



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



DOCENTE:
DR. ALFREDO LOPEZ LOPEZ

ALUMNO:
LUIS ALBERTO ALVAREZ HERNANDEZ

MATERIA:
TERAPEUTICA FARMACOLOGICA

UNIDAD:
PRIMERA

TEMA:
BETALACTAMICOS
CEFALOSPORINAS

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS. 06/ NOVIEMBRE/ 2020.

BETALACTAMICOS

Constituyen uno de los grupos más importantes dentro de la terapéutica antiinfecciosa, continúan siendo el tratamiento de primera elección en numerosos procesos infecciosos.

Clasificación y estructura química

Todos los fármacos pertenecientes a este grupo presentan en su estructura química el anillo B-lactámico, que resulta de la unión de alanina y B-dimetilcisteína.

Penicilinas

En el grupo de las penicilinas, el anillo B-lactámico se encuentra unido a un anillo tiazolidínico de cinco componentes y una cadena lateral.

GRUPO/ ANTIBIÓTICO	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES
Bencilpenicilina Penicilina G [procaína, benzatina).	La asociación de procaína o benzatina obtiene una suspensión de administración I.M. que prolonga las concentraciones terapéuticas hasta 4-5 y 26 días, respectivamente.
Fenoxialquilpenicilina Penicilina V	Mayor estabilidad en medio ácido, mejora la absorción oral (concentraciones 2-5 veces superiores a penicilina G).
Dimetoxifenilpenicilina Meticilina	Espectro de acción más reducido que la penicilina G. Incremento de la actividad frente a <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i> productores de B-lactamasas.
Etoxinaftilpenicilina Nafcilina	Espectro de acción más reducido que la penicilina G. Incremento de la actividad frente a <i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> productores de B-lactamasa.
Isoxazolilpenicilinas Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina	Espectro de acción más reducido que la penicilina G. Incremento de la actividad frente a <i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> productores de B-lactamasas.
Aminopenicilinas Ampicilina Amoxicilina	Ampliación del espectro de actividad hacia bacterias gramnegativas (<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>). Muy sensibles a las B-lactamasas.
Carboxipenicilinas Carbencilina Ticarcilina	Activas frente a distintas especies de <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> y <i>Proteus</i> . Menor actividad que las aminopenicilinas frente a cocos grampositivos y <i>Listeria monocytogenes</i> .
Ureidopenicilinas Azlocilina Mezlocilina Piperacilina	Activas frente a <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> y otras bacterias gramnegativas. Piperacilina conserva la actividad de las aminopenicilinas frente a cocos grampositivos y <i>L. monocytogenes</i> .

Mecanismo de acción

Las penicilinas, como todos los antibióticos lactámicos β , inhiben la proliferación bacteriana por interferencia con la reacción de transpeptidación en la síntesis de la pared celular bacteriana, una capa externa rígida que rodea por completo a la membrana citoplásmica mantiene la forma e integridad de la célula y previene su lisis por una presión osmótica elevada.

Los antibióticos lactámicos β , análogos estructurales del sustrato de D-Ala-D-Ala natural, se unen de forma covalente al sitio activo de PBP, inhibe la reacción de transpeptidación y detiene la síntesis de peptidoglucanos, por lo que la célula muere. No se conoce por completo el mecanismo exacto de la muerte celular, pero participan las autolisinas y la alteración de la morfogénesis de la pared celular. Los antibióticos lactámicos β eliminan las células bacterianas sólo cuando se encuentran en proceso de crecimiento activo y síntesis de pared celular.

Resistencia

La resistencia a las penicilinas y otros lactámicos β se debe a uno de cuatro mecanismos generales:

- 1) inactivación de los antibióticos por la lactamasa β .
- 2) modificación de PBP.
- 3) alteración de la penetración del fármaco a la PBP.
- 4) eflujo antibiótico.

La producción de lactamasa β es el mecanismo más frecuente de la resistencia. Se han identificado cientos de lactamasas β distintas. Algunas, como las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, tienen una especificidad de sustrato relativamente estrecha, con preferencia por las penicilinas sobre las cefalosporinas.

Las PBP blanco ocurre sólo en patógenos gramnegativos debido a su pared celular externa impermeable, de la cual carecen las bacterias grampositivas. Los antibióticos lactámicos β atraviesan la membrana externa y penetran en los microorganismos gramnegativos a través de conductos proteínicos de la membrana externa (porinas).

Farmacocinética

La absorción del fármaco administrado por vía oral difiere en gran medida en las diversas penicilinas, lo cual depende en parte de su estabilidad al ácido y la unión a proteínas. La absorción gastrointestinal de la nafcilina es variable, por lo que no es adecuada para su administración oral. La dicloxacilina, ampicilina y

amoxicilina son estables en ácido y relativamente bien absorbidas, con alcance de concentraciones séricas en los límites de 4 ha 8 µg/mL después de ingerirse los 500 mg de una dosis oral. La absorción de casi todas las penicilinas orales (excepto la amoxicilina) se altera por la presencia de alimentos y el fármaco debe administrarse al menos una a dos horas antes o después de una comida.

Reacciones adversas

Las penicilinas se toleran bien y esto alienta su uso inadecuado. La mayor parte de los efectos adversos graves se debe a hipersensibilidad. Las reacciones alérgicas incluyen choque anafiláctico, las reacciones incluyen urticaria, fiebre, edema articular, edema angioneurótico, prurito intenso y alteraciones respiratorias, que se presentan de 7 a 12 días después de la exposición y diversos exantemas. Pueden ocurrir lesiones bucales, fiebre, nefritis intersticial, eosinofilia, anemia hemolítica y otros trastornos hematológicos, así como vasculitis.

CEFALOSPORINAS

Son similares a las penicilinas, pero más estables ante muchas lactamasas β bacterianas y, por tanto, tienen un espectro de actividad más amplio. Sin embargo, las cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.*, que expresan lactamasas β de amplio espectro que hidrolizan a la mayor parte de las cefalosporinas, representan una preocupación clínica cada vez mayor. Las cefalosporinas ya no tienen actividad contra *L. monocytogenes* y de las cefalosporinas disponibles, sólo la ceftarolina tiene cierta actividad contra los enterococos.

Cefalosporinas

Presentan un anillo dihidrotiazínico de seis componentes unido al anillo B-lactámico y dos cadenas laterales. El cefminox y la cefoxitina presentan un grupo metoxi en la posición 7 del ácido 7-aminocefalosporánico, constituyendo el grupo de las cefamicinas.

GRUPO/ ANTIBIÓTICO	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES
Primera generación Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefapirina Cefadroxilo Cefradina	Activos frente a bacterias grampositivas con excepción de <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina y <i>Staphylococcus epidermidis</i> . Escasamente activas frente a microorganismos gramnegativos. Presentan actividad frente a <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Proteus mirabilis</i> . La mayoría de los anaerobios de la boca son sensibles, con excepción de <i>Bacteroides fragilis</i> .
Segunda generación Cefoxitina Cefuroxima Cefaclor Cefonicid Cefprozilo	Mayor actividad frente a microorganismos gramnegativos. Algunos de ellos son activos frente a <i>B. fragilis</i>
Tercera generación Cefminox Cefotaxima Cefditoreno Ceftriaxona Cefixima Cefpodoxima Ceftazidima Ceftibuteno	Presentan menor actividad frente a cocos grampositivos que las cefalosporinas de primera generación. Más activos frente a <i>Enterobacteriaceae</i> que las cefalosporinas de primera generación; incluso frente a colonias productoras de B-lactamasas. Ceftazidima es activa frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , aunque presenta menor actividad que otras cefalosporinas de tercera generación frente a cocos grampositivos.
Cuarta generación Cefepima	Espectro de actividad microbiológica superior al espectro de las cefalosporinas de tercera generación (bacilos gramnegativos aerobios). Resistencia a la hidrólisis por B-lactamasas producidas por plásmidos o de forma cromosómica.
Quinta generación Ceftarolina Ceftobiprol	Espectro de actividad amplio frente a grampositivos (incluyendo <i>Staphylococcus</i> sensible y resistente a meticilina y <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina), enterobacterias y anaerobios (excepto <i>B. fragilis</i> y <i>Prevotella</i>). Mayor espectro, tanto grampositivos (<i>Staphylococcus</i> sensible y resistente a meticilina, <i>Enterococcus faecalis</i> sensible y resistente a ampicilina y resistente a vancomicina) como gramnegativos (algunas enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>) y algunos anaerobios.

Mecanismo de acción

Las cefalosporinas y las cefamicinas inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana de manera similar a la de la penicilina.

Resistencia

Igual que con las penicilinas, la resistencia a las cefalosporinas puede estar relacionada con la incapacidad del antibiótico para alcanzar sus sitios de acción o con las alteraciones en las PBP que son los objetivos de las cefalosporinas. Las alteraciones en dos PBP (1A y 2X) que disminuyen su afinidad por las cefalosporinas hacen que los neumococos sean resistentes a las cefalosporinas de tercera generación porque las otras tres PBP tienen una baja afinidad inherente. Con excepción de la ceftarolina y el ceftobiprol, las cefalosporinas carecen de

actividad contra los estafilococos resistentes a la meticilina debido a su incapacidad para unirse a la PBP de baja afinidad expresada por estos organismos.

El mecanismo más frecuente de resistencia a las cefalosporinas es su destrucción por hidrólisis del anillo de lactama β . Las cefalosporinas tienen una susceptibilidad variable a las lactamasas β . La cefoxitina, la cefuroxima y las cefalosporinas de tercera generación son más resistentes a la hidrólisis por las lactamasas β producidas por bacterias gramnegativas que las cefalosporinas de primera generación. Las cefalosporinas de tercera generación (como ceftazidima y ceftriaxona) son susceptibles a la hidrólisis por lactamasas β inducibles codificadas cromosómicamente (AmpC) presentes en organismos gramnegativos como *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos secundarios más comunes, similares a los causados por las penicilinas. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxis, broncoespasmo y urticaria. Con mayor frecuencia, se desarrolla erupción maculopapular, generalmente después de varios días de terapia; esto puede o no estar acompañado de fiebre y eosinofilia. Los pacientes con antecedentes de reacción leve o temporalmente distante a la penicilina parecen tener un bajo riesgo de reacción alérgica después de la administración de una cefalosporina.

Los pacientes que tienen antecedentes de una reacción grave e inmediata a la penicilina deben someterse a pruebas cutáneas para confirmar la alergia a la penicilina antes de la administración de cefalosporina, si es factible. Si la prueba cutánea no es factible, se debe evitar la administración de una cefalosporina si es posible. Una reacción positiva de Coombs aparece a menudo en pacientes que reciben grandes dosis de cefalosporina, pero la hemólisis es rara. Las cefalosporinas han producido casos raros de depresión de la médula ósea, caracterizada por granulocitopenia.

Bibliografía

- Velázquez 19ª edición - Farmacología básica y clínica.
- Katzung 13ª edición - Farmacología básica y clínica.
- Goodman Gilman 13ª edición - Las bases farmacológicas de la terapéutica.