



TEMA 8.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

QFUNKO



TEMA 8.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA:

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Parte 1: El Mundo de los Inhibidores Enzimáticos y el Descubrimiento de las Penicilinas

Parte 2: Optimizando el Arsenal - De la Naturaleza al Laboratorio: Penicilinas Semi-sintéticas y Cefalosporinas

**Parte 3: La Vanguardia Antibiótica y Otros Guerreros
contra la Pared Celular + Control de Calidad**





TEMA 8.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Parte 3: La Vanguardia Antibiótica y Otros Guerreros contra la Pared Celular + Control de Calidad

1. Más Allá de lo Convencional en Cefalosporinas:
 - a. Cefamicinas: Un Metoxilo Estratégico
 - b. Oximinocefalosporinas: Potencia y Espectro
2. Nuevos Horizontes en β -Lactámicos:
 - a. Inhibidores de β -Lactamasas: Contra las resistencias
 - b. Tienamicina (Carbapenems): Potencia
 - c. Monobactamas: Monocíclous
3. Otras Estrategias contra la Pared Celular:
 - a. Cicloserina: Antimetabolito
 - b. Vancomicina: Glicopeptídico
 - c. Nitrofuranos: Acción Múltiple
4. Iniciación al Análisis de Fármacos β -Lactámicos
5. Conclusiones y Futuro: La Carrera Contra la Resistencia





La Solución en 7 α de las Cefalosporinas: Cefamicinas

2^a Generación

Problema: Sensibilidad de muchas cefalosporinas a β -lactamasas. El impedimento estérico en C7 no era la solución ideal.

Descubrimiento: Cefamicinas (aisladas de *Streptomyces*).

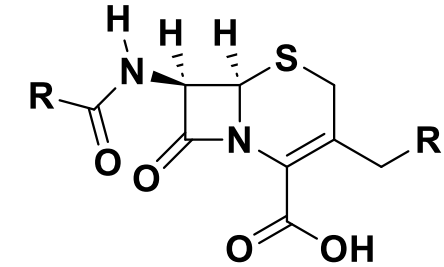
Característica clave: Un grupo metoxilo ($-\text{OCH}_3$) en posición 7 α .

Cefamicina C: Primer ejemplo natural.

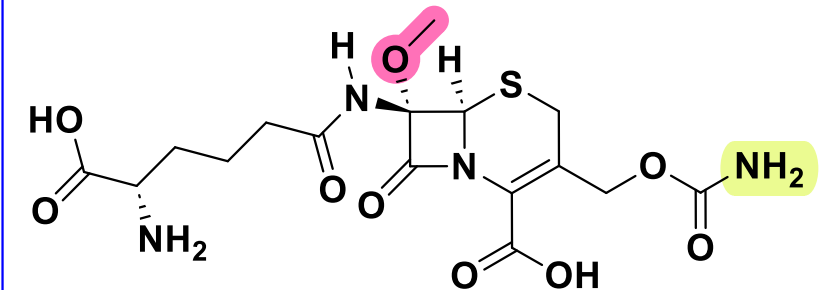
Ventaja principal: MAYOR RESISTENCIA a β -lactamasas gracias al $-\text{OCH}_3$ en 7 α (Probablemente por combinación de efecto estérico y electrónico).

Otra ventaja (del grupo carbamoiloxi en C3 de Cefamicina C): Menor velocidad de hidrólisis metabólica.

Absorción oral escasa.



Estructura general de las cefamicinas



Cefamicina C

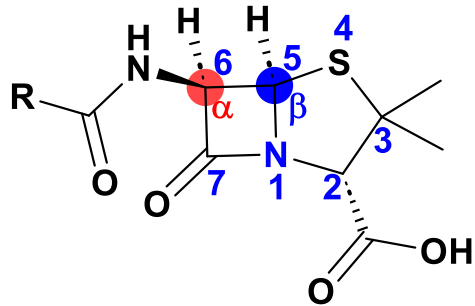




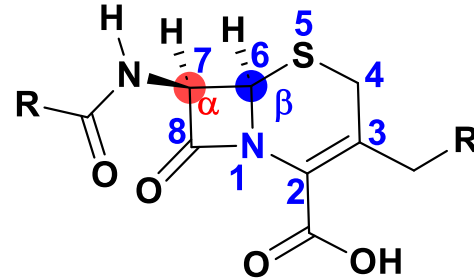
Nomenclatura α - β en β -lactamas

β -lactamas

Penicilinas



Cefalosporinas

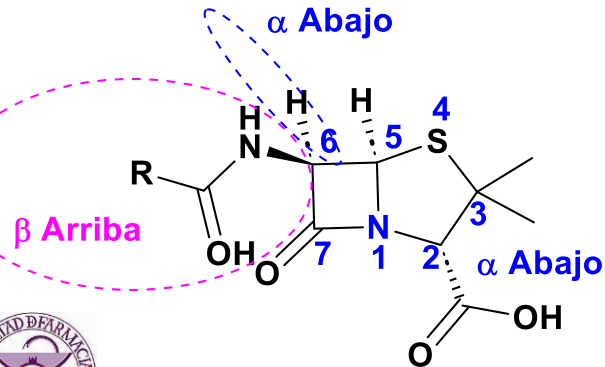


El nitrógeno del anillo (N) está unido al **carbono β** del carbonilo (C7 - penicilinas o C8 cefalosporinas)

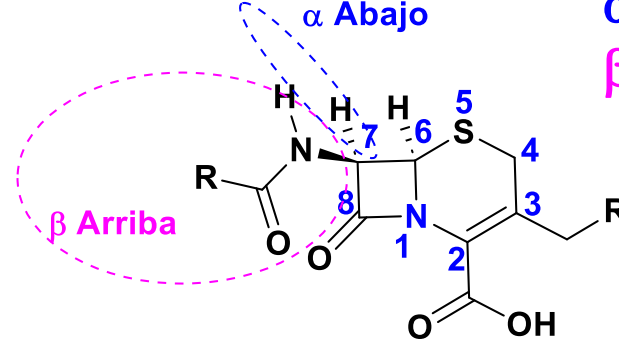
α o β

C7- β o C7- α en cefalosporinas

Penicilinas



Cefalosporinas



se refiere a la orientación estereoquímica de los sustituyentes

α -hacia abajo y
 β -hacia arriba



Cefamicinas en la Clínica: Cefoxitina y Cefminox

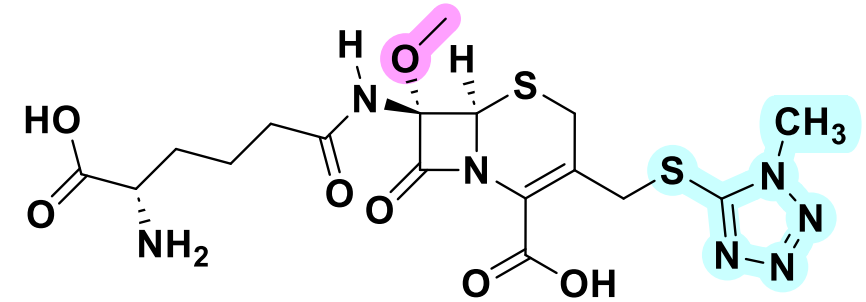
2ª Gen

Modificaciones sobre el esqueleto de **cefamicina** para mejorar propiedades.

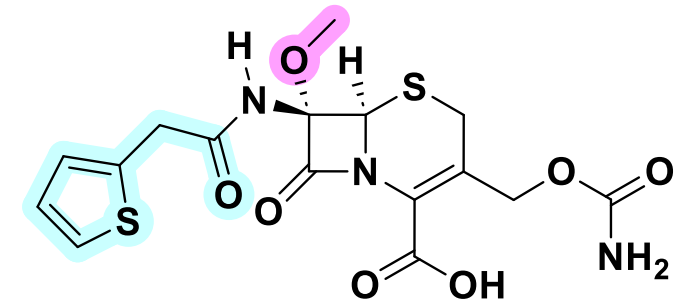
Cefoxitina: Uno de los ejemplos más conocidos. Buena actividad contra anaerobios.

Cefminox: Otro ejemplo representativo.

Generalmente mantienen buen espectro contra G-, mejoran actividad contra anaerobios y conservan resistencia a β -lactamasas. Uso parenteral. Nichos terapéuticos, por ejemplo, en infecciones intraabdominales donde los anaerobios son protagonistas



Cefminox



Cefoxitina



Potencia y Estabilidad: Oximinocefalosporinas

3ª y 4ª Gen.

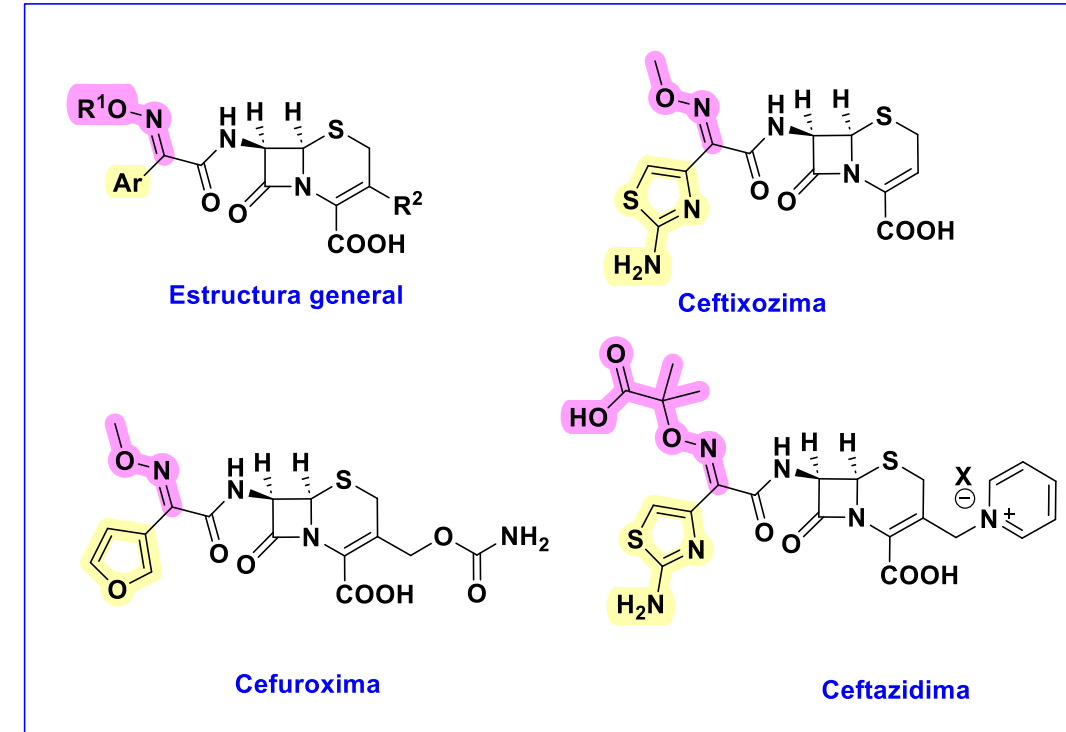
Característica clave: Presencia de **un grupo oximino (C=N-OR)** en posición α de la cadena lateral en C7.

Ventajas principales:

AUMENTO ESPECTACULAR de la potencia (especialmente contra Gram-negativos).

MAYOR RESISTENCIA a muchas β -lactamasas (el grupo oximino parece conferir estabilidad y/o dificultar unión a la enzima).

Generalmente, el grupo R del -OR suele ser pequeño (metilo, carboximetilo, etc.).





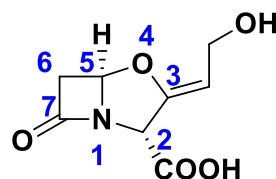
Nuevos Horizontes en β -Lactámicos:

Más Allá de Penicilinas y Cefalosporinas

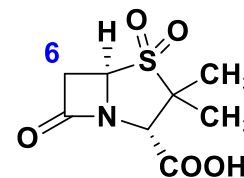
La investigación no se detuvo. Se descubrieron/diseñaron nuevos β -lactámicos con estructuras y propiedades únicas.

Veremos tres grupos importantes:

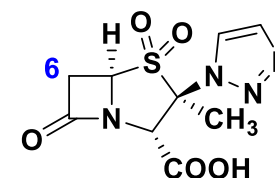
1. Inhibidores de β -lactamasas
2. Tienamicina (y Carbapenems)
3. Monobactams



Ácido clavulánico



Sulbactam



Tazobactam



Inhibidores de β -lactamasas

Idea: ¿Y si en lugar de hacer el antibiótico resistente, usamos OTRA molécula que SACRIFIQUE su anillo β -lactámico para inactivar la β -lactamasa?

Son derivados β -lactámicos con POCA actividad antibiótica propia.

Función: Inhibir irreversiblemente (suicidas) a las β -lactamasas.

Se administran SIEMPRE EN COMBINACIÓN con un β -lactámico sensible (Ej: Amoxicilina, Piperacilina).

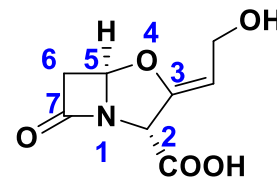
Característica estructural común (inicial): Ausencia de cadena lateral voluminosa en C6/C7.

Ejemplos:

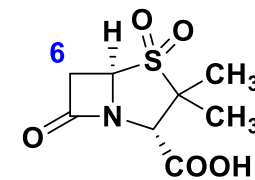
Ácido Clavulánico (natural, de *Streptomyces*)

Sulbactam (sintético)

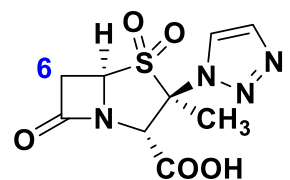
Tazobactam (sintético)



Ácido clavulánico



Sulbactam



Tazobactam

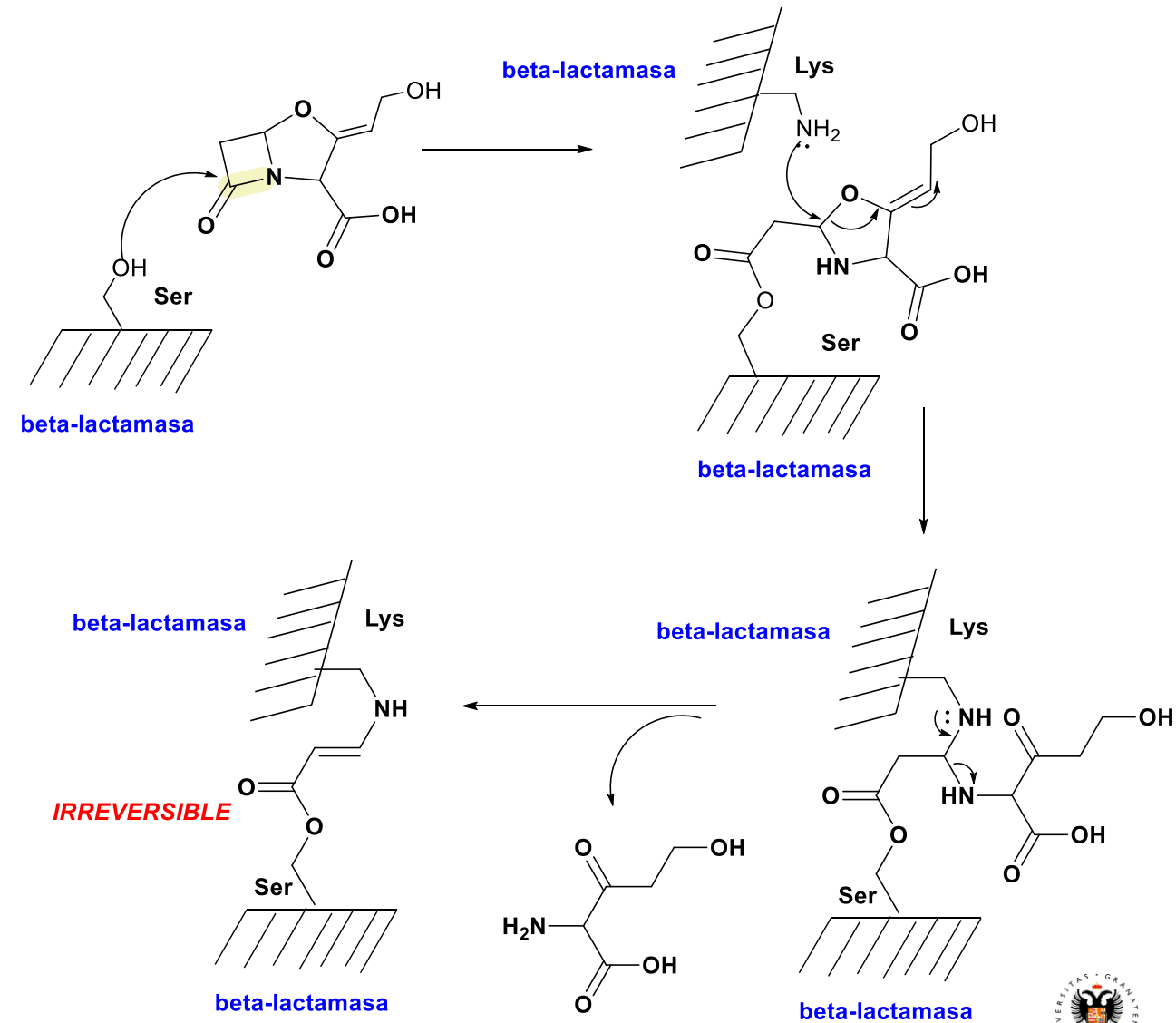




Mecanismo de los Inhibidores de β -lactamasas

Mecanismo complejo (ej. Ácido Clavulánico):

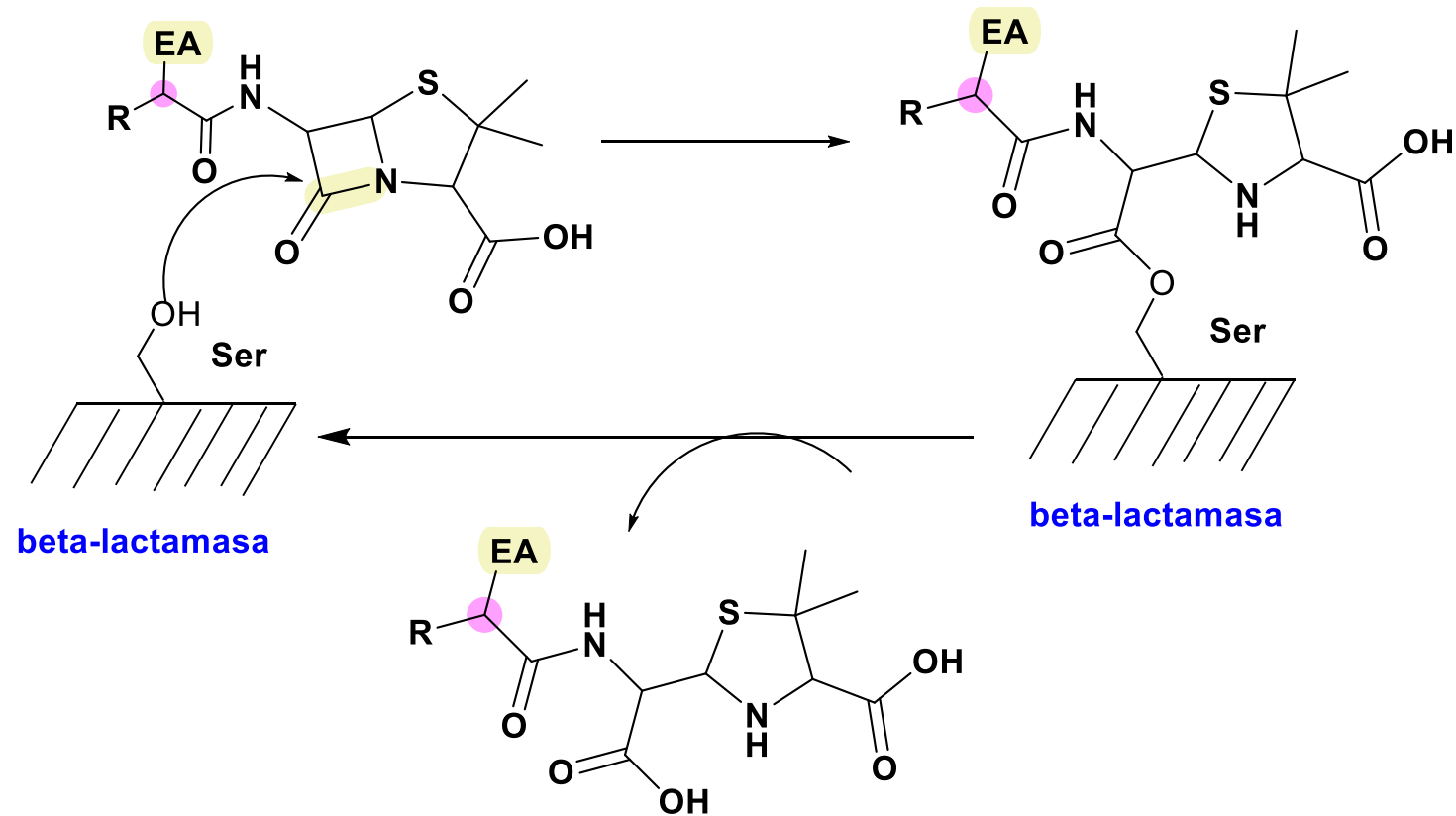
1. Acilación inicial: La Serina de la β -lactamasa ataca el β -lactama del inhibidor (como con un antibiótico).
2. Reacción del intermedio acil-enzima con un grupo amino .
3. Reordenamiento - formar un complejo más estable -> BLOQUEO IRREVERSIBLE.





RECORDATORIO: Resistencia

Problema Grave: β -lactamasas bacterianas hidrolizan el anillo β -lactámico \rightarrow Resistencia





Potencia Extrema: Tienamicina y Carbapenems

Tienamicina: Natural (*Streptomyces cattleya*). ¡Estructura muy diferente!

Núcleo Carbapenem: Azabicyclo[3.2.0]hepteno con C en lugar de S, y doble enlace.

Cadena lateral hidroxietilo en 6 α (estereoquímica OPUESTA a penicilinas).

Ausencia de heteroátomo directamente unido al anillo β -lactámico (solo C).

Propiedades:

1. **ESPECTRO AMPLIÍSIMO (G+, G-, anaerobios).**
2. **MUY POTENTE.**
3. **ALTA RESISTENCIA** a β -lactamasas (atribuido al impedimento estérico de la cadena 6 α).

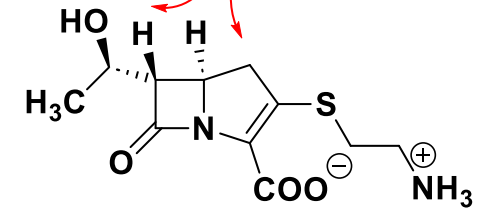
Problemas de Tienamicina: Inestabilidad química y metabólica (hidrólisis por DHP-I renal), baja absorción oral.

Imipenem: Profármaco (formimidol derivado) más estable. Se coadministra con Cilastatina (inhibidor de DHP-I) para evitar degradación renal.

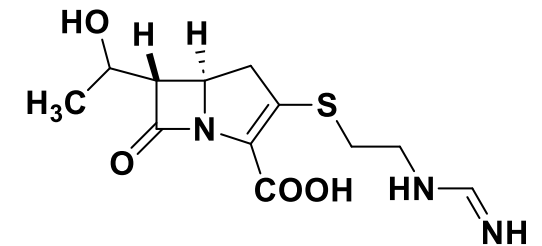
Otros Carbapenems: Meropenem, Ertapenem (más estables a DHP-I).

Estereoquímica opuesta a los
restantes beta-lactámicos

Ausencia de
heteroátomo



Tienamicina



Imipenem





Monocíclicos: Monobactamas

Descubrimiento inicial: Nocardicinas (naturales, espectro reducido G-).

Desarrollo sintético: Aztreonam.

Estructura ÚNICA: Anillo β -lactámico MONOCÍCLICO - No fusionado a otro anillo.

Activado por un grupo $-SO_3H$.

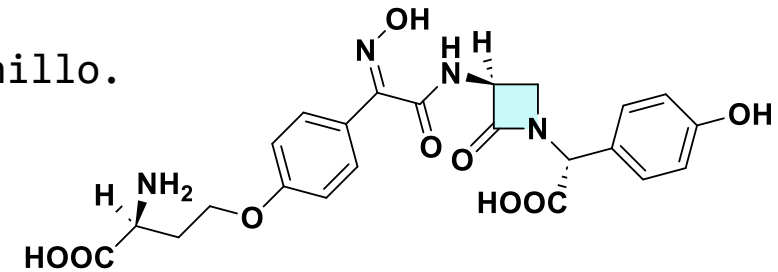
Cadena lateral en 3 β similar a Ceftazidima (oximino).

Espectro de Acción: **MUY SELECTIVO para Gram-negativos aerobios** (Incluyendo Pseudomonas). NO activo contra G+ ni anaerobios.

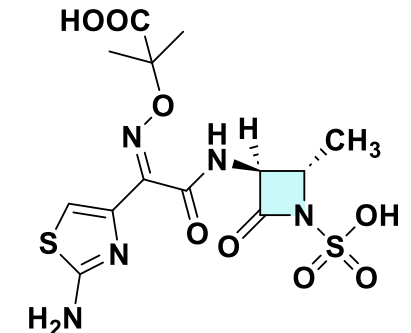
Ventajas:

1. Muy resistente a muchas β -lactamasas de G-.
2. BAJA ALERGENICIDAD CRUZADA con penicilinas/cefalosporinas (importante para pacientes alérgicos).

Mecanismo de acción: Se une preferentemente a PBP3 de G-.



Nocardicina A



Aztreonam



Otros: Cicloserina

Natural (*Streptomyces orchidaceous*).

Análogo estructural de la D-Alanina.

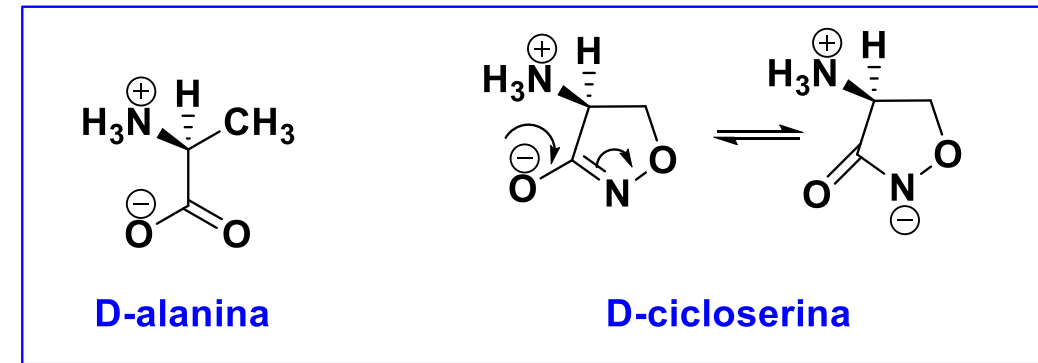
Mecanismo: Antimetabolito. Inhibe COMPETITIVAMENTE dos enzimas clave en la síntesis del dipéptido D-Ala-D-Ala (precursor del peptidoglicano):

1. Alanina Racemasa (L-Ala \rightarrow D-Ala)
2. D-Alanina Ligasa (D-Ala + D-Ala \rightarrow D-Ala-D-Ala)

Consecuencia: Falta de D-Ala-D-Ala \rightarrow Síntesis de peptidoglicano incompleta \rightarrow Lisis.

Uso: Fármaco de segunda línea para Tuberculosis. También infecciones urinarias (raro).

Problema: Toxicidad (SNC), rápida absorción y distribución (llega bien al SNC).





Otros: Vancomicina

Antibiótico **glicopeptídico** complejo (natural, *Streptomyces orientalis*).

Uso parenteral (mala absorción oral, excepto para tratar *Clostridium difficile* en colitis pseudomembranosa, donde actúa localmente en intestino).

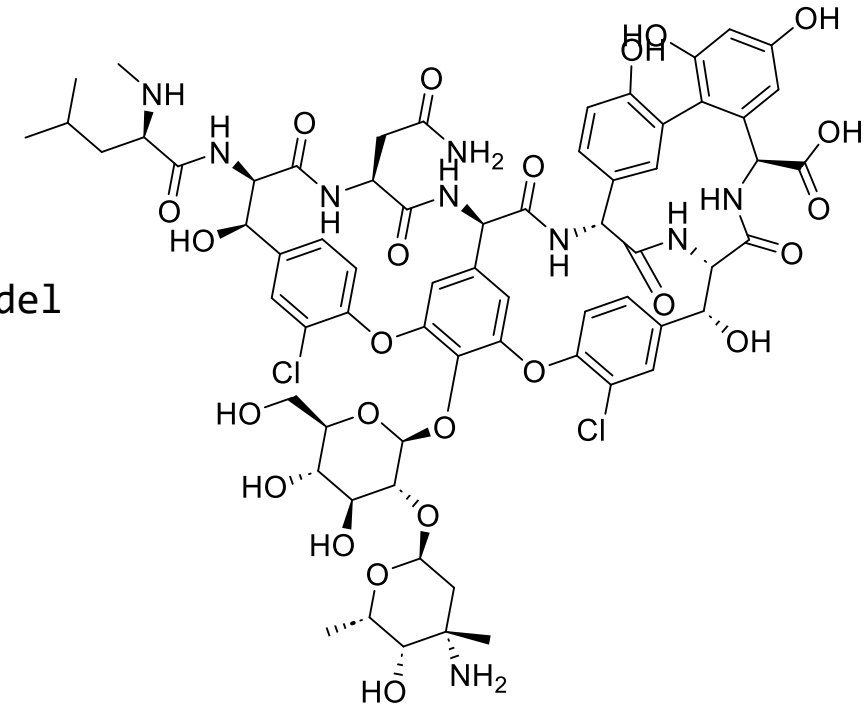
Mecanismo: Bloquea la síntesis de pared de forma diferente a los β -lactámicos.

Se une con ALTA AFINIDAD a las terminaciones D-Ala-D-Ala del péptido del peptidoglicano naciente.

Impide tanto la transglicosilación (alargamiento de la cadena de glicano) como la transpeptidación (entrecruzamiento). ¡Bloquea al sustrato, no a la enzima!

Actividad: Principalmente contra Gram-positivos, incluyendo MRSA.
¡Fármaco crucial!

Baja resistencia (históricamente), aunque están apareciendo cepas resistentes (VRE, VISA/VRSA).





Otros: Nitrofurantoína y Nifuratel

Grupo sintético.

Modo de acción complejo y múltiple.

Una parte de su acción: Interferencia con la síntesis de pared (inhibición de acetil-CoA).

Otros mecanismos: Daño al DNA, interferencia con respiración celular y metabolismo de azúcares (tras reducción del grupo nitro).

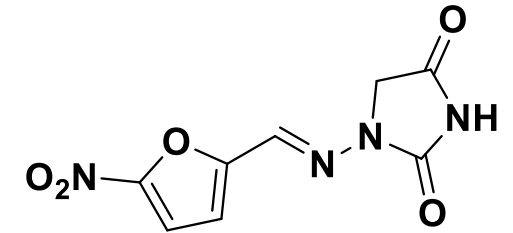
Nitrofurantoína:

Uso principal: Infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas. Se concentra bien en orina.

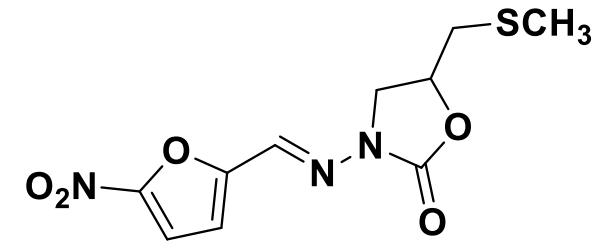
Actividad depende de pH ácido de la orina.

Activa contra G+ y G- comunes en ITU.

Nifuratel: Similar, a veces en combinación con antifúngicos para infecciones mixtas (vaginales).



Nitrofurantoína



Nifuratel



Control de Calidad

Un fármaco debe ser eficaz Y seguro. El control de calidad es VITAL

¿Qué se controla?

1. Identificación del principio activo.
2. Cuantificación (pureza, contenido en la forma farmacéutica).
3. Impurezas (productos de degradación, disolventes residuales, metales, etc.).
4. Forma cristalina (polimorfismo -> afecta solubilidad, biodisponibilidad), esterilidad, etc.

Técnicas clave:

1. HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia): ¡La reina para cuantificar y separar!
2. CG (Cromatografía de Gases): Para volátiles.
3. Espectroscopía (IR, UV-Vis, RMN, Masas): Para identificar y caracterizar.
4. Capa Fina (CCF/TLC): Para análisis cualitativo rápido de impurezas.
5. Valoraciones (volumetría, etc.).



Control de Calidad

Farmacopea Europea propone métodos específicos:

Identificación:

1. IR: Banda característica del C=O de la β -lactama ($1770-1790\text{ cm}^{-1}$ en penicilinas sólidas). ¡Una huella dactilar!
2. Reacciones químicas específicas:
3. Reacción con hidroxilamina \rightarrow Ácido hidroxámico \rightarrow Coloración con FeCl_3 (para β -lactama).
4. Reacción del carboxilato con bromuro de p-nitrofenacilo \rightarrow Éster coloreado (detectable por CCF/UV-Vis).

Cuantificación/Pureza: Principalmente **HPLC** (método de elección actual por su precisión, sensibilidad y capacidad de separar impurezas).

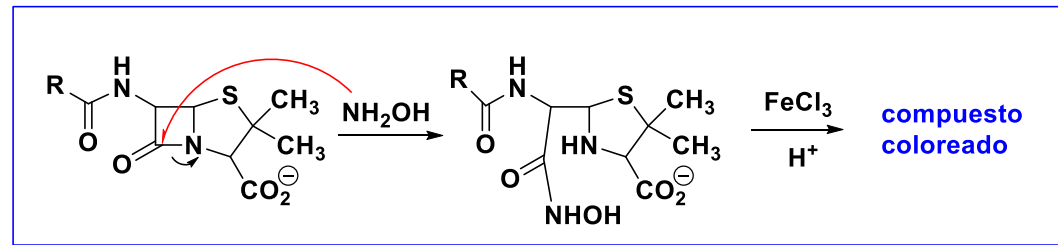


Control de Calidad - INICIACIÓN AL ANÁLISIS DE FÁRMACOS

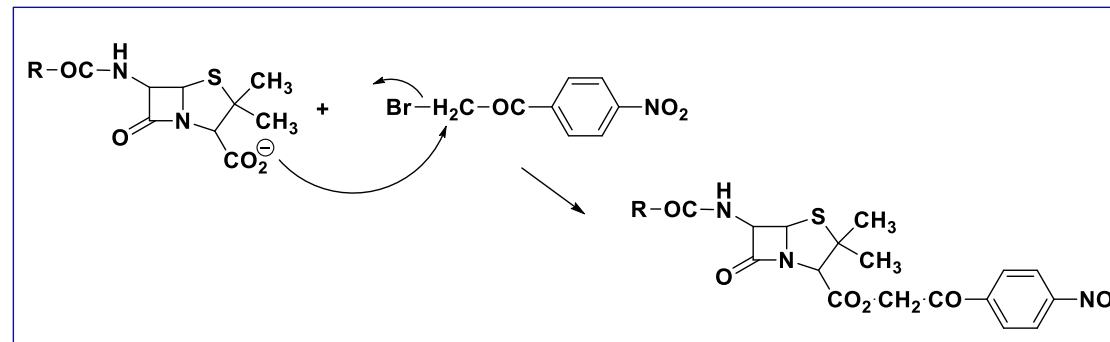
La Farmacopea Europea propone la **identificación** de los antibióticos β -lactámicos mediante espectroscopía infrarroja (IR): El espectro IR de la penicilina en estado sólido muestra una **banda a $1770-1790\text{ cm}^{-1}$** , debida a la absorción del grupo carbonilo de la lactama.

Los grupos funcionales amida y ácido carboxílico se han aprovechado para diseñar diversas **reacciones analíticas**:

La **β -lactama** reacciona con hidroxilamina, transformándose en ácido hidroxámico (RCONHOH), que da una coloración característica con FeCl_3 en solución ácida.



El **grupo carboxilato** reacciona con bromuro de p-nitrofenacilo dando ésteres, que son determinados por cromatografía en capa fina (CCF) y espectrofotometría UV-visible (método de Kallmayer).





CONCLUSIONES

Hemos visto desde el descubrimiento casual de la penicilina hasta los β -lactámicos de última generación y otros inhibidores de la pared celular.

La Química Farmacéutica ha sido clave para:

1. Entender el mecanismo de acción.
2. Superar limitaciones (estabilidad, espectro, resistencia, PK).
3. Diseñar nuevas familias de antibióticos.

El control de calidad garantiza la seguridad y eficacia.

El Mayor Reto Actual: ¡La **RESISTENCIA** bacteriana! Es una carrera armamentística constante.

Se necesita investigación continua para:

1. Descubrir nuevas dianas y mecanismos.
2. Diseñar nuevos fármacos.
3. Usar los antibióticos existentes de forma racional (¡ROL CLAVE DEL FARMACÉUTICO!).