



Universidad del Sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez
“Cefalosporinas y Betalactámicos”
Terapéutica Farmacológica
Dr. Alfredo López
Br. Viridiana Merida Ortiz
Estudiante de Medicina
4to Semestre

8 de mayo de 2021, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

Cefalosporinas

Definición:

Las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, son estructuras beta lactámicas.

Mecanismo de acción:

Las cefalosporinas, al igual que el resto de los antibióticos β -lactámicos, ejercen su actividad antibacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, produciendo finalmente lisis bacteriana. El mecanismo de acción deriva de la unión covalente del β -lactámico al sitio activo de las enzimas denominadas PBPs. Esta reacción se explica porque los β -lactámicos poseen una estructura química similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) que une las moléculas de peptidoglicano.

Cefalosporina de Primera Generación (100-200mg/Kg/día)

- Primeras en aparecer en el tiempo
- Anti cocos gram positivos misma potencia contra Staphylococcus no metilo resistentes que las penicilinas antistaphylococcus.

NOMBRE	PRESENTACIÓN	TI/2(Hr)	U.P(%)	EXCRECIÓN
Cefalotina	Viv	0,6	71	Renal
Cefazolina	Viv	1,8	80	Renal
Cefadroxil	Vo-Viv	1,2	20	Renal
Cefalexina	Vo	0,9	10	Renal
Cefradina	Vo-viv	0,7	10	Renal

- Las cefalosporinas de primera generación actúan como sustitutos de penicilina G.
- Son resistentes a la penicilinas estafilocócica (esto es, tienen cobertura para SASM).

- Los aislados de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina también son resistentes a las cefalosporinas de primera generación.
- Los agentes en esta generación también tienen actividad modesta contra *Proteus mirabilis*, *E. coli* y *K. pneumoniae*.

Cefalosporinas de Segunda Generación (100-200 mg/kg/d).

NOMBRE	PRESENTACIÓN	T1/2(Hr)	U.P(%)	Excreción
Cefaclor	vo	0.8	25	renal
Cefuroxima	vo-viv	1.3	35	renal
Cefoxitin*	viv	0.8	70	renal
Otros: NO ESTAN EN EL PAIS. SON CEFAMICINAS.	cefotetan*, Loracarbef, Cefprozil.			

Cefoxitin o cefoxitina tiene un (*) porque farmacológicamente no es una cefalosporina es una cefamicina, Tiene una estructura muy parecida a las cefalosporinas, no viene de un hongo sino de una bacteria y tiene la propiedad de tener excelente actividad contra los anaerobios sobre todo el *Bacteroides fragilis*.

Las cefalosporinas de 2da generación tienen un volumen de distribución mayor que el de la 1era generación, no tan grande como los de la 3era, es decir, intermedio. Se siguen excretando por la vía renal, la unión a proteínas también es variable.

El espectro útil de las cefalosporinas de segunda generación:

- *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*; se ha comprobado que la mayoría de ellos en este momento son productoras de b-lactamasas así que no tienen mucha utilidad en este caso las de segunda generación.
- *Haemophilus influenzae*.
- *Bacteroides* * (cefoxitin), *Bacteroides fragilis* bacilo Gram- anaerobio, predominante en el colon, que es el causante de infecciones abdominales.
- En general no tienen buena acción sobre cocos Gram+, pero la Cefuroxima sí.

Cefalosporinas de Tercera Generación (100-200 mg/kg/d).

NOMBRE	PRESENTACIÓN	TI/2(Hr)	U.P(%)	EXCRECIÓN
Cefotaxima	Viv	1.0	35	Renal
Ceftriaxona	Viv	8.0	83-96	R(50%)bilis
Cefixima	Vo	3.7	67	R(50%)
Ceftibuten	Vo-viv	2.5	63	Renal

El espectro aquí esta desplazado contra bacilos Gram- y tienen una excelente penetración al SNC, ellas son las de elección en pediatría para los niños con meningitis o sospecha clínica de ella, al igual que las de 4ta generación. Si se sabe que esa meningitis se produjo en un niño que ha sido sometido previamente a otros antibióticos entonces ya se sospecha en los bacilos productores de BLEE y se va directamente a los carbapenems.

Por el contrario, si llega con una meningitis que no ha sido expuesta a ningún tratamiento entonces se elige por excelencia a las cefalosporinas de 3era generación por su buena penetración al SNC. Todo esto se debe a su gran volumen de distribución.

Las cefalosporinas de tercera generación tienen mayor actividad contra bacilos gramnegativos, lo que incluye cepas productoras de β -lactamasa de H. influenzae y Neisseria gonorrhoeae.

La Cefotaxima es la principal representante (Claforan), la Ceftriaxona (Rocephin), la Cefixima y el Ceftibuten (cedax).

La Ceftriaxona 50% renal y biliar: esto le confiere que en algunos pacientes les produce aumento de la densidad del líquido biliar, originando lo que se conoce como el Síndrome de Bilis espesa.

Cefalosporinas de Tercera Generación con Acción Antipseudomonas

NOMBRES	PRESENTACIÓN	T1/2Hr	U.P%	EXCRECIÓN
Ceftazidima	Viv	1.8	17	Renal
Cefoperazona	viv	2.0	87-93	Bil(70%)

La cefoperazona en este momento no viene como medicamento solo sino mezclado con Sulbatam (Sulperazon ampolla 1,5gr). La cefoperazona se retiró del mercado como

droga sola, porque ella comenzó a producir b-lactamasas y por eso se mezcló con los inhibidores de esta para mejorar el perfil y traer de vuelta.

Cefalosporinas de Cuarta Generación

NOMBRE	T1/2Hr	U,P%	EXCRECIÓN
Cefipime	2.0	20	renal

- Cefepima tiene un amplio espectro antibacteriano, con actividad contra estreptococos y estafilococos (pero solo aquellos que son susceptibles a meticilina).
- Cefepima también es efectiva contra los microorganismos aerobios gramnegativos, como especies de Enterobacter, E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis y P. aeruginosa.

Es parecido a las cefalosporinas de 3era generación con dos características que lo diferencian:

- Son estables a las b-lactamasas; no a las BLEE sino las inducidas, aunque para algunas BLEE todavía se usan las cefalosporinas de 4ta generación a dosis full 250-350 por kg. Por lo demás tienen en mismo espectro anterior.
- La segunda característica es que es una molécula suiterionica que quiere decir que es isoelectrica, cuando se pone en un campo eléctrico la molécula tiene cargas igualadas o sea es neutro y hace que las bacterias pasen se acumulen en el espacio periplasmático de las Gram- y actúa como una bomba succionadora hacia adentro del Cefepime.

Cefalosporinas de Quinta Generación

La razón de ser de este grupo es que además de servir para los Gram-, tiene un espectro fundamental que es contra el Staphylococcus aureus meticulo resistente que es un Gram positivo es como si nos devolviéramos.

Efectos Adversos

Alergias (1-3): Reacción cruzada entre penicilina y cefalosporina 5-15%(son alérgicos a ambas), el otro 85% no lo son. Es decir para alergias tardías o rash (mayor 72hrs) se podría dar penicilina por el amplio rango de seguridad.

Reacciones alérgicas aceleradas, urticaria, anafilaxis (no se dan).

- Hematológicos (1-5): Eosinofilia 7%, trombocitosis.
- Alteración de la coagulación: hipoprotrombinemia. Agregabilidad plaquetaria disminuida (sangramiento).
- Hepático: barro biliar.
- Digestivo: diarrea por disbacteriosis o otra forma es colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile* producido en este caso por cefalosporina pero también otros medicamentos.
- Fiebre

Betalactámicos

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

- Son inhibidores de la pared celular.

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos:

- Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana
- Inhibición de la autólisis bacteriana

PENICILINAS

La estructura básica de las penicilinas consiste de un anillo β -lactámico central de cuatro miembros, que está unido a un anillo de tizolidina y a una cadena lateral R.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las penicilinas interfieren con el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana, que es el enlace cruzado de cadenas de peptidoglucano adyacentes por un proceso conocido como transpeptidación.

Debido a que las penicilinas tienen una similitud estructural a la porción terminal de la cadena de peptidoglucano, compiten por y se unen a enzimas llamadas proteínas de unión a penicilina, que catalizan la transpeptidasa y facilitan el enlace cruzado de la pared celular.

Esto resulta en la formación de una pared celular debilitada y a la larga en muerte celular. Por este motivo, las penicilinas se consideran bactericidas y funcionan en una forma dependiente del tiempo.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

El espectro antibacteriano de varias penicilinas se determina, en parte, por la capacidad de cruzar la pared celular bacteriana de peptidoglucano para alcanzar las proteínas de unión a penicilina en el espacio periplásmico.

Los factores que determinan la susceptibilidad de las proteínas de unión a penicilina a estos antibióticos incluyen tamaño, carga e hidrofobicidad del antibiótico β -lactámico particular. En general, los microorganismos gram-positivos tienen paredes celulares que son atravesadas con facilidad por las penicilinas y, por lo tanto, en ausencia de resistencia, son susceptibles a estos fármacos.

PENICILINAS NATURALES

- Penicilina G y penicilina V se obtienen de fermentaciones del hongo *Penicillium chrysogenum*.
- Penicilina G (benzilpenicilina) tiene actividad contra una variedad de microorganismos grampositivos, microorganismos gramnegativos y espiroquetas.
- La potencia de penicilina G es cinco a diez veces mayor que la de penicilina V frente tanto a *Neisseria* spp. y ciertos anaerobios.
- La mayoría de los estreptococos son muy sensibles a penicilina G, pero están surgiendo *Streptococcus viridans* resistentes a penicilina y aislados de *Streptococcus pneumoniae*.

- La gran mayoría de *Staphylococcus aureus* (más de 90%) ahora está produciendo penicilinasas y por lo tanto es resistente a penicilina G.

A pesar del uso diseminado y mayor resistencia de muchos tipos de bacterias, penicilina sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de la gangrena gaseosa (*Clostridium perfringens*) y la sífilis (*Treponema pallidum*).

- Penicilina V, solo disponible en formulación oral, tiene un espectro similar al de penicilina G, pero no se usa para el tratamiento de las infecciones graves debido a su absorción oral limitada.
- Penicilina V es más estable al ácido que penicilina G y es el agente oral empleado en el tratamiento de las infecciones menos graves.

PENICILINAS SEMISINTÉTICAS

Ampicilina y amoxicilina (también conocidas como aminopenicilinas o penicilinas de espectro extendido) se crean al añadir por medios químicos diferentes grupos R al núcleo de ácido 6-aminopenicilánico.

La adición de grupos R extiende la actividad antimicrobiana gramnegativa de las aminopenicilinas para incluir *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCICAS

Meticilina, nafcilina, oxacilina y dicloxacilina son penicilinas resistentes a β -lactamasa (penicilinasas) su uso está restringido al tratamiento de infecciones causadas por estafilococos productores de penicilinasas, incluyendo *S. aureus* sensible a meticilina.

PENICILINA ANTISEUDOMONAS

- Piperacilina también se conoce como una penicilina antipseudomonas debido a su actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*.
- La formulación de piperacilina con tazobactam extiende el espectro antimicrobiano para incluir microorganismos productores de penicilinasas (p. ej., *Enterobacteriaceae* y especies de *Bacteroides*).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- La combinación de ampicilina con sulbactam, piperacilina con tazobactam y las penicilinas antiestafilocócicas nafcilina y oxacilina deben administrarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM).
- Penicilina V, amoxicilina y dicloxacilina están disponibles solo como preparaciones orales.
- Otras son efectivas por las vías oral, IV o IM.

DISTRIBUCIÓN

- Los antibióticos β -lactámicos se distribuyen bien a lo largo del cuerpo.
- Todas las penicilinas cruzan la barrera placentaria, pero ninguna ha mostrado tener efectos teratógenos. Sin embargo, la penetración hacia el hueso o el líquido cefalorraquídeo (LCR) es insuficiente para el tratamiento a menos que estos sitios estén inflamados.

REACCIONES ADVERSAS

HIPERSENSIBILIDAD

- Aproximadamente 10% de los pacientes autoinforman alergia a la penicilina.
- Las reacciones varían de exantemas a angioedema (inflamación marcada de los labios, la lengua y el área periorbitaria) y anafilaxis.
- Ocurren reacciones alérgicas cruzadas entre los antibióticos β -lactámicos.

DIARREA

- La diarrea es un problema frecuente que es causado por una alteración del equilibrio normal de los microorganismos intestinales.
- Ocurre en mayor grado con aquellos agentes que se absorben de forma incompleta y tienen un espectro antibacteriano extendido.
- Pueden ocurrir colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y otros microorganismos con el uso de la penicilina

NEFRITIS

- Las penicilinas, particularmente meticilina, tienen el potencial de causar nefritis intersticial aguda.
- Meticilina por lo tanto ya no se usa en clínica.

NEUROTOXICIDAD

Las penicilinas son irritantes para los tejidos neuronales y pueden provocar convulsiones si se inyectan por vía intratecal o si se alcanzan concentraciones sanguíneas muy elevadas.

- Los pacientes epilépticos están particularmente en riesgo debido a la capacidad de las penicilinas de causar inhibición GABAérgica.

TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS

- Disminución de la coagulación con dosis elevadas de piperacilina y nafcilina (y, en cierto grado, con penicilina G).
- Se han relacionado citopenias con un tratamiento mayor de 2 semanas de duración y, por lo tanto, los recuentos sanguíneos deben monitorizarse de forma semanal para estos pacientes