Nombre del alumno: **Gerardo Camacho Solís**

Nombre del trabajo: **“Cuadro sinóptico”**

Materia: **Farmacología**

Grado: **3** **Grupo:** **A**

Comitán de Domínguez Chiapas a 11 de julio de 2020

Antibioticos betalactamicos y otros agentes activos en la pared celular y la membrana

COMPUESTOS BETALACTÁMICOS

PENICILINAS

- **Química**: Todas las penicilinas tienen la estructura basica. Un anillo de tiazolidina (A) esta unido a un anillo de betalactama (B) que porta un grupo amino secundario (RNH-). Los sustituyentes se pueden unir al grupo amino. La integridad estructural del nucleo del acido 6-aminopenicilanico (anillos A mas B) es esencial para la actividad biologica de estos compuestos. La hidrolisis del anillo de betalactama por betalactamasas bacterianas produce acido peniciloico, que carece de actividad antibacteriana.
  - **Clasificacion**: Las penicilinas se pueden asignar a uno de tres grupos (abajo). Dentro de cada uno de estos hay compuestos que son relativamente estables al acido gastrico y adecuados para la administracion oral
    - **Penicilinas (p. ej., penicilina G)**: Estas tienen una actividad maxima frente a organismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios que no producen betalactamasas. Sin embargo, tienen poca actividad contra los bacilos gramnegativos, y son susceptibles a la hidrolisis por las betalactamasas.
    - **Penicilinas antiestafilocócicas**: son resistentes a las betalactamasas estafilococicas. Son activos contra los estafilococos y los estreptococos, pero no contra los enterococos, las bacterias anaerobicas y los cocos y bacilos gramnegativos.
    - **Penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas y penicilinas antipseudomonas)**: Estos farmacos retienen el espectro antibacteriano de la penicilina y tienen actividad mejorada contra los bacilos gramnegativos. Al igual que la penicilina, sin embargo, son relativamente susceptibles a la hidrolisis por las betalactamasas.
  - **Unidades y formulaciones de penicilina**: La actividad de la penicilina G se definio originalmente en unidades. La penicilina G sodica cristalina contiene aproximadamente 1 600 unidades por mg (1 unidad = 0.6 mcg, 1 millon de unidades de penicilina = 0.6 g). Las penicilinas semisinteticas se recetan por peso en lugar de por unidades.
- **Mecanismo de acción**: Las penicilinas, como todos los antibioticos betalactamicos, inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con la **reaccion de transpeptidacion** de la sintesis de la pared celular bacteriana.
- **Resistencia**: La resistencia a las penicilinas y otros betalactamicos se debe a uno de los cuatro mecanismos generales
  - 1) inactivacion de antibiótico por betalactamasa, 2) modificacion de PBP blanco, 3) penetración alterada del farmaco a PBP blanco, 4) flujo de salida de antibioticos
- **Farmacocinética**: La absorcion del farmaco administrado por via oral difiere en gran medida para las penicilinas individuales, dependiendo en parte de su estabilidad acida y union a proteinas. La absorcion de la mayoria de las penicilinas orales (la amoxicilina es una excepcion) se altera por los alimentos, y los medicamentos deben administrarse al menos 1-2 horas antes o despues de una comida.
- **Usos clínicos**: las penicilinas orales deben administrarse 1-2 horas antes o despues de una comida; no deben administrarse con alimentos para minimizar la union a las proteinas de los alimentos y la inactivacion acida. Las penicilinas, como todos los antibioticos antibacterianos, nunca deben usarse para infecciones virales y deben prescribirse solo cuando existe una sospecha razonable de, o una infeccion documentada con, organismos susceptibles.
  - **Penicilina**: La penicilina G es un farmaco de eleccion para las infecciones causadas por estreptococos, meningococos, algunos enterococos, neumococos susceptibles a la penicilina, estafilococos que no producen betalactamasas, Treponema pallidum y algunas otras espiroquetas, algunas especies de Clostridium, Actinomyces y algunos otros bacilos grampositivos y organismos gramnegativos anaerobios no productores de betalactamasa.
  - **Penicilinas resistentes a la betalactamasa estafilocócica**: Estas penicilinas semisinteticas estan indicadas para las infecciones causadas por estafilococos productores de betalactamasa, aunque las cepas de estreptococos y neumococos susceptibles a la penicilina tambien son susceptibles a estos agentes.
  - **Penicilinas de amplio espectro**: Estos farmacos tienen una actividad mayor que la penicilina frente a las bacterias gramnegativas debido a su capacidad mejorada para penetrar en la membrana externa gramnegativa. Al igual que la penicilina G, muchas betalactamasas los inactivan.
- **Reacciones adversas**: Las penicilinas por lo general son bien toleradas y, desafortunadamente, esto puede alentar su uso inadecuado. La mayoria de los efectos adversos graves se deben a la hipersensibilidad. Menos de 1% de las personas que anteriormente recibieron penicilina sin incidentes tendran una reaccion alergica cuando se les administre penicilina. Las reacciones alergicas incluyen choque anafilactico; reacciones del tipo de la enfermedad del suero y una variedad de erupciones en la piel. Tambien pueden ocurrir lesiones orales, fiebre, nefritis intersticial, eosinofilia, anemia hemolitica y otras alteraciones hematologicas, y vasculitis.

CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS

- Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero son mas estables a muchas betalactamasas bacterianas y, por tanto, tienen un espectro de actividad mas amplio.
  - La actividad antimicrobiana intrinseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la union de varios grupos R1 y R2 ha producido cientos de compuestos potentes, muchos de ellos con baja toxicidad. Las cefalosporinas se han clasificado tradicionalmente en cuatro grandes grupos o generaciones, dependiendo sobre todo del espectro de actividad antimicrobiana.
    - **CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN**: Estos medicamentos son muy activos contra los cocos grampositivos, como los estreptococos y los estafilococos. Las cefalosporinas tradicionales no son activas contra las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina; sin embargo, se han desarrollado nuevos compuestos que tienen actividad contra cepas resistentes a la meticilina
      - **Farmacocinética y dosificación**
        - Oral: La cefalexina es el agente oral de primera generacion ampliamente utilizado en Estados Unidos. Despues de dosis orales de 500 mg, los niveles sericos maximos son 15-20 mcg/mLse administra tipicamente en dosis orales de 0.25-0.5 g cuatro veces al dia (15-30 mg/kg/d). La excrecion es sobre todo por filtracion glomerular y secrecion tubular en la orina.
        - Parenteral: La **cefazolina** es la unica cefalosporina parenteral de primera generacion
      - Usos clínicos: no se debe confiar en las cefalosporinas orales en las infecciones sistemicas graves.
    - **CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN**: las cefalosporinas de segunda generacion son relativamente activas contra organismos inhibidos por los fármacos de primera generacion, pero, ademas, tienen una cobertura gramnegativa amplia.
      - Farmacocinética y dosificación
        - Oral: La dosis habitual para adultos es de 250- 500 mg por via oral dos veces al dia; los ninos deben recibir 20-40 mg/kg/d hasta un maximo de 1 g/d. Estos farmacos no son predeciblemente activos contra los neumococos no susceptibles a la penicilina.
        - Parenteral: Las dosis y los intervalos de dosificacion varian según el agente especifico
      - Usos clínicos: Las cefalosporinas orales de segunda generacion son activas contra H. influenzae o Moraxella catarrhalis productoras de betalactamasa y se han usado principalmente para tratar la sinusitis, la otitis y las infecciones del tracto respiratorio inferior.
    - **CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN**
      - Actividad antimicrobiana: Los medicamentos de tercera generacion pueden ser activos contra Citrobacter, S. marcescens y Providencia. Tambien son efectivos contra las cepas productoras de betalactamasa de Haemophilus y Neisseria.
      - Farmacocinética y dosificación: penetran bien los fluidos corporales y los tejidos, y las cefalosporinas intravenosas alcanzan niveles en el liquido cefalorraquídeo suficientes para inhibir la mayoria de los patógenos susceptibles. Las semividas de estos farmacos y los intervalos de dosificación necesarios varian mucho
      - Usos clínicos: se usan para tratar una amplia variedad de infecciones graves causadas por organismos que son resistentes a la mayoria de los otros farmacos.
    - **CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN**: La cefepima es la única cefalosporina de cuarta generacion disponible. Es mas resistente a la hidrolisis por las betalactamasas cromosomicas
      - Cefalosporinas activas contra estafilococos resistentes a la meticilina: Los antibioticos betalactamicos con actividad contra los estafilococos resistentes a la meticilina se encuentran actualmente en desarrollo.
      - Cefalosporinas combinadas con inhibidores de la betalactamasa: Se han desarrollado nuevas combinaciones de cefalosporina con inhibidores de betalactamasa para combatir las infecciones gramnegativas resistentes
    - **EFECTOS ADVERSOS DE CEFALOSPORINAS**
      - **Alergia**: las cefalosporinas pueden desencadenar una variedad de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxis, fiebre, erupciones cutaneas, nefritis, granulocitopenia y anemia hemolitica.
      - **Toxicidad**: La irritación local puede producir dolor después de la inyección intramuscular y tromboflebitis después de la inyección intravenosa. La toxicidad renal, incluida la nefritis intersticial y la necrosis tubular, puede ocurrir de manera poco frecuente.

OTROS MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS

- **MONOBACTAMS**: Los monobactams son farmacos con un anillo de betalactama monociclico. Su espectro de actividad se limita a organismos aerobicos gramnegativos (incluyendo *P. aeruginosa*). A diferencia de otros antibióticos betalactamicos, no tienen actividad contra bacterias grampositivas o anaerobios.
- **INHIBIDORES DE BETALACTAMASA (ÁCIDO CLAVULÁNICO, SULBACTAM, TAZOBACTAM Y AVIBACTAM)**: Los inhibidores tradicionales de betalactamasa (acido clavulanico, sulbactam y tazobactam) se parecen a las moleculas de betalactama, pero tienen una accion antibacteriana muy debil. Son inhibidores potentes de muchas, pero no de todas, las betalactamasas bacterianas y pueden proteger las penicilinas hidrolizables de la inactivacion de estas enzimas. Los inhibidores tradicionales de betalactamasa son mas activos contra betalactamasas clase A de Ambler como las producidas por estafilococos, H. influenzae, N. gonorrhoeae, Salmonella,Shigella, E. coli y K. pneumoniae.
- **CARBAPENEMS**: Los carbapenemicos estan estructuralmente relacionados con otros antibioticos betalactamicos . El **doripenem**, el **ertapenem**, el **imipenem** y el **meropenem** tienen licencia para su uso en Estados Unidos. Los carbapenems penetran bien en los tejidos y fluidos corporales, incluido el liquido cefalorraquideo para todos excepto el ertapenem. Todos se eliminan por via renal, y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

ANTIBIÓTICOS GLUCOPÉPTIDOS

- **VANCOMICINA**: antibiotico aislado de la bacteria ahora conocida como *Amycolatopsis orientalis*. Es activo principalmente contra bacterias grampositivas debido a su gran peso molecular y la falta de penetracion a traves de las membranas celulares gramnegativas.
  - Mecanismos de acción y bases de resistencia: inhibe la síntesis de la pared celular uniéndose firmemente al extremo D-Ala-D-Ala del pentapéptido peptidoglucano naciente (figura 43-8). Esto inhibe la transglucosilasa, evitando una mayor elongación de peptidoglucano y los enlaces cruzados. El peptidoglucano se debilita y la célula se vuelve susceptible a la lisis. La membrana celular también está dañada, lo que contribuye al efecto antibacteriano
  - Actividad antibacteriana: La vancomicina es bactericida para las bacterias grampositivas en concentraciones de 0.5-10 mcg/mL. La mayoria de los estafilococos patogenos, incluidos los que producen betalactamasa y los que son resistentes a la nafcilina y la meticilina, se eliminan en 2 mcg/mL o menos.
  - Farmacocinética: se absorbe poco en el tracto intestinal y se administra por via oral solo para el tratamiento de la colitis causada por C. difficile. Las dosis parenterales se deben administrar por via intravenosa. Una infusion intravenosa de 1 g en una hora produce niveles sanguineos de 15-30 mcg/mL durante 1-2 horas. El medicamento se distribuye ampliamente en el cuerpo, incluido el tejido adiposo.
  - Usos clínicos: Las indicaciones importantes para la vancomicina parenteral son las infecciones del torrente sanguineo y la endocarditis causada por estafilococos resistentes a la meticilina.
  - Reacciones adversas: La mayoria de las reacciones son relativamente menores y reversibles. La vancomicina es irritante para los tejidos y causa flebitis en el sitio de la inyeccion. Pueden ocurrir escalofrios y fiebre. La ototoxicidad es rara, pero la nefrotoxicidad todavia se encuentra con las preparaciones actuales, especialmente con altos niveles minimos.
- **TEICOPLANINA**: es un antibiotico glucopeptido muy similar a la vancomicina en el mecanismo de accion y el espectro antibacteriano. A diferencia de la vancomicina, puede administrarse por via intramuscular o intravenosa.
- **TELAVANCINA**: lipoglucopéptido semisintético derivado de la vancomicina. Es activo frente a bacterias grampositivas y tiene actividad in vitro contra muchas cepas con susceptibilidad reducida ala vancomicina. Tiene dos mecanismos de acción. Al igual que la vancomicina, inhibe la síntesis de la pared celular uniéndose al extremo D-Ala-D-Ala del peptidoglucano en la pared celular en crecimiento. Además, interrumpe el potencial de la membrana celular bacteriana y aumenta la permeabilidad de la membrana.
- **DALBAVANCINA Y ORITAVANCINA**: La dalbavancina y la oritavancina son lipoglucopeptidos semisinteticos derivados de la teicoplanina. Inhiben la sintesis de la pared celular a traves del mismo mecanismo de accion que la vancomicina y la teicoplanina. La oritavancina funciona por mecanismos adicionales, incluida la alteracion de la permeabilidad de la membrana celular y la inhibicion de la sintesis de RNA.

OTROS AGENTES ACTIVOS EN LA MEMBRANA O LA PARED CELULAR

- **DAPTOMICINA**: nuevo producto de fermentacion de lipopeptido ciclico de Streptomyces roseosporus. Su espectro de actividad es similar al de la vancomicina, excepto que puede ser activo contra cepas de enterococos resistentes a la vancomicina y S. aureus. In vitro tiene una actividad bactericida mas rapida que la vancomicina.
- **FOSFOMICINA**: La fosfomicina trometamol, una sal estable de fosfomicina (fosfonomicina), inhibe una etapa muy temprana de la sintesis de la paredcelular bacteriana. La fosfomicina es activa contra organismos grampositivos y gramnegativos a concentraciones ≥125 mcg/mL. La fosfomicina esta aprobada para su uso como una dosis única de 3 g para el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior (UTI, *urinary tract infections*) no complicadas en mujeres.
- **BACITRACINA**: Es activa contra microorganismos grampositivos. La bacitracina inhibe la formación de la pared celular al interferir con la desfosforilacion en el ciclo del transportador de lipidos que transfiere las subunidades de peptidoglucanos a la pared celular en crecimiento. No existe resistencia cruzada entre la bacitracina y otros farmacos antimicrobianos. La bacitracina es muy nefrotoxica cuando se administra sistémicamente y solo se usa de manera topica
- **CICLOSERINA**: La cicloserina es un antibiotico producido por Streptomyces orchidaceous. Es soluble en agua y muy inestable a pH acido. La cicloserina inhibe muchos organismos grampositivos y gramnegativos, pero se usa casi exclusivamente para tratar la tuberculosis causada por cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes a los agentes de primera linea.