

UNIVERSIDAD DEL SURESTE.

MATERIA:

TERAPEUTICA FARMAOLOGICA.

UNIDAD A EVALUAR:

UNIDAD 3.

TEMA DEL TRABAJO:

BETALACTAMICOS Y CEFALOSPORINAS

NOMBRE DEL DOCENTE:

DR. ALFREDO LOPEZ.

NOMBRE DE LA ALUMNA:

JALIXA RUIZ DE LA CRUZ.

BETA LACTAMICOS.

Los antibióticos betalactámicos son una amplia clase de antibióticos incluyendo derivados de la penicilina, cefalosporinas, monobactámicos, carbacefem, carbapenems e inhibidores de la betalactamasa básicamente cualquier agente antibiótico que contenga un anillo β -lactámico en su estructura molecular.

CEFALOSPORINA; las cefalosporinas son 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 de los betalactámicos; los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, excepto los micoplasmas; se sitúa por fuera de la membrana citoplásmica y está compuesta principalmente por una proteína llamada peptidoglucano. En las bacterias grampositivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es esa proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de peptidoglucano. Las bacterias ácido alcohol resistente tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos. El esqueleto del peptidoglucano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. A su vez, el ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí y forman una malla. Los diferentes componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplásmica al espacio que hay entre ésta y la pared celular (espacio

periplásmico), donde se van ensamblando hasta formar la estructura previamente descrita. La última fase de la síntesis de la pared bacteriana consiste en la formación de los tetrapéptidos a partir de los pentapéptidos (mediante la pérdida de uno de los aminoácidos terminales), para lo que se necesita la acción de unas enzimas que se localizan en ese espacio periplásmico, llamadas de forma genérica transpeptidasas. El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular. Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (penicillin binding protein 'proteína ligada a la penicilina'). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Por tanto, para que actúen los betalactámicos, es preciso que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que éste es el momento en que se sintetiza la pared celular. Los betalactámicos presentan actividad reducida en situaciones clínicas en las que hay gran parte de la población bacteriana en estado estacionario, como por ejemplo los abscesos. Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. Las cepas que carecen de autolisina (generalmente son cepas tolerantes a los betalactámicos) inhiben su crecimiento en presencia del betalactámico, pero no se destruyen completamente.

Espectro antibacteriano: En general, el espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son antimicrobianos activos sobre los micoplasmas (porque éstos carecen de pared celular) ni sobre bacterias intracelulares como las clamidias o las rickettsias, ya que tienen escasa capacidad de penetración dentro de las células. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una penetración lenta debida a las características de la pared.

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarcaba inicialmente los cocos grampositivos, los cocos gramnegativos y los bacilos grampositivos (tanto facultativos como anaerobios), así como las espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos a partir de la molécula nativa permitió disponer de preparados activos por vía oral (penicilina V, aminopenicilinas), con resistencia a las betalactamasas (penicilinas antiestafilocócicas), mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas (aminopenicilinas) o incluso con actividad antipseudomónica (ureidopenicilinas y carboxipenicilinas). El mecanismo de resistencia adaptativo más importante frente a los betalactámicos es la producción de betalactamasas por parte de algunos microorganismos (*S. aureus*, enterobacterias como *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* y *Bacteroides* spp., etcétera). Otros microorganismos, como *Klebsiella pneumoniae*, producen betalactamasas de forma natural, por lo que son resistentes a las penicilinas naturales de forma intrínseca. Estas enzimas hidrolizan el anillo betalactámico, de modo que el antibiótico no puede ejercer su acción¹¹. Los inhibidores de las betalactamasas son moléculas con una afinidad elevada frente a estas betalactamasas, a las que se unen irreversiblemente, evitando así la inactivación del antibiótico betalactámico. Los efectos que se consiguen es la restauración de la actividad original del antibiótico sobre los microorganismos que se han hecho resistentes por la producción de betalactamasas y la ampliación del espectro de aquellos que las producen de forma natural.

Todos los inhibidores de betalactamasas usados en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura betalactámica, pero poseen una actividad antibacteriana mínima, con excepción del sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii*. Las cefalosporinas de primera generación son muy activas sobre los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas

generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una actividad mayor frente a bacilos gramnegativos, con excepciones notables. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*. Los carbapenémicos son los betalactámicos de más amplio espectro, incluidos los microorganismos productores de BLEE. Sólo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a la meticilina, a los enterococos resistentes a la vancomicina y a *Xanthomonas maltophilia*; frente a *Clostridium difficile* son poco activos y frente a *P. aeruginosa* tienen sensibilidad variable, en función de la epidemiología local. El imipenem es más activo frente a *Enterococcus faecalis* y menos activo frente a *P. aeruginosa* que el meropenem. El aztreonam (el único monobactámico disponible para uso clínico) posee una actividad excelente sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

Mecanismo de acción de las cefalosporinas; las cefalosporinas son antibióticos bactericidas y su 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.

Debe señalarse que se produce tolerancia bacteriana cuando la cefalosporina actúa sobre bacterias sin autolisinas endógenas, produciéndose actividad inhibidora, pero no bactericida, del antibiótico.

Cefalosporinas de tercera generación

| Nombre genérico | Año de introducción | Nombre comercial |
|-----------------|---------------------|------------------|
| Cefotaxima | 1981 | Claforan |
| Moxalactam | 1981 | Moxan |
| Cefoperazona | 1982 | Cefobid |
| Ceftizoxima | 1983 | Cefizox |
| Ceftriaxona | 1984 | Rocephin |
| Ceftazidima | 1986 | Fortaz |
| Cefixima | 1990 | Suprax |
| Cefpiramida | | |
| Cefotizima | | |
| Cefpirona | | |

Indicaciones; penicilinas e inhibidores de betalactamasas:

- Penicilina-benzatina: representa el tratamiento clásico de elección de la lúes.
- Ampicilina: es el antibiótico de elección en infecciones graves por *Enterococcus faecalis*.
- Amoxicilina: a dosis de 1 g/8h iv/vo presenta buena eficacia como tratamiento empírico de las neumonías de la comunidad o en el tratamiento dirigido de pacientes con neumonía neumocócica –en ambos casos siempre asociada con macrólidos (azitromicina).
- Amoxicilina/ácido clavulánico: a dosis de 875-1g cada 6-8 horas iv/oral puede usarse en infecciones respiratorias, así como en infecciones por anaerobios de partes blandas e intrabdominal no graves. • Cloxacilina intravenosa y a dosis altas es el agente de elección en las infecciones graves bacteriémicas por SASM.
- Piperacilina-tazobactam: constituye la combinación de betalactámico con inhibidor de betalactamasas más usado dentro de nuestros hospitales como tratamiento empírico inicial de diversas infecciones graves, especialmente las de tipo mixto.
- Ampicilina-sulbactam: es eficaz para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* sensible.

Cefalosporinas 1ª Generación:

- Cefazolina: tiene su indicación actual en la profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica primaria (a excepción de los reimplantes), en cirugía cardíaca y en la prevención de la herida quirúrgica en general, mediada por SASM.

•Cefadroxilo: es de utilidad en algunas infecciones leves de piel y partes blandas como alternativa a otros agentes.

2ª generación:

•Cefuroxima: se utiliza por vía iv en profilaxis quirúrgica -similar a cefazolina- y por vía oral en algunas infecciones respiratorias (no neumocócicas) y de partes blandas.

•Cefonicid: al igual que cefuroxima, puede utilizarse en régimen ambulatorio vía intramuscular (cada 12-24h) en infecciones respiratorias o de partes blandas para evitar el ingreso hospitalario.

3ª Generación:

•Cefotaxima: es el agente de elección en el tratamiento de meningitis neumocócicas graves, inicialmente siempre en combinación con vancomicina en espera de la CMI.

•Ceftriaxona: es de elección por su eficacia y comodidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias graves sin factores de riesgo de bacilos gramnegativos resistentes. Al igual que cefotaxima es de elección para el tratamiento de meningitis por neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina. Asimismo permite el tratamiento, dirigido por el especialista y en régimen de ambulatorio, de diversas infecciones que de otra forma precisarían ingreso hospitalario.

•Cefixima o ceftibuteno: como sustitutos de la ceftriaxona en la terapia secuencial, tienen utilidad en infecciones intrabdominales, pélvicas o urinarias producidas por enterobacterias no BLEE.

•Cefpodoxima: está indicada en infecciones respiratorias altas y bajas en especial las relacionadas con estreptococos y neumococo con resistencia intermedia a la penicilina como alternativa a la amoxicilina.

•Cefditoren: es el sustituto por vía oral de ceftriaxona, al tener una eficacia semejante, en infecciones pulmonares relacionadas con neumococo con sensibilidad intermedia a la penicilina.

•Ceftazidima: es el agente de elección para el tratamiento de las sepsis producidas por bacilos gramnegativos, incluyendo P. aeruginosa sin factores de riesgo de resistencias por producción BLEE o carbapenemasas.

4ª Generación.

•Cefepima: tiene como indicación principal el tratamiento empírico de las sepsis graves de foco no aclarado en pacientes sin antecedentes de uso previo de antibióticos betalactámicos o fluoroquinolonas.

Modernas anti-SARM:

•Ceftarolina: está indicada en infecciones polimicrobianas (partes blandas, neumonías) en pacientes con factores de riesgo de cocos grampositivos (incluido SARM) y enterobacterias sin factores de riesgo de BLEE, ni de P. aeruginosa.

Otros betalactámicos:

• Aztreonam: su indicación principal es el tratamiento empírico de las sepsis graves en probable relación con bacilos gramnegativos -incluida P. aeruginosa-, en pacientes con antecedentes de alergia tipo II a penicilina o betalactámicos.

Antipseudomónicos:

• Imipenem: está indicado en infecciones graves mixtas de la comunidad, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en infecciones refractarias a tratamientos previos, incluidas las causadas por bacilos gramnegativos –incluida P. aeruginosa- resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. También en infecciones nosocomiales graves por A.baumannii sensible, al tener mayor actividad que meropenem.

• Meropenem: también tiene su indicación en infecciones graves mixtas adquiridas en el hospital o relacionadas con la asistencia sanitaria, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en casos refractarios a tratamientos previos, incluidos los causados por bacilos gramnegativos o P. aeruginosa resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos.

No antipseudomónicos:

- Ertapene: está indicado para el tratamiento de infecciones mixtas graves de la comunidad, y como sustitución del tratamiento empírico con imipenem/meropenem en infecciones producidas por enterobacterias (incluidas las productoras de BLEE) especialmente de focos intraabdominal, de partes blandas y neumonías aspirativas, en pacientes sin factores de riesgo de *P. aeruginosa* o *A. baumannii*.

Efectos adversos;

Betalactámicos: Se estima que en torno al 10% de los pacientes que reciben algún antibiótico betalactámico pueden presentar reacciones adversas. Las más frecuentes son la diarrea, hipersensibilidad, erupción cutánea, urticaria y candidiasis. Menos frecuentemente se presentan: fiebre, vómitos, dermatitis, angioedema y convulsiones.

Cefalosporinas: Los efectos adversos significativos de las cefalosporinas incluyen Reacciones de hipersensibilidad (los más comunes), Diarrea inducida por Clostridioides (antes denominado Clostridium) difficile (colitis pseudomembranosa), Leucopenia, Trombocitopenia, Prueba de Coombs positiva (aunque la anemia hemolítica es muy poco frecuente).