida media acortada para el mRNA que dirige la síntesis de hemoglobina.

La sensibilidad de la bacteria parece deberse al rápido "turnover" de sus mRNA. Además puede estar relacionada esta actividad mayor sobre las bacterias a que éstas presentan una mayor permeabilidad al cloranfenicol, comparadas con las células de mamíferos.

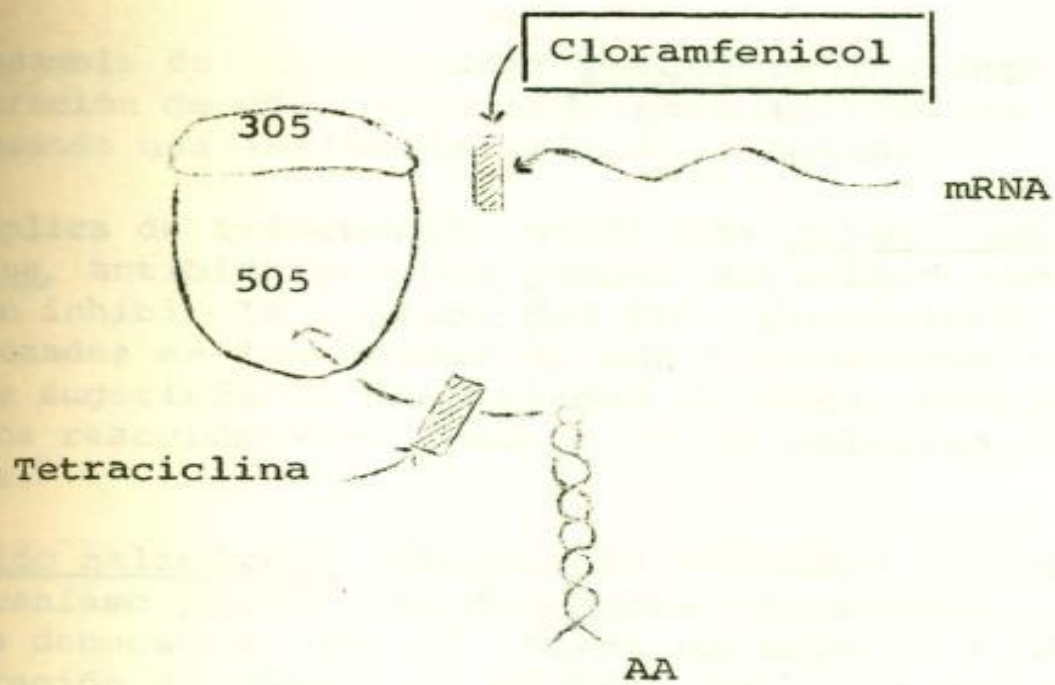
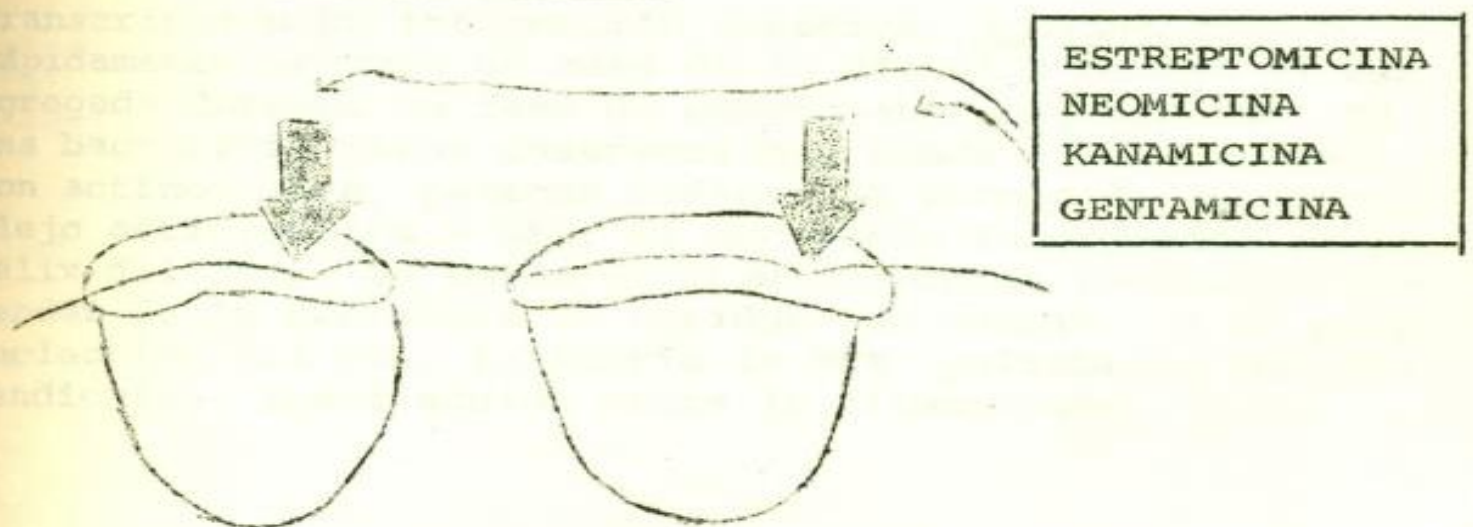
2. Unión del tRNA. El efecto bacteriostático de las tetraciclinas radica en la inhibición que ocurre sobre la reacción de unión del AA-tRNA a la porción 30s del ribosoma.
3. Traducción del mRNA. El mecanismo de traducción normal implica condiciones altamente específicas en la unión de las moléculas del tRNA y del mRNA, para asegurar que sólo puedan parearse en forma correcta.

La estreptomycina aparentemente ejerce su potente acción bactericida sobre bacterias sensibles, porque

altera los requerimientos necesarios sobre los que se basa el pareo. Lo más importante es que la estreptomicina influencia la traducción de la información a nivel del ribosoma, produciendo lectura errónea en el código genético.

Neomicina, kanamicina y gentamicina, producen grados variables de lectura errónea del código genético. La unión de estas drogas a la porción 30s del ribosoma, hace que el AA tRNA se acople en forma incorrecta con el triplete del mRNA, insertándose un aminoácido errado en la cadena polipeptídica en crecimiento.

Tetraciclina

FIGURA N° 3FIGURA N° 4

5. AGENTES QUE ACTUAN SOBRE LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS

- a. Ensamble de nucleotidos: Psicofuranina impide la incorporación de GTP requerido para la réplica de DNA bloqueando una enzima, la xantílico aminasa.
- b. Réplica de información genética: Mitomicina y porfiromicina, antibióticos que poseen actividad alquilante, pueden inhibir la réplica del DNA produciendo ligaduras cruzadas en las hebras de DNA complementarias; situación que sugeriría la posibilidad de coexistencia de dos sitios reaccionantes activos en la molécula de antibióticos.

Acido nalidíxico bloquea la síntesis de DNA, pero el mecanismo preciso se desconoce. Recientes investigaciones demuestran que el ácido nalidíxico inhibe la incorporación de timina en el DNA, con poca acción sobre la incorporación de proteínas o precursores del RNA. Esta inhibición podría también actuar a nivel del ensamble del DNA; a causa de la aparente similitud estructural de la droga a las purinas, inhibirían la DNA polimerasa DNA dependiente.

- c. Transcripción de información genética: Actinomicina D. rápidamente produce un cese de la síntesis de RNA al ser agregada durante la fase de crecimiento exponencial de las bacterias. Otras observaciones sobre el DNA tratado con actinomicina, parecen indicar la formación de un complejo actinomicina - DNA, el que sería incorporado en el hélix del DNA. La unión de la actinomicina pareciera depender de la presencia de residuos de guanina en el polinucleotido del DNA, inhibiría la RNA polimerasa DNA dependiente. Igual acción tiene la rifampicina.

d. Otros agentes que afectan ácidos nucleicos

1. Griseofulvina. El mecanismo de acción exacto es aún desconocido. Sólo los microorganismos conteniendo quitina son susceptibles.
2. 5-Fluorocitosina. Análogo de la citosina, actúa sobre la síntesis de DNA. Droga nueva utilizada en las infecciones por Cándida y Criptococcus que responden a la anfotericina F.
3. Pentamicina isotionato. Droga de elección en el tratamiento del Pneumocystis carinii, que infecta pulmones de niños que padecen de inmunodeficiencias, adultos debilitados, etc. Este microorganismo considerado actualmente como un protozoo, contiene quitina y probablemente sea una forma intermedia entre hongos y protozoo.

6. MISCELANEA

Clotrimazole, es el primer agente antimicótico de amplio espectro de uso por vía oral. Su mecanismo de acción es desconocido. Es efectivo contra dermatofitos como Tricophyton, así como contra hongos responsables de infecciones profundamente situadas como Aspergillus y Elastomyces.

Pirrolnitrina, antibiótico antimicótico, que bloquea el transporte de electrones entre la flavoproteína y el citocromo b.