

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Terapéutica Farmacológica

Trabajo:

Betalactamicos y Cefalosporinas

Docente:

Dr. Alfredo López López.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

4° "A"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 06 de Noviembre de 2020.

3. Penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas y penicilinas antipseudomonas): Estos fármacos retienen el espectro antibacteriano de la penicilina y tienen actividad mejorada contra los bacilos gramnegativos.

B. Unidades y formulaciones de penicilina

La actividad de la penicilina G se definió originalmente en unidades. La penicilina G sódica cristalina contiene aproximadamente 1 600 unidades por mg (1 unidad = 0.6 mcg, 1 millón de unidades de penicilina = 0.6 g). Las penicilinas semisintéticas se recetan por peso en lugar de por unidades.

Mecanismo de acción

Las penicilinas, como todos los antibióticos betalactámicos, inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con la reacción de transpeptidación de la síntesis de la pared celular bacteriana.

El mecanismo exacto de muerte celular no se entiende completamente, pero las autolisinas están implicadas además en la alteración del enlace cruzado de la pared celular. Los antibióticos betalactámicos destruyen las células bacterianas sólo cuando están creciendo activamente y sintetizan la pared celular.

Resistencia

La resistencia a las penicilinas y otros betalactámicos se debe a uno de los cuatro mecanismos generales: 1) inactivación de antibiótico por betalactamasa, 2) modificación de PBP blanco, 3) penetración alterada del fármaco a PBP blanco y 4) flujo de salida de antibióticos. La producción de betalactamasa es el mecanismo más común de resistencia. Cientos de diferentes betalactamasas han sido identificadas. Algunas, como la producida por *Staphylococcus aureus*,

Haemophilus influenzae y Escherichia coli, son relativamente angostas en la especificidad del sustrato, prefiriendo las penicilinas a las cefalosporinas.

La resistencia debido a la penetración alterada del antibiótico ocurre sólo en las especies gramnegativas debido a la membrana externa impermeable de su pared celular, que está ausente en bacterias grampositivas. Los antibióticos betalactámicos cruzan la membrana externa y entran en organismos gramnegativos a través de canales de proteínas de la membrana externa llamados porinas. La ausencia del canal adecuado o la baja regulación de su producción pueden dificultar en gran medida la entrada de medicamentos en la célula.

Farmacocinética

La absorción del fármaco administrado por vía oral difiere en gran medida para las penicilinas individuales, dependiendo en parte de su estabilidad ácida y unión a proteínas. La absorción gastrointestinal de la nafcilina es errática, por lo que no es adecuada para la administración oral. La dicloxacilina, ampicilina y amoxicilina son estables en ácido y relativamente bien absorbidas, produciendo concentraciones séricas en el rango de 4-8 mcg/mL después de una dosis oral de 500 mg.

La administración intravenosa de penicilina G es preferible a la vía intramuscular debido a la irritación y el dolor local por la inyección de grandes dosis intramuscular.

Las penicilinas benzatínicas y procaínicas están formuladas para retrasar la absorción, lo que da como resultado concentraciones prolongadas en la sangre y los tejidos.

Usos clínicos

A excepción de la amoxicilina, las penicilinas orales deben administrarse 1-2 horas antes o después de una comida; no deben administrarse con alimentos para minimizar la unión a las proteínas de los alimentos y la inactivación ácida. La amoxicilina puede administrarse independientemente de las comidas. Los niveles sanguíneos de todas las penicilinas pueden aumentarse mediante la administración simultánea de probenecid, 0.5 g (10 mg/kg en niños) cada 6 horas por vía oral, lo que afecta la secreción tubular renal de ácidos débiles como los compuestos betalactámicos.

A. Penicilina

La penicilina G es un fármaco de elección 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.

B. Penicilinas resistentes a la betalactamasa estafilocócica (meticilina, nafcilina e isoxazolil penicilinas)

Estas penicilinas semisintéticas están indicadas para las infecciones causadas por estafilococos productores de betalactamasa, aunque las cepas de estreptococos y neumococos susceptibles a la penicilina también son susceptibles a estos agentes. La Listeria monocytogenes, enterococos y cepas de estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes.

C. Penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas)

Estos fármacos 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.

La amoxicilina, 250-500 mg tres veces al día, es equivalente a la misma cantidad de ampicilina administrada cuatro veces al día. La amoxicilina se administra por vía oral para tratar la sinusitis bacteriana, la otitis y las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Reacciones adversas

Las penicilinas por lo general son bien toleradas y, desafortunadamente, esto puede alentar su uso inadecuado. La mayoría de los efectos adversos graves se deben a la hipersensibilidad. Los determinantes antigénicos son productos de degradación de las penicilinas, particularmente el ácido peniciloico y productos de hidrólisis alcalina unidos a proteínas del hospedador. Un historial de una reacción de penicilina no es confiable.

Las reacciones alérgicas incluyen choque anafiláctico (muy raro: 0.05% de los receptores); reacciones del tipo de la enfermedad del suero (ahora raro: urticaria, fiebre, hinchazón de las articulaciones, angioedema, prurito y compromiso respiratorio que ocurre 7-12 días después de la exposición), y una variedad de erupciones en la piel.

En pacientes con insuficiencia renal, la penicilina en dosis altas puede causar convulsiones. La nafcilina se asocia con neutropenia y nefritis intersticial; la oxacilina puede causar hepatitis, y la meticilina comúnmente causa nefritis intersticial (y ya no se usa por este motivo).

CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS

Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero son más estables a muchas betalactamasas bacterianas y, por tanto, tienen un espectro de actividad más amplio. Sin embargo, las cepas de *E. coli* y *Klebsiella sp.* que expresan betalactamasas de espectro extendido que pueden hidrolizar la mayoría de las cefalosporinas son una preocupación clínica creciente. Las cefalosporinas no son activas contra *L. monocytogenes*, y de las cefalosporinas disponibles, sólo la ceftarolina tiene alguna actividad contra los enterococos.

Química

Las cefalosporinas se han clasificado tradicionalmente en cuatro grandes grupos o generaciones, dependiendo sobre todo del espectro de actividad antimicrobiana. Varias cefalosporinas desarrolladas más recientemente no se ajustan a los grupos de clasificación tradicionales. Sus características únicas y espectros de actividad se detallan a continuación.

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de primera generación incluyen cefazolina, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina

E. coli, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis* a menudo son sensibles a las cefalosporinas de primera generación, pero la actividad contra *P. aeruginosa*, especies de *Proteus indol* positivas, *Enterobacter sp.*, *S. marcescens*, *Citrobacter sp.*, y *Acinetobacter sp.*

Farmacocinética y dosificación

A. Oral

La concentración urinaria suele ser muy alta, pero en la mayoría de los tejidos los niveles son variables y generalmente más bajos que en el suero. La cefalexina se

administra típicamente en dosis orales de 0.25-0.5 g cuatro veces al día (15-30 mg/kg/d). La excreción es sobre todo por filtración glomerular y secreción tubular en la orina.

B. Parenteral

La cefazolina es la única cefalosporina parenteral de primera generación que aún se usa en general. La dosis intravenosa habitual de cefazolina para adultos es de 0.5-2 g por vía intravenosa cada 8 horas.

Usos clínicos

Los medicamentos orales se pueden usar para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario y las infecciones por estafilococos o estreptococos, incluidas la celulitis o el absceso de tejidos blandos. Sin embargo, no se debe confiar en las cefalosporinas orales en las infecciones sistémicas graves.

La cefazolina penetra bien en la mayoría de los tejidos. Es un fármaco de elección para la profilaxis quirúrgica y para muchas infecciones estreptocócicas y estafilocócicas que requieren terapia intravenosa. Puede usarse para infecciones causadas por *E. coli* o *K. pneumoniae* cuando se ha documentado que el organismo es susceptible.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los miembros de las cefalosporinas de segunda generación incluyen el cefaclor, el cefamandol, la cefonicida, la cefuroxima, el cefprozil, el loracarbef y la ceforanida.

Éste es un grupo heterogéneo con diferencias individuales en actividad, farmacocinética y toxicidad. En general, las cefalosporinas de segunda generación son relativamente activas contra organismos inhibidos por los fármacos de primera generación, pero, además, tienen una cobertura gramnegativa amplia. La

Klebsiella sp. (incluidas las resistentes a las cefalosporinas de primera generación) suelen ser sensibles

La cefuroxima y el cefaclor son activos contra H. influenzae pero no contra Serratia o B. fragilis. Por el contrario, la cefoxitina y el cefotetán son activos contra B. fragilis y algunas cepas de Serratia, pero son menos activos contra H. influenzae. Al igual que con los agentes de primera generación, ningún miembro de este grupo es activo contra enterococos o P. aeruginosa.

Farmacocinética y dosificación

A. Oral

La cefuroxima axetil es la cefalosporina oral más comúnmente utilizada en Estados Unidos. La dosis habitual para adultos es de 250- 500 mg por vía oral dos veces al día; los niños deben recibir 20-40 mg/kg/d hasta un máximo de 1 g/d.

B. Parenteral

Después de una infusión intravenosa de 1 g, los niveles séricos son de 75-125 mcg/mL para la mayoría de las cefalosporinas de segunda generación. La administración intramuscular es dolorosa y debe evitarse. Las dosis y los intervalos de dosificación varían según el agente específico

Usos clínicos

Las cefalosporinas orales de segunda generación 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. Debido a su actividad contra los anaerobios (incluidas muchas cepas de B. fragilis), la cefoxitina y el cefotetán pueden usarse para tratar infecciones anaeróbicas mixtas, como peritonitis, diverticulitis y enfermedad inflamatoria pélvica

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Los agentes de tercera generación incluyen cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefdinir, cefditoren pivoxilo, ceftibutén y moxalactama.

Actividad antimicrobiana

En comparación con los agentes de segunda generación, estos medicamentos han expandido la cobertura gramnegativa, y algunos son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica.

Los medicamentos de tercera generación pueden ser activos contra *Citrobacter*, *S. marcescens* y *Providencia*. También son efectivos contra las cepas productoras de betalactamasa de *Haemophilus* y *Neisseria*. La ceftazidima es el único agente con actividad útil contra *P. aeruginosa*.

La cefixima, el cefdinir, el ceftibutén y la cefpodoxima proxetilo son agentes orales que poseen actividad similar, excepto que la cefixima y el ceftibutén son mucho menos activos contra los neumococos y tienen poca actividad contra *S. aureus*.

Farmacocinética y dosificación

La infusión intravenosa de 1 g de una cefalosporina parenteral produce niveles séricos de 60-140 mcg/mL.

Las cefalosporinas de tercera generación penetran bien los fluidos corporales y los tejidos, y las cefalosporinas intravenosas alcanzan niveles en el líquido cefalorraquídeo suficientes para inhibir la mayoría de los patógenos susceptibles.

Las semividas de estos fármacos y los intervalos de dosificación necesarios varían mucho: la ceftriaxona (semivida de 7-8 horas) se puede inyectar una vez cada 24

horas a una dosis de 15-50 mg/ kg/d. Una sola dosis diaria de 1 g es suficiente para la mayoría de las infecciones graves, con 2 g cada 12 horas recomendadas para el tratamiento de la meningitis y 2 g cada 24 horas recomendadas para la endocarditis.

La ceftriaxona intramuscular en combinación con azitromicina es el régimen de elección para tratar la mayoría de las infecciones gonocócicas. La dosis de adultos para cefpodoxima proxetilo o cefditorén pivoxilo es de 200 a 400 mg dos veces al día; para ceftibutén, 400 mg una vez al día; y para cefdinir, 300 mg/12 h

La excreción de ceftriaxona se produce principalmente a través del tracto biliar, y no se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Usos clínicos

Las cefalosporinas de tercera generación se usan para tratar una amplia variedad de infecciones graves causadas por organismos que son resistentes a la mayoría de los otros fármacos. Las cepas que expresan betalactamasas de espectro extendido, sin embargo, no son susceptibles.

Deben evitarse las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las infecciones por Enterobacter, incluso si el aislado clínico parece ser susceptible in vitro, debido a la aparición de resistencia. La ceftriaxona y la cefotaxima están aprobadas para el tratamiento de la meningitis, incluida la meningitis causada por neumococos, meningococos, H. influenzae y bacilos gramnegativos entéricos susceptibles, pero no por L. monocytogenes.

La ceftriaxona y la cefotaxima son las cefalosporinas más activas contra las cepas de neumococos no susceptibles a la penicilina y se recomiendan para la terapia empírica de las infecciones graves que pueden ser causadas por estas cepas.

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

La cefepima es la única cefalosporina de cuarta generación disponible. Es más resistente a la hidrólisis por las betalactamasas cromosómicas.

La cefepima tiene una buena actividad contra *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, *S. aureus* sensible a la meticilina y *S. pneumoniae*. Es muy activa contra *Haemophilus* y *Neisseria* sp. Penetra bien en el fluido cerebroespinal. Es eliminada por los riñones y tiene una semivida de 2 horas, y sus propiedades farmacocinéticas son muy similares a las de la ceftazidima.

A diferencia de la ceftazidima, sin embargo, la cefepima tiene una buena actividad contra la mayoría de las cepas de estreptococos no susceptibles a la penicilina, y es útil en el tratamiento de las infecciones por *Enterobacter*. La dosis estándar para cefepima es de 1-2 g infundidos cada 12 horas; sin embargo, cuando se tratan infecciones más complicadas debido a *P. aeruginosa* o en el entorno de inmunocompromiso, las dosis se aumentan típicamente a 2 g cada 8 horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (13a Edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.