



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada

Antibióticos betalactámicos[☆]

Cristina Suárez* y Francesc Gudiol

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de diciembre de 2008

Aceptado el 17 de diciembre de 2008

On-line el 15 de febrero de 2009

Palabras clave:

Betalactámicos
Indicaciones clínicas
Antimicrobianos

RESUMEN

Los antibióticos betalactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de antibióticos de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución y escasa toxicidad. Algunas modificaciones de la molécula original han dado lugar a compuestos con mayor espectro antimicrobiano, pero la progresiva aparición de resistencias limita su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Aun así, la penicilina continúa siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones; las cefalosporinas tienen un gran abanico de indicaciones; los carbapenémicos se usan en infecciones nosocomiales y en infecciones causadas por bacterias multirresistentes, y los inhibidores de las betalactamasas permiten recuperar el espectro de actividad de las penicilinas a las que acompañan cuando la resistencia está causada por la producción de betalactamasas.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Beta-lactam Antibiotics

ABSTRACT

Beta-lactam drugs, whose mechanism of action is inhibition of the last stage of bacterial cell wall synthesis, are the largest family of antimicrobial agents and the most widely used in current clinical practice. These drugs have a slow, time-dependent bactericidal action, generally good distribution in the body, and low toxicity. Modifications of the original molecule have led to new compounds with a greater antimicrobial spectrum and activity; nonetheless, the use and efficacy of beta-lactams is limited in some clinical settings, owing to the increasing emergence of antimicrobial resistance. Despite this problem, penicillin remains the treatment of choice in a large number of infections, cephalosporins have a wide range of indications, carbapenems are used in nosocomially-acquired infection and infection caused by multiresistant microorganisms, and beta-lactam inhibitors restore the spectrum of activity of their companion penicillins (aminopenicillins, ureidopenicillins) when resistance is caused by beta lactamase production.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Beta-lactams
Clinical use
Antimicrobial agents

Introducción

El descubrimiento de la penicilina se atribuye a Alexander Fleming quien, en septiembre de 1928, observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en algunos de los tubos de ensayo utilizados para el cultivo se inhibía ante la presencia del hongo *Penicillium notatum*. Este hongo producía una sustancia capaz de impedir el crecimiento no sólo de diferentes tipos de estafilococos, sino también de muchos estreptococos¹. En 1930, Cecil George Paine, un joven microbiólogo, utilizó por primera vez la penicilina como tratamiento tópico en varios sujetos con infecciones cutáneas (sicosis) y oculares (endoftalmía neonatal)².

Sin embargo, debido a problemas de estabilidad química, el primer tratamiento parenteral con penicilina (de autoría discutida)^{3,4}, tuvo que esperar hasta 1940. Aun ahora, después de casi 70 años, los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales^{5,6} (figs. 1 y 2). A pesar de que no se dispone de ningún betalactámico realmente nuevo desde hace más de 2 décadas, el aumento incesante de las resistencias y de los avances en el conocimiento de sus mecanismos moleculares ha condicionado la existencia de una gran cantidad de información en la literatura médica sobre cada uno de los componentes de esta familia de antibióticos. Quizás la gran novedad en los últimos años es el interés creciente sobre la administración de betalactámicos en infusión continua como parte de una estrategia terapéutica que busca optimizar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos antibióticos en el tratamiento de algunas infecciones producidas por microorganismos con sensibilidad reducida.

[☆] Nota: Sección acreditada por el SEAFORMEC con 10,1 créditos. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csuarez@bellvitgehospital.cat (C. Suárez).

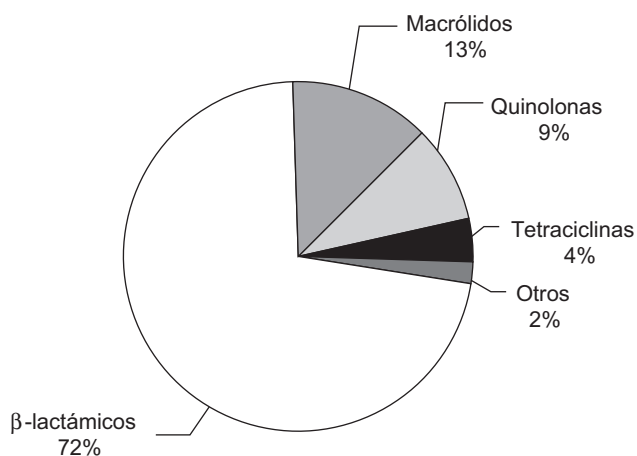


Figura 1. Consumo de antibióticos en atención primaria en 2005 en España. El consumo se mide en dosis diarias definidas cada 1.000 habitantes por día (DID), calculado a partir de datos de ventas (que incluye antibióticos suministrados con y sin receta médica). El consumo global de antibióticos ese año fue de 28,93 DID, y los betalactámicos representan más del 70% del total. Figura adaptada de Campos et al⁵.

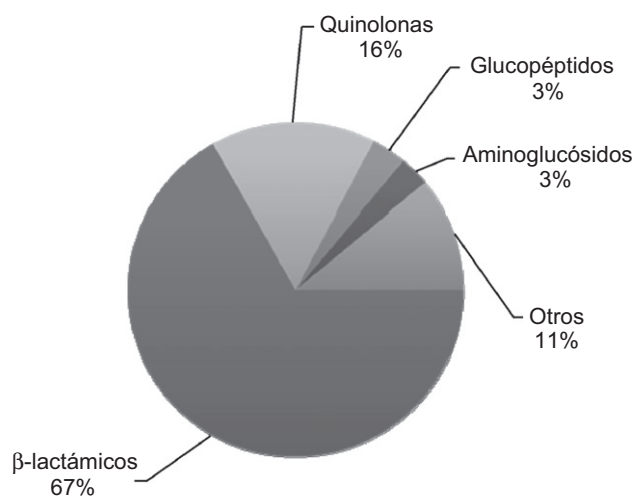


Figura 2. Consumo medio de antibióticos en 12 hospitales españoles en 2005. El consumo medio global fue de 80,54 dosis diarias definidas (DDD) por cada 100 estancias hospitalarias. Los betalactámicos representan casi el 70% del total de antibióticos consumidos. Figura adaptada de Pujol⁶.

El objetivo del presente artículo es ofrecer una visión conceptual del conjunto de los betalactámicos, de orientación básicamente clínica y adaptada a la realidad del medio. La propia revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (EIMC) ha publicado recientemente excelentes revisiones sobre mecanismos de resistencia y lectura interpretada del antibiograma⁷⁻⁹, revisiones que han facilitado en gran manera la labor al proporcionar las bases racionales para el establecimiento de las distintas indicaciones clínicas.

Clasificación y estructura química

La presencia del anillo betalactámico (fig. 3) define químicamente a esta familia de antibióticos. Además, éste determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo que no está presente en la célula eucariota

animal) y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas) de esta gran familia de antibióticos. No obstante, para que el betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas (tabla 1). Dentro de cada grupo, pequeñas alteraciones en la estructura química son capaces de modificar las características del antibiótico, como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas¹⁰. En la figura 3 se representa de forma esquemática la estructura básica de los diferentes grupos de betalactámicos.

Farmacocinética y farmacodinamia

Características farmacocinéticas^{10,11}

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos (que varían según los compuestos) se resumen en la tabla 2. Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Los betalactámicos con semividas de eliminación más prolongadas son el ertapenem (4h) y la ceftriaxona (8h); tras su administración se consiguen concentraciones terapéuticas durante 24h. La asociación de procaína y benzatina a la penicilina G consigue la liberación sostenida del antibiótico, lo que permite su administración cada 24h y hasta cada 3 semanas, respectivamente. Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva (el ácido clorhídrico las degrada), mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos (como la amoxicilina o las cefalosporinas orales) es mejor. La presencia de alimento retrasa y disminuye la absorción, que se produce a la altura de la primera porción duodenal. La unión a proteínas es muy variable (del 15 a prácticamente el 100%), y sólo la fracción libre es activa. Los betalactámicos tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos, incluidos la bilis y el líquido sinovial; atraviesan sin problemas la barrera placentaria, pero no penetran bien ni en el sistema nervioso central no inflamado ni en el ojo. Sin embargo, cuando hay inflamación meníngea, la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta de 3 a 10 veces, lo que permite concentraciones terapéuticas en algunos de ellos (cloxacilina, ceftriaxona, ceftazidima y meropenem)¹². Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa y casi nunca alcanzan niveles mayores del 25 al 50% de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, son antibióticos poco útiles en el tratamiento de las infecciones intracelulares.

El metabolismo de la mayoría de los betalactámicos es casi nulo; se mantienen en forma activa hasta su eliminación renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular. En general, es necesario ajustar la dosis del betalactámico en sujetos con filtrado glomerular inferior a 50 ml/min. Los betalactámicos se aclaran con la diálisis (más con la hemodiálisis que con la diálisis peritoneal), por lo que habitualmente es preciso administrar dosis extras tras el procedimiento, para mantener las concentraciones adecuadas del antimicrobiano. En algunos preparados, como la cefoperazona o la ceftriaxona, predomina la excreción por vía biliar. Muy pocos de los betalactámicos experimentan algún tipo de metabolismo antes de su eliminación, como la desacetilación (en el caso de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3402381>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3402381>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)