



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

CUARTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: "Betalactámicos y cefalosporinas"

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Terapéutica farmacológica.

UNIDAD III

CATEDRÁTICO: Dr. Alfredo López López

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 07 DE MAYO DEL 2021

BETALACTÁMICOS

PENICILINAS

DEFINICIÓN: Comparten características de química, mecanismo de acción, farmacología y características inmunológicas con las cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos e inhibidores de la betalactamasa. Todos son compuestos de betalactama, llamados así por su anillo de lactama de cuatro miembros.

MECANISMO DE ACCIÓN: Inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con la reacción de transpeptidación de la síntesis de la pared celular bacteriana. La proteína de unión a penicilina (PBP, penicillin-binding protein, una enzima) elimina la alanina terminal en el proceso de formar un enlace cruzado con un péptido cercano. Los enlaces cruzados le dan a la pared celular su rigidez. Los antibióticos betalactámicos, análogos estructurales del sustrato de D-Ala-D-Ala natural, se unen covalentemente al sitio activo de las PBP. Esta unión inhibe la reacción de transpeptidación y detiene la síntesis de peptidoglucano, y la célula muere. Los antibióticos betalactámicos destruyen las células bacterianas sólo cuando están creciendo activamente y sintetizan la pared celular.

EFFECTOS ADVERSOS: 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. Debido al potencial de anafilaxia, la penicilina debe administrarse con precaución o debe administrarse un medicamento sustitutivo si la persona tiene antecedentes de alergia grave a este fármaco. También pueden ocurrir lesiones orales, fiebre, nefritis intersticial (una reacción autoinmune a un complejo de penicilina y proteína), eosinofilia, anemia hemolítica y otras alteraciones hematológicas, y vasculitis. La mayoría de los pacientes alérgicos a las penicilinas se pueden tratar con medicamentos alternativos. Sin embargo, si es necesario (p. ej., tratamiento de endocarditis enterocócica o neurosífilis en un paciente con alergia grave a la penicilina), la desensibilización se puede lograr con el aumento gradual de las dosis de penicilina. 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). Las dosis grandes de penicilinas administradas por vía oral pueden provocar malestar gastrointestinal, especialmente náuseas, vómitos y diarrea. La ampicilina se ha asociado con colitis pseudomembranosa.

RESISTENCIA: 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.

CLASIFICACIÓN

PENICILINAS (PENICILINA G)

EFFECTIVIDAD SOBRE AGENTES

- **Máxima:** frente a organismos grampositivos, cocos gram negativos y anaerobios que no producen betalactamasas.
- **Poca:** Contra los bacilos gramnegativos, y son susceptibles a la hidrólisis por las betalactamasas.

INDICACIONES

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. Dependiendo del organismo, el sitio y la gravedad de la infección, las dosis efectivas oscilan entre 4 y 24 millones de unidades por día administradas por vía intravenosa en cuatro a seis dosis divididas. Las dosis altas de penicilina G también se pueden administrar como infusión intravenosa continua. La penicilina V, la forma oral de la penicilina, está indicada sólo en infecciones menores debido a su biodisponibilidad relativamente baja, la necesidad de dosificación cuatro veces al día y su estrecho espectro antibacteriano. La amoxicilina (véase más abajo) a menudo se usa en su lugar. La penicilina benzatínica y la penicilina G procaínica para la inyección intramuscular producen niveles bajos pero prolongados del fármaco. Una sola inyección intramuscular de penicilina benzatínica, 1.2 millones de unidades, es un tratamiento eficaz para la faringitis estreptocócica beta hemolítica. Dada por vía intramuscular una vez cada 3-4 semanas, previene la reinfección. La penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades por vía intramuscular una vez por semana durante 1-3 semanas, es efectiva en el tratamiento de la sífilis.

PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCICAS

EFFECTIVIDAD SOBRE AGENTES

- **Resistentes a:** las betalactamasas estafilocócicas.
- **Activos contra:** los estafilococos y los estreptococos.
- **No activos:** contra los enterococos, las bacterias anaeróbicas y los cocos y bacilos gramnegativos.

MECANISMO DE ACCIÓN

INDICACIONES

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. Para las infecciones causadas por cepas de estafilococos susceptibles a la meticilina y resistentes a la penicilina, se consideran fármacos de elección. Una isoxazolil penicilina como dicloxacilina, 0.25-0.5 g por vía oral cada 4-6 horas (15-25 mg/kg/d para niños), es adecuada para el tratamiento de infecciones estafilocócicas localizadas de leves a moderadas. Estos medicamentos son relativamente estables en ácido y tienen una biodisponibilidad razonable. Sin embargo, los alimentos interfieren con la absorción y los medicamentos deben administrarse 1 hora antes o después de las comidas. La meticilina, la primera penicilina antiestafilocócica que se desarrolló, ya no se usa clínicamente debido a las altas tasas de efectos adversos. La oxacilina y la nafcilina, 8-12 g/d, administrados por infusión intravenosa intermitente de 1-2 g cada 4-6 horas (50-200 mg/kg/d para niños), se consideran medicamentos de elección para infecciones estafilocócicas graves como la endocarditis

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (AMINOPENICLINAS Y PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAS).

EFFECTIVIDAD SOBRE AGENTES

- **Positivo:** Retienen el espectro antibacteriano de la penicilina y tienen actividad mejorada contra los bacilos gramnegativos.
- **Negativo:** Son relativamente susceptibles a la hidrólisis por las betalactamasas.

INDICACIONES

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. Las aminopenicilinas, la ampicilina y la amoxicilina tienen espectros de actividad muy similares, pero la amoxicilina se absorbe mejor por vía oral. 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. La ampicilina y la amoxicilina son los antibióticos betalactámicos orales más activos contra los neumococos con MIC elevadas a la penicilina y son los antibióticos betalactámicos preferidos para tratar las infecciones que se sospecha son causadas por estas cepas. La ampicilina (pero no la amoxicilina) es efectiva para la shigelosis. La ampicilina, en dosis de 4-12 g/d por vía intravenosa, es útil para tratar infecciones graves causadas por organismos susceptibles, incluidos anaerobios, enterococos, *L. monocytogenes* y cepas betalactamasas negativas de cocos gramnegativos y bacilos como *E. coli*, y *Salmonella* sp. Las cepas de *H. influenzae* que no producen betalactamasa son generalmente susceptibles, pero están surgiendo cepas que son resistentes debido a las PBP alteradas. Debido a la

producción de betalactamasas por bacilos gramnegativos, la ampicilina ya no puede utilizarse para el tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario y la fiebre tifoidea. La ampicilina no es activa contra *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter* sp., *Serratia marcescens*, especies de *Proteus* indol positivas y otros aerobios gramnegativos que se encuentran comúnmente en las infecciones adquiridas en el hospital.

RESISTENCIA : 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.

CEFALOSPORINAS

DEFINICIÓN: Antibióticos del grupo de los beta-lactámicos derivados semisintéticos de la cefalosporina C. Son semejantes a las penicilinas, pero difieren de ella en que el ácido 6-aminopenicilánico ha sido sustituido por un ácido-7-cefalosporánico.

MECANISMO DE ACCIÓN: es interferir con la síntesis del componente péptidoglucano de la pared celular bacteriana, a través de la unión a la proteína fijadora de penicilina (PBP) e inactivación de los inhibidores de la autolisina endógena: esta autolisina rompe las paredes celulares bacterianas y produce la muerte del microorganismo por lisis microbiana. Las cefalosporinas, incluyendo las de tercera generación, al fijarse a sus proteínas-blanco en la membrana de la célula bacteriana, inactivan las enzimas implicadas en la síntesis de la pared celular. Por lo general, el germen muere después de la fijación e inactivación de las PBP 1a, 1B5, 2 y 3. (Las PBP 4, 5 y 6 son inactivadas, pero no causan alteraciones letales en el microorganismo). Debe señalarse que se produce tolerancia bacteriana cuando la cefalosporina actúa sobre bacterias sin autolisinas endógenas, produciéndose actividad inhibitoria, pero no bactericida, del antibiótico.

INDICACIONES: Las C3G deben ser utilizadas con criterio racional, ya que su uso indiscriminado lleva a la aparición de gérmenes resistentes; por otro lado su costo es elevado. En general, la mayoría de indicaciones se refieren a aquellas infecciones por gramnegativos donde se requiere una excelente penetración tisular, cuando no se puede utilizar aminoglicósidos por la presencia de daño renal (real o potencial) y cuando la eficacia antibiótica esté asegurada. Debe reservarse su uso para aquellas infecciones nosocomiales, donde se sospecha que los gérmenes causales son resistentes a los antibióticos tradicionales, en casos de sepsis severa y en casos de pacientes neutropénicos con fiebre.

- **Infección del sistema nervioso central.** La gran ventaja de estas cefalosporinas es su excelente penetración a través de meninges inflamadas. Constituyen el tratamiento de elección cuando se sospecha infección meningea por gramnegativos tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Neisseria* y *Serratia*, sobre todo en neonatos y lactantes (cefotaxima); también se ha

demostrado que es efectiva en infecciones meníngeas por *Streptococo pneumoniae*. Con ellos se ha logrado disminuir la mortalidad, del 80-90% hasta 10-20%. En casos de pseudomona debe usarse la Ceftazidima. El tratamiento - por lo general- debe durar 3 semanas en caso de infecciones por gramnegativos y 2 semanas en caso de grampositivos. En casos de meningitis bacteriana en infantes menores de 4 meses se debe añadir la Ampicilina, por la posibilidad de infección por *Listeria monocitogenes*.

- **Infecciones intrahospitalarias.** La mayoría de estas infecciones son causadas por gramnegativos resistentes a la mayoría de antibióticos tradicionales. Si la infección es de vías urinarias puede usarse una cefalosporina de tercera generación combinada con un aminoglucósido durante las primeras 24 horas, hasta que sea conocido el germen causal, y se pueda reajustar la antibioticoterapia. Lo mismo se aplica para las infecciones pulmonares, intraabdominales y cutáneas. En el huésped neutropénico se ha demostrado que el tratamiento combinado con aminoglucósidos es superior a la monoterapia (potenciación por el efecto bactericida y la disminución de riesgo de aparición de resistencia bacteriana),
- **Enfermedades venéreas.** En el caso de infecciones gonocócicas resistentes las C3G simplifican el tratamiento. Se ha demostrado que una sola dosis de ceftriaxona (250 mg) es eficaz para el tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae*, sea o no productora de betalactamasa; por otro lado se postula que no requiere dosis adicionales debido a su biodesintegración prolongada.
- **Profilaxis antibiótica.** No se ha demostrado que estos antibióticos sean superiores a las cefalosporinas de primera generación para la prevención de infecciones quirúrgicas. Además, su alto costo y el riesgo de inducir resistencia contraindican su uso en estos casos.

EFFECTIVIDAD SOBRE AGENTES: Es muy amplio; su actividad sobre la mayoría de los microorganismos gramnegativos (especialmente contra las enterobacteriáceas) es excelente. En cambio su acción sobre otros patógenos tales como el *Citrobacter* spp es nula; de todo el grupo sólo la ceftazidima ha demostrado tener una confiable actividad bactericida sobre la *Pseudomona* spp, pero existe actividad variable contra la *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp y *Acinetobacter* spp, El *Enterobacter cloacae* generalmente es resistente. La *Moraxella catarrhalis* es muy sensible. Por otro lado, las C3G tienen poca actividad contra los gérmenes grampositivos, enterococo y listeria, así como sobre el estafilococo coagulansnegativo (la ceftazidima es la más débil de todas). Su actividad sobre las bacterias anaeróbicas es sólo moderada en relación a las cefalosporinas de anterior generación y ninguna puede ser considerada superior a la cefoxitina; muchos cocos anaerobios, bacteroides y algunos clostridium son resistentes. La actividad antimicrobiana de las C3G y los valores de la concentración mínima inhibitoria de las C3G para el 90%, de cepas de patógenos aeróbicos seleccionados (CIM90)

EFECTOS ADVERSOS: son antibióticos seguros. Los efectos adversos más frecuentes son el rash dérmico y la fiebre por drogas, que ocurren en un 3 al 10% de casos; también se describen flebitis, prurito y anorexia. La anafilaxia es muy rara, pero debe tenerse mucha precaución en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas agudas mediadas por la IgE. La frecuencia de reactividad cruzada con las penicilinas es baja (entre el 1 al 15%), y ello se debe a que comparten ciertos determinantes antigénicos mayores. Otros efectos adversos, y que usualmente se asocian a su uso prolongado y a dosis altas son la superinfección por gérmenes oportunistas (por ej.: *Candida* spp, *Enterococcus* spp, *S. aureus* y *P. aeruginosa*), diarrea por antibióticos, colitis pseudomembranosa y reacciones hematológicas como la reacción Coombs falso-positiva, y sobre todo las diátesis hemorrágicas, que están en relación a la presencia de la cadena N-metotiotetrazol (moxalactam y cefoperazona) que inhibe la carboxilasa dependiente de vitamina K, responsable de la producción de varios factores de coagulación. También se ha descrito la provocación de falsa glucosuria en el urinálisis. Se han descrito casos de hepatotoxicidad y en el caso de la ceftriaxona la formación de "barro biliar", sobre todo en niños. La anemia hemolítica mediada por autoinmunidad es muy rara y sólo se ha descrito con ceftriaxona. Muy rara vez puede ocurrir supresión de la médula ósea, con leucopenia que puede ser clínicamente importante y que felizmente revierte al suspender el agente causal. La alta ligazón de la ceftriaxona a las proteínas plasmáticas puede causar kernicterus en los neonatos, al desplazar la bilirrubina, por ello debe evitarse su uso en estos pacientes. Las cefalosporinas de tercera generación tienen pocas interacciones medicamentosas. Se ha reportado reacción tipo disulfiran únicamente con la ceftriaxona. El uso concomitante con aminoglucosidos podría potenciar el efecto nefrotóxico de ambos (nefritis intersticial), sobre todo en pacientes con daño renal previo.