

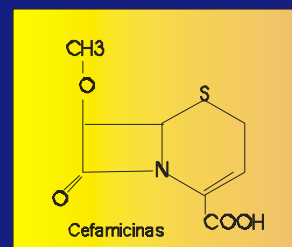
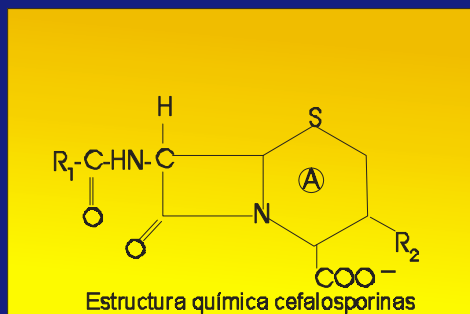
ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

CEFALOSPORINAS

Son bactericidas, de segunda elección en numerosas infecciones, escasos efectos adversos y costo elevado

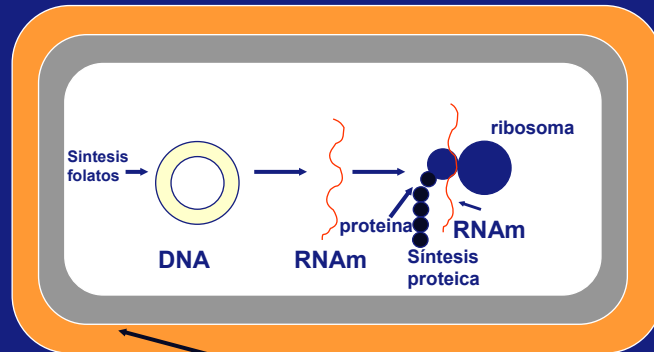
Mabel Valsecia- Farmacología

Estructura química



Mabel Valsecia- Farmacología

Sitios de acción betalactámicos



Inhibidores síntesis pared: Betalactámicos (carbapenems, monobactams, cefalosporina, penicilinas) Otros ATB (bacitracina, fosfomicina, vancomicina)

Mabel Valsecia- Farmacología

Clasificación cefalosporinas

Cefalosporinas de primera generación: (1964- 1969)	
Vía oral: Cefradina, Cefalexina Cefadroxilo	Vía parenteral: Cefalotina , Cefapirina ,Cefazolina
Cefalosporinas de segunda generación: (1970-79)	
Vía oral:Cefaclor, Cefuroxima Cefatrizina, Cefprozil, Loracarbef	Vía parenteral: Cefamandol, Cefotetam, Cefuroxima , Ceforanida , Cefonicid, Cefmetazole
CEFAMICINAS:	Cefoxitina Cefotetan

Mabel Valsecia- Farmacología

Clasificación cefalosporinas

Cefalosporinas de tercera generación: (1980- 1989) resistentes a beta-lactamasas de G –	
Vía oral: Cefixima, Cefibuten, Cefpodoxima	Vía parenteral: Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefizoxima, Ceftazidima, Cefoperazona
Cefalosporinas de cuarta generación: (1995-97)	
Vía oral: Cefpirome	Vía parenteral: Cefepime (im o iv)

Mabel Valsecia- Farmacología

Cefalosporinas... consideraciones

- Indicadas en el tratamiento de algunas infecciones respiratorias (cefuroxima), otitis, infecciones urinarias (cefalexina) y gonococcias (ceftriaxona)
- Las otras cefalosporinas son de reserva

Mabel Valsecia- Farmacología

Cefalosporinas: clasificación bacteriológica

Gérmenes clave

- Cocos Gram positivos (s/todo S.aureus)
- Haemophilus influenza
- Familia enterobacterias
- Bacteroides fragilis (anaerobio importante infecciones por debajo del diafragma)
- Pseudomona aeruginosa

Si se cruza la clasificación bacteriológica con la clasif. por generaciones =

- **Cocos G+:** Solo algunas de las 3 generaciones (+las de 1^a)
- **H.Influenza:** solo las de 2^a y 3^a (>3^a) la selección depende de la gravedad.
- **Flia. enterobacterias:** (referencia: E.coli, el resto es diferente) : las 3 generaciones (3^a>2^a>1^a) E.coli: tiene elevada sensibilidad a 2^a
- **B.fragilis:** solo algunas de 2^a y 3^a, la cefoxitina (2^a) es de referencia
- **P.aeruginosa:** solo son activas algunas de 3^a (ceftazidima)

Mabel Valsecia- Farmacología

1) Primera generación : cefazolina, cefalotina, cefalexina: Streptococo pyogenes, S. aureus y otros G+(excepto cepas meticilino resistentes), También E.coli, anaerobios de la cavidad bucal (no B.fragilis)

3) Tercera generación: cubren mejor E.coli, H.influenzae y moraxella

Cefotaxima es la + activa del grupo c/S.aureus y S.pyogenes

Cefotaxima y ceftriaxona: c/neumococo

Ceftriaxona: N.gonorreae

2) Segunda generación: cefuroxima, cefaclor: más activas que 1^a c/E.Coli, cubren además, H.Influenzae, Moraxella (<actividad contra S.aureus respecto a cefuroxima, pero actividad agregada c/B. fragilis y otros bacteroides: cefoxitina (*))

4)Cuarta generación : comparable a las de 3^a generación, un poco > resistencia a βlactamasas, útil en infecciones nosocomiales con acinetobacter. **Cefepima** : perfil similar a ceftazidima. NO tienen indicación en APS

(*) La actividad c/neumococo y S.aureus varía entre los ≠ fármacos (cefuroxima sí, las otras no)

(a) Enterobacterias: E.coli, enterobacter, klebsiella, morganelia, proteus, probidencia, serratia, acinetobacter: la resistencia puede ser inducida rápidamente durante la terapéutica por desrepresión cromosómica de bacterias prod. βlactamasas

Mabel Valsecia- Farmacología

MECANISMO ACCIÓN:

Unión covalente con PBP (proteínas fijadoras de penicilinas) en la membrana citoplasmática que sirven para la última fase de síntesis de proteoglicanos que forman la pared.

Se inhibe la transpeptidación, se inhibe síntesis de peptidoglicano y la célula muere: y la lisis?????...

Autolisinas: enzimas bacterianas que remodelan y rompen la pared celular

RESISTENCIA

1. Inactivación del ATB por β lactamasas (+común, + 100 β lactamasas)
2. Modificación del sitio de unión PBP
3. Acceso difícil del ATB al sitio de unión PBP
4. Presencia de una bomba de egreso

β lactamasas de *Stafilococcus aureus*, *H. influenzae* y *E. coli* se relacionan con penicilinas y NO con cefalosporinas
 β lactamasas producidas por *Pseudomonas*, *Enterobacter* todas hidrolizan penicilinas y cefalosporinas.
Metallo- β lactamasas: hidrolizan carbapenems

Por modificación del sitio de unión a PBP esta es la resistencia del estafilococo a la meticilina (\rightarrow baja afinidad para el β lactámico)

El acceso difícil ocurre con los G- (por la impermeabilización de la membrana externa o regulación de las porinas)

Farmacocinética

1ª generación:

oral y parenteral (i.m.), eliminación renal. Intervalo dosis varía de acuerdo al fármaco (6-8hs) Cefalexina (oral) Cefazolina (parenteral)

2ª generación:

V. Oral y parenteral, eliminación renal

Intervalo: variable 8-24 hs Cefaclor: oral cefonicid: parenteral

En gral. Las cefalosporinas son de rápida eliminación y $t_{1/2}$ corta

3ª generación:

V. Oral y parenteral, eliminación renal (excepto ceftriaxona= 50% por bilis)

Intervalo: oral= cada 12-24 hs, ceftriaxona 1dosis/día

Efectos indeseables cefalosporinas

Similares a todos los β lactámicos

- **Diarrea:** es el + frecuente, todas las de amplio espectro por v.o. pueden dar diarrea por la baja biodisponibilidad, queda mucha cefalosporina en la luz intestinal
- **Hipersensibilidad:** Índice de RAM cruzadas entre β lactámicos 5-10%.
- **Enfermedad del suero** por inmunocomplejos con vasculitis severas, algunas de 2ª s/todo cefaclor
- **Pseudolitiasis biliar:** ceftriaxona, se elimina 50% por bilis, alterando la calidad de la bilis, pudiendo asociarse a imágenes ecográficas que confunden con litiasis biliar
- **Las de amplio espectro** asociadas a severas alteraciones de la ecología bacteriana, \uparrow selección cepas resistentes (* nosocomios con las de 3ª)

Mabel Valsecia- Farmacología

Usos clínicos

- **1ª generación:** amplio espectro baja toxicidad, rar vez son de 1ª elección. V.oral: pueden usarse en Inf. T.Urinario, inf.menores por stafilococos y otras como celulitis o abscesos de tejidos blandos NO en inf.graves. Cefazolina(parenteral) de elección para profilaxis quirúrgica (las de 2ª o 3ª no tienen ventajas y + caras)
- **2ª generación:** Orales: H.influenzay B.catarralis: sinusitis, otitis e I:T:U bajo. CEFOXITINA: p/anaerobios (B.fragilis) diverticulitis, peritonitis. CEFUROXIMA: neumonia comunidad (H.infl, K neumoniae product de β -lactamasas)
- **3ª generación:** mejor espectro s/G- y además serratia y citrobacter
Infecciones graves por gérmenes resistentes, CEFTRIAXONA: gonorrea; Son de utilidad en meningitis por neumococo, meningococo, H.influenzae y G- susceptibles, se asocian a AG en meningitis por P.aeruginosa. Indicadas en neutropénicos febriles
- **4ª generación:** = que 3ª

Mabel Valsecia- Farmacología

Comparación entre cefalosporinas

	CEFACLOR	CEFUROXIMA	CEFIXIMA
ESPECTRO	H.influenza, moraxella, E.coli	Cubre mejor E.coli y N.gonorrhoeae	Idem ant.
INTERVALO DOSIS	8 h	12h	12-24h
EFEITOS INDESEABLES		diarrea	idem
DOSIS	1.5g	1g	0,4g
COSTO DDD	\$25 (~)	\$13(~)	\$10 (~)

Mabel Valsecia- Farmacología

Precios de algunos ATB parenterales

Fármaco	Dosis Diaria	Precio (pesos)
Ceftriaxona	1 g c/24h	\$23 a 52
Ertapenem	1 g c/24h	\$???
Imipenem	500mg c/6h	\$51- 64- 95
Meropenem	1g c/6h	\$130
Piperacilina+tazobactam	3g /375 mg/6h	\$24 a \$45
Ticarcilina+clavulánico	3g/100mg/4-6h	\$21

Nov-2002

Mabel Valsecia- Farmacología

MONOBACTAMS: AZTREONAM

Espectro antibacteriano: (semejante a minoglucósidos)=

Bacterias aerobias Gram - (resistentes a betalactamasas)

-Enterobacteriaceae: E.Coli, Proteus mirabilis-vulgaris, Klebsiella pn, Salmonella, Shigella, Morganella morganii - Providencia

-Neisseria: meningitidis- gonorreae (susceptible y resistente)

-Haemophilus influenzae (susceptible y resistente a ampicilina)

-Pseudomona aeruginosa (se necesitan dosis más altas que ceftazidima pero es mejor que ceftriaxona, piperacilina, mezlocilina o ticarcilina)

Resistentes: Pseudomona maltophilia y cepacea Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes y cloacae

Si se compara con AG el AZTREONAM es efectivo en condiciones anaeróbicas, pH ácido y en abscesos, no produce nefrotoxicidad. En neonatos y niños de 3 meses a 2 años penetra al LCR. Útil en pacientes con hemodinamia inestable, la cual predispone a nefrotoxicidad con AG. En infecciones mixtas se puede combinar con: eritromicina, clindamicina, metronidazol, penicilina, vancomicina.

Mabel Valsecia- Farmacología

CARBAPENEMS

- **IMIPENEM**
- **MEROPENEM**
- **ERTAPENEM**

Mabel Valsecia- Farmacología

CARBAPENEMS: IMIPENEM (+ cilastatin)

β -lactámico de amplio espectro y alta potencia.

Inhibe el desarrollo del 90% de las bacterias de importancia clínica.

Se une a PBP1 PBP2 y PBP3. C/ 8 hs (por efecto inhibitorio postantibiótico)

Espectro antibacteriano: Bacterias aerobias:

Gram+: a) Muy susceptibles: Streptococo pn., Strep.A y B, Stafilococo aureus

b) Medianam.suscept.: Enterococos (MIC 3ug/ml) c) Resistentes: S.aureus meticilino resistente.

Gram-: Neisserias meningitidis, gonorreae y H.influenzae (MIC 0,2ug/ml- tanto β lactamasas + como -)

Enterobacteriaceae: E.c.,K., Salmonella, Shigella, Citrobacter, Y.enterocolítica, Enterobacter (MIC 1ug/ml) Proteus (MIC 2-4ug/ml) Pseudomona aeruginosa (MIC 5ug/ml) combinar con tobramicina P.maltophila y cepacia resistentes Acinetobacter (poco susceptible).

Anaerobios: excelente actividad contra anaerobios estrictos

Bacteroides fragilis y otros bacteroides, fusobacterium y cocos anaerobios Gram+ (MIC 1ug/ml) Cl.perfringes ((MIC 4ug/ml) Cl.dificile resistente

Mabel Valsecia- Farmacología

CARBAPENEMS: IMIPENEM (+ cilastatin)

IMIPENEM es uno de los β -lactámicos + efectivo contra anaerobios

Otros gérmenes sensibles: Campylobacter, Eikenella corrodens, Actinomyces, Moraxella, Brucella, Legionella.

Resistentes: Clamydiae tr., Mycoplasma, Mycobacterium fortuitum

Existe antagonismo de imipenem con otros betalactámicos (induce betalactamasas)

Efectos adversos: Náuseas, diarrea, vómitos, hipersensibilidad, superinfección, convulsiones.

Mabel Valsecia- Farmacología

IMIPENEM usos clínicos

Infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes

Tratamiento empírico en personas que recibieron múltiples antibióticos

Infecciones polimicrobianas: aerobios, anaerobios, Gram -,
Infecciones intraabdominales, tejidos blandos, osteomielitis.

Infecciones urinarias complicadas (en lugar de quinolonas)

Neumonías. Infec.a pseudomonas combinar imipenem + AG

Monoterapia en pacientes neutropénicos febriles

NO USAR IMIPENEM: infecciones de la comunidad , profilaxis quirúrgica, infecciones por Stafilococos meticilino resistentes, infecciones a P. no aeruginosa

Mabel Valsecia- Farmacología

ERTAPENEM

Med Lett Drugs Ther 44, 25-26.2002

- Amplio espectro - Mejor cobertura anaerobia que ceftriaxona
- Menos dosis/ día que piperacilina-tazobactam, ticarcilina/ clavulánico, y otros ...
- Útil en infecciones por anaerobios.
- opción adecuada p/tratamiento domiciliario
- **NO** ofrece ventajas respecto ceftriaxona en la neumonía de la comunidad.
- A diferencia de imipenem y meropenem, **NO** es activo c/ Pseudomona y Acinetobacter, **NO** debería usarse para el tratamiento empírico de las infecciones nosocomiales

Mabel Valsecia- Farmacología