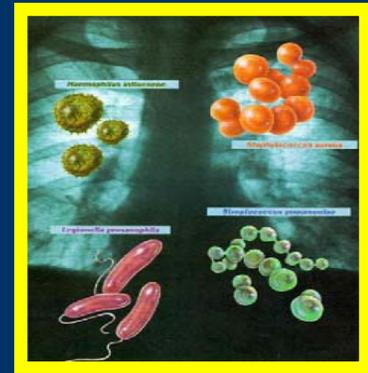


**TALLER APUA-Cuba  
Actualización  
INFECCIÓN RESPIRATORIA.**



**Mecanismos de acción y de resistencia de los antibacterianos más utilizados en la infección respiratoria del niño**

**Dr. Juan José Marchena Béquer.**

**Servicio de Infectología**

**Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana**

# Newsweek

May 21, 1999

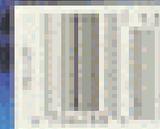
\$5.99

# ANTIBIOTICS

## THE END OF MIRACLE DRUGS?

**WARNING**

**NO LONGER  
EFFECTIVE  
AGAINST  
KILLER  
BUGS**





## **“PANDEMIA OLVIDADA”**

**-Mueren más niños menores de 5 años por IRA que el total de fallecidos por SIDA, por tuberculosis o por malaria.**

**-1ra causa de morbilidad, consulta y hospitalizaciones en Pediatría.**

**-Mayor riesgo de gravedad y de adquirir neumonía y morir en países subdesarrollados.**

**2000 millones de dólares al año se gastan en antibióticos en EEUU en OMA.**

**Principal causa de administración de antibióticos, el 70% innecesario**

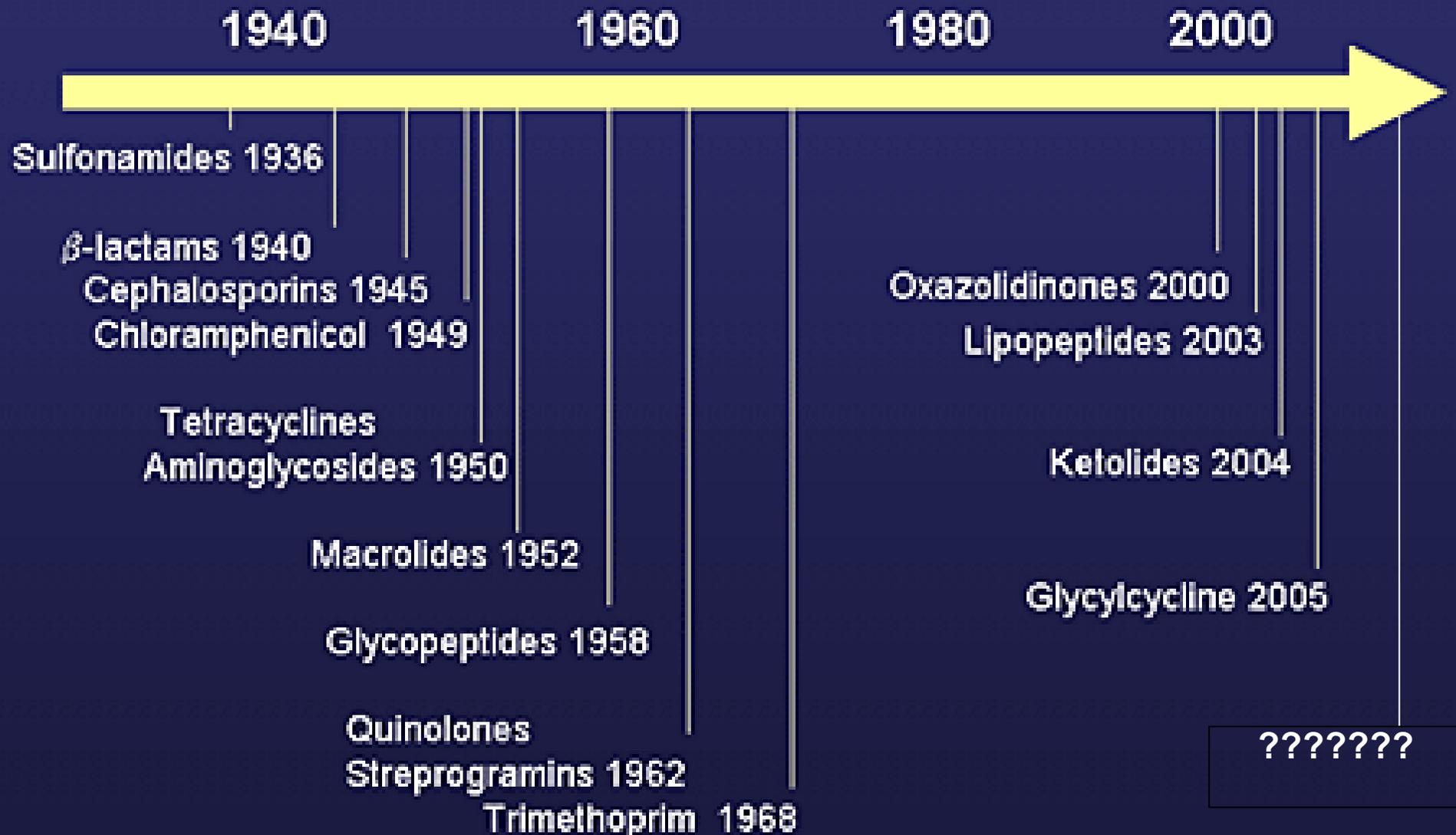
**Prescripciones para niños:**

**25% para tos y resfriado**

**25% para antibióticos en IRA**



# Introduction of New Classes of Antimicrobials



# New Antimicrobial Agents Approved Since 1998

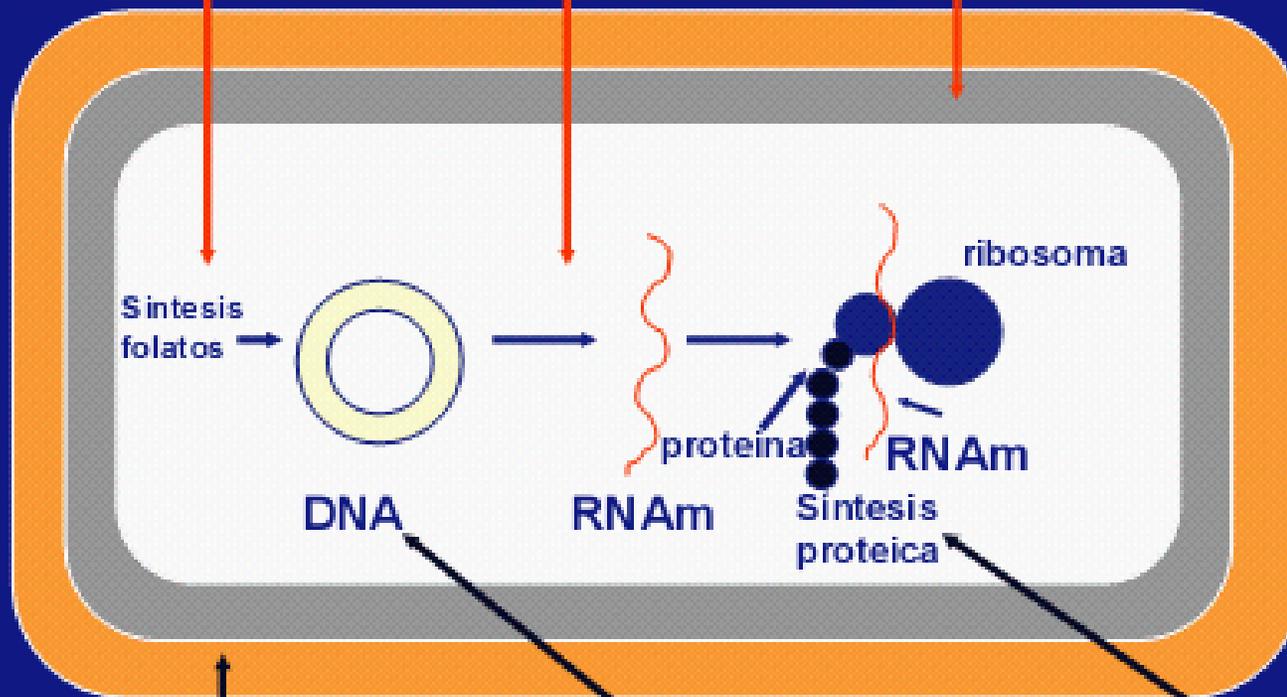
Drug	Year Approved	Novel Mechanism
Rifapentine	1998	No
Quinupristin/dalfopristin	1999	No
Moxifloxacin	1999	No
Gatifloxacin	1999	No
Linezolid	2000	Yes
Cefditoren pivoxil	2001	No
Ertapenem	2001	No
Gemifloxacin	2003	No
Daptomycin	2003	Yes
Telithromycin	2004	No
Tigecycline	2005	Yes

# Sitios de acción agentes antimicrobianos

Inhibidores síntesis folatos: Sulfonamidas-Trimetoprima

Inhibidor RNA polimerasa: Rifampicina

Inhibidores membrana celular: anfotericina, ketoconazol, polimixina



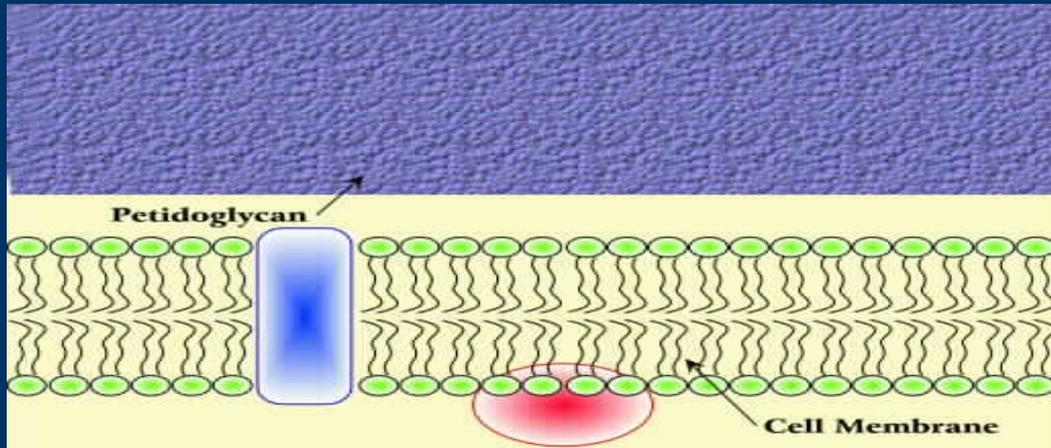
Inhibidores síntesis pared: Betalactámicos (carbapenems, monobactams, cefalosporina, penicilinas) Otros ATB (bacitracina, fosfomicina, vancomicina)

Inhibidor DNA girasa: Fluoroquinolonas

Inhibidores síntesis proteica: aminoglucósidos, cloramfenicol, clindamicina, macrólidos, mupirocina, estreptomina, tetraciclinas

Inhibidores de betalactamasas

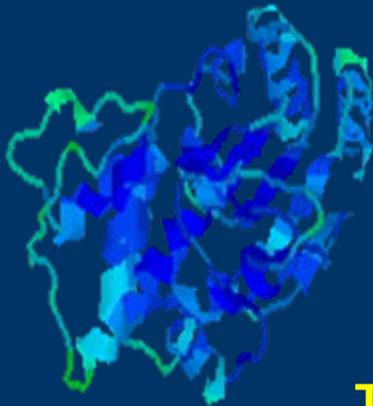
# Inhibición síntesis de la pared.



Fase citoplasmática

Fase de transporte de  
precursores

Organización  
estructural del  
péptido glucano



Inhibidores de las betalactamasas

TEM-1, TEM-2, SHV-1 , BRO-1

# BETALACTAMICOS

## MECANISMO ACCIÓN:

Unión covalente con PBP (proteínas fijadoras de penicilinas) en la membrana citoplasmática que sirven para la última fase de síntesis de proteoglicanos que forman la pared.

Se inhibe la transpeptidación, se inhibe síntesis de peptidoglicano y la célula **muere**: y la lisis?????...

Autolisinas: enzimas bacterianas que remodelan y rompen la pared celular

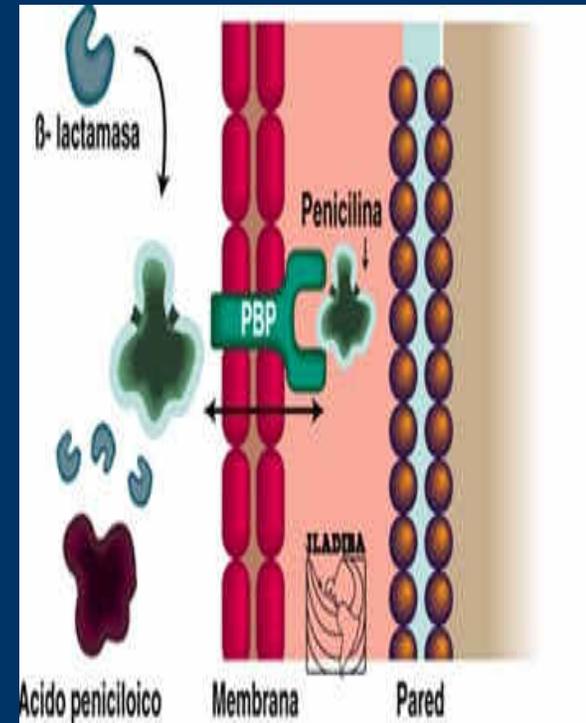
## RESISTENCIA

1. Inactivación del ATB por  $\beta$ lactamasas (+común, + 100  $\beta$ lactamasas)
2. Modificación del sitio de unión PBP
3. Acceso difícil del ATB al sitio de unión PBP
4. Presencia de una bomba de egreso

$\beta$ lactamasas de *stafilococcus aureus*, *H.influenza* y *E. coli* se relacionan con penicilinas y NO con cefalosporinas  
 $\beta$ lactamasas producidas por *pseudomonas*, *enterobacter* todas hidrolizan penicilinas y cefalosporinas.  
Metallo-  $\beta$ lactamasas: hidrolizan carbapenems

Por modificación del sitio de unión a PBP esta es la resistencia del estafilococo a la meticilina ( $\rightarrow$  baja afinidad para el  $\beta$ lactamico)

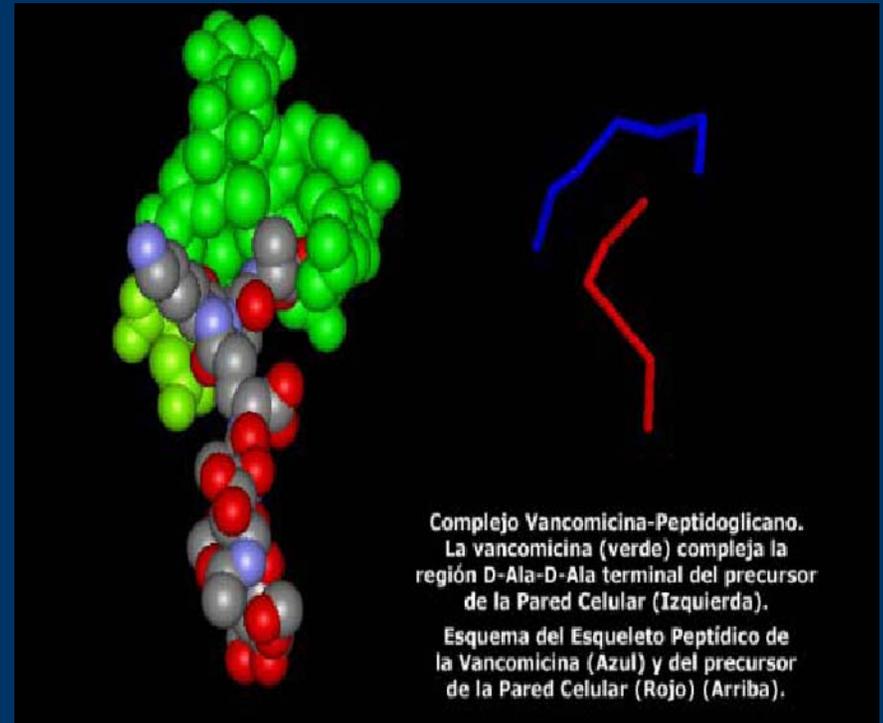
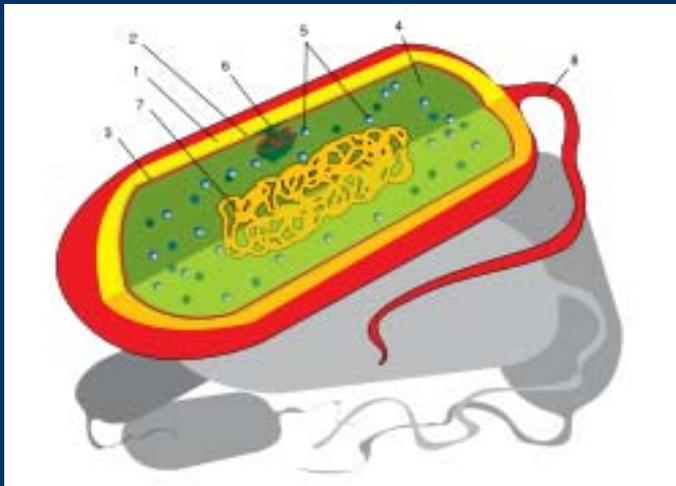
El acceso difícil ocurre con los G- (por la impemeabilización de la membrana externa o regulación de las porinas)



# VANCOMICINA.

## Sitio de acción.

- Altera la permeabilidad de membrana e inhibe la síntesis de ARN.
- Impide la acción de la transpeptidasa por impedimento estérico .



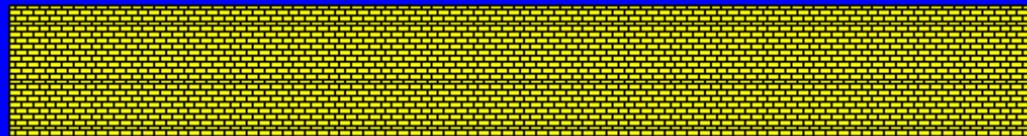
# Resistencia. Historia.

- Small.1977. Fallo terapéutico en Endocarditis, Bacteremia y Neumonía por MSSA, MRSA.
- 1988. Inglaterra. VRE.
- Small. 1990. Fallo terapéutico en Endocarditis (38%) comparado con (1.4%) en Nafcillina.
- Chang. 2003. Fallo terapéutico y recidiva en Bacteremia (20%).
- Sakoulas.2004. Relación entre uso de Vancomicina y mortalidad.

# Resistencia en Gram negativos.

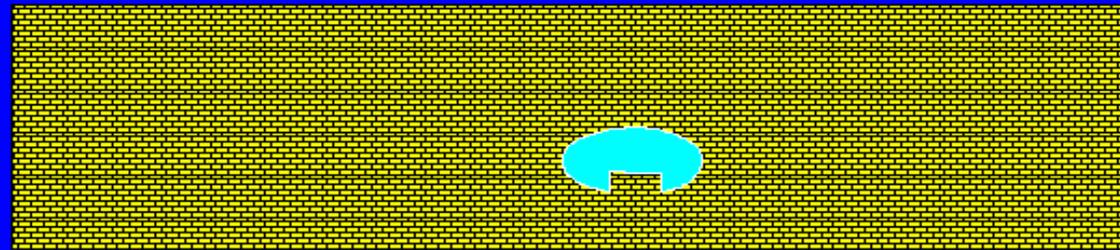
## GRAM (-) / GLUCOPÉPTIDOS

Resistencia Natural por  
Impermeabilidad



# Resistencia en gram positivos.

## GRAM ( + ) / GLUCOPÉPTIDOS



modificación  
de la diana



# Interferencia en la síntesis de proteínas.

Inhibidores de la fase de activación

Inhibidores del inicio de la síntesis proteica

Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma

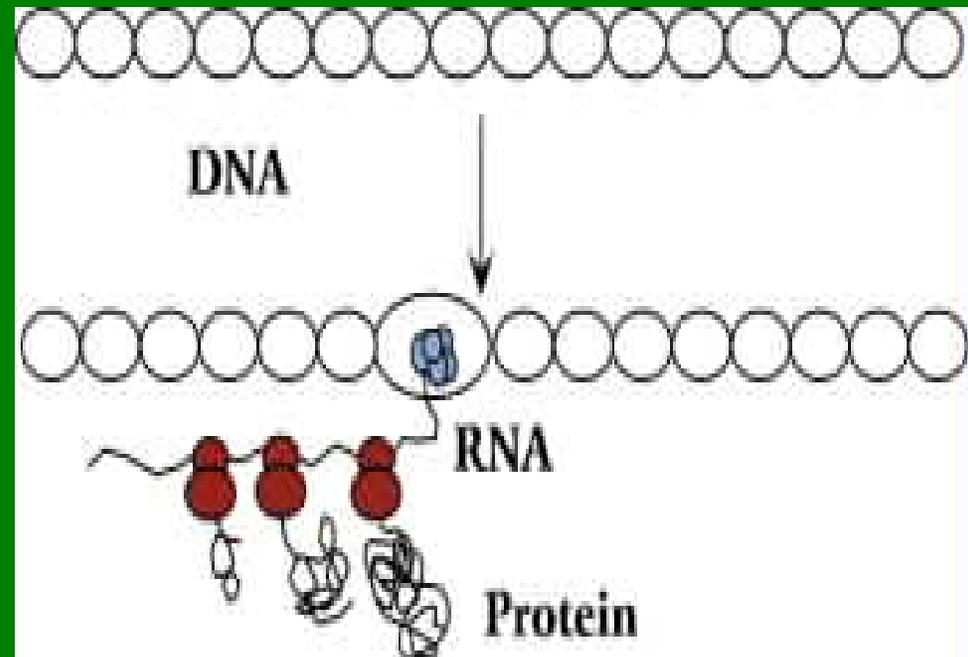
Inhibidores de la elongación

Resistencia

Menor penetración del fármaco

Metilzasas que alteran el ribosoma

Hidrólisis del fármaco por esterasas



# Inhibición de la membrana citoplasmática

Corte Transversal de una Bacteria Gram Negativa

Membrana externa

Pared celular

Membrana interna

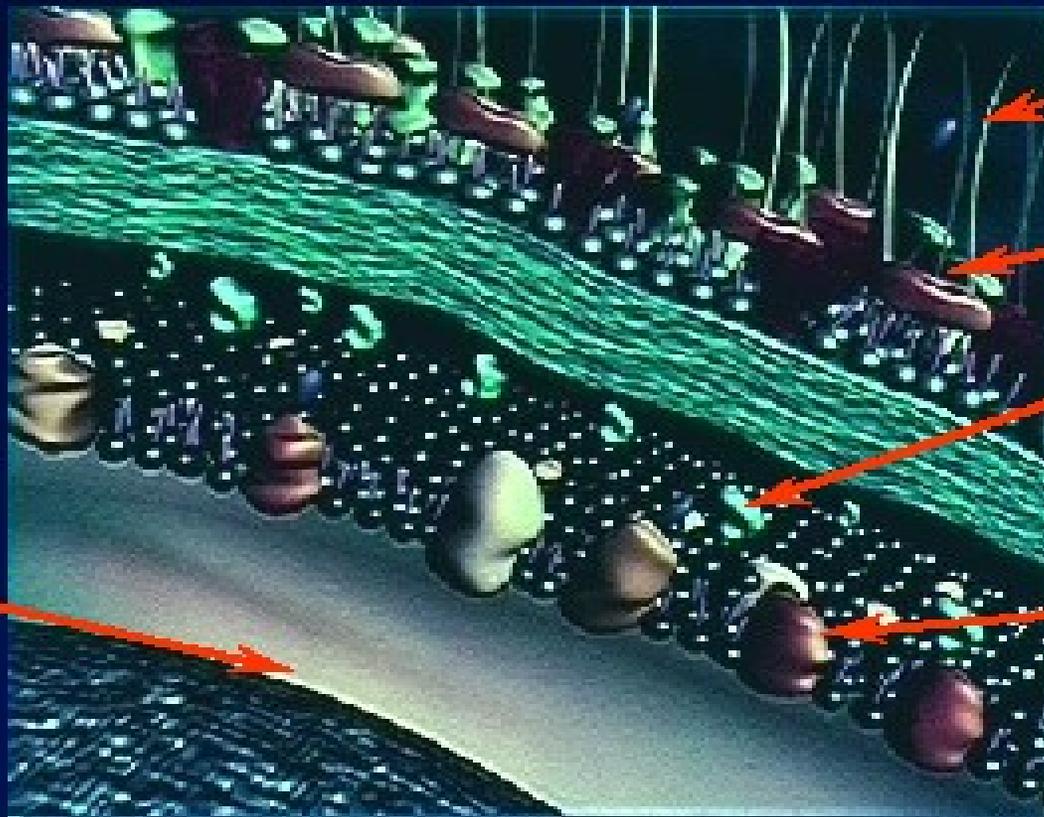
Citoplasma

$\beta$ -Lactámico

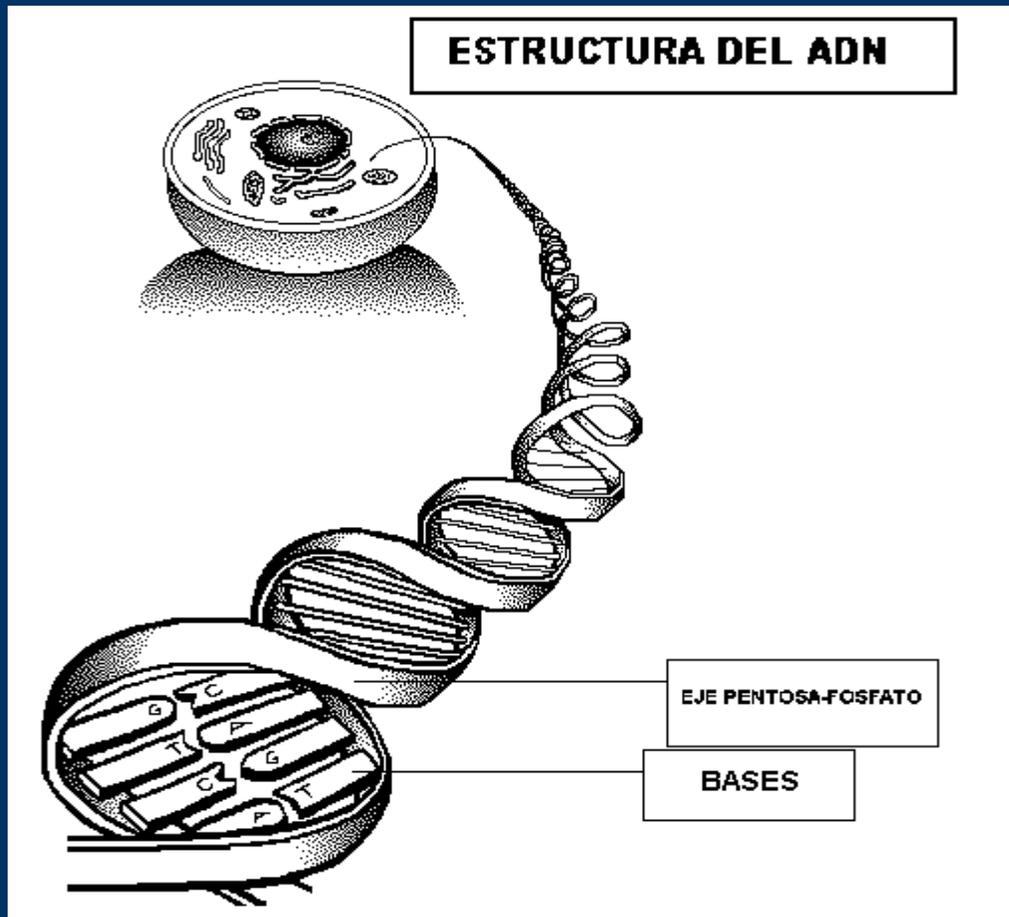
“Porinas” (Omps)

$\beta$ -Lactamasas

Proteínas fijadoras de penicilina (PBP)



# 4. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN CON LA SÍNTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS.



# Resistencia microbiana

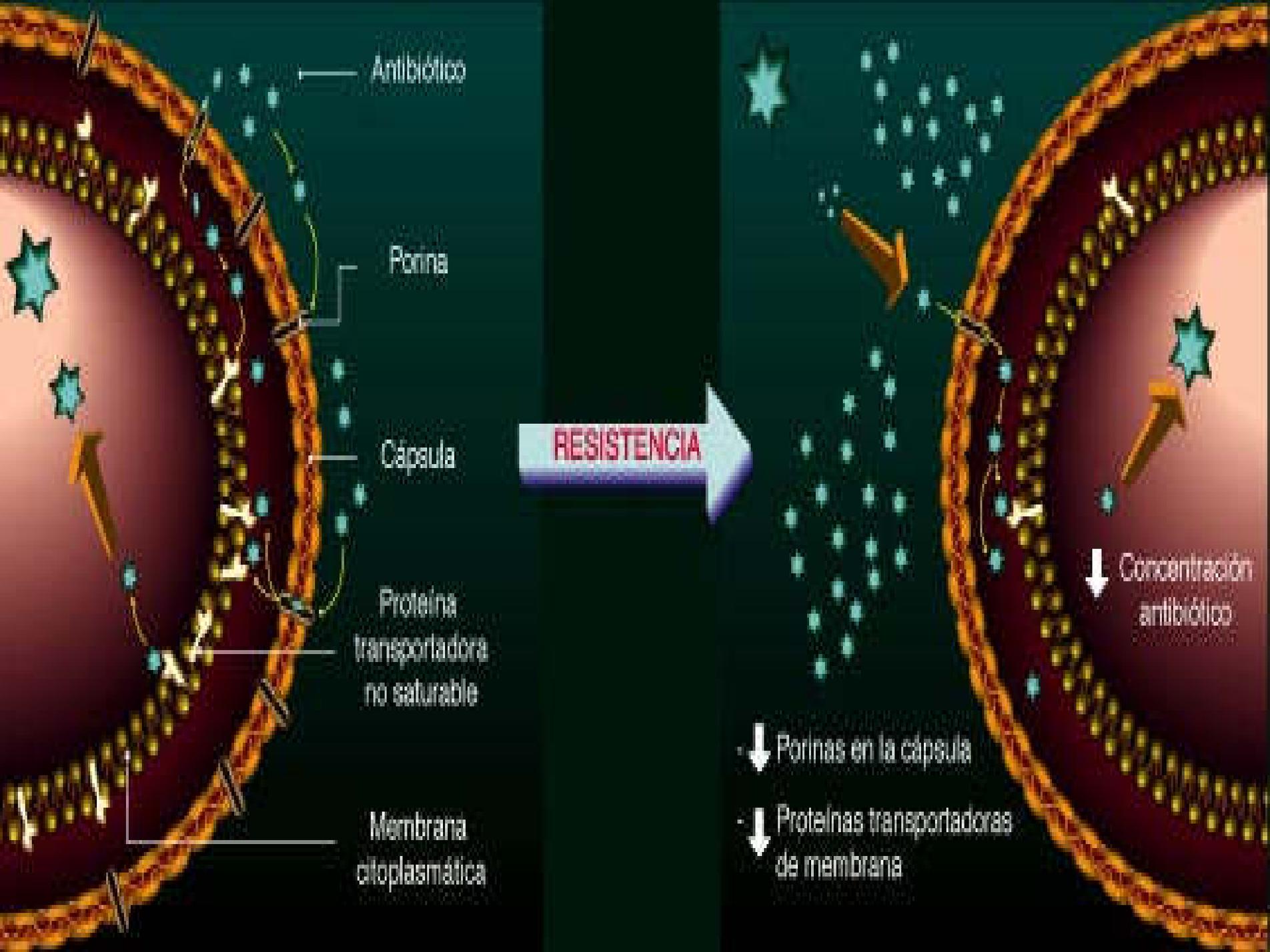
- Mutación Sub unidad A  
DNA girasa
- Alteraciones en poros de  
membranas o
- Factores que afectan  
permeabilidad

Enterobacterias

Pseudomonas aeruginosas

Stafilococcus aureus

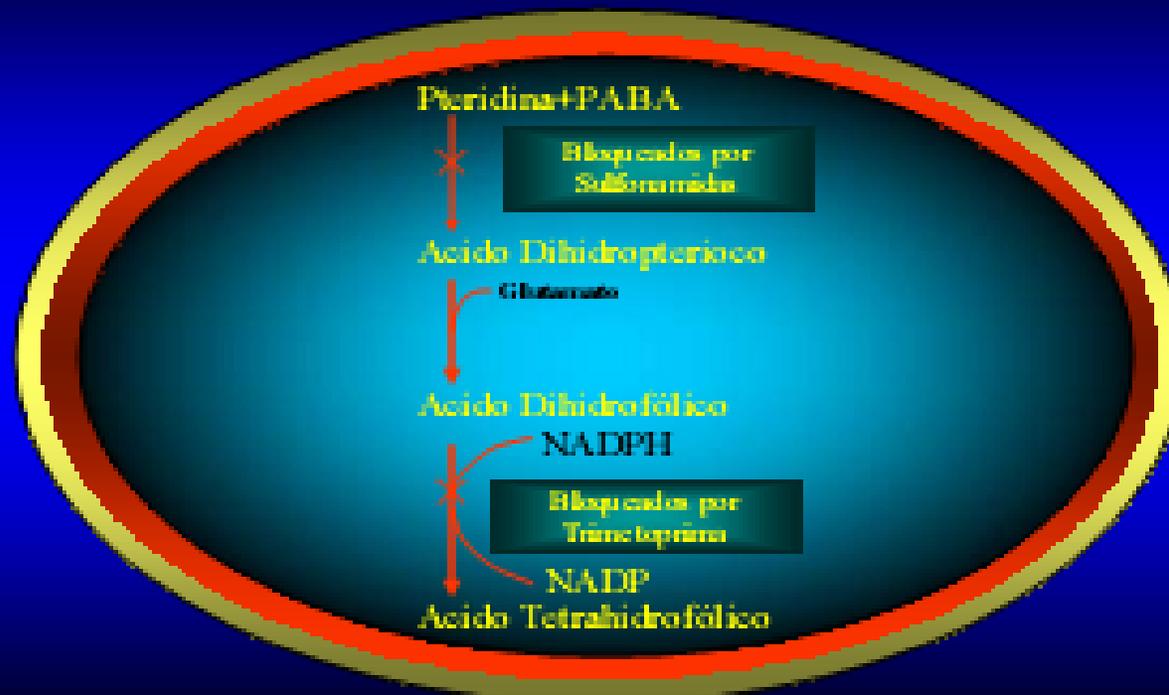
Enterococos faecalis



# Acción sobre el metabolismo intermediario

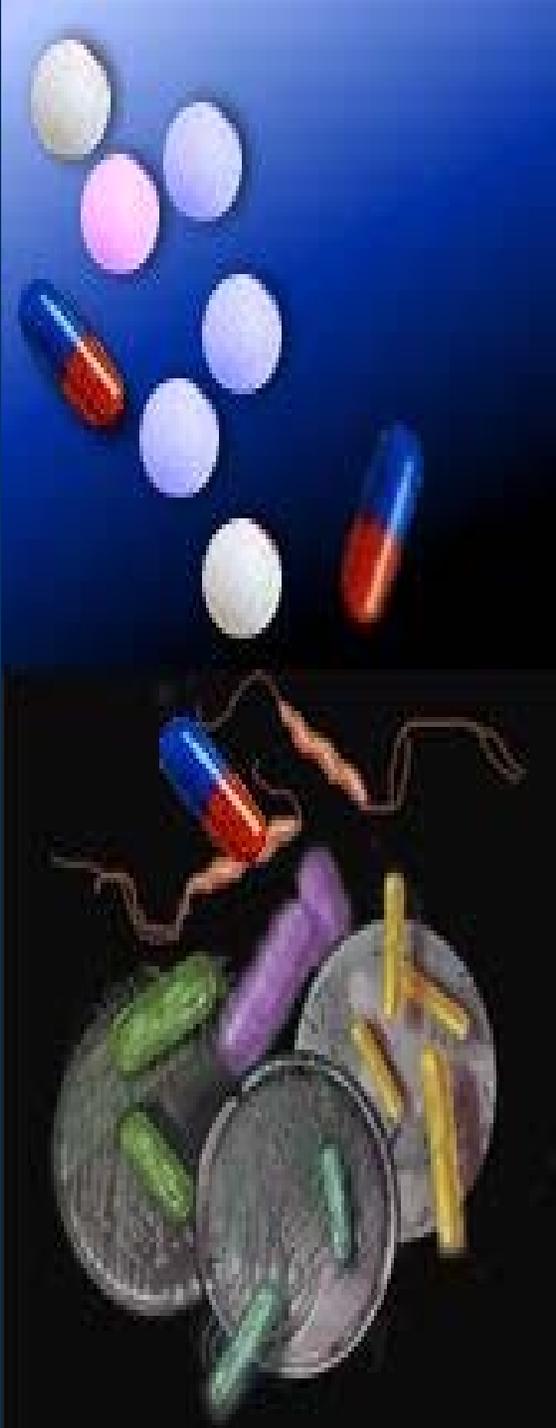
## Mecanismo de acción

### Metabolismo del ácido fólico



**Sulfas: antagonistas competitivos del PABA**

**El uso prudente de los antibióticos es una de las formas efectivas de conservar su uso.**



# Tendencias futuras

- Patógenos más resistentes.
- Nuevas infecciones.
- Nuevos antibióticos.
- Nuevos medios diagnósticos.
- Desarrollo vacunas.

*¿Que hacer entre tanto?*

*!Hacerlo bien desde un inicio!*



**CONTAREMOS CON NUEVOS  
ANTIMICROBIANOS O REGRESAREMOS  
AL FUTURO  
CON LOS VIEJOS ANTIMICROBIANOS ??**

