

## FÁRMACOS PERTENECIENTES AL GRUPO DE BETA LACTAMICOS Y

### CEFALOSPORINAS

**DEFINICIÓN: 1:** Los antibióticos betalactámicos son una amplia clase de antibióticos incluyendo derivados de la penicilina, cefalosporinas, monobactámicos, carbacefem, carbapenems e inhibidores de la betalactamasa; básicamente cualquier agente antibiótico que contenga un anillo  $\beta$ -lactámico en su estructura molecular. Son el grupo más ampliamente usado entre los antibióticos disponibles.

**2:** Las cefalosporinas son antibióticos del grupo de los beta-lactámicos derivados semisintéticos de la cefalosporina C. Son semejantes a las penicilinas, pero difieren de ella en que el ácido 6-aminopenicilánico ha sido sustituido por un ácido 7-cefalosporánico. Son más estables ante muchas  $\beta$ -lactamasas bacterianas y, por lo tanto, tienen un espectro de actividad más amplio

**MECANISMO DE ACCIÓN: 1:** Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son bacteriolíticos, y actúan inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicanos de la pared celular de bacterias sensibles. La barrera de peptidoglicanos es importante para la integridad estructural de la pared celular, especialmente para los microorganismos Gram positivos. El paso final de la síntesis de los peptidoglicanos, la transpeptidación, se facilita por unas transpeptidasas conocidas como "penicillin binding proteins" (PBPs, proteínas de anclaje de penicilinas). Los  $\beta$ -lactámicos son análogos de la D-alanil-D-alanina, el aminoácido terminal de las subunidades peptídicas precursoras de la barrera peptidoglicana que se está formando. La similitud estructural que existe entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la D-alanil-D-alanina facilita su anclaje al centro activo de las PBPs. El núcleo  $\beta$ -lactámico de la molécula se une irreversiblemente al PBP. Esta unión irreversible evita el paso final (la transpeptidación) de la formación de la barrera de peptidoglicanos, interrumpiendo la síntesis de la pared. Es posible, además, que la inhibición de los PBPs (mediante dicha unión irreversible), haga también que se activen enzimas autolíticos de la pared celular bacteriana.

**2:** Las cefalosporinas actúan de la misma manera que las penicilinas: interfiriendo en la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, e inhibiendo la transpeptidación final, necesaria para la reticulación. Esto genera un efecto bacteriolítico.

**INDICACIONES: 1:** Los antibióticos betalactámicos están indicados para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos susceptibles. Tradicionalmente, los antibióticos betalactámicos han sido activos

solamente contra las bacterias Gram positivas, pero el desarrollo de antibióticos de espectro ampliado, activos contra varios microorganismos Gram negativos, ha aumentado la utilidad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

**2:** Las cefalosporinas son bactericidas para la mayoría de

- Bacterias grampositivas
- Bacterias gramnegativas

Las cefalosporinas se clasifican en generaciones (véase tabla Algunos usos clínicos de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación). Los fármacos de primera generación son eficaces principalmente contra microorganismos grampositivos. A grandes rasgos, las generaciones posteriores tienen un espectro extendido contra bacilos aerobios gramnegativos. Las cefalosporinas de quinta generación ceftarolina y ceftobiprol son activas contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Las cefalosporinas tienen las siguientes limitaciones:

- Falta de actividad contra enterococos
- Carecen de actividad contra estafilococos resistentes a la meticilina (excepto ceftarolina y ceftobiprol)
- Carecen de actividad contra bacilos anaerobios gramnegativos (excepto el cefotetán y la cefoxitina)

**EFFECTIVIDAD SOBRE QUE AGENTES:** **1:** Las beta-lactamasas son enzimas producidas por bacterias que rompen el anillo beta-lactámico, inactivando el antibiótico beta-lactámico. Algunas beta-lactamasas están codificadas en elementos genéticos móviles (p. ej., plásmidos); otros están codificados en los cromosomas.

Hay numerosos tipos diferentes de beta-lactamasas. No todos son activos contra todos los antibióticos beta-lactámicos y, por lo tanto, se clasifican ampliamente en varios grupos principales en función de su afinidad por beta-lactámicos particulares:

- AmpC: cefalosporinas, cefamicinas, monobactámicos, penicilinas
- Beta-lactamasas de espectro extendido: penicilinas de espectro extendido (p. ej., piperacilina), la mayoría de las cefalosporinas, monobactámicos

- Metalo-beta-lactamasas: carbapenémicos más todos los demás beta-lactámicos, excepto el monobactámico aztreonam (tenga en cuenta que estas enzimas no son inhibidas por los inhibidores de las beta-lactamasas)
- Penicilinasas: penicilinas de espectro estrecho
- Serina carbapenemasas: carbapenémicos más todos los demás beta-lactámicos

Las AmpC beta-lactamasas suelen estar codificadas en los cromosomas y son producidas comúnmente por especies de *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella* y *Pseudomonas aeruginosa*. La producción de AmpC es variable e inducible por la exposición a beta-lactámicos, por lo que algunos de estos microorganismos pueden parecer falsamente susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación en las pruebas de concentración inhibitoria mínima (CIM).

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) corresponden a una variedad de beta-lactamasas portadoras de plásmidos producidas por algunas especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, y otras Enterobacteriaceae.

Las metalo-beta-lactamasas pueden codificarse cromosómicamente en algunos microorganismos, como *Stenotrophomonas maltophilia*, o pueden adquirirse como puede ocurrir con una variedad de microorganismos gramnegativos que incluyen *Klebsiella*, *Pseudomonas*, y *Acinetobacter*.

**2:** El espectro de actividad antibacteriana de estos agentes es muy amplio; su actividad sobre la mayoría de los microorganismos gramnegativos (especialmente contra las enterobacteriáceas) es excelente. En cambio su acción sobre otros patógenos tales como el *Citrobacter spp* es nula; de todo el grupo sólo la ceflazidima ha demostrado tener una confiable actividad bactericida sobre la *Pseudomona spp*, pero existe actividad variable contra la *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp* y *Acinetobacter spp*, El *Enterobacter cloacae* generalmente es resistente. La *Moraxella catarrhalis* es muy sensible. Se han descrito cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* que expresan  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro que pueden hidrolizar casi todas las cefalosporinas. Las cefalosporinas no son activas contra *enterococcus* ni *Listeria monocytogenes*.

**EVENTOS ADVERSOS: 1:** Las reacciones adversas más comunes (RAMC) con los antibióticos  $\beta$ -lactámicos incluyen: diarrea (amóx. + ác. clav.), náusea, erupción, urticaria, superinfección (incluye la candidiasis).

RAMs infrecuentes serían: fiebre, vómitos, eritema, dermatitis, angioedema, colitis pseudomembranosa.

El dolor y la inflamación en el sitio de la inyección son también comunes en los antibióticos betalactámicos administrados parenteralmente.

### **Alergia/Hipersensibilidad**

**Alergia:** Las reacciones a cualquier antibiótico beta-lactámico pueden darse hasta en un 10% de los pacientes que reciben la sustancia. Aproximadamente, el 5% de los pacientes tratados con Beta-lactámicos son alérgicos a éstas, y de ese 5%, un 10% también lo son a las cefalosporinas.

**Anafilaxis:** Suele darse en aproximadamente un 0.01% de los pacientes. Hay quizás una sensibilidad cruzada del 5-10% entre los derivados de la penicilina, las cefalosporinas y los carbapenems; pero varios investigadores ya han conseguido minimizarla.

Sin embargo, el riesgo de la reactividad cruzada es suficiente para contraindicar antibióticos betalactámicos en pacientes con una historia de reacciones alérgicas severas (urticaria, anafilaxis, nefritis intersticial) a cualquier antibiótico betalactámico.

**2:** Los efectos adversos más frecuentes son el *rash dérmico* y la *fiebre por drogas*, que ocurren en un 3 al 10% de casos; también se describen flebitis, prurito y anorexia. La anafilaxia es muy rara, pero debe tenerse mucha precaución en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas agudas mediadas por la IgE. La frecuencia de reactividad cruzada con las penicilinas es baja (entre el 1 al 15%), y ello se debe a que comparten ciertos determinantes antigénicos mayores.

Otros efectos adversos, y que usualmente se asocian a su uso prolongado y a dosis altas son la superinfección por gérmenes oportunistas (por ej.: *Candida spp*, *Enterococcus spp*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*), diarrea por antibióticos, colitis pseudomembranosa y reacciones hematológicas como la reacción Coombs falso-positiva, y sobre todo las diátesis hemorrágicas, que están en relación a la presencia de la cadena N-metotiotetrazol (moxalactam y cefoperazona) que inhibe la carboxilasa dependiente de vitamina K, responsable de la producción de varios factores de coagulación. También se ha descrito la provocación de falsa glucosuria en el urinálisis.