



**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS
PROFESIONALES**

IZTACALA U.N.A.M.

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

BETA - LACTAMICOS

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA**

PRESENTA:

MARCO ANTONIO GARCIA TORRES

San Juan Iztacala, México 1981



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

5.6 Toxicidad y precauciones.

5.7 Usos terapéuticos.

5.8 Actividad antibacteriana de varias
cefalosporinas.

CAPITULO VI..... 71

CONCLUSIONES.

INDICE

| | |
|--|----------|
| PROLOGO. | |
| <u>CAPITULO I</u> | 1 |
| GENERALIDADES. | |
| 1.1 ¿ Que son los beta lactámicos. | |
| 1.2 Antimicrobianos que integran este grupo. | |
| 1.3 Características comunes y diferencias. | |
| <u>CAPITULO II</u>..... | 5 |
| PENICILINAS. | |
| 2.1 Terminología. | |
| 2.2 Historia y origen. | |
| 2.3 Estructura química.. | |
| 2.4 Mecanismo de acción. | |
| 2.5 Papel de las defensas del huésped en la terapéutica penicilínica. | |
| 2.6 Resistencia de las bacterias a la penicil <u>i</u> lina. | |
| 2.7 Factores que influyen en la actividad antibacteriana. | |
| 2.8 Reacciones secundarias y tóxicas. | |

2.9 Reacciones por hipersensibilidad.

CAPITULO III..... 33

PENICILINA G.

3.1 Efectos de la penicilina G sobre los
microorganismos.

3.2 Absorción, distribución, destino y excre-
ción.

3.3 Preparados y vías de administración.

CAPITULO IV..... 43

PENICILINAS SEMISINTETICAS.

4.1 Penicilina V.

4.2 Feneticilina.

4.3 Meticilina.

4.4 Nafcilina.

4.5 Ampicilina y congéneres.

4.6 Carbencilina.

CAPITULO V..... 54

5.1 Historia y origen.

5.2 Mecanismo de acción.

5.3 Resistencia a la penicilina.

5.4 Cefalosporinasa.

5.5 Absorción, distribución, destino y excre-
ción.

PROLOGO.

La necesidad de emplear un antimicrobiano dentro de la práctica odontológica, en determinados casos, - es imprescindible, como, imprescindible es también la necesidad del cirujano dentista de conocer todos y cada uno de los diferentes grupos de antimicrobianos existentes, - sus usos o indicaciones.

"Cada uno de los diferentes antimicrobianos posee determinado grado de eficacia, cuyo principal factor-determinante es el mecanismo de acción del medicamento".-
(3)

Cada una de estas sustancias presenta diferencias considerables en sus propiedades, tanto químicas, físicas como farmacológicas y es necesidad imperiosa para - el cirujano dentista poseer los conocimientos suficientes de estos aspectos y propiedades. Todos los antimicrobianos se pueden tomar como base su mecanismo de acción, - otra clasificación se puede establecer tomando básicamente su estructura química. Esta clasificación es en la que nos basaremos para desarrollar el tema de BETA-LACTAMICOS.

Al grupo de los beta-lactámicos pertenecen dos de los antibacterianos menos tóxicos que existen en el arsenal de fármacos contra los procesos infecciosos, estos dos antimicrobianos son: Las penicilinas y las cefalosporinas. Las penicilinas son antimicrobianos muy importantes y son de los antibacterianos más extensamente emplea-

dos en gran número de enfermedades infecciosas.

Las cefalosporinas son agentes secundarios útiles y muchas veces se perfilan como substitutos de las penícilinas. Las características estructurales químicas de ambos medicamentos son similares, ambos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana.

El desarrollo de este tema tiene como base fundamental el adquirir las bases y fundamentos necesarios, de ambos antimicrobianos para poder ser empleados de la manera menos tóxica y más efectiva contra determinadas enfermedades infecciosas. Si uno de estos dos agentes terapéuticos es elegido contra una infección dada, dependiendo de la severidad, será la dosis, vía de administración, etc., y apoyados sobre una buena historia clínica prever si el medicamento nos dará o no reacciones de alergia, anafilaxia o shock angioneurótico y de esta manera evitar su empleo y sustituirlo por otro antibacteriano.

Dentro de estos dos grupos existen derivados de las sustancias de origen que pueden ser empleados por carecer de los inconvenientes de estas sustancias de origen, entre estas podemos citar la inestabilidad en el tracto digestivo, por el contenido ácido del estómago, en el caso de la pericilina G. la rápida excreción renal, la limitación del espectro antibacteriano, etc.

CAPITULO I.

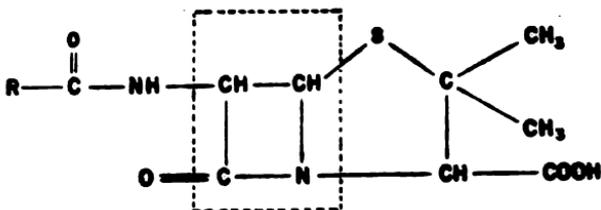
GENERALIDADES.

Sin duda alguna uno de los conceptos importantes que han sido introducidos a la terminología médica, es el término antimicrobiano, según, Goodman-Gilman antimicrobiano significa sustancia química producida por microorganismos de diversas especies (bacterias, mohos, en tinomicetos), los cuales reprimen la proliferación - otros organismos y en muchos casos los destruyen.

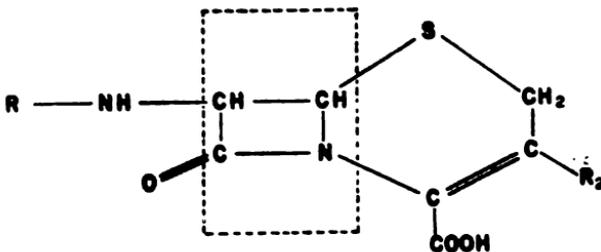
Todas y cada una de estas sustancias poseen - diferencias y propiedades considerables tanto en sus propiedades químicas, físicas como farmacológicas, de la misma manera tienen variación en cuanto a su espectro antimicrobiano y en su mecanismo de acción.

Igualmente importantes son los conceptos de bacteriostático y bactericida. El agente bacteriostático, es el antimicrobiano que tiene la propiedad de prevenir - la proliferación de los microorganismos en el huésped, - permitiendo que los mecanismos de defensa naturales del organismo venzan la infección. El agente bactericida tiene la propiedad de destruir a la bacteria, se emplea con más frecuencia ya que su eficacia depende menos de las defensas naturales del organismo y es menos frecuente que se desarrollen microorganismos resistentes.

Los beta-lactámicos son un grupo de antimicrobianos que tienen como característica común poseer dentro de su estructura química un anillo beta-lactama. La clasificación de este grupo de antimicrobianos se basa única y exclusivamente en su estructura química. Este anillo beta-lactámico confiere a los antimicrobianos que integran este grupo propiedades químicas, físicas y biológicas importantes, además de una actividad clínica específica.



ANILLO BETA-LACTAMA EN LA PENICILINA



ANILLO BETA-LACTAMA EN LA CEFALOSPORINA

1.2) ANTIMICROBIANOS QUE INTEGRAN ESTE GRUPO.

Una vez teniendo el antecedente de la clasificación, del porque reciben el nombre de beta-lactámicos, sabiendo que reciben el nombre basándose única y exclusivamente por la conformación de su estructura química, diremos que los antimicrobianos que integran este grupo son dos: Penicilinas y Cefalosporinas, y los compuestos semi-sintéticos que se pueden formar a partir de la substitución de los elementos de la cadena lateral.

1.3) CARACTERISTICAS COMUNES Y DIFERENCIAS.

En este inciso daremos las características comunes y diferencias, que consideramos más importantes, de los compuestos que conforman este grupo (penicilinas y cefalosporinas).

La principal característica que ambos antimicrobianos poseen es su mecanismo de acción; este mecanismo de acción consiste en la intervención final de la biosíntesis del peptidoglycano, que es el componente mayor de la pared celular bacteriana, (este mecanismo se tratará con más detalle en el capítulo respectivo). Otra característica es su estructura química de ambos antimicrobianos, poseen estructuras químicas análogas.

De las diferencias importantes que podemos enumerar son: el espectro antimicrobiano de ambos compuestos; la penicilina posee un espectro antimicrobiano reducido, - es decir que posee una actividad antibacterial efectiva - sobre microorganismos gram positivos (+) mientras que las cefalosporinas poseen un espectro antibacterial amplio, - estos compuestos tienen actividad efectiva contra microorganismos gram positivos y gram negativos (-), aunque contra bacterias gram positivas su actividad es menor que la de la penicilina.

Otra diferencia entre estos dos antimicrobianos es su capacidad o su resistencia a los efectos de enzimas como la penicilinasa, la penicilina es un compuesto que no resiste la acción de esta enzima y su actividad antibacterial no disminuye. De todos estos aspectos se hablará con detalle en el capítulo correspondiente.

CAPITULO II.

=====

PENICILINAS.

=====

Uno de los adelantos más grandes en el campo de la medicina es el descubrimiento de la penicilina. A partir de 1929, fecha en que por casualidad Alexander F. observa los efectos inhibitorios que producen ciertas cepas de hongos, al contaminar los cultivos de bacterias. Con este descubrimiento fortuito se logran abrir caminos muy prometedores en el campo del tratamiento de las enfermedades infecciosas, se inicia una nueva etapa en el control de lesiones de origen bacterial y también se cumple con los principios que la farmacología establece.

Uno de los principios es denominado de la toxicidad selectiva según el cual los agentes terapéuticos deben actuar solo sobre las células bacterianas y no sobre el huésped, aunque este principio no se ha cumplido completamente, si se ha disminuido la toxicidad en gran parte.

Por primera vez se logra controlar en gran medida muchas de las reacciones bioquímicas de las bacterias, situación que favorece en gran medida al huésped. Con la producción de la penicilina en los primeros años de la década de los cuarenta se logran adelantos considerables en la terapéutica antibiótica en general y se reduce el índice de morbilidad y mortalidad, por un gran número de enfermedades infecciosas.

2.1) TERMINOLOGIA.

"Penicilina es un término genérico que recibe un grupo de sustancias naturales y semisintéticas de carácter antimicrobiano". (3)

Estudios realizados en 1943 demostraron que la penicilina preparada en E.E.U.U. era diferente a la obtenida en Inglaterra. Se demostró que la penicilina estadounidense tenía una cadena lateral bencílica mientras que la inglesa tenía por cadena lateral un grupo penterilo. Por haberse descubierto otras penicilinas naturales, fué preciso establecer una nomenclatura. En norte América se emplearon letras mayúsculas para designar las diversas penicilinas algunas de las primeras penicilinas naturales - (F,X,K), fueron objeto de estudios clínicos y resultaron inferiores a la benzilpenicilina (G).

2.2) HISTORIA Y ORIGEN.

Como se mencionó anteriormente el descubrimiento de la penicilina se debe a Alexander Fleming en 1929 - y en forma fortuita. Fleming estudiando cepas de estafilococos en el laboratorio, (en el Hospital St. Marys, en Londres), observó un moho que contaminó uno de sus cultivos, y que inhibía la reproducción de las bacterias que lo circundaban.

Cultivando en caldo el hongo, observó que este

era altamente inhibitorio y aún bactericida in vitro, de varios microorganismos. Como el hongo pertenecía al género *Penicillium*, Fleming dió al compuesto el nombre de Penicilina.

Con el descubrimiento de la penicilina y las investigaciones de Chain y Abraham es marcado el principio de una era prometedora en la quimioterapia de las enfermedades infecciosas.

Diez años después la penicilina adquirió la categoría de medicamento de acción antimicrobiana general en el organismo. Durante los primeros años de su producción, toda la penicilina se obtenía de subcultivos de la cepa original de Fleming. La apremiante necesidad de producir el antimicrobiano en gran escala durante la II guerra mundial impulsó la gran búsqueda de otras especies de *penicillium* de los cuales se pudiera sintetizar penicilina.

"Así se logró encontrar cepas mutantes que tenían gran actividad antimicrobiana. Por ejemplo el cultivo del melón Cantalúpo, sometida esta cepa a intensa selección se obtuvo para uso industrial el *P. Chrysogenum* - Thon, NRRL L951. B 25. La exposición de este moho a los rayos X produjo un mutante que generaba un alto rendimiento de penicilina (X-1612). La producción del antibiótico fue aumentada a mayor grado cultivando el moho en líquido de maceración del maíz, un subproducto de la industria de este cereal". (3)

2.3) ESTRUCTURA QUÍMICA.

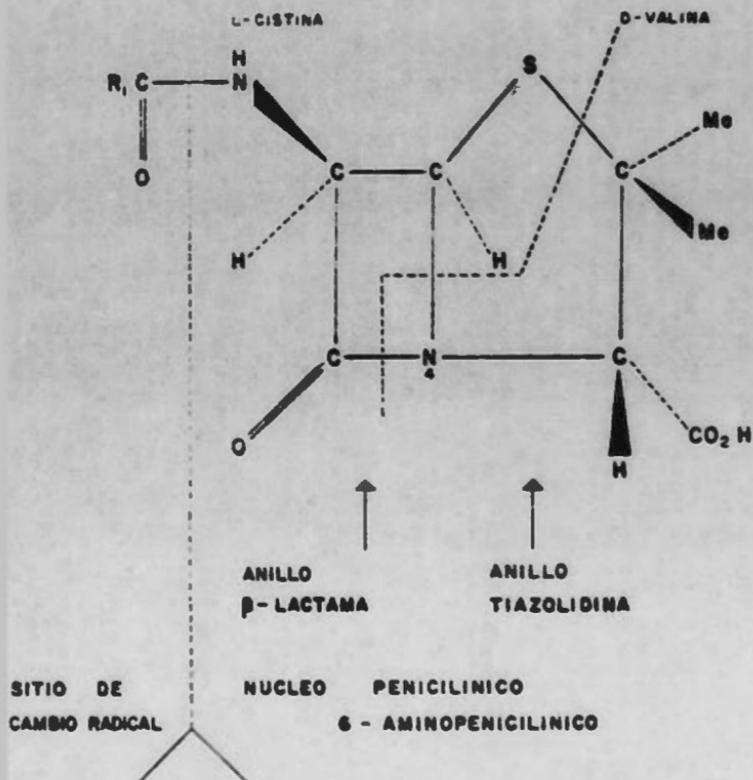
La estructura química básica de la penicilina, es el anillo tiazolidínico (A) unido a un anillo beta-lactama (B) el cual está unido a una cadena lateral (A).

"La química extensiva y estudios fisicoquímicos particularmente con la ayuda de los rayos X cristalográficos suministran una inequívoca demostración de los beta-lactama-tiazolidina, estructura de la penicilina". - (4)

La molécula de la penicilina consiste de un núcleo y un condensado grupo de cambio lateral. Los núcleos conocidos como ácido aminopenicilínico, hecho por dos ácidos amino, L-cistina y D-valina enlazados juntos biogénicamente dentro de un dipeptido cíclico.

La estructura bicíclica beta-lactama-tiazolidina es más sensitiva que la simple estructura beta-lactama a nucleofiles y electrofiles, agentes oxidizantes y a las moléculas de agua. La forma inicial beta-lactama puede ser responsable de muchas afortunadas reacciones de degradación de penicilina en solución.

"Todas las penicilinas son extremadamente susceptibles al ataque nucleofílico por los iones hidroxilos aminos primarios y secundarios. Así se puede decir que el producto hidrolizado de penicilina es biológicamente inac



tivo al ácido penicilínico. El ácido penicilínico es estable en las formas de sales o esteres en solución neutra, pero en medio ácido pierde inmediatamente una molécula de bioxido de carbono, dando ácido penicilínico inactivo".-

(4)

Las penicilinas también son extremadamente sensibles al ataque electrofílico, al nitrógeno beta-lactámico y al átomo de sulfuro. En ácido fuerte las penicilinas son isomerizadas al ácido penicilínico por un mecanismo envolvente de la transitoria estructura oxalana. En ácido débil o en solución neutral, las penicilinas inevitablemente experimentan transformación al ácido penicilínico. Este ácido penicilínico es muy inestable; es rápidamente isomerizado a cualquier ácido penicilínico, dependiendo del pH de la solución.

En general la molécula de penicilina es fuerte en ácidos orgánicos con un valor de pKa de cerca de 2.6 - 2.7 en agua.

El grupo C-3 carboxil rápidamente forma cristales insolubles, (inorgánicos) y es escasamente solubles (orgánicos) o esteres, sales de potasio, sodio, calcio, son las sales más comunmente empleadas, aunque, procaína, benzatina, benetamina y dehidroabietlethylenediamina (hidrabmina), son más comunmente usadas como sales orgánicas.

Similarmente varios esteres penicilínicos solubles, amidos y otros derivados tales como alcohol metiri-

trilo y ácido thiopericilfrico son también preparados por substitución del C-3 en el lugar del grupo carboxil.

"Los ácidos 6 aminopericilfrico no contiene - arillo lateral, no experimentan un nuevo cambio inframolecular hasta formar un ácido de pericilina tipo del producto. Esto es formarlos hacia ácidos estables". (4)

Por lo general el ácido 6-aminopericilfrico es atacado rápidamente por bióxido de carbono, a los cuales las pericilinas son inherentes. La carbonación producto del ácido 6-aminopericilfrico es biológicamente inactiva.

La actividad antibacterial de los antimicrobianos beta-lactama, no se debe directamente a la función del anillo beta-lactámico-dihidrotiacina, pues un rompimiento en cualquier punto provoca una pérdida de actividad sin consideración de la cadena lateral.

"El análisis de rayos X cristalográficos nos muestran que; estereoquímicamente, los anillos beta-lactámicos de pericilina y cefalosporina son esencialmente idénticos, pero los grupos carboxil exocíclicos son diferentes". (4)

Así las diferencias en actividad, fundamentalmente observadas en estabilidad entre pericilinas y cefalosporinas, pueden ser devida a diferencias en la estereoespecificidad del grupo carboxil, y en la geometría de los

sistemas de anillos fusionados.

"Fue reportado que el anillo beta-lactámico de la penicilina es energético, y que la actividad de los compuestos beta-lactámicos es relacionada a la conformación de la estructura del anillo beta lactámico". (4)

Si bien los núcleos de penicilina o cefalosporina son elementos demasiado importantes para la actividad antibacteriana, la potencia de los varios compuestos es controlada en gran alcance por la naturaleza de la cadena lateral.

Los grupos amino de los ácidos 6-aminopenicilínico y 7-aminocefalosporínico son considerados esenciales. Las penicilinas con benzilamino, fenilamino y N-benzilfenilacetamido de cadena lateral, son inactivos al igual que los ácidos 6-cloro y 6-bromopenicilínicos las penicilinas con cadena lateral conteniendo carboxamido, grupos alquil y aril fosfínilacetamido son mucho más activos, pero no son superiores a la penicilina G contra estafilococos.

Los derivados urilos de ácido 6-aminopenicilínico tienen una baja actividad estafilocóxica, menor a la de la penicilina G pero son mejores contra algunos tipos de bacterias resistentes a la penicilina.

Las penicilinas con una cadena lateral conteniendo un grupo fenilacetamido o diénilacetamido parecen

como las cefalosporinas que tienen alta actividad antibacterial poseen un continuo $-C-CO-NH-C-CO-NH-C-COO$ eslabonado, empezando en la cadena lateral con $(-C-CO-NH-)$ y continuando desde el principio los núcleos beta-lactama y la tiazolidina o dihidrotiazina.

2.4) MECANISMO DE ACCION.

Sabemos que todos los antimicrobianos existentes actúan en determinado sitio sobre la célula bacteriana; así tenemos que, unos actúan inhibiendo la síntesis de proteínas, otros afectan el metabolismo de los ácidosnucléicos, algunos más modifican la permeabilidad de lamembrana celular.

En el caso de la penicilina el mecarismo de acción se realiza inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana.

"En la pared celular bacteriana, tanto gran negativa como gram positiva, la pared celular se conforma de una macromolécula llamada peptidoglycano. Esta mocromolecúla proporciona a la bacteria una estabilidad mecárica rígida, por virtud de su estructura con muchos enlaces cruzados en forma reticular. En una dirección van las tiras de glycano, alternándose con moléculas de dos amino azúcares (N-a-cetilgucosamina y su eter de 3-O-D-ácido láctico, el ácido N-acetilmuriático). Peptidos de composición característica para especies microbianas individuales forman la otra dimensión y efectúan los enlaces cruza

dos de las tiras de glycano". (4)

"Los antimicrobianos de la familia de los beta-lactámicos, penicilinas y cefalosporinas), intervienen con la biosíntesis del peptidoglycano; que es el componente mayor de la pared de la célula bacteriana, este parecido polímero, completamente al borde de la célula - constituye la protección de la bacteria gram positiva con tra su presión osmótica interna, permitiendo la sobrevi- vencia en el medio ambiente hipotónico. En la bacteria - gram negativa la forma y fuerza de la pared bacteriana de pende de una mayor interrelación, entre el peptidoglycano y los componentes externos de la capa de la pared que no- se encuentra en la bacteria gram positiva". (4)

La biosíntesis del peptidoglycano se puede - considerar en tres etapas:

La primera etapa; esta tiene lugar en el cito plasma, el elemento uridin fosfato (UDP), de acetilmura- mil pentapéptido, un nucleótido de Park, se acumula en la célula cuando se inhiben etapas subsiguientes de síntesis; el descubrimiento de esta acumulación fué hecha por Park- y Strominger, en 1957, y son datos importantes para aclarar el mecanismo de acción de las penicilinas. La última- reacción de esta primera etapa es la adición de un dipé- ptido, D-alanil-D-alanina. La síntesis de este dipéptido - incluye una racemización previa de L-alanina.

La D-cicloserina es un análogo estructural de-

la D-alanina y actúa como inhibidor competitivo de ambos, la racemaza y la sintetaza.

En la segunda etapa, el UDP-acetilmuramid- - pentapéptido y el UDP-acetilglucosamina se unen, (con una liberación de los nucleótidos de uridina), para formar un largo polímero. El azúcar pentapéptido se une primero por un puente de pirofosfato a un fosfolípido en la pared celular. Inmediatamente se une al segundo azúcar, - seguido por la adición de cinco residuos de glicina como rama del heteropentapéptido; así se forma la mitad del - enlace cruzado de pentaglicina.

La unidad completa separa entonces del fosfolípido unido a la pared (reacción que es inhibida por - la vancomicina y la ristocetina). Para que se produzcan más reacciones sintéticas, el fosfolípido de la pared celular bacteriana, que en estos momentos se halla en forma de pirofosfato, tiene que desfosforilarse, (la bacitracina parece fijar el pirofosfato lípido e inhibir esta - reacción).

La tercera y última etapa, la cual es muy importante por ser la etapa en que se completa el enlace - cruzado, esto se logra por una reacción de transpeptidación que tiene lugar por fuera de la membrana celular. El residuo de glicina terminal del puente de pentaglicina - está unido al cuarto residuo del pentapéptido (D-alanina) liberando el quinto residuo (también D-alanina). Esta - reacción es la más sensible a la penicilina y cefalospori

na.

Las paredes celulares de la bacteria gram negativa son de una estructura molecular más compleja que la correspondiente a las bacterias gram positivas. Más sin embargo una de las características similares de ambos tipos de bacterias en su estructura o conformación del peptidoglicano, de igual manera es la acción básica de la penicilina; por esta razón no es fácilmente explicable las diferencias importantes en sensibilidad de las bacterias, como no es fácil la explicación de la eficacia de las penicilinas y cefalosporinas con mayor espectro antimicrobiano.

Todas estas etapas son para mantener un equilibrio osmótico y mantener la rigidez de la pared celular bacteriana que en si es la causante del equilibrio entre el medio interno y externo. Una vez que se ha privado a la pared de su rigidez, la célula bacteriana, pierde toda la protección que requiere su elevada presión osmótica interna. La consecuencia de esta pérdida de la rigidez se traduce en una ruptura de la pared y la lisis de la membrana celular.

"En un medio isosmótico con el líquido intracelular bacteriano, pueden sobrevivir formas con pared celular deficiente (protoplastos, o esferoplastos)". (1)

De esta manera, estas formas con pared deficiente explican algunos fracasos de la terapéutica penicilínica, a pesar del alto grado de sensibilidad inicial de algunos microorganismos para el antimicrobiano.

2.5) PAPEL DE LAS DEFENSAS DEL HUESPED EN LA TERAPEUTICA PENICILINICA.

Sin lugar a dudas la actividad inmunológica - juega un papel muy importante; tanto los mecanismos humo- rales como celulares deben interactuar con el antimicro- biano para dar la respuesta deseada.

La insuficiencia del tipo, cantidad y calidad- de las inmunoglobulinas, la fagocitosis ineficiente, pue- den redundar en una ineficiente actividad antimicrobiana. Este tipo de estados alterados los podemos encontrar en - la enfermedad de Hodgkin, en el linfoma, en la uremia, en los trastornos que se deben tratar con inmunosupresores,- etc., la normal actividad de los mecanismos de defensa - del huesped es un factor importante en la efectiva ac- ción de los antimicrobianos.

"Aunque no se han afectado en el hombre estu- dios controlados de este problema, la experiencia en el - tratamiento de infecciones complicadas, de trastornos en- que los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa no son plenamente activos, o se hallan reprimidos, sugie- re fuertemente la idea de que la penicilina no cura por - sí sola los procesos infecciosos, aun en casos en que lle- ga a niveles bactericidas en la sangre y en los líquidos- tisulares." (3)

Como muestra de lo antes escrito está el caso-

de los bacteriostáticos, que son agentes que no erradican totalmente a los microorganismos infectantes, sin embargo con este tipo de fármacos se logra la curación de muchos procesos infecciosos y no se presenta la recidiva. Esto - en cierta medida prueba la existencia de defensas naturales del paciente, que actúan sobre los microorganismos debilitados por los agentes bacteriostáticos.

2.6) RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS A LA PENICILINA.

La producción, de algunas bacterias, de resistencia hacia la actividad antimicrobiana no es un mecanismo general de todas las bacterias, esta situación es mucho más compleja que la resistencia natural de cada microorganismo hacia determinado antimicrobiano. Por ejemplo; - después de todos estos años del empleo de la penicilina - G, microorganismos tales como *Streptococcus* (diplococos), *pneumonia* o *E. piógenes* del grupo A no han creado resistencia, en cambio cepas de *Staphylococcus Aureus*, resistentes algunas, fueron en aumento progresivo.

La resistencia a un antimicrobiano, puede ser obtenida por algunos de los siguientes mecanismos:

a) por mutación, b) por transducción, c) por transformación y d) por conjugación.

Con respecto a la mutación, no hay datos de -

que las mutaciones que originan resistencia microbiana, - sean causadas por una exposición al fármaco. Se han descubierto cepas de algunas especies bacterianas aisladas mucho antes, del advenimiento de algunos antimicrobianos, - muy insensibles a ellos. "Estas mutaciones son fenómenos aleatorios o al azar, y la aparición de resistencia en un microorganismo durante el tratamiento sencillamente representa multiplicación selectiva de los mutantes resistentes que han estado presentes desde el comienzo de la infección o de una cepa resistente introducida desde el medio externo". (3)

La adquisición de resistencia a través de la - transducción requiere la intervención de un bacteriófago que transfiere la resistencia de un microorganismo no susceptible a uno susceptible. Un fragmento del DNA que lleva el gen de resistencia a la bacteria susceptible, que - así se vuelve resistente al fármaco.

Mediante el proceso de transformación, la célula bacteriana incorpora de su ambiente uno o más genes formados por otra bacteria y adquiere resistencia.

La conjugación para lograr la resistencia mediante este proceso, es necesario que esté presente el - factor de resistencia, el factor de transferencia de resistencia, "Es un segmento extrasómico del DNA, posee la información de resistencia, la unidad del factor de transferencia de resistencia también en DNA, puede existir en-

que las mutaciones que originan resistencia microbiana, - sean causadas por una exposición al fármaco. Se han descubierto cepas de algunas especies bacterianas aisladas mucho antes, del advenimiento de algunos antimicrobianos, - muy insensibles a ellos. "Estas mutaciones son fenómenos aleatorios o al azar, y la aparición de resistencia en un microorganismo durante el tratamiento sencillamente representa multiplicación selectiva de los mutantes resistentes que han estado presentes desde el comienzo de la infección o de una cepa resistente introducida desde el medio externo". (3)

La adquisición de resistencia a través de la - transducción requiere la intervención de un bacteriófago que transfiere la resistencia de un microorganismo no susceptible a uno susceptible. Un fragmento del DNA que lleva el gen de resistencia a la bacteria susceptible, que - así se vuelve resistente al fármaco.

Mediante el proceso de transformación, la célula bacteriana incorpora de su ambiente uno o más genes formados por otra bacteria y adquiere resistencia.

La conjugación para lograr la resistencia mediante este proceso, es necesario que esté presente el - factor de resistencia, el factor de transferencia de resistencia, "Es un segmento extrasómico del DNA, posee la información de resistencia, la unidad del factor de transferencia de resistencia también en DNA, puede existir en-

combinación con el factor de resistencia y regular la -
transferencia de la plasmida, durante la conjugación. Se-
gun Davies y colaboradores, la presencia del factor de re-
sistencia puede causar la modificación de los componentes
del microorganismo de los cuales depende la susceptibili-
dad al fármaco a la síntesis de enzimas que inactivan los
agentes antimicrobianos". (3)

Sin importar el mecanismo por el cual las bac-
terias adquieren la resistencia, esta tiene como base fun-
damental las características siguientes.

a) Elaboración de enzimas, como las penicilina-
sas y cefalosporinasas enzimas adelinantes, fosforilantes
y acetilantes, b) Modificación de la permeabilidad de la
célula bacteriana al fármaco, c) Mayor concentración de -
un antagonista endógeno y d) Modificación de la cantidad-
del fármaco.

Segun J.P. Hou y J.W. Poole, la base principal
de la resistencia a la penicilina, sea natural o adquiri-
da, es la producción de la penicilinasas. La penicilinasas
es una beta-lactamasa que rompe el anillo beta-lactámico-
de la penicilina G y de algunas penicilinas semisintéti-
cas no resistentes, entre los átomos C y N para formar el
ácido peniciloico. Entre los microorganismos que poseen
resistencia a la penicilina encontramos: Estafilococos, -
algunas especies de Bacillus, E. coli, E. aerógenes, Bac-
teroides, Proteus, Pseudomonas aeruginosa y Mycobacterias.

Algunos microorganismos gram positivos que han logrado alcanzar la resistencia pericilínica, lo han logrado adquiriéndola de un plasmido, que a su vez la logró por transducción.

"Las enzimas bacteriales capaces de atacar cualquiera de las penicilinas o cefalosporinas son: las beta-lactamasas, (penicilinasas y cefalosporinasas), las acilasas (amidásas), y el acetil esteroaso. De las acilasas diremos que son enzimas las cuales hidrolizan la cadena lateral N-acil (vínculo péptido)". (4)

Segun Abraham y Chain (1940) y estudios posteriores (1960), confirman estas características de resistencia a las bacterias gram positivas, pero estudios posteriores han demostrado que las enzimas beta-lactamasas son ampliamente distribuidas tanto en bacterias gram positivas como en bacterias gram negativas y la inactivación de penicilinas y cefalosporinas por beta-lactamasas se destaca por ser el mayor factor responsable de la resistencia bacterial.

A diferencia de otras enzimas las beta-lactamasas de los organismos gram positivos, tienen un peso molecular similar (cerca de 30,000) y una idéntica acción hidrolítica hacia las penicilinas.

Las beta lactamasas de *S. aureus* son ricas en lisinas, las de *Blichneriformis* son ricas en ácido aspár-

tico y las de *B. cereus* son ricas en alaridno.

"Las beta-lactamasas de las bacterias gram positivas son enzima extracelulares, en la mayoría de las bacterias gram negativas son endocelulares, así la liberación de la enzima dentro del medio de crecimiento puede ser conseguido solamente después del rompimiento de la pared celular". (4)

Las beta-lactamasas de origen gram positivo parecen ser inducidas, esto significa que son formadas en la presencia de un sustrato. Las beta-lactamasas de origen gram negativo no son inducidas, estas forman parte de la constitución de la célula bacteriana.

Así las beta-lactamasas de origen en *S. aureus* (betalactamasas I), *B. cereus*, *B. Lincheriformis*, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* y *Aerobacter cloacae*, selectivamente atacan al anillo beta-lactama de la penicilina, por lo que reciben el nombre de penicilinasas.

Otras bacterias productoras de enzimas beta-lactamasas tales como, *B. cereus* (beta-lactamasas II), *E. coli*, *Enterobacter*, *Pr. vulgaris*, *Pr rettgeri*, *Pr. morgani* y *Ps aeruginosa*, selectivamente atacan a las cefalosporinas, aunque también a las penicilinas y se denominan como cefalosporinasas.

2.7) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL.

Dentro de la terapéutica medicamentosa, contra la infección, es necesario no solo tomar en cuenta los factores propios de la enfermedad, hay factores propios del huésped que deben tomarse muy en cuenta, para no provocar con la aplicación de un medicamento no adecuado reacciones adversas en el enfermo.

En muchos casos la naturaleza de la enfermedad, determinará en gran medida el medicamento de elección, pero es necesario también tomar en cuenta factores propios del huésped, aunque estos sean ajenos a la enfermedad, darán la pauta o ayudarán a elegir el medicamento más indicado, su dosificación, vía de administración, riesgo y carácter de los efectos adversos. Los factores propios del huésped que se deben tomar en cuenta para la elección, no solo de un antimicrobiano, sino, para cualquier medicamento son: la edad, embarazo, alergias, anomalías del sistema nervioso, flora bacteriana indígena, función renal, función hepática, etc.

La edad es un factor a tomarse en cuenta, la posología de un medicamento se da, de acuerdo a la superficie del cuerpo y de acuerdo con el peso, por lo tanto esta variará en niños, jóvenes y ancianos. De igual manera se debe tener en cuenta la capacidad de los tejidos y órganos para realizar su función en una forma óptima, en la vejez todos los órganos han sufrido, en mayor o menor grado, un deterioro fisiológico digno de tomarse en cuenta. Por lo general la función renal es poco vigorosa en -

los recién nacidos y en los ancianos, por lo cual la penicilina y los medicamentos que se excretan por el riñón deberán emplearse con cuidado.

Según Goodman-Gilman, la madurez renal se alcanza hasta que la criatura tiene un año de vida, y en la persona que está entrando en la vejez, la función glomerular, el gasto sanguíneo renal y la excreción tubular comienzan su declinación. Un aspecto importante cuando se emplea la penicilina por vía oral, en la senectud y en los primeros dos meses de vida es la baja secreción de ácido clorhídrico, (un tercio de los individuos entre los 60 y 90 años padecen aclorhidria), las penicilinas empleadas por esta vía y con las deficiencias de ácido clorhídrico provocan a las personas niveles sanguíneos muy elevados que pueden provocar estados tóxicos muy graves.

El embarazo es otro factor determinante en la selección de un antimicrobiano, el principal problema es el de la elección de un medicamento que no atraviese la barrera placentaria. El embarazo entraña un aumentado riesgo de reacciones adversas, algunos medicamentos, dañan tanto a la madre como al feto y esto es porque traspasan la barrera placentaria. Ejemplo de ello lo tenemos en la estreptomidina, que origina la pérdida de la audición—el producto, las sulfonamidas y la isoniacida producen en el feto lesiones severas, las tetraciclinas administradas en el segundo trimestre del embarazo, período en que se forman las estructuras dentales, causan daño a estos órganos. Según Mc. Carthy los antimicrobianos con más seguridad de empleo durante el embarazo son las penicilinas y -

las eritromicinas, por no atravesar la barrera y ser inocuas para la madre y el feto.

Las enfermedades sistémicas son importantes - para tomarse en cuenta, enfermedades como la diabetes provocan que medicamentos como la penicilina G y las sulfonamidas administradas por vía intramuscular o subcutánea se absorban en menor grado, provocando una muy reducida concentración sanguínea y los niveles terapéuticos se alcanzan más tardíamente. Los enfermos con trastornos nerviosos, localizados o difusos, tienen mayor posibilidad de - presentar ataques cuando se tratan con dosis masivas de - (40-80 millones de U. diarias), penicilina G.

Una de las reacciones no deseadas cuando se emplea un antimicrobiano es la superinfección o la sobreinfección, que no es otra cosa que la infección provocada - por las bacterias de la flora bacteriana normal (por lo - general estas se encuentran en el tracto digestivo y en - vías respiratorias superiores).

El fracaso en la terapéutica o la recidiva de la faringitis por E. piógenes, tratado con penicilina G - puede ser causada por la presencia en la faringe de S. aureus, E. coli, Ps. aeruginosa o Klobsiella, productores - de penicilinas.

Existen factores propios de las penicilinas que

influyen en la actividad de ellas mismas y que tienen — gran importancia en la terapéutica y en la determinación de la sensibilidad de las bacterias. La estabilidad del — antibiótico, la penicilina G es muy inestable en medios — ácidos, más sin embargo en los límites del pH corporal es donde muestra una mayor actividad.

La mayoría de los componentes de los tejidos, — la sangre, el pus no son factores que alteren de una manera notable la potencia de la penicilina. Una de las características a tomar en cuenta es que la albumina plasmática al entrar en contacto con las penicilinas forma un complejo inactivo in vitro; in vivo la intensidad del enlace no es suficiente como para producir la inactividad o atenuar la acción del antimicrobiano. Otro factor del que ya se habló es la producción de enzimas que producen la inactivación de la penicilina.

La población bacteriana, contra la cual va a — actuar la penicilina, es un factor determinante para la — actividad de esta, la penicilina es mucho más activa contra pequeñas poblaciones bacterianas que contra grandes — conglomerados de bacterias, sin que ante estas pierda su — efectividad completa, aunque si disminuye.

2.8) REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS.

Aunque la penicilina es uno de los antimicrobianos menos tóxicos, no carece de provocar cierto tipo de reacciones secundarias y tóxicas, estas reacciones tienen diferente grado de importancia, pueden ir desde lesiones leves hasta lesiones que si no se tratan inmediatamente pueden provocar secuelas graves. Estas manifestaciones de toxicidad o reacciones secundarias se pueden presentar con el empleo de la penicilina por cualquier vía de administración y han afectado la mayor parte de los tejidos y órganos. Una de las vías de administración más segura o que menos frecuentes reacciones presenta es la vía bucal, pero cuando se llegan a presentar las reacciones al emplear esta vía, por lo general, es tan severa la reacción que en muchos casos provocan la muerte. Estas reacciones por lo general son del tipo anafiláctico. Otra característica es que, dependiendo de la penicilina empleada las reacciones de sobreinfección se presentaran con variable frecuencia.

La superinfección consiste en la modificación de la flora bacteriana normal, cambios degenerativos en la mucosa intestinal, desarrollo de hongos que proliferan a causa de la deficiencia de la flora bacteriana normal, diarreas crónicas o persistentes.

Las reacciones que han sido atribuidas a un mecanismo de toxicidad son el resultado de un efecto irritativo de concentraciones muy grandes. Entre las respuestas

irritativas a la penicilina son el dolor y las reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyección intramuscular. Uno de los inconvenientes al emplear la vía intravenosa, es que se presentan reacciones como la flebitis o la tromboflebitis, este riesgo se puede ver aumentando si se emplea el mismo vaso por largo tiempo. Punto importante de consideración son las reacciones que se provocan a nivel de S.N.C. y P., si se inyecta la penicilina por vía intramuscular y por error se pincha el nervio ciático, las secuelas pueden ser temporales o permanentes. - La adon. parenteral de dosis grandes de penicilina G (40-80 millones de U al día) pueden producir contracciones musculares o convulsiones epileptiformes localizadas o generalizadas, esto se manifiesta grandemente si hay una función renal anormal, lesiones del S.N.C. o Hiponatremia.

2.9) REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD.

En este inciso se mencionarán las reacciones de alergia e hipersensibilidad que pueden producir la penicilina, sin duda alguna, una de las características más importantes de la penicilina, es su gran potencial alérgico. Las reacciones que provocan las penicilinas, en su mayoría se pueden designar como reacciones de hipersensibilidad inmediata o como reacciones alérgicas.

Segun L. Cohen, las reacciones locales o generalizadas que afectan a un organismo en la exposición a un antígeno se denominan en conjunto como hipersensibili-

dad. La hipersensibilidad se divide en retardada e inmediata. En la hipersensibilidad inmediata el antígeno reacciona con el anticuerpo ya sea porque entra a la circulación o se fija a ciertos tejidos, la hipersensibilidad retardada es una reacción de las células T que han sido estimuladas por el antígeno para reaccionar contra blancos tales como agentes infecciosos, injertos y en cierto grado contra tumores.

Dos tipos de hipersensibilidad inmediata podemos exponer y son; la anafilaxia y la enfermedad del suero. La anafilaxia es la alteración en la que pondremos más atención por ser la reacción más grave que puede provocar la administración de penicilina. Las manifestaciones alérgicas a la penicilina varían en frecuencia; se cree que la penicilina es la causa más común de la alergia medicamentosa, y en sus manifestaciones engloba casi todos los mecanismos de reacciones por alergia y mecanismos inmunitarios.

Aberthart dice que, la penicilina sufre una conversión lenta, in vivo, en ácido peniciloico, (que es inactivo), que reacciona con elementos que constituyen los tejidos. Los derivados amídicos del ácido peniciloico pueden reaccionar con grupos amino de residuos de lisina; y así formar antígenos mayores de alergia a la penicilina.

La formación de anticuerpos contra la penicilin

dad. La hipersensibilidad se divide en retardada e inmedia-

na puede descubrirse casi en todos los pacientes que han recibido dosis anteriores de la droga, aunque se sabe de muchos casos de personas con estas características sin haber recibido la administración anterior de la droga, para que la penicilina presente reacciones de hipersensibilidad no son necesarias grandes dosis de la droga, con cualquier dosis, por cualquier vía de administración y con cualquier tipo de penicilina, se presentan reacciones de hipersensibilidad. Todos los derivados de la penicilina se deben considerar como alérgenos de potencia, la administración de cualquier derivado de la penicilina, después de saber que el paciente es alérgico a esta, es incurrir en un error y poner la vida del paciente en peligro.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que nunca han recibido la droga, por lo general estas reacciones se presentan inmediatamente después de la primera administración del medicamento. En algunos casos las reacciones alérgicas a la penicilina son muy leves y desaparecen en el transcurso del empleo de la penicilina, pero hay casos graves en los que el tratamiento debe ser suspendido. Las manifestaciones clínicas de una sensibilización por penicilina son erupciones cutáneas que pueden variar desde, lesiones de forma purpúrica (que son muy raras), lesiones escarlatiniiformes, morbiliformes, urticariales, vesiculares hasta bulosas.

Las dermatitis pueden ser causadas, ocasionalmente, por contacto, en personas como farmacéuticos, doc-

tores y enfermeras que preparan o manejan soluciones de -
penicilina.

Las lesiones bucales a la penicilina pueden -
ser; glositis aguda estomatitis, lengua saburral, lengua-
negra o parda y queilosis. Por lo general estas lesiones-
son provocadas por la aplicación local de la penicilina -
en boca, pero no se debe descartar la posibilidad de que-
se presenten al emplear la penicilina por vía intramuscu-
lar, o alguna otra vía de administración.

Las reacciones más graves de hipersensibilidad
producidas por la penicilina son: Edema angioneurótico, -
Anafilaxia, Fenómeno de Arthus.

Caracterizan al angio edema hinchazones de di-
versos tipos, tanto transitorias como localizadas, e indo-
loras del tejido subcutáneo o de la mucosa. De esta le-
sión existen dos tipos una es la hereditaria (que es muy-
rara) y el tipo esporádico (que es el más común).

El tipo hereditario es transmitido por carác-
ter autosómico dominante y es manifiesto por deficiencia-
en la función de un inhibidor del primer componente acti-
vado del complemento C'1 esterasa. El tipo esporádico es-
una forma agrandada de un proceso urticarial y la causa -
puede ser, como en la urticaria, la aspirina o los antim
crotianos.

El angioedema tiene manifestaciones tales como hinchazón de labios, lengua, cara y tejidos periortitales, acompañado de respiración asmática y ronchas gigantes.

En la enfermedad del suero la gravedad es variable, puede presentarse acompañada de fiebre ligera, erupciones cutáneas y leucopenia, hasta la fuerte alergia o artritis, púrpura, linfadenopatías, esplenomegalia-trastornos mentales, edema generalizado. Por lo general esta reacción suele producirse después de una o varias semanas de tratamiento, y puede persistir una o más semanas después de suspender el tratamiento.

Las reacciones más graves que presenta la administración de una penicilina es la presencia de estados anafilácticos, la penicilina es el antimicrobiano con más potencia para producir un estado anafiláctico, estos estados se presentan a cualquier edad.

Las manifestaciones clínicas iniciales del shock anafiláctico es la palidez, que es provocada por la insuficiencia circulatoria a órganos vitales, sudor, inquietud, taquicardia, inmediatamente después se presenta una hipotensión arterial, que se considera como el signo-pivote del shock anafiláctico. La importancia de diagnosticar debidamente un shock anafiláctico, radica en que se dará el tratamiento adecuado y se salvará la vida del paciente.

CAPITULO III.

PENICILINA G.

La penicilina G es muy susceptible a la acción de enzimas bacterianas, estas enzimas rompen principalmente el anillo beta-lactama de la estructura penicilínica y forman el ácido 6-aminopenicilínico, que es inactivo. Clínicamente es de las penicilinas más empleadas. La penicilina G posee formas simples y formas compuestas, de las formas simples tenemos la penicilina G sódica o potásica, de las formas compuestas están la penicilina G benzatínica y procaínica.

Las sales potásicas y sódicas de la penicilina G son estables durante mucho tiempo en estado seco y a las temperaturas ambientes, las suspensiones amortiguadas se conservan varios días a temperatura refrigerante.

Los preparados acuosos de penicilina G procaínica son estables por varios meses a temperaturas inferiores a 25°C. Los preparados de penicilina G benzatínica son estables durante, más o menos, dos años a temperatura ambiente. La penicilina G es muy inestable en medio ácido, pero en los límites de pH de los tejidos orgánicos y líquidos corporales es donde muestra su mayor actividad.

3.1) EFECTO DE LA PENICILINA G SOBRE LOS MICROORGANISMOS.

El espectro antibacterial de la penicilina G es reducido, actúa principalmente contra bacterias gram positivas (+), pero tiene también sus excepciones.

Entre los estreptococos los que más sensibles a la penicilina G son, los grupos A,C,H.L y M, los grupos tales como B,E,F,K, y N son, un poco menos sensibles, los enterococos son microorganismos resistentes a la acción de la penicilina G.

"La penicilina G es muy activa contra microorganismos no productores de penicilinas, algunos microorganismos como los gonococos, que eran muy sensibles, han comenzado a presentar una leve resistencia a la actividad penicilínica G. Los meningococos son microorganismos que presentan una marcada sensibilidad a la penicilina G. Los neumococos son bacterias que empiezan a presentar disminución de la sensibilidad a la penicilina G pero sin llegar a ser resistentes. Los microorganismos como corinobacterium diphtheriae son sensibles a la penicilina G, pero existen cepas de este microorganismo las cuales son resistentes, estas mismas características de sensibilidad y resistencia se presentan en los bacillus anthracis".(4)

3.2) ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, DESTINO, EXCRECIÓN,

Es bien conocido que la estabilidad de los ácidos de la penicilina y cefalosporinas es un factor importante para la absorción, aunque la estabilidad del ácido no es el factor único que gobierna la absorción, principalmente la oral, de los antibióticos beta-lactámicos. - Otros factores que juegan un papel muy importante son; la proporción de solubilidad y absorción, factores que pueden contribuir a la rápida y más eficiente absorción de la droga, ejemplo de esto lo tenemos en la ampicilina trihidratada en comparación con la anhidra.

Las condiciones estomacales suelen alterar la absorción de los antibióticos beta-lactámicos, acelerando o retardando la absorción. En general la presencia de alimentos retarda la proporción y extiende la absorción de penicilina.

"La formulación de factores juega un papel significativo en la absorción oral. Por ejemplo la dicloxacilina destaca por ser más eficientemente absorbida en suspensión que en cápsulas gelatinosas. Las propiedades fisicoquímicas de la droga, (estado cristalino, estabilidad y metabolismo en el organismo), posiblemente son otros factores claves que gobiernan los niveles del medicamento en la sangre.

Las medidas de niveles séricos, no son reflejo exacto de eficiente absorción oral de las penicilinas, -

pues difieren en su distribución en los diferentes tejidos". (6)

La inactivación, excreción y absorción son factores que pueden ser importantes para determinar los niveles séricos.

"La absorción intestinal de los antimicrobianos beta-lactámicos ionizados bajo la concentración de 5mg/ml., aparentan seguir el orden sinético primero, tal como por ejemplo, difusión simple a través de canales de agua en la membrana, y que es más insensitiva a la liposolubilidad de transporte molecular debido a la frágil disminución de absorción de penicilina (10mg/ml.). No puede ser excluida la posibilidad de un mecanismo especializado de un portador intestinal, que transporte las especies ionizadas existentes, como se han propuesto en la absorción intestinal de completa ionización y altas aminopenicilinas hidrofílicas y aminocefalosporinas. (6)

Aproximadamente un tercio de la penicilina G es absorbida (vía bucal) en el intestino, si los factores que se han mencionado, son favorables, en el estómago se absorbe solo una pequeña cantidad.

El jugo gástrico con un pH de 2.0 inactiva rápidamente el antimicrobiano. La absorción del antimicrobiano es más activa en la zona del duodeno, la concentración máxima en sangre se alcanza de 30 a 60 minutos, la dosis de penicilina G administrada por vía oral deberá -

ser aumentada de 4 a 5 veces más que la dosis intramuscular a fin de obtener niveles sanguíneos de igual efecto y duración.

Como se mencionó anteriormente factores como la dosis, concentración, propiedades fisicoquímicas y solubilidad son los que influyen en la velocidad de absorción de la penicilina G cuando se emplea por vía intramuscular o subcutánea.

La actividad renal influye en la duración de los niveles séricos del antimicrobiano, como la principal vía de eliminación es renal y es muy rápida, la concentración del antibiótico cae a la mitad de su valor en el término de una hora, después de la inyección de un preparado acuoso. Para disminuir la actividad renal y prolongar la concentración es posible emplear medicamentos de acción prolongada; estos se emplean, por lo general, dependiendo de la gravedad del proceso infeccioso, una vez al día. Uno de los antimicrobianos más ampliamente distribuido en el organismo humano es la penicilina G.

Aunque esta distribución es general, la concentración del medicamento varía de acuerdo al tejido y líquidos a que debe llegar.

"Más del 90% de la penicilina G en sangre está en el plasma y menos del 10% está en los eritrocitos, aproximadamente, el 65 % está unida en forma reversible a la albúmina plasmática. Así la baja concentración protéica en otros líquidos corporales, y por lo tanto el grado-

reducido de fijación de penicilina, contribuyen a la eficacia del medicamento. Aparecen cantidades importantes en hígado, bilis, riñón, semen, linfa e intestino". (1)

De los sitios menos accesibles para la penicilina G está el líquido cefalorraquídeo, en el estado normal de las meninges, a dosis masivas de la penicilina por vía intravenosa, (hasta 25 millones de unidades en 24 hrs.), raramente ceden, (las meninges), al líquido espinal más de 0.5 U/ml., aunque el plasma contenga 50 U/ml.- En estado alterado de las meninges, inflamación de estas, es más probable que lleguen el antimicrobiano al líquido cefalorraquídeo, con una actividad terapéutica aceptable.

La fiebre es un factor que favorece la penetración del antimicrobiano a través de la barrera hematoencefálica, este mecanismo quizá sea debido a la vaso dilatación y al aumento del gasto sanguíneo cerebral.

Como se mencionó anteriormente la principal vía de excreción es el riñón, la penicilina G es rápidamente excretada por el organismo, además del riñón la bilis, saliva, son mecanismos de mínima excreción del medicamento. Del 60 al 90% de una dosis intramuscular de solución acuosa es eliminada con la orina, dentro de la primera hora que sigue a la inyección. Aproximadamente el 10 % de la sustancia se elimina por filtración glomerular y el 90 % por secreción tubular. La filtración renal del antimicrobiano es notablemente menor en los lactantes por -

carecer de una actividad renal adecuada. Cuando se emplea la vía bucal, la excreción se realiza en proporción del 20% con la orina. La penicilina G persiste por más tiempo en la bilis del hígado y de la vesícula biliar, que en el plasma, así se comprende que el hígado es el segundo mecanismo de excreción del antibiótico, esta excreción será en relación directa con la funcionalidad hepática.

3.3) PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Los preparados de la penicilina G son muy variados; existen preparados para emplearse casi por cualquier vía de administración. Factores de importancia para elegir un preparado de penicilina G que se deben tomar en cuenta son: la vía de administración, conocimiento de el riesgo de los efectos secundarios, eficacia del compuesto contra el microorganismo a combatir y costo del preparado.

Los preparados actualmente disponibles y útiles de penicilina G pueden clasificarse así:

- 1.- Penicilina G en solución acuosa para uso parenteral.
- 2.- Preparados de penicilina G para depósito intramuscular de absorción lenta.
- 3.- Preparados de penicilina G para ingestión.

Penicilina G en solución acuosa para uso parenteral.

"La inyección de este preparado puede ser, intramuscular, subcutánea intravenosa e intrarraquídea, se emplean generalmente las sales potásicas. En este tipo de preparados los de carácter oficial son: La penicilina G - potásica para inyección U.S.P. y la penicilina G sódica - para inyección N.F. Los preparados son polvos cristalinos para uso parenteral, en forma seca esteril en frascos - (viales) o ampollitas que contienen de 200,000 a 20 millones de U." (3) La solución se prepara mediante la introducción del solvente (agua destilada esteril), que puede ser solución de 5 por 100 de dextrosa, en el envase del polvo para obtener la concentración deseada, esta concentración por lo general corresponde de 100,000 a 200,000 - U/ml., otra solución puede ser de 0.9 por 100 de cloruro de sodio.

Penicilina G para uso parenteral en forma de depósito para acción prolongada.

"Estos preparados están destinados a la inyección intramuscular profunda, para formar en el seno del músculo un depósito del antibiótico que será absorbido paulatinamente en el curso de 12 hrs., o de varios días. De este modo se mantiene en la sangre niveles terapéuticos del medicamento, con el menor número posible de inyecciones. Un aspecto importante de tenerse en cuenta es que la penicilina de depósito nunca debe inyectarse por vía intravenosa ni subcutánea ni en cavidades naturales del cuerpo".(3)

Los preparados oficiales para este tipo son: - solución estéril de penicilina G procaínica U.S.P. (Cristicillin, Diurnal-Penicillin A.S. Wycillin suspensión), - preparados acuosos de la sal cristalina que solo se disuelve a 0.4 por 100 en agua.

Suspensión de penicilina G procaínica con monoestearato de aluminio U.S.P., el monoestearato de aluminio es un dispersante para tener a la penicilina G procaínica en una forma de suspensión homogénea en aceite, y esto sirve para la absorción retardada del medicamento. - La presentación de este tipo de medicamento se encuentra en el mercado para inyección intramuscular de 1-2 y 4 ml. y viales de 10 ml. y cada ml. contiene 300, 500 a 600 mil U.

Suspensión de penicilina G benzatínica estéril, U.S.P. (Bicillin, Permopen), esta sal es poco soluble en agua (0.02 por 100). La solución se encuentra en el mercado como inyección para vía intramuscular de 10 ml. que contiene 300,000 U/ml. y en 1-2 y 4 ml., conteniendo cada ml. 600,000 U/ml. Los niveles terapéuticos en sangre son mantenidos después de una dosis adecuada, esto da una garantía de reducir el costo del tratamiento, reducir el número de inyecciones y el trauma local que produce la punción.

Penicilina G para ingestión.

Una de las vías de administración más empleadas es la vía bucal la ingestión de la penicilina tiene -

todas las ventajas que da el empleo de esta vía de administración y a su vez evita el traumatismo de la inyección, otra ventaja que nos ofrece el empleo de la penicilina por vía bucal es que las reacciones de hipersensibilidad son menos frecuentes que cuando se emplea la vía parenteral, aunque una vez que se presenta esta reacción, al emplear la vía oral, por lo general las reacciones son más severas.

"La vía oral de administración para la penicilina G debe emplearse solo en aquellas infecciones en que la experiencia clínica ha demostrado que es eficaz; la dosificación empleada se determinará también conforme a este criterio." (3)

Como se mencionó en párrafos anteriores, no solo las penicilinas sino cualquier antimicrobiano del grupo de los beta-lactámicos empleados por vía oral, debe administrarse 30 minutos antes de los alimentos o de dos a tres horas después de estos. Los preparados existentes en el mercado son: penicilina G potásica, tabletas U.S.P. y penicilina G benzatínica, tabletas U.S.P., se encuentran en comprimidos de 50,000 a un millón de U. Algunas presentaciones tienen componentes amortiguadores con el fin de darles al medicamento una mayor estabilidad en el pH estomacal, para fines pediátricos se añaden saborizantes y amortiguadores.

CAPITULO IV.

PENICILINAS SEMISINTETICAS.

Factores como la fijación protéica, sensibilidad a los ácidos y los problemas de inactivación que causan las enzimas bacterianas a la actividad de la penicilina natural, propiciaron las investigaciones para el desarrollo de análogos de la penicilina, para en cierta forma resolver o atenuar en lo máximo posible, los factores que tornan débil o inactivan la acción penicilínica.

La finalidad al desarrollar penicilinas semi-sintéticas, es dar a este grupo de antimicrobianos, elementos los cuales carezcan de los inconvenientes que tienen las penicilinas naturales, (sensibilidad a los ácidos, rápida excreción, limitación del espectro antibacterial e inactivación por enzimas bacteriales).

"Se permite que el molde que produce la penicilina, produzca el núcleo activo de las penicilinas semi-sintéticas (ácido 6-aminopenicilírico), a este núcleo se unen cadenas laterales diferentes que van a dar lugar al grupo de penicilinas semi-sintéticas". (5)

Segun Goodman-Gilman, se entiende por penicilinas semi-sintéticas, todo género obtenido por incorpora—

ción de precursores específicos en los cultivos del moho, o por modificación química de la penicilina G, o del ácido 6-aminopenicilínico.

M Litter menciona que, se pueden producir las penicilinas semisintéticas a partir del ácido 6-aminopenicilínico, obtenido directamente de los tanques de fermentación del *Penicillium Chrysogenum*. o bien por acción de la penicilinamida sobre la bencilpenicilina (G), dicho ácido se une con diferentes cadenas laterales y da lugar a dos subgrupos de penicilinas semisintéticas, las penicilinasas resistentes; por la naturaleza de sus cadenas laterales quedan protegidas de la ruptura del anillo beta-lactámico, y por consiguiente de su inactivación por las enzimas penicilinasas, producidas por lo general por *Staphylococcus* resistentes a las penicilinas naturales, como la G y las semisintéticas como la V.

El segundo subgrupo, las penicilinas de amplio espectro, con el inconveniente de que algunas bacterias gram negativas son resistentes y no tienen el mismo poder de acción contra los microorganismos gram positivos, en comparación con la penicilina G.

4.1) PENICILINA V.

Obtenida en 1953, es el análogo fenoximetílico de la penicilina G, la única ventaja que tiene sobre esta (sobre la penicilina G), es su gran estabilidad en medios

ácidos, esto significa que es mejor absorbida en el tracto digestivo y no es inactivada por el medio ácido estomacal. El espectro antimicrobiano es estrecho, por lo general es activa contra los microorganismos gram positivos - sensibles a la penicilina G. Su vía de administración es oral, la penicilina V es obtenida por adición de precursores adecuados al medio de fermentación. Es relativamente soluble en las condiciones de acidez del contenido gástrico, pero más soluble cuando se eleva el valor del pH.

La principal característica de esta penicilina semisintética es que, este medicamento escapa a la destrucción del jugo gástrico por ser insoluble y estable en un pH bajo. Por lo común se disuelve en el duodeno donde el jugo gástrico es menos ácido o alcalino.

En dosis bucales equivalentes, el compuesto produce niveles en sangre de 2 a 5 veces mayores que la penicilina G. Dentro del grupo de los beta-lactámicos es la única penicilina que se puede dar después de los alimentos y no retardarse su absorción. Su distribución y excreción es la misma que la de la penicilina G.

Los preparados oficiales son; Penicilina V fenoximetilica potásica U.S.P. (penicilina V potásica; Com-pocillin-VK, Pen K, V Cillin K), para ingestión en comprimidos de 125, 250, 500 mg., en gránulos para solución - 125, 250, 500 mg/ml, y en suspensión de 125, 250 y 500 mg/5 - ml.

4.2) FENETICILINA.

Penicilina semisintética introducida en la terapéutica en 1960 junto con la penicilina V son las mejores en estabilidad en medios ácidos y son mejor absorbidas por vía bucal, al igual que la penicilina V tiene aplicaciones terapéuticas limitadas.

Se obtiene a partir del ácido 6-aminopenicilínico, se emplea exclusivamente la sal potásica, por ser soluble en agua y muy resistente a la descomposición en solución ácida. Posee un espectro antibacterial reducido al igual que la penicilina G, es menos activa que esta contra cocos gram positivos y un poco más efectiva contra *E. aureus*, sin llegar a ser efectiva, de igual manera es un poco más resistente a enzimas desactivantes sin llegar a ser resistente y sin tener importancia clínica en estos aspectos.

Penicilina que escapa a la acción del jugo gástrico, pero la absorción intestinal no es muy completa. - Como casi todos los betalactámicos debe administrarse de 30 a 60 minutos antes de los alimentos o de 2 a 3 hrs. - después de estos, el motivo es porque los alimentos retardan su absorción, su nivel máximo en sangre se alcanza una hora después de su ingestión, su distribución, destino y excreción son similares a la mayoría de los betalactámicos. Existen tres preparados oficiales: Feneticilina-potásica, N.F. (comprimidos para ingestión de 250 mg.).

4.3) METICILINA.

Se obtiene a partir del ácido 6-aminopenicilínico, su principal característica es que es muy resistente a la acción de la penicilinasasa. Se emplea como antibiótico de primera elección contra infecciones provocadas por *E. aureus* y su administración es por vía parenteral.- Es bactericida casi para todas las cepas de *E. aureus*, en comparación con la penicilina G no es muy activa contra microorganismos gram positivos, motivo por el cual no es indicado emplearla como sustituto de la penicilina G, posee cierta acción contra microorganismos gram negativos, pero carece en este aspecto de importancia clínica.

"La resistencia de los microorganismos a la meticilina plantea un problema clínico importante, sobre todo en cuanto a los estafilococos insensibles a este agente suelen ser resistentes a otras penicilinas, estreptomícinas, kanamicina, cloranfenicol y tetraciclina, con mayor frecuencia a la lincomicina y a los derivados de las cefalosporinas". (3)

"Aunque en general no hay mucha correlación entre la frecuencia de resistencia a la meticilina y el empleo de este antibiótico, hay una fuerte asociación entre el tratamiento con penicilinas empleadas por vía oral, como la ampicilina y frecuencia con la cual se obtiene cepas de estafilococos resistentes a la meticilina". (3)

Varios investigadores como Grill y Hook, Gra—
ven y Komper, Bulgor y Gilbert y Stanford, indican que —
para las infecciones por microorganismos resistentes a la
metecilina se pueden emplear la vancomicina o la medica—
ción mixta a base de cefalosporinas más kanamicina.

La metecilina no posee estabilidad en medios —
ácidos, por lo cual es mal absorbida en el tracto digesti—
vo y fácilmente destruida por los ácidos estomacales. Al—
canza niveles máximos en sangre de 30 a 60 minutos des—
pués de la inyección intramuscular. No penetra fácilmente
al líquido cefalorraquídeo. Su excreción es renal y se —
realiza en forma inalterada, por tal motivo cuando exis—
ten alteraciones renales la metecilina permanece más tiem—
po y en mayor cantidad en la sangre.

El preparado oficial es la metecilina sódica, —
U.S.P. (Staphoillin), sal estable en forma seca y muy so—
luble en agua. El preparado empleado en inyecciones intra—
muscular o intravenosa es la metecilina sódica para inyec—
ción U.S.P. en ampoyetas de 1.4 o 6 grs.

4.4) NAFCILINA.

Penicilina semisintética derivada del ácido —
6-aminopenicilínico muy resistente a la penicilinasas y —
eficaz contra *S. aureus*. Su actividad contra este tipo de
microorganismos es mayor que la de la metecilina, pero me—
nos activa que la penicilina G contra estafilococos sus—

ceptibles a esta, la inactivación que sufre en medios ácidos es variable, por lo que la ingestión bucal da una absorción irregular, esta irregularidad no sufre modificación con los alimentos o con el estómago vacío. Su principal vía de eliminación es biliar.

El preparado oficial es: Nafcilina sódica U.S. P. (Uripén), en cápsulas de 250 mg., en solución para vía bucal de 250 mg., en ampollitas de solución estéril 500 - mg., para vía intramuscular.

4.5) AMPICILINA Y CONGENERES.

La principal diferencia de este compuesto con los anteriores es su amplio espectro antimicrobiano, esta (ampicilina) posee un espectro amplio. Es una penicilina-fácilmente inactivada por la penicilinasas, por tal motivo carece de eficacia contra microorganismos productores de esta, inhibe la proliferación tanto de bacterias gram positivas como gram negativas, siendo menos activa contra gram positivas en comparación con la penicilina G.

Es un compuesto muy estable en medio ácido y también absorbida en el tubo digestivo, no es aconsejable administrarse con los alimentos pues estos provocan una absorción menos completa. Los niveles máximos son alcanzados una hora después de la ingestión, mediante la inyección intramuscular de 0.5 a 1 g. de ampicilina sódica, en el plasma alcanza su nivel máximo que es de 7 a 10 mg/ml-

en una hora. La eliminación de la cuarta parte de la dosis se realiza a través del riñón en las primeras seis horas, después de la ingestión bucal, y aproximadamente de 70 por 100 de una dosis intramuscular o intravenosa de 0.5 g. es eliminada en la orina en el mismo tiempo. Como es lógico - una función renal inadecuada retarda la eliminación y prolonga la persistencia de ampicilina en el plasma.

"La ampicilina es también encontrada en la bilis, sufre circulación enterohepática y es eliminada en cantidades apreciables en las heces. La concentración biliar de la droga depende en gran parte de la integridad de la vesícula y conductos biliares".(4)

Los preparados oficiales de ampicilina son: Ampicilina U.S.P. (Ampicill, Omnipen, Penbritina, Polycilina), en cápsulas para administración bucal de 250 y 500 mg.; - en suspensión de sal sódica de 125, 250, mg/ml., para uso parenteral, en la forma de sal sódica en frascos que van de 125 mg. a 4 g. La dosis irá en proporción a la gravedad de la infección y tomando en cuenta todos los factores mencionados (función renal, estabilidad, etc.), en niños no se dosificará basándose en la edad sino en la función renal.

AMOXILINA.

Compuesto con una fórmula química muy parecida a la de la ampicilina, al igual que la ampicilina sensible a la acción de la penicilinasas, muy estable en medios

ácidos por lo cual su vía de administración es bucal exclusivamente; posee un espectro antibacterial amplio, - (contra gram positivos y gram negativos), la amoxicilina es menos efectiva que la ampicilina contra infecciones por shigella.

"La amoxicilina se absorbe más rápidamente y más completamente que la ampicilina en el tracto digestivo, - gracias a esto al administrarse junto con los alimentos - no se altera en nada su absorción. A las dos horas alcanza niveles máximos, con un promedio de 4 mg/ml., cuando - se administran 250 mg". (3)

Gracias a su absorción más completa, se pueden descubrir en el plasma concentraciones eficaces de amoxicilina por un tiempo doble que para ampicilina, se elimina aproximadamente un 60 por ciento con la orina, en comparación del 35 por 100 de la ampicilina.

Los preparados oficiales son: (Amoxicilina, Larocin), cápsulas de 250 mg. cada ocho horas; dependiendo de la severidad de la infección se darán 500 mg. cada ocho horas.

En niños 125 mg. 3 veces al día, (una cada 8-hrs.,) o si es severa 250 mg. cada ocho horas.

HETACILINA.

Modificación química de la ampicilina, según J.P. Hsu y J.W. Foole, la hetacilina en el cuerpo humano se hidroliza rápidamente transformándose en hetacilina y acetona. Posee gran estabilidad en los ácidos gástricos, su espectro antimicrobiano es amplio, alcanza concentraciones máximas a las dos horas de su ingestión y son menores a las de la ampicilina a dosis iguales, no se debe administrar con los alimentos; se administrará de 30 a 60 minutos antes de estos o de dos a tres horas después.

Hetacilina (Versapen), en cápsulas, suspensión y gotas para vía bucal, en ampolletas para inyección intramuscular o intravenosa. Los preparados para vía intramuscular contienen lidocaína. Después de preparado el medicamento para vía bucal, suspensión o gotas, se conserva sin alteración durante 7 días a temperatura ambiente y en refrigeración 14 días. Las dosis se recomiendan semejantes a las de la ampicilina.

4.6) CARBENCILINA.

Sensible a la penicilinasasa, su principal característica es que muchas veces logra curar infecciones graves por pseudomonas, proteus resistentes a la ampicilina y algunos otros microorganismos gram negativos, su inconveniente es la rápida resistencia de los microorganismos si no se emplean grandes dosis, además del precio elevado.

Tiene gran actividad contra *Pr. mirabilis*, aun en bajas concentraciones y contra muchos microorganismos sensibles a la penicilina G. Cepas de *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* son sensibles a 25/mg/ml. o menos del medicamento.

Contra enterococos es necesario concentraciones de 50 a 100 mg/ ml. No es bien absorbida en el tracto digestivo por lo cual su administración es por vía parenteral. Su actividad decrece completamente después de seis horas y alcanza niveles terapéuticos de 15 a 20 mg/ml. en media a dos horas después de la inyección, la vía intravenosa produce niveles máximos cuatro veces mayores que la vía intramuscular, la mitad del medicamento se une en el plasma a proteínas, su eliminación primaria es por los túbulos renales, se puede recuperar en forma activa en la orina del 75 al 85 por 100.

Los preparados son: Carbenicilina como sal sódica (Geopen, Pyopen), viales estériles que contienen 1,2, 5 o 10 g. La dosis adulto en infecciones graves es de 25- a 30 g. En pacientes con insuficiencia o alteración renal, la dosis no será mayor de 2 g. cada 8 a 12 horas.

CAPITULO V.

CEFALOSPORINAS.

Son activas contra cocos gram positivos, incluyendo a la mayor parte de los estafilococos que producen penicilinas y a gran variedad de microorganismos gram negativos.

En muchas ocasiones son empleadas como sustitutos de las penicilinas y en pacientes alérgicos a estas, (penicilinas); aunque no se debe desechar la posibilidad de una sensibilidad cruzada con las penicilinas. Se emplean por lo general por vía parenteral, ya sea la Cefalotina (Keflin) o Cefazolina (Ancef, Kefzol). La Cefalexina (Keflex) y la Cefadina (Anspor, Velosef), son cefalosporinas que se emplean por vía bucal y son bien absorbidas.

5.1) HISTORIA Y ORIGEN.

Brotzu en 1948 aisló del hongo *Cephalosporium-Achromonium*, primera fuente para crear las cefalosporinas, esto lo realizó tomando una muestra de aguas negras. El cultivo de este hongo inhibió, in vitro, la proliferación de *S. aureus* y curaron las infecciones estafilococicas y la fiebre tifoidea. En los líquidos en que se cultivaba el hongo se descubrieron tres antibióticos.

- a) La cefalosporina P, activa solo contra gérmenes gram positivos.

- b) La cefalosporina N, activa contra gérmenes-gram positivos y gram negativos.
- c) La cefalosporina C, activa contra bacterias gram positivas y gram negativas, pero menos potente que la cefalosporina N.

Al aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, ácido 7-amino cefalosporínico, y con la adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos, con actividad antibacterial mucho mayor que la de las sustancias originales. En la actualidad, las cefalosporinas hallan su principal aplicación como sustitutos de la penicilina y sus derivados, en pacientes con infecciones por microorganismos productores de penicilinas.

Como deficiencias de las cefalosporinas naturales podemos mencionar su poca actividad, reduciendo en la aplicación de varias inyecciones diarias; gracias a esto inconveniente se han adicionado cadenas laterales y elaborado cefalosporinas semisintéticas más eficaces que la sustancia de origen. Al igual que las penicilinas se ha comprobado que las cefalosporinas administradas a pacientes embarazadas no causan alteraciones, ni a la madre ni al feto.

La cefalosporina P es un esteroide relacionado químicamente con el ácido hevoico y con el ácido fusídico, antimicrobiano esteroide producido por *Fusidium Coccineum*.

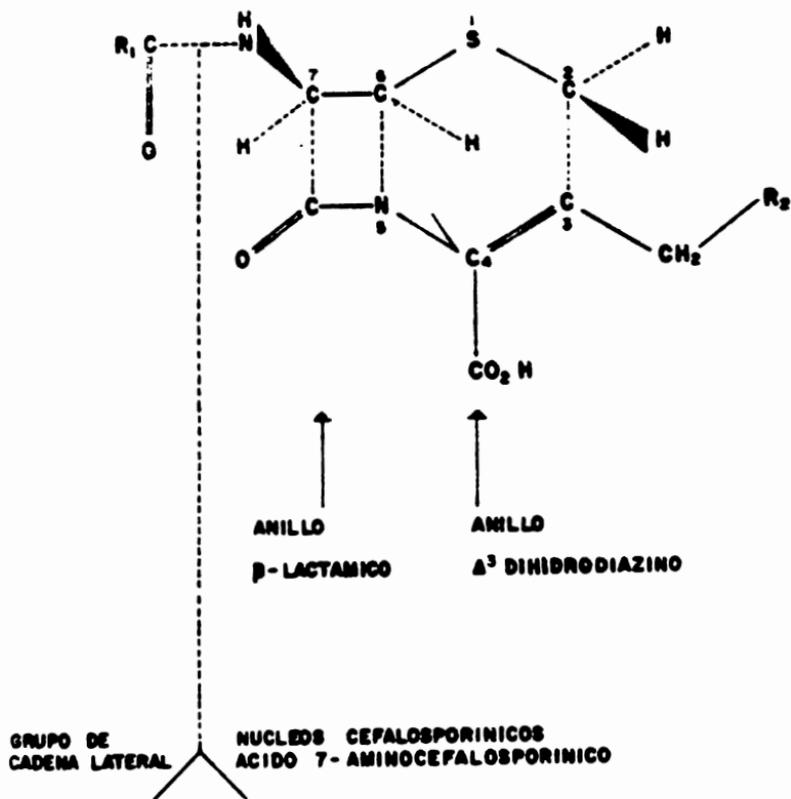
La cefalosporina N, es un derivado N-acílico - del ácido 6-aminopenicilínico, y es inactivado por la penicilinas.

La cefalosporina C, semejante a la cefalosporina N en que contiene una cadena lateral derivada del ácido D-alfa-aminoacético, pero, diferente de la N porque la cadena lateral está condensada con un sistema anular de dihidrotiacina-beta-lactama, (ácido-7-aminocefalosporínico), en lugar del complejo anular tiazolidina-beta-lactama.

"Los compuestos en que su estructura química - contiene ácido 7-aminocefalosporínico son relativamente - estables en ácidos diluidos, muy resistentes a la penicilinas. Distinta a las penicilinas naturales, la cefalosporina C y sus análogos son resistentes a la enzima penicilinas y muy estables en ácidos débiles". (4)

"La mayoría de las cefalosporinas son estables en sales solubles, el espectro antibacteriano intenta ser activo contra gérmenes gram positivos y gram negativos, - y son resistentes a las penicilinas, pero no así a las cefalosporinas". (4)

El núcleo químico común para las cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporínico, cuyo sistema anular es semejante al de la penicilina, (6-aminopenicilínico), con su formación de anillo beta-lactama y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina,



el ácido cefalosporínico posee un anillo pentagonal de -
tiazolidina, el ácido cefalosporínico posee un anillo exa
gonal de dihidrotiazina. La acción antibacterial de la ce-
falosporina C depende del sistema dihidrotiazina-beta-lac-
támico y requiere una cadena lateral amídica y que la por-
ción asilo sea un grupo alifático". (5)

Si en este antimicrobiano se reemplaza este úl-
timo grupo por un radical heterocíclico derivado del tio-
feno o piridina se aumenta la potencia antibacterial del-
compuesto, (como en la cefalotina, cefaloridina y cefapi-
rina), pero el grupo acetoxilo hace inestable al medica-
mento en el medio estomacal.

La sustitución del grupo acetoxilo por un hi-
drógeno, (como encefalexina, cefradina), hacen a las dro-
gas muy estables en el tracto digestivo.

5.2) MECANISMO DE ACCION.

Las cefalosporinas, al igual que las penicili-
nas, tienen su actividad antimicrobiana a nivel de la pa-
red celular bacteriana.

La pared celular bacteriana, tanto gram positi
va como gram negativa, se conforma de una macromolécula -
llamada peptidoglycano. La función de esta macromolécula-
es dar a la bacteria una estabilidad mecánica rígida, por

virtud de su estructura con muchos enlaces cruzados en forma reticular. Las cefalosporinas actúan inhibiendo la biosíntesis de este importante compuesto celular.

La forma de acción, en general de los antimicrobianos beta-lactámicos, se ha descrito con un poco más de detalle en el capítulo 2.

5.3) RESISTENCIA A LA PENICILINASA.

"La cefalosporina C y sus derivados tales como la cefalotina y cefaloglicina son efectivos contra microorganismos productores de penicilinas como son, *S. cereus*, *S. aureus*, y son moderadamente activos contra algunos bacilos coliformes.

La cefalosporina C, en adición, tiende a proteger a la penicilina G contra la acción de la penicilinasasa, pero in vivo contra la penicilinasasa estafilocócica no cumple esta función". (9)

Aparentemente la naturaleza de la cadena lateral y del grupo C-3, en la cefalosporina C juegan un papel muy importante en la estabilidad contra la penicilinasasa.

"Los datos obtenidos del estudio de metilicilina y los análogos de cefalosporinas contra las penicilinasas.

sas de organismos gram negativos, indican que la substitución de la estructura en la posición 7- de cefalosporinas, tiene lugar en penicilinas, es el principal factor determinante en la resistencia o inactivación de la penicilinas." (4)

Los estudios de Henry y Housewright, muestran que la penicilinasa elaborada por *B. cereus*, inactivan las penicilinas G y X a una proporción igual y las penicilinas F y K a una proporción baja.

Michaelis revela que la efectividad de la resistencia a la penicilinasa es inversamente proporcional a la afinidad de los componentes beta-lactámicos por la enzima. Así tenemos que la meticilina es una de las penicilinas resistentes, no así las penicilinas como la V.

Las penicilinasas son macromoléculas proteínicas a través de la purificación beta-lactamasa de los microorganismos, tienen un peso molecular aproximado a 30,000 y una acción hidrolítica hacia las penicilinas, ellas difieren grandemente en otras propiedades fisicoquímicas, tales como en movilidad electroforética y en conjunto, la composición del ácido amino. Las penicilinasas de *S. aureus* son ricas en lisinas, las de *B. lincheriformis* son ricas en ácido aspártico y las *B. cereus* son ricas en alanino.

5.4) CEFALOSPORINASA.

Las enzimas bacteriales capaces de atacar cualquiera de las penicilinas y cefalosporinas, o ambas, son las beta-lactamasas, las acilasas (amidasas) y el acetyl-esteroso.

En las cefalosporinas, la abertura del anillo beta-lactámico puede ser acompañado por la expulsión, simultánea del esther C-3 o del grupo piridino debido a los esfuerzos de *Bacillus cereus* (penicilinas).

Abraham y Newton (1956) fueron los primeros en observar que ciertos microorganismos, producen cierta enzima que inhibía la actividad de la cefalosporina C.

La cefalosporinasa es una beta-lactamasa que también actúa inhibiendo la actividad penicilínica. Algunos microorganismos producen una beta-lactamasa que actúa tanto sobre penicilinas como sobre cefalosporinas, otros producen ambos tipos de enzimas, penicilinasas y cefalosporinasas. Microorganismos tales como *A. aerógenes*, *K. aerógenes*, *Pr. morgani*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris* y *Ps. aeruginosa*, pueden producir una beta-lactamasa (cefalosporinasa) que inactiva rápidamente todas las cefalosporinas.

5.5) ABSORCION, DESTINO, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.

La estabilidad del ácido cefalosporínico es un factor importante para la absorción oral, aunque esta estabilidad no es el único factor gobernante de la absorción oral. Las condiciones estomacales, influirán definitivamente para la buena absorción oral del fármaco, aparte, de las características estructurales del fármaco.

La cefalotina, medicamento con la característica de no ser bien absorbido por vía bucal, pero por vía intramuscular si, posee una muy buena absorción, posee una amplia distribución en el organismo y posee una semi-desintegración de 40 minutos. Por lo general no penetra al líquido cefalorraquídeo, a pesar de lograr concentraciones plasmáticas elevadas, se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 60 por 100. Su vía de administración es intramuscular si se aplican 0.5 g. de cefalotina, en adultos, produce valores plasmáticos alrededor de 10 mg/ml. en 30 minutos la dosis de un gramo, por la misma vía, da unos 20 mg/ml.

La principal vía de excreción es renal, de 60 a 80 por 100 de una dosis es eliminada sin alteración por secreción tubular renal, en pacientes con insuficiencia renal se deberá aplicar con cautela, los niveles plasmáticos en recién nacidos son sumamente elevados a causa de una incompleta función renal.

Los preparados oficiales los encontramos como: Solución estéril de Cefalotina U.S.P. (Keflin) en viales de 10 ml. que contienen 1, 2, o 4 g.

CEFAZOLINA, al igual que la anterior no se absorbe a nivel de tubo digestivo, la concentración plasmática es de acuerdo a la dosis y alcanza, aproximadamente, 17 mg/ml., a los 60 minutos de la inyección intramuscular de 250 mg. de la droga, se une a proteínas plasmáticas reversiblemente en un 80 por 100. Su excreción es renal, por filtración glomerular, con una semidesintegración de 100 minutos, mayor a la de la Cefalotina. La secreción tubular renal y la biliar, desempeñan un papel secundario en la eliminación de la Cefazolina.

"Las concentraciones urinarias de Cefazolina son altas (2.5 mg. después de una dosis de 500 mg.). El 60 por 100 de una dosis administrada aparece en la orina sin alteración en un plazo de 6 horas, y el 80 por 100 puede recuperarse en 24 horas. Las dosis terapéuticas se deberán modificar completamente en pacientes con insuficiencia renal, posee buena distribución en el organismo, excepto en el líquido cefalorraquídeo en donde su concentración es muy baja.

Los preparados oficiales son; Cefazolina sódica (Ancef, Kofzol) existen solo para vía parenteral, en ampolletas de 250, 500 mg. o de un gramo.

CEFAPIRINA, mal absorbida en el tracto digestivo, la inyección intramuscular de 0.5 g. de Cefapirina produce una concentración plasmática máxima aproximada de 10 mg/ml., a los 45 minutos. Aproximadamente - 50 por 100 del medicamento se une a proteínas plasmáticas, la semidesintegración en individuos normales se realiza aproximadamente en 40 minutos y depende de la función renal, la eliminación biliar apenas si alcanza el - uno por ciento. Su distribución en el organismo es buena, pero, como las anteriores no alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo.

Se encuentra como: Cefapirina sódica - (Cefadil), viales que contienen 1 g. para vía intramuscular o intravenosa.

CEFALORIDINA, poco absorbida por vía bucal, alcanza concentraciones máximas a los 30 minutos - después de la inyección, entre el 10 y el 20 por 100 de la droga se une a proteínas plasmáticas la semidesintegración de esta es más prolongada que la de la Cefalotina, aproximadamente de 60 a 90 minutos. Las inyecciones intramuscular de 0.5 y de 1 g. logran concentraciones - plasmáticas máximas de 15 y 30 mg. respectivamente. La - principal eliminación la realiza el riñón, el 75 por 100 es eliminado con la orina, por filtración glomerular.

La Cefaloridina estéril, N.F. (Loridine) se halla en ampollitas que contienen 500 mg., o 1 g.

CEFALEXINA, tiene su principal característica que es la estabilidad en el medio ácido del tracto digestivo, bien absorbida por vía oral. " A dosis bucales de 250 y 500 mg. alcanza concentraciones máximas a la hora de la ingestión y de 9 a 18 mg/ml. respectivamente como sucede casi con todos los antimicrobianos de este grupo, empleado por vía oral, la administración conjunta con los alimentos retarda su absorción por lo que es conveniente administrarse de 30 a 60 minutos antes o de 2 a 3 horas después de estos". (2)

La fijación a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente del 10 al 15 por 100, la concentración de la droga en sangre disminuye rápidamente, su semidesintegración es de 40 minutos, la vía de excreción es renal, el 40 por 100 es eliminada sin alteración con la orina en un plazo de 6 horas.

Cefalexina U.S.P. (Keflex), se halla en el mercado como monohidrato, en cápsulas de 250 y 500 mg. suspensión bucal, que proporcionan después de reconstituidas 125 mg/ml. o 250 mg/ml., o gotas pediátricas de 100 mg/ml.

CEFALOGLICINA, cefalosporina empleada por vía oral, aunque es absorbida parcialmente, la concentración plasmática va de 2 a 6 mg/ml., al cabo de dos horas. Se elimina con la orina en forma de desacetilcefaloglicina, metabolito activo como antimicrobiano, su semidesintegración se realiza aproximadamente en 4 horas.

Cefaloglicina, N.F. (Kafocin), en forma de dihidrato en cápsulas que contienen 250 mg.

5.6) TOXICIDAD Y PRECAUCIONES.

Cuando se administran las cefalosporinas por vía intramuscular se puede provocar, localmente, dolor, induración local, abscesos estériles o esfacelos.

La administración de Cefalotina por vía intravenosa, frecuentemente, se puede provocar flebitis o tromboflebitis, esto se puede atenuar mediante la neutralización de las soluciones, a la administración conjunta a una dosis pequeña de hidrocortisona. Esta característica no es única de la Cefalotina cuando se emplea por vía intravenosa, pues la flebitis y tromboflebitis se pueden presentar a la administración de cualquier cefalosporina empleada por la vía intravenosa.

Los aumentos pasajeros de fosfatasa alcalina, transaminasa, alucinaciones, rístagmo y encefalopatías reversibles, son reacciones que se pueden presentar al empleo de estas drogas. Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas es aumentada en pacientes que han presentado reacciones alérgicas a la aplicación de las penicilinas, esto se puede explicar como una sensibilización al anillo betalactámico, que poseen ambas drogas. Esta característica no debe tomarse como regla general, pues la práctica clínica ha demostrado que las

cefalosporinas se pueden emplear como medicamento sustituto de la penicilina en pacientes alérgicos a estas (penicilinas).

5.7) USOS TERAPEUTICOS.

Como se mencionó anteriormente, las cefalosporinas son antimicrobianos con un amplio espectro de actividad, actúan tanto sobre bacterias gram positivas como contra gram negativas. No todas las cefalosporinas poseen la misma resistencia a la actividad enzimática, así tenemos que la cefalosporina P es inactivada por la penicilinasa y de la misma manera no todas las cefalosporinas poseen el mismo espectro antibacteriano, pues también la cefalosporina P actúa solo contra gérmenes gram positivos.

La aplicación de cefalosporinas en enfermedades causadas por *S. aureus*, *E. pyogenes* grupo A, por algunos estreptococos no pertenecientes al grupo A, por *D. pneumoniae* y por *Cl. welchii*, responden favorablemente a dosis adecuadas. Las cefalosporinas poseen actividad muy baja o nula contra gérmenes tales como enterococos, y no es indicado emplear las cefalosporinas en meningitis bacterianas, esto porque la penetración de las cefalosporinas en el líquido cefalorraquídeo es muy baja.

5.8) ACTIVIDAD DE ALGUNAS CEFALOSPORINAS.

La actividad antibacterial de la cefalosporina C contra microorganismos gram positivos, en comparación con la penicilina G es menor. En general los derivados del ácido 7-aminocefalosporínico son menos activos, antibacterialmente, que los derivados del ácido 6-amino-penicilínico, contra organismos gram positivos, pero mucho más activos que estos contra gérmenes gram negativos.

La cefalotina es esencialmente similar a los derivados de furan-3-acetamido en actividad antibacteriana, clínicamente es efectiva contra una gran variedad de microorganismos, principalmente contra *S. aureus* y algunas cocci gram positivas, pero es inefectiva contra *Pseudomonas*, contra algunas cepas de *Klebsiella* y enterococos.

La cefaloridina, es un antimicrobiano moderadamente activo contra *A. aerogenes*, *Salmonella*, *Sp. influenzae*, muy activa contra estafilococos, cualquier sustitución dentro del anillo piridino en cefaloridina resulta en una decreciente actividad.

Las α -amino cefalosporinas, son ácidos cefalosporínicos, derivados, tienen un amplio espectro antibacterial, estabilidad en ácidos gástricos y efectiva absorción intestinal, ejemplo de estos compuestos son el α -aminofenilacetamidocefalosporínico (conocido -

como cefaloglicina) y el ácido -aminodienilacetamidocefa losporínico. Entre cefalotina, cefaloridina, y cefaloglicina la cefaloridina es la más efectiva de las tres contra los gérmenes sensitivos gram positivos, propiedad -aprovechada de la penicilina, pero la cefaloglicina es -la más efectiva contra bacterias gram negativas.

La cefalexina, difiere de la cefaloglicina -solamente por la falta de un grupo acetoxi, atado al anlillo dihidrodiacino. La excelente absorción oral y la falta de suero compensa el entreenlace de cefalexina por -esta baja actividad in vitro comparada a la cefalogliccina. Otra característica es que la cefalexina es menos -activa contra muchos microorganismos y es relativamente -lenta actuando, comparada a la cefaleridina, la cefalexina es más activa que la cefaloridina contra N. gonorrea, y más activa que la ampicilina contra la penicilinasa es tafilococica, es fácilmente inactivada la cefalexina por enterococos.

La cefalexina es bien absorbida por el tracto digestivo, es como todas las cefalosporinas, básicamente bactericidas, efectiva contra E. pyógenes, E. viridans, Diplococos, P. neumonide, N gonorrea, N. meningitis, Corynebacterium diphtheriae, C tetard, microorganismos gram negativos tales como Klebsiella, E. coli, Pr. -mirabilis, Salmonella y shigella son moderadamente sensibles.

La Cefazolina es un nuevo bactericida, que -actúa in vitro eficazmente contra gram positivos y gram-

negativos, excepto sobre *Ps. aeruginosa*, posee gran resistencia a la enzima penicilinaza estafilocócica. Su actividad es semejante a la de la cefaloridina, los niveles de cefazolina son dos veces mayores a los de cefaloridina, al emplear la vía intramuscular y en la misma dosis.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES.

- 1.- Los antimicrobianos beta-lactámicos, son magníficos agentes terapéuticos contra los procesos infecciosos dentales, de la misma manera cumplen una buena función como agentes profilácticos en los procedimientos bucales que lo requieran.

- 2.- Este grupo de antimicrobianos, por ser de los menos tóxicos, se podrá emplear con facilidad y con un rango de seguridad muy amplio en comparación con otros agentes antimicrobianos de otros grupos.

- 3.- Aunque es un grupo muy poco tóxico se deberá tener en consideración factores como la función renal, hepática y reacciones de hipersensibilidad para no provocar con la aplicación de estos agentes reacciones no deseadas.

- 4.- El desconocimiento del tema llevará a la aplicación errónea de estos agentes antimicrobianos y se contribuirá a que existan cada vez más microorganismos resistentes a estos agentes terapéuticos y profilácticos.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES.

- 1.- Los antimicrobianos beta-lactámicos, son magníficos agentes terapéuticos contra los procesos infecciosos dentales, de la misma manera cumplen una buena función como agentes profilácticos en los procedimientos bucales que lo requieran.

- 2.- Este grupo de antimicrobianos, por ser de los menos tóxicos, se podrá emplear con facilidad y con un rango de seguridad muy amplio en comparación con otros agentes antimicrobianos de otros grupos.

- 3.- Aunque es un grupo muy poco tóxico se deberá tener en consideración factores como la función renal, hepática y reacciones de hipersensibilidad para no provocar con la aplicación de estos agentes reacciones no deseadas.

- 4.- El desconocimiento del tema llevará a la aplicación errónea de estos agentes antimicrobianos y se contribuirá a que existan cada vez más microorganismos resistentes a estos agentes terapéuticos y profilácticos.

- 5.- El fracaso en la terapéutica al emplear estos medicamentos en las afecciones bucales por bacterias, es por una elección errónea, por una dosificación inadecuada, porque el microorganismo a combatir es resistente a estos agentes o simple y sencillamente por no tener la suficiente información sobre este tipo de medicamentos.
- 6.- Como conclusión final diremos que el estudio del tema nos dará las bases suficientes para poder emplear de la manera más conveniente estos agentes antimicrobianos, además de aumentar las probabilidades de éxito en la lucha contra la infección.
- 7.- Todos los fármacos que integran el grupo de los antimicrobianos beta-lactámicos poseen en su estructura-básica o fundamental un anillo beta-lactama fusionado a un grupo carboxil libre y uno o más grupos de cadena lateral amino.
- 8.- La actividad antibacterial de los antimicrobianos beta-lactámicos, no es debida directamente al anillo beta-lactámico-tiazolidina o dihidrotiazina, (penicilinas y cefalosporinas respectivamente), pues la ruptura de la estructura química en cualquier punto repercutirá en la actividad antimicrobiana del fármaco.

- 9.- La estructura química de los anillos beta-lactámicos en penicilina y cefalosporina son completamente iguales, los grupos carboxil exocíclicos son los diferentes, así la diferencia de actividad y estabilidad entre penicilinas y cefalosporinas es debida a la diferente estereospecificidad en los grupos y a la geometría de los anillos fusionados.
- 10.- La actividad antimicrobiana tanto de las penicilinas como de las cefalosporinas se realiza a nivel de la pared celular bacteriana, teniendo como principal característica la inhibición de la síntesis de la macromolécula denominada peptidoglycano, queda a la pared celular bacteriana una rigidez mecánica que mantiene la presión osmótica favorable a la bacteria, al inhibir la síntesis del peptidoglycano la pared pierde esta rigidez y la presión osmótica se altera y se produce la lisis de la célula.
- 11.- La principal fuente de inactivación de los antibióticos beta-lactámicos, se encuentra en la producción bacteriana de enzimas beta-lactamasas, (ya sea penicilinasasa o cefalosporinasasa), estas beta-lactamasas rompen, por lo general, el anillo beta-lactámico entre los átomos C y N de esta manera forman ácidos inactivos.
- 12.- Los antibióticos beta-lactámicos semisintéticos pueden ser logrados por modificación molecular, o por cambio de grupos químicos en la cadena lateral, es-

tos antibióticos semisintéticos tienen características superiores a las sustancias de origen.

13.-Los núcleos básicos de penicilinas y cefalosporinas son importantes para la actividad antibacterial, pero la potencia de los varios componentes, es controlada en gran parte por la naturaleza de la cadena lateral.

14.-Las penicilinas semisintéticas, son obtenidas mediante la incorporación de precursores específicos en los cultivos del moho o por incorporación o modificación química de la penicilina G, o del ácido 6-amino penicilínico. Los núcleos básicos de este tipo de penicilinas son los mismos que los de la penicilina G, pero la estructura química de la cadena lateral es la que varía.

15.-La estabilidad que poseen ciertas cefalosporinas en el tracto digestivo, es proporcionado por una sustitución del grupo acetoxilo por un hidrógeno, esta sustitución da a las cefalosporinas, Cefalexina y Cefradina, una estabilidad en el jugo gástrico.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Aberhart D. John.
Biosyn thesis of beta-lactam antibiótica.
(Dep. Chem. Cathol Univ. América Washington D.C.)
Tetrahedron, 1977.
- 2.- Frere J.M.
Mechanism of beta-lactam antibiotics at the
molecular level.
Belgium, Biochem Paharmacel, 1977.
- 3.- Goodman-Gilman.
Bases farmacológicas de la terapéutica.
México, D.F., Interamericana Sta. Ed., 1978.
- 4.- Hou J.P., Poole J.W.
Beta-Lactam antibiotics: their physicochemis
cal properties and biological activities in-
relación to estructura.
Pennsylvania, J. pharm, Inc., 1971.
- 5.- M. Litter.
Compendio de farmacología.
Buenos Aires, El ateneo 2da. Ed., 1978.

- 6.- Tsuji A., Miyamoto E., Hashimoto N., Yamana T.
GI absorption of beta-lactam antibiotics.
Kanazawa 920 Japan, Faculty of Pharm. Sci., 1978.
- 7.- Tsuji A., Kubo O., Miyamoto E., Yamana T.
Physicochemical properties of beta-lactam
antibiotics.
Kanazawa 920 Japan, Faculty of Pharm., Sci., 1978.
- 8.- Tsuji A., Nakashima E., Hamano S., Yamana T.
Physicochemical properties of amphoteric -
betalactam antibiotics.
Kanazawa 920 Japan, Faculty of Pharm. Sci., 1978.
- 9.- Wheeler W.J.
Cephalosporins and other beta-lactam antibiotics.
Indianapolis, Lilly Res. Lab. and Co., 1977.
- 10.- Yamana T. Tsuji A., Kiya E., Miyamoto E.
Physicochemical properties of beta-lactam -
antibacterials: Deuterium, solvent, isotope -
affection penicillin G degradation rate.
Kanazawa 920 Japan. J. Pharm. Sci., 1977.