

## SECCIÓN V:

---

### CAPITULO 30:

#### -ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.

##### PENICILINAS

##### CEFALOSPORINAS.

##### INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS.

##### NUEVOS BETALACTAMICOS: CARBAPENEMS Y MONOBACTAMS.

#### Malgor-Valsecia

---

##### PENICILINAS

Las **Penicilinas** son el grupo de antibióticos más importantes. Varias de ellas poseen ventajas únicas y son drogas de elección para muchas enfermedades infecciosas.

##### HISTORIA

En el año 1928, Sir Alexander Fleming, durante una investigación bacteriológica de un cultivo de estafilococos en el Hospital de Santa María, de Londres, descubre que al ser contaminado el cultivo por un moho (hongo), en torno a éste, los estafilococos, no desarrollan colonias. Debido a que el hongo pertenecía al género *Penicillium*, Fleming denominó a la sustancia: **PENICILINA**

A pesar de que ésta observación fue confirmada por otros investigadores, pasaron más de 10 años antes que su uso comenzara a generalizarse en la clínica humana. En 1939, Florey y col., trabajaron en la biosíntesis y extracción de la penicilina a partir de cultivos de ***Penicillium notatum***, describiendo sus propiedades físicas y químicas, su actividad y potencia antibacteriana "in vitro" y su escasa actividad tóxica, en animales de laboratorio. En 1940, el mismo grupo, demuestra la curación de ratones severamente infectados experimentalmente con estreptococos, y en 1941, comienza a extenderse su utilización terapéutica a pacientes gravemente infectados, demostrándose su actividad terapéutica en forma incuestionable.

##### ORIGEN Y QUÍMICA

Las dos especies de hongos, más conocidos, y más utilizados, para la extracción de penicilina son el *Penicillium notatum*, y *Penicillium chrisogenum*, especialmente éste último, del cual una cepa mutante por exposición a los rayos x, produce una cantidad más elevada de Penicilina. La penicilina, se obtiene en la actualidad de cultivos sumergidos en tanques de 30.000 a 60.000 litros de un medio de cultivo líquido, que luego se filtra, extrayéndose la penicilina del filtrado con disolventes orgánicos a un pH determinado. En 1949, los métodos de fermentación mejoraron significativamente, disponiéndose desde entonces de cantidades ilimitadas para su uso.

La penicilina natural que ganó preferencia médica, es la **Bencilpenicilina o penicilina G**, ha demostrado ser superior a las otras y por lo tanto es la más utilizada .

Las penicilinas constan generalmente de dos porciones:

1) Ácido 6aminopenicilánico, que resulta de la unión de un anillo de tiazolidina y uno betalactámico, 2) Una cadena lateral, unida al carbono 6 del anillo beta lactámico

Todas las penicilinas comparten esta estructura química, con un anillo de tiazolidina (A), unido a un anillo betalactámico (B), que lleva un grupo amino secundario (R-NH-). El núcleo de penicilina en sí es el principal requerimiento estructural para la actividad biológica, si el anillo betalactámico, es destruido por betalactamasas, el producto resultante, el ácido peniciloico, carece de actividad antibacteriana, sin embargo lleva un determinado antígeno de las penicilinas,

actuando como estructura sensibilizante

A partir del ácido peniciloico, un producto de la acción de la betalactamasa, que tiene el anillo beta lactámico abierto, se ha conseguido sintetizar en el laboratorio la penicilina, pero su complejidad y costo, el método no tiene aplicación práctica. En 1957, se aisló el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), incubando en los medios de fermentación, los cultivos de *P. chrysogenum*, con la amidasa específica. Las penicilinas semisintéticas se producen a partir del 6-APA, y a través de las modificaciones introducidas en la cadena lateral, se pueden contar ahora con penicilinas semisintéticas, ácido resistentes, factibles de administrar por vía oral, o penicilinas resistentes.

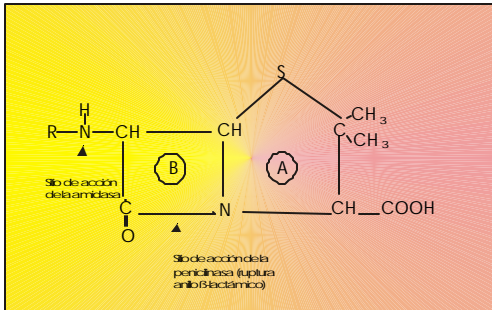


Fig. 1 : Estructura básica Penicilina

La biosíntesis de la penicilina en los grandes tanques de fermentación y las síntesis posteriores de elaboración de las penicilinas naturales y semisintéticas. Como se dijo, con los diversos métodos de cultivo, se identificaron varios tipos de penicilinas (G, X, F, K, etc), siendo la penicilina G o Bencilpenicilina (posee un núcleo bencilo en la cadena lateral), la que se procesa en gran escala, y se prepara en forma cristalina. En 1957 Sheehan y col. sintetizaron con ácido énoxiacético en el medio de fermentación, la Fenoximetilpenicilina, primera penicilina semisintética (ácido - resistente). Mas tarde, se sintetizó la fenoxietilpenicilina (Fenitilina), también ácido resistente. En 1960, la dimetoxietilpenicilina (Meticilina), primera penicilina resistente a la penicilinasas. Otras penicilinas fueron desde entonces sintetizadas, buscándose especialmente que sean resistentes a las enzimas, y al medio ácido, a fin de poder administrarse por vía oral. Si se agrega un grupo

cuando se une a proteínas plasmáticas.

vía oral. Si se agrega un grupo carboxilo en la cadena lateral como en la carbenicilina, el espectro se altera de tal manera que resulta útil contra la pseudomona aeruginosa.

El agregado de un grupo amino en el radical fenilo de la bencilpenicilina nos da ampicilina ácido-resistente, y de espectro ampliado.

La ruptura del anillo betalactámico, que se produce por acción de la penicilinasas o la pérdida de la cadena lateral, por acción de una amidasa, llevan a la pérdida de la actividad antibacteriana.

Las únicas penicilinas naturales que se usan en la actualidad son: La Bencilpenicilina o penicilina G, y la fenoximetilpenicilina o penicilina V, que es ácido resistente, pudiendo administrarse por vía oral.

La cadena lateral determina muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de cada penicilina en particular, como son la resistencia a la penicilinasas, enzima producida por muchas bacterias y la resistencia al medio ácido, lo que hace posible que sean usados por vía oral, sin ser degradadas en el medio gástrico, como sucede con la penicilina G.

La penicilina es un ácido, y como tal da lugar a la formación de sales solubles, y poco solubles.

**a) Solubles:** Combinadas con sodio y potasio, son de acción rápida.

**b) Poco solubles:** Combinadas con procaína o benzatina (Dibenciletilenediamina). Actúan en forma lenta. Se administran por vía intramuscular, en suspensión, absorbiéndose lentamente, por lo que su acción es prolongada, sobre todo la penicilina benzatínica.

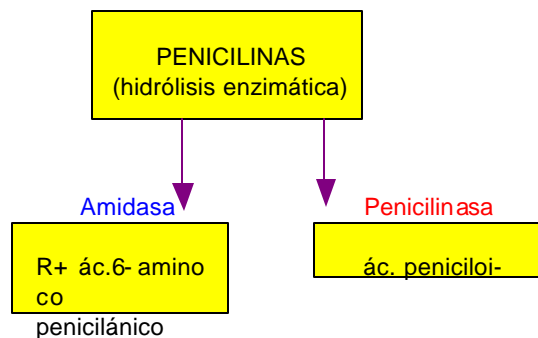
La penicilina, al estado seco, inclusive, se deteriora muy rápidamente, debido a su alto poder higroscópico. Las soluciones, una vez preparadas, pierden actividad rápidamente, por ej. en 24 hs. a 20 C, esto

implica que se deben usar inmediatamente una vez preparadas.

## ESTANDARIZACIÓN: UNIDAD DE PENICILINA

La unidad de Penicilina G, es la unidad Oxford, en la cual un ug. de penicilina equivale a 1667 unidades (1 U= 0.6 ug. del preparado standard internacional ). Los preparados comerciales de penicilina deben tener una potencia de por lo menos 1500 unidades por miligramo.

Todas las demás penicilinas son manufacturadas sobre la base de su peso (mg.) y no de unidades.



## CLASIFICACIÓN Y ESPECTRO ANTI-MICROBIANO

### 1) GRUPO PENICILINA G:

Principalmente activas contra cocos Gram + y Gram -; y sobre bacilos Gram +. Son destruidas por la penicilinas de los estafilococos, y de bacilos Gram -, que también producen esta enzima.

- Bencilpenicilina o penicilina G (sales sódicas o potásicas)
- Benzilpenicilina Procaína (Despencilina).
- Benzilpenicilina Benzatina (Benzetacil L.A.)(Pendiben).

### ÁCIDO RESISTENTES (uso oral)

- Fenoximetilpenicilina o Penicilina V (Cliacil, Pen-

Oral)

- Fenoxietilpenicilina o Feneticilina
- Azidocilina (Astracilina)

### 1) GRUPO PENICILINAS PENICILINASA-RESISTENTE

Son penicilinas semisintéticas, resistentes a la acción a la penicilinas de los estafilococos. Su indicación más importante, es por ende, en infecciones producidas por estafilococos productores de penicilinas. Poseen menor potencia antibiótica que la penicilina G, en cepas sensibles

- Meticilina (Penaureus).Uso parenteral
- Oxacilina (Resistopen)
- Cloxacilina
- Dicloxacilina (Soldak)
- Nafcilina

### 3) GRUPO PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO

Son penicilinas semisintéticas, son activas contra bacilos Gram -, del tipo de H. influenzae, E. coli, Proteus mirabilis, y especies de Neisseria, también actúan contra cocos Gram+ y Gram-, y bacilos Gram+. Son inactivadas por la penicilinas, son penicilinas de **espectro ampliado** y de **usos especiales**.

- Ampicilina (Trifacilina).
- Ampicilina Benzatínica
- Hetacilina (Versapen ).
- Metampicilina (Ocelina)
- Amoxicilina (Amoxidal).
- Pivampicilina
- Bacampicilina

A las siguientes penicilinas, se las llama también de **espectro dirigido**, debido a que la carbenicilina y ticarcilina son especialmente activas contra Pseudomonas, Proteus y Enterobacter.

La **mezlocilina** y **piperacilina** deben reservarse para infecciones causadas por muchas especies de Klebsiella, Enterobacter y Pseudomonas.

- Carbenicilina (Pyopen)
- Ticarcilina (Ticar)

- Mezlocilina (Baycipen)
- Piperacilina (Pipril)

### MECANISMO DE ACCIÓN DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS

Las penicilinas actúan interfiriendo la síntesis de la pared bacteriana. Son BACTERICIDAS, en las dosis adecuadas y bacteriostáticas en bajas concentraciones.

En los cultivos de bacterias pasan por cuatro fases:

- 1) Fase de retardo
- 2) Fase de crecimiento logarítmico
- 3) Fase estacionaria
- 4) Fase de declinación

Las penicilinas actúan en fase de crecimiento rápido. La pared bacteriana es de importancia fundamental para la bacteria porque de ella depende, en gran parte su potencialidad infecciosa. Constituye una pieza fundamental en la fisiología bacteriana, a la que le confiere resistencia osmótica, formándole un microambiente que lo relaciona con el entorno desde todo punto de vista.

Esencialmente las penicilinas interfieren la síntesis de un polímero polipeptídico, compuesto por acetilglucosamina, ácido acetilmurámico, y pequeños péptidos. El mucopéptido mureína forma, sobre todo en las bacterias Gram +, el único soporte rígido de la pared de dichas células.

Este péptidoglucano (cadenas polipeptídicas con cordones de aminoazúcares) asegura estabilidad mecánica y protección celular a la célula bacteriana. En gérmenes Gram + la pared tiene un espesor de 50 a 100 moléculas, por lo que es una estructura de gran importancia para el germen. En Gram - el espesor de la pared es de 1 a 2 moléculas.

**El mecanismo de acción bactericida:** es incompleto su conocimiento, pero el fenómeno básico consiste en el deterioro de la pared celular del microorganismo.

La pared celular se compone de cadenas de glucano, que son cordones lineales de piranosida con dos aminoazúcares alternados: **N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico**. Estas cadenas se ligan

entre sí transversalmente mediante otras cadenas peptídicas (péptidoglucano). Los péptidos que forman estas cadenas de unión son los que le otorgan las características individuales de cada bacteria. La biosíntesis del péptidoglucano involucra a 30 enzimas diferentes que actúan en 3 etapas:

**La primera etapa:** Es la síntesis de los precursores en el citoplasma: formación del nucleótido de Park o UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina.

**En la segunda etapa:** Se produce la unión de la UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina con liberación de los nucleótidos de uridina, formando polímeros largos, incluyéndose con los fosfolípidos de la membrana celular.

**La tercera etapa:** Es la transpeptidación, con formación de la ligadura cruzada por fuera de la membrana. La **transpeptidasa** bacteriana está ligada a la membrana y es esencial en este proceso. Este proceso de **TRANSPEPTIDACIÓN** es el que inhiben los antibióticos **betalactámicos**, fijándose e inhibiendo las enzimas transpeptidasa y carboxipeptidasa de la membrana bacteriana, interfiriendo en las reacciones terminales de síntesis de la pared celular.

La **cicloserina** es un inhibidor de las acetilasas y sintetetasas de la 1a. etapa, citoplasmática de la formación de la pared bacteriana.

La **vancomicina**, actúa en la segunda etapa impidiendo la separación del polímero peptídico de la membrana celular, para constituir la pared.

La penicilina y las cefalosporinas (betalactámicos) inhiben las **transpeptidasas** y **carboxipeptidasas**, que actúan como diáximos, en la última etapa de la formación de la pared celular.

Se ha determinado la existencia de varias enzimas esenciales para la síntesis de la pared en la 3a. etapa, enzimas denominadas **Proteínas Fijadoras de Penicilina o PBPs** (protein binding penicilinas).

Existen por lo menos 9 PBPs:

PBP1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 4', 5 y 6.

Todas las bacterias contienen varias PBPs. Por ejemplo existen 7 PBPs en la *E. coli* y solo 4 en el *S. aureus*. Las PBPs 1a y 1b son transpeptidasas que intervienen en la síntesis final del péptido glucano. Los antibióticos betalactámicos, inhiben primariamente estas enzimas. Las PBPs 2 cumplen roles en la síntesis de la pared, necesarios para el mantenimiento de las formas bacterianas y su inhibición produce formas bacterianas redondeadas u ovoides. La inhibición de las PBP3 produce formas bacterianas filamentosas. La inhibición de las PBPs 4, 5 y 6 no desarrolla un efecto bactericida muy intenso. Son carboxipeptidasas relacionadas con la formación de los enlaces cruzados del péptidoglucano.

La afinidad de los betalactámicos por las PBPs es variable y de ello depende su actividad antibacteriana específica. Las penicilinas inhiben las PBPs 1a, 1b, 2, 3, y 4.

Las cefalosporinas principalmente las de amplio espectro inhiben las PBP 1,2 y 4.

El resultado final de las inhibiciones es la formación de una pared bacteriana defectuosa, pérdida de la protección frente a un medio hiper o hipotónico, aumento de la masa citoplasmática y de la presión intracelular, lisis de la pared y finalmente la muerte celular.

Muchos datos sugieren que la lisis de la bacteria, se debe además, a la actividad de autolisinas (por ej. mureínas hidrolasas), que actúan sobre la pared bacteriana y que normalmente están inhibidas por inhibidores específicos. Los betalactámicos inhiben al inhibidor de mureína hidrolasa, entonces la enzima destruye la pared y consecuentemente a la bacteria. Algunas cepas de *S. aureus*, y *Strep. pneumoniae*, no poseen autolisinas y en estas bacterias, los antibióticos betalactámicos inhiben el crecimiento, pero no producen la lisis, por lo tanto estas bacterias, son "tolerantes" a la penicilina. En estos casos, se deben utilizar otros antibióticos como: vancomicina, rifampicina o aminoglucósidos, que actúan por un mecanismo de acción diferente a los betalactámicos.

Los betalactámicos, son bactericidas, sólo si se está llevando a cabo la síntesis pro-

teica de los péptidoglucanos en forma activa, es decir en la fase de crecimiento logarítmico de la reproducción y desarrollo bacteriano.

Es diferente cuantitativamente, la actividad de las distintas penicilinas frente a los microorganismos, por ej. la Penicilina G, es bactericida, para la mayoría de los gérmenes Gram +; sin embargo la nafcilina, y otras penicilinas resistentes a las betalactamasas son 10- 100 veces menos activas contra estos mismos gérmenes; la ampicilina, es activa contra las bacterias sensibles a penicilina G, pero además es activa contra Gram -; la carbenicilina y ticarcilina, son activas contra *Pseudomonas* y la piperacilina contra muchas cepas de *Klebsiella*, etc.

La diferencia en susceptibilidad de los Gram + y Gram -, depende del número y afinidad de los receptores para los antibióticos, de la cantidad de péptidoglucanos presentes (los Gram + poseen más), de la cantidad de lípidos de la pared celular, y de otras diferencias químicas que determinan la unión.

## RESISTENCIA BACTERIANA

La síntesis y la producción de gran cantidad de agentes antibióticos en los últimos 20-30 años ha producido un gran incremento de la resistencia bacteriana a estos agentes. La resistencia bacteriana es el resultado de cambios cromosómicos en el germen o se adquiere a través de intercambio de material genético por medio de plásmidos y transposones.

Así por ejemplo, el *Streptococo pneumoniae*, el *S. pyogenes*, y *Stafilococos* productores de infecciones respiratorias, meningéas, de partes blandas y cutáneas, y gérmenes de las familias de enterobacterias y *Pseudomonas*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* o *Moraxella*, *Bacteroides fragilis* y otras especies, son actualmente resistentes a los antibióticos más antiguos.

La conjugación por plásmidos con transferencia de ADN es muy común entre enterobacterias, *Pseudomonas* y especies de anaerobios. Además las bacterias pueden poseer transposones o genes de omisión

que tienen la capacidad de transferir plásmidos o cromosomas transmisibles.

La diseminación de la resistencia bacteriana entre los distintos microorganismos puede darse entre gérmenes Gram+ como estafilococos y enterococos, por ejemplo y entre enterobacterias y pseudomonas o entre anaerobios tales como los bacteroides, las especies gram + pueden transferir la resistencia a microorganismos Gram -, pero la situación inversa es infrecuente. Por ejemplo, se ha postulado que la *E. coli* transfiere la resistencia por producción de betalactamasas en *Haemophilus influenzae* a través de una infección inicial en *Haemophilus parainfluenzae*.

En el año 1941 todas las cepas de *S. aureus* eran ampliamente sensibles a la penicilina G. En la actualidad a través de la producción de betalactamasas el 95% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina, ampicilina e incluso a las nuevas penicilinas. Esta situación fue en principio revertida con la síntesis de la meticilina, una penicilina semisintética resistente a las betalactamasas. En la década del 80 se detectó la presencia en forma de creciente de *S. aureus* meticilino resistentes, lo cual originó un grave problema sobre todo en medios hospitalarios y en unidades de cuidados crónicos. El *S. aureus* meticilino resistente es resistente a todos los betalactámicos, ya sean penicilinas, cefalosporinas y carbapenems, ya que un gen denominado *mec A* induce la síntesis en la bacteria de una nueva proteína PBP2a que tiene muy baja afinidad para los antibióticos betalactámicos.

Otro ejemplo de resistencia bacteriana es el *Streptococo pneumoniae*. En 1941, 10000 U de penicilina i.m. cada 6 hs curaban a pacientes que padecían neumonía pneumocócica. Debe recordarse que los neumococos son la causa más importante de neumonía extrahospitalaria y un agente muy común en otitis media, sinusitis y meningitis. Actualmente un paciente puede llegar a recibir 24 millones de U de penicilina por día y aún así fallecer por una meningitis pneumocócica. La resistencia a este germen se ha convertido en un problema mundial. Las cepas resistentes a la penicilina generalmente también lo son a cefalosporinas como ceftriaxona y cefotaxima. El mecanismo de resistencia del

*S. pneumoniae* a los betalactámicos ocurre por la síntesis de PBPs modificadas con escasa afinidad para los betalactámicos.

El *S. pyogenes* del grupo A ha permanecido sensible a la penicilina a través de los años aunque las concentraciones antibióticas requeridas se han incrementado marcadamente en las últimas 2 décadas.

La resistencia bacteriana puede ser natural o adquirida. Este último caso suele ser el resultado de uso inadecuado o abuso de antibióticos, dosis insuficientes y corta duración de los tratamientos. El uso de antibióticos para la conservación de alimentos o en medicina veterinaria puede también aportar pequeñas dosis de antibióticos, capaces de generar los mecanismos de resistencia en los gérmenes.

La resistencia a las penicilinas se produce de diferentes maneras:

a) Muchas bacterias (*S. aureus*, *H. influenzae*, gonococo y la mayor parte de bacilos entéricos Gram -), producen betalactamasas o penicilinasas que inactivan a muchas penicilinas por ruptura o hidrólisis del anillo betalactámico. Las bacterias Gram+ producen  $\beta$  lactamasas en cantidades variables, a veces en grandes cantidades, que se concentran en el medio extracelular. El control genético de las  $\beta$  lactamasas, reside en plásmidos transmisibles a otras bacterias mediante bacteriófagos. Estos plásmidos portadores de genes están sobre todo en estafilococos y enterobacilos Gram -. La producción de las betalactamasas puede ser inducida por los mismos antibióticos. En otras ocasiones la resistencia puede ser intrínseca, por mutación y generación de cepas mutantes productoras de betalactamasas.

En gérmenes Gram negativos las  $\beta$  lactamasas se encuentran localizadas en el medio periplásmico, en la cara externa de la membrana interna del germen, brindando de esta manera una máxima protección al microorganismo. Las  $\beta$  lactamasas de los microorganismos Gram negativos están codificadas en plásmidos o en cromosomas. En este caso las enzimas pueden ser inducibles. Es común que las bacterias Gram negativas produzcan cantidades muy pequeñas de betalactamasas que ante la exposición de antibióticos betalactá-

micos se incrementa en forma significativa y reversible.

b) Otras bacterias no producen betalactamasas, pero son resistentes a las penicilinas, porque no tienen permeabilidad en las capas exteriores, y la droga no alcanza las PBPs. Además las PBPs pueden modificarse en su tipo estructural o en su concentración o por desaparición de alguna de ellas. En este caso la resistencia surge a través del mecanismo de las PBPs. Por ejemplo la resistencia del *Staphylococcus aureus* "meticilino resistente", se desarrolla por la síntesis de una PBP2a supernumeraria que prácticamente carece de afinidad por los betalactámicos y que participa activamente en la síntesis de la pared

c) Algunas bacterias, son resistentes porque no poseen las enzimas autolíticas de la pared celular. Tales microorganismos "tolerantes" son inhibidos pero no destruidos (ej. estafilococos, algunos streptococos y listeria)

d) Los gérmenes que carecen de pared celular (*Mycoplasmas* y formas I), no son sensibles porque no sintetizan peptidoglucanos.

e) En las bacterias Gram + el polímero del péptidoglucano está muy cerca de la superficie celular, la pequeña molécula de betalactámicos penetra la membrana plasmática, donde ocurre la síntesis final del péptidoglucano; en cambio en las bacterias Gram -, la estructura superficial es más compleja, la membrana interna tiene lipopolisacáridos y cápsula, y la membrana externa es impenetrable para ciertos antibióticos hidrófilos.

En resumen: Estos antibióticos son más activos contra bacterias en fase de crecimiento logarítmico y tienen pocos efectos en la fase de retardo cuando no se sintetizan los componentes de la pared celular.

**FARMACOCINÉTICA** (Absorción, distribución, metabolismo, y excreción)

Después de la administración parenteral, la absorción de la mayoría de las penicilinas es completa y rápida. Por vía IM producen **dolor**, es por ello que cuando se

necesitan grandes dosis se utiliza la vía intravenosa.

Después de su administración oral, la absorción de las diferentes penicilinas, es variable y depende parcialmente de su estabilidad en medio ácido y de su unión a las proteínas. Para disminuir al mínimo la combinación con los alimentos **las penicilinas orales, no deben administrarse con las comidas**, por lo menos una hora antes.

Después de su absorción, las penicilinas, se distribuyen ampliamente en los líquidos y tejidos corporales. Son insolubles en lípidos, y no penetran la pared de las células vivas. La administración de penicilina G, por vía parenteral en dosis de 5-10 millones de U (3-6 g), en infusión continua o por medio de inyección IM alcanza concentraciones séricas de 1 a 10 U/ml. (0.6 a 6 ug./ml)

Se han elaborado formas especiales de penicilina de absorción retardada, con el fin de obtener niveles sanguíneos y tisulares bajos durante períodos prolongados, por ej. la **Penicilina G. Benzatínica**, después de una inyección IM de 2.400.000 U, alcanza niveles plasmáticos de 0,03 U/ml, que se mantienen durante 10 días y que son útiles para tratar enfermedades infecciosas por *Strep. beta hemolítico* y conserva niveles plasmáticos de 0,005 /ml durante 3 semanas, suficientes para proteger contra infecciones por *Strep. beta hemolítico* o para el tratamiento de la sífilis.

La **Penicilina G Procaína**, también tiene absorción retardada y produce niveles plasmáticos útiles durante 24 hs. cuando se administra por vía IM.

En la mayoría de los tejidos las concentraciones de penicilina son semejantes a las del plasma, aunque en SNC, próstata y ojos se encuentran niveles más bajos. Sin embargo si hay inflamación de las meninges, los niveles de penicilina en el LCR son altos, por ej. la meningitis neumocócica, pueden tratarse por vía parenteral, sin necesidad de utilizar la vía intratecal, que generalmente produce convulsiones con la penicilina. Lo mismo sucede con el líquido pleural, pericárdico y

articulaciones, por lo que no se necesita la administración local.

La mayor parte de las penicilinas absorbidas se excretan por los riñones en la orina y pequeñas cantidades lo hacen por otras vías. Aproximadamente el 10 % de la excreción renal se hace por filtración glomerular y el 90% por secreción tubular. La vida media de las penicilinas es de 30-60 minutos, pero si hay insuficiencia renal es de 10 hs. La secreción de la ampicilina es más lenta. La nafcilina se excreta por vía biliar en un 80%, el resto lo hace por vía renal, por lo tanto no se afecta la dosis de ésta última en caso de insuficiencia renal.

El Probenecid, es un agente que interactúa con la penicilina y bloquea parcialmente su secreción tubular, esto permite que se alcancen concentraciones más elevadas del antibiótico a nivel general y en LCR.

En el recién nacido se administran dosis más pequeñas ya que la depuración renal es menos eficaz.

La penicilina también se excreta por saliva y leche materna ( 3 a 15% ), esto también ocurre en el ganado, por lo que la presencia de penicilina en la leche de vacas tratadas por mastitis, podría producir alergia en el hombre.

En todos los casos el prototipo el prototipo utilizado fue la **penicilina G**

#### **USOS CLÍNICOS Y DIFERENCIAS DE PREPARADOS**

Las penicilinas son los antibióticos mas eficaces que existen y son los de mayor utilización en terapéutica antimicrobiana .

Todas las penicilinas orales se deben utilizar alejadas de los alimentos (1 hora antes o 1-2 hs después de las comidas), para disminuir su combinación o inactivación . La **oxacilina**, es la más fuertemente unidas a los alimentos (o proteínas). Los valores plasmáticos de todas las penicilinas se pueden incrementar con la administración simultánea de Probenecid (0.5 g/ 6 hs./ vía oral), ya que este agente altera la secreción tubular renal.

#### **Grupo Penicilina G:**

La penicilina G, es ácido lábil, se usa por vía intravenosa o intramuscular , es de elección para infecciones causadas por cocos y bacterias Gram +: neumococos, estreptococos , meningococos , estafilococos (no productores de  $\beta$  lactamasas), y gonococos. Es muy importante su acción sobre el **Treponema pallidum** (sífilis), y otras espiroquetas. También actúa sobre bacilos Gram + como: B. antracis, Listeria monocitogenes, y Clostridium. Actúa sobre bacteroides (excepto el fragilis), y sobre actinomices.

En general, todas estas infecciones responden a dosis IM de penicilina G. En infecciones graves (endocarditis bacteriana), se administran grandes dosis por vía I.V., en infusión continua (30.000.000 U/día).

La administración oral de **penicilina V**, está indicada en infecciones del aparato respiratorio o estructuras asociadas como faringe, oídos y senos.

Los gonococos, han desarrollado resistencia, por lo que requieren mayores dosis de penicilina o medicamentos alternativos como: espectinomocina o tetraciclinas.

la **penicilina G** inhibe a los enterococos, pero se necesita asociarla a un aminoglucósido.

La **penicilina G benzatínica**, se utiliza para tratar pacientes con faringitis por Str.beta hemolítico, en una sola inyección i.m. de 1.200.000 U.

La **penicilina G benzatínica**: 2.400.000 U /i.m. /7 días; durante 1 a 3 semanas es eficaz y sumamente útil para el tratamiento de la sífilis.

#### **Grupo Penicilinas penicilinasas - Resistentes:**

El prototipo es la **dicloxacilina**, solo deben utilizarse en caso de resistencia comprobada al grupo Penicilina G, por ej. en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos productores de penicilinasas. Todas, menos la meticilina, se administran por vía oral, la vía de administración de ésta es la i.m. Deben administrarse lejos de los alimentos, se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas (90- 98

%). La meticilina es nefrotóxica, por lo que fue desplazada por la nafcilina.

#### **Grupo Penicilinas de espectro ampliado:**

El prototipo es la **ampicilina**. La hetacilina, pivampicilina, y bacampicilina, se hidrolizan a ampicilina en el tracto gastrointestinal. Este grupo posee mayor actividad contra Gram -, que el grupo Penicilina G; aunque son también inactivadas por la penicilinasas.

La **ampicilina** (500 mg. c/6 -8 hs.), se utiliza para infecciones de las vías urinarias por bacterias coliformes Gram -, o en infecciones mixtas de las vías respiratorias como por ej: sinusitis, bronquitis, otitis, etc.

En algunas infecciones se utiliza la ampicilina, aunque el agente de elección sea la Penicilina G, debido a la comodidad de la administración oral

La ampicilina es ineficaz contra pseudomonas, enterobacter, y proteus indol positivos.

En la fiebre tifoidea y paratifoidea, la ampicilina es una alternativa del cloramfenicol o sulfa- trimetoprima. Sin embargo no es útil en las enteritis por salmonella no invasiva, pudiendo prolongar la permanencia en los portadores.

En la septicemia por enterococos, la ampicilina + un aminoglucósido, tiene mayor actividad que la penicilina G.

La ampicilina aparece en bilis, sufre circulación enterohepática, y se excreta en parte por las heces, la mayor parte se excreta por riñón.

La amoxicilina, pivampicilina, y bacampicilina, poseen las mismas características que la ampicilina, aunque poseen una ventaja: pueden administrarse cada 8 hs, en lugar de cada 6 hs.

**Penicilinas de espectro dirigido: La carbenicilina** es semejante a la ampicilina, pero tienen mayor actividad contra Pseudomonas, Proteus. Klebsiella, es resistente. En inmunosuprimidos, y en grandes quemados se suele asociar la carbe-

nicilina con un aminoglucósido, para evitar la aparición de resistencia y obtener efectos sinérgicos. La carbenicilina, se usa por vía parenteral. La indanilcarbenicilina sódica, es ácido resistente y puede utilizarse por vía oral en infecciones urinarias. La **ticarcilina** es similar, pero más potente a la misma dosis.

La **mezlocilina y piperacilina**, tienen acción semejante a la carbenicilina, pero actúan contra klebsiella; siempre deben asociarse a un aminoglucósido en infecciones graves.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las penicilinas poseen menor toxicidad que cualquier otra droga. El efecto colateral más importante consiste en las reacciones de **hipersensibilidad**, que es el efecto adverso más frecuente y hace que las penicilinas sean la causa más común de alergia por drogas.

Cualquier preparado que contenga penicilina puede inducir sensibilización alérgica (incluyendo alimentos y cosméticos).

Las manifestaciones alérgicas incluyen: rash máculopapular o urticarial, fiebre, broncoespasmo, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia (la incidencia varía entre 0.7 y 10 %, según diferentes estudios)

Las siguientes características deben considerarse en lo referente a hipersensibilidad alérgica a las penicilinas:

- 1) Ocurren en cualquier dosis
- 2) la reacción alérgica, es mayor al recibir la segunda dosis, en general.
- 3) En otros casos, menos frecuentes, la reacción alérgica, es leve o nula, después de recibir la 2a o 3er dosis.
- 4) las reacciones de hipersensibilidad alérgica, pueden aparecer sin exposición previa conocida a la penicilina, aunque la presencia de anticuerpos, sea sin dudas, la consecuencia de contactos previos (hongos del género penicilium en alimentos, presencia de penicilina en la leche de

vaca, hongos del género penicilium en la piel, etc).

5) En muchos casos de reacciones alérgicas leves moderadas, hay una tendencia a su desaparición progresiva sin necesidad de interrumpir el tratamiento (importante para el tratamiento de la sífilis).

6) En muchos casos de reacciones alérgicas graves, se debe suspender la penicilina, y solo en casos muy raros se debe prohibir su uso.

7) Las reacciones anafilácticas, son menores por vía oral, que por vía parenteral.

### EVALUACIÓN DE LA ALERGIA A LA PENICILINA

a) Se deben estudiar cuidadosamente los antecedentes del paciente en lo que respecta a hipersensibilidad.

b) Las pruebas cutáneas con diluciones de penicilina, aunque representen la administración de unas pocas moléculas del antibiótico, pueden ser peligrosas, y generar una reacción alérgica grave.

c) La prueba farmacológica cutánea, que puede realizarse a través de la del derivado **bencil-peniciloil-polilisina**. Si la prueba cutánea con este derivado es negativa, es muy difícil que el paciente haga una reacción alérgica a la penicilina, y si lo hace la misma será leve. La posibilidad del desarrollo de reacciones alérgicas graves, se pondrá siempre de manifiesto, a través de una reacción cutánea leve y evidente con este derivado. Finalmente, el bencil-peniciloilpolisina no es peligroso desde el punto de vista alérgico, ya que nunca genera una reacción peligrosa, como sí, lo puede hacer la penicilina aún muy diluida.

d) Pacientes alérgicos que **deben** recibir penicilina, pueden ser "desensibilizados" a través de la administración de dosis pequeñas y crecientes de penicilina. El procedimiento puede ser peligroso y el paciente puede ser vigilado muy estrechamente.

e) La hipersensibilidad alérgica, es cruzada para todas las penicilinas, y a raíz de su parecido estructural también puede existir reactividad cruzada con las cefalos-

porinas, con una incidencia del 15- 20 %. Por eso los pacientes que han tenido una grave reacción alérgica a las penicilinas deben recibir con extrema precaución las cefalosporinas, o no ser tratadas con ellas en absoluto.

f) El **shock anafiláctico** que es la reacción alérgica más grave, aparece bruscamente, y se desarrolla en su totalidad en menos de 30 min.

Las siguientes variantes pueden ocurrir;

1) Brusca hipotensión, colapso cardiovascular intenso, y muerte.

2) Predominancia de síntomas respiratorios; broncoconstricción progresiva, obstrucción respiratoria alta, hipoxia y cianosis; edema angioneurótico, y edema de glotis.

3) Predominancia de síntomas cardiovasculares; opresión precordial, mareos, hipotensión, sudoración fría, colapso circulatorio, y palidez, con o sin lipotimia.

4) Predominancia de síntomas dermatológicos; eritema, urticaria progresiva, urticaria gigante, edemas y prurito intenso.

5) Predominancia de síntomas gastrointestinales: cólicos intensos, náuseas, vómitos, y diarrea.

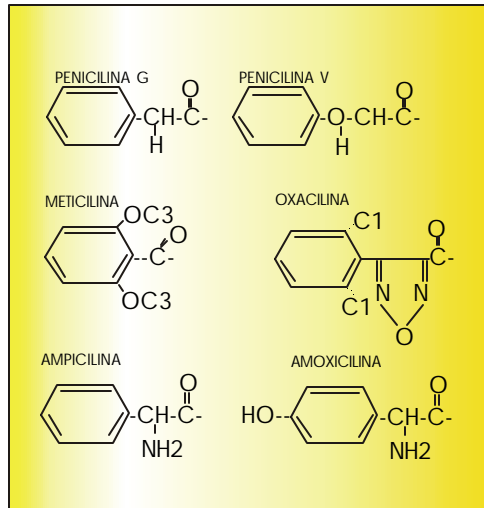
El tratamiento del **shock anafiláctico** por antibióticos betalactámicos, debe realizarse en base a la administración de ADRENALINA, que es capaz de antagonizar los efectos de la histamina sobre aparato respiratorio y cardiovascular, también se administran glucocorticoides y antihistamínicos por vía parenteral, como tratamiento coadyuvante de esta grave reacción alérgica.

Para el tratamiento del shock anafiláctico, pueden también ser importantes los procedimientos de respiración asistida, intubación traqueal, y cuidados intensivos cardiovasculares.

### Otras reacciones adversas:

Salvo las reacciones de hipersensibilidad no existen prácticamente efectos tóxicos a la penicilina. Se han utilizado dosis tan altas como 80 millones de U/ durante 4 semanas, sin efectos tóxicos. Estos agentes se pueden administrar sin riesgos a la embarazada y al recién nacido. Lo más frecuente es la irritación local y el dolor en el sitio de la inyección. Si las concentraciones son muy altas pueden dar tromboflebitis. Grandes dosis intratecales pueden

dar convulsiones. Grandes dosis por vía oral pueden dar trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) que son más frecuentes con las penicilinas de espectro ampliado. También puede ocurrir superinfección o enteritis por crecimiento de gérmenes resistentes.



La meticilina y nafcilina pueden causar granulocitopenia, principalmente en niños. La meticilina puede causar nefritis. La carbenicilina puede causar alcalosis hipopotasémica y aumento de transaminasas en plasma. La ampicilina causa frecuentemente exantemas de naturaleza **no** alérgica.

#### INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS:

Son un grupo de sustancias farmacológicas que se asocian a antibióticos betalactámicos con el fin de impedir la inactivación enzimática del anillo betalactámico por algunos gérmenes.

#### Inhibidores de betalactamasas

- Ácido clavulánico
- Sulbactam
- Tazobactam

El mecanismo más importante de resistencia a los antibióticos betalactámicos es la producción de enzimas inactivadoras por parte de las bacterias, las  **$\beta$ -lactamasas**, que hidrolizan el anillo betalactámico de penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos, haciendo perder la actividad antibacteriana, como vimos, (resistencia a penicilinas, en este volumen). Los gérmenes Gram + adquieren la capacidad de producir penicilinas a través de

un plásmido, que a su vez se produce por transducción. Los gérmenes Gram negativos la adquieren por conjugación del plásmido R o por enzimas cromosómicas inducibles.

La capacidad de producir betalactamasas ha sido muy estudiada. Varía mucho de una bacteria a otra, destacando la producida por *Stafilococcus aureus*, *Clostridium* y todos los Gram negativos. *Serratia marcescens* posee actividad predominantemente cefalosporinasa, pero también posee actividad de betalactamasa producida por plásmidos que originan resistencias a penicilinas y cefalosporinas pero no a carbapenems o a las nuevas cefalosporinas. La producción de betalactamasas puede ser inducida por los propios antibióticos. Recientemente se ha descrito la inducción producida por Imipenem y Piperacilina en *Pseudomona aeruginosa*. La cefoxitina en enterobacterias y *P. aeruginosa* y cefoxitina e Imipenem en *Aeromonas*.

#### Mecanismo de acción de los inhibidores de betalactamasas:

Como mencionáramos, cuando un antibiótico betalactámico es atacado por una betalactamasa, la enzima rompe por hidrólisis el anillo betalactámico y la actividad antimicrobiana se pierde por incapacidad posterior del antibiótico para ligarse con las PBPs. Una vez terminada su acción la betalactamasa se desprende de los restos del antibiótico y puede nuevamente atacar otra molécula de antibiótico betalactámico. Debido a que el centro activo de la enzima está preparado para actuar específicamente en el anillo betalactámico, las sustancias inhibidoras de las betalactamasas (IBL) deben parecerse estructuralmente al antibiótico.

El **sulbactam**, el **ácido clavulánico** y el **tazobactam**, por ejemplo, tienen estructuras parecidas con un anillo betalactámico que la enzima bacteriana rompe e hidroliza, pero con la diferencia de lo que sucedería con el antibiótico convencional queda unida la enzima en forma permanente y no puede seguir actuando sobre otras moléculas betalactámicas, el resultado de esta reacción es la destrucción del IBL y de la betalactamasa. Es por eso que los IBL han sido denominados inactivadores "suicidas" de las betalactamasas.

## Distribución de betalactamasas bacterianas

### BACTERIAS GRAM+

#### Cromosómica:

Bacillus sp (penicilinasas que hidrolizan a todos los betalactámicos)

#### Plasmídica:

S. Aureus \*  
S. Epidermidis\*  
S. haemolyticus\*  
S. faecalis\*

### BACTERIAS GRAM-

#### Cromosómica:

##### -Cefalosporinas inducibles

Enterobacter  
Clostridium freundii  
S. marcescens  
P. aeruginosa  
M. morgagnii  
Providencia

##### -Cefalosporinas constitutivas

Enterobacter  
Clostridium freundii  
Acinetobacter  
Bacteroides\*

##### -Betalactamasas de amplio espectro

Klebsiella\*  
bacteroides sp.\*  
Legionella sp.\*  
Branhamella \*

##### -Cefuroximasas

P. vulgaris\*  
Ps. cepacea

### BACTERIAS GRAM-

#### Plasmídica

##### -Betalactamasas de amplio espectro

Enterobacterias  
Haemophilus  
Neisseria Gonorrhoeae

##### .Carbencilinasas

Pseudomona  
E. coli

##### -Oxacilinasas

Enterobacterias

##### -Cefotaximasas

Klebsiella

## Asociación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas:

Con el objeto de impedir la acción de las betalactamasas recientemente se postuló la conveniencia de la asociación de los antibióticos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como el **ácido clavulánico**, el **sulbactam** y el **tazobactam**, en condiciones especiales principalmente cuando se demuestra la presencia de gérmenes resistentes por producción de betalactamasas.

## -Ácido clavulánico:

Es producido por el *Streptomyces clavuligerus*. Su estructura química es similar a la penicilina, pero no tiene cadena lateral a partir del anillo betalactámico, tiene un átomo de oxígeno en vez del átomo de azufre y otras pequeñas diferencias.

Posee una actividad antibacteriana débil contra especies de *Neisseria*. El ácido clavulánico actúa como un inhibidor "suicida" ya que se une al sitio activo de la enzima betalactamasas en forma irreversible, inactivando a la enzima.

El ácido clavulánico no inhibe las betalactamasas producidas cromosómicamente en especies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*. Sin embargo el ácido clavulánico combinado con amoxicilina, ampicilina, ticarcilina y piperacilina incrementa la actividad de estos agentes contra infecciones producidas por cepas de *Stafilococcus*, *Gonococcus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Bacteroides*, *Klebsiella* y *E. coli* productores de betalactamasas.

La farmacocinética del ácido clavulánico es muy similar a la amoxicilina. El ácido clavulánico se elimina preferentemente por el riñón. Su vida media es de aproximadamente una hora. Se liga escasamente a las proteínas plasmáticas y se distribuye principalmente en el líquido extracelular.

La combinación **amoxicilina-ácido clavulánico** es especialmente útil en otitis media, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio inferior, causadas por *H. influenzae* y *B. catarrhalis* productoras de betalactamasas. También esta combinación es efectiva para tratar infecciones de piel producidas por estafilococos y estreptococos, y se recomienda en infecciones por mordeduras de animales.

La combinación **ticarcilina-ácido clavulánico** puede administrarse por vía i.v. y es efectiva en infecciones hospitalarias respiratorias (neumonías), intraabdominales, obstétricas-ginecológicas, en infecciones graves de piel y tejidos blandos y en osteomielitis producida por agentes multirresistentes.

**-Sulbactam:**

Es otro inhibidor de la betalactamasa. Es un derivado del ácido penicilánico que tiene una actividad antibacteriana débil contra cocos Gram negativos y enterobacterias. El sulbactam al igual que el tazobactam, actúa como un inhibidor irreversible de las betalactamasas de la misma manera que el ácido clavulánico es ligeramente menos potente que el clavulanato como inhibidor de las betalactamasas e ingresa al espacio periplásmico de algunas bacterias menos efectivamente que el ácido clavulánico.

La combinación **ampicilina-sulbactam** en combinaciones fijas 2:1, se presentan para uso parenteral, también existe disponible una formulación por vía oral que consiste en ampicilina y sulbactam unidos covalentemente formando un doble éster en una sola molécula conocida también como **sultamicilina**.

La absorción por vía intramuscular de la combinación ampicilina-sulbactam es rápida y completa alcanzándose la máxima concentración en 30-40 minutos, la vida media plasmática es de aproximadamente una hora. La absorción por vía oral de la sultamicilina también amplia. Se distribuye ampliamente en fluidos y tejidos, por ejemplo líquido peritoneal, líquidos tisulares, esputo, oído medio, mucosa intestinal, fluido alveolar, fluido prostático, vesícula y bilis y otros donde generalmente alcanza una concentración del 53-100% de la concentración plasmática.

La combinación ampicilina - sulbactam se distribuye en bajas concentraciones en el LCR. Cruza la barrera placentaria rápidamente y aparece en sangre del cordón umbilical en concentraciones similares a la plasmática. También pasa a la secreción láctea. Sulbactam-ampicilina se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular. Pequeñas cantidades se eliminan por heces y bilis. La eliminación de esta combinación se prolonga en pacientes con insuficiencia renal debiendo ajustarse la dosis.

La combinación ampicilina-sulbactam se utiliza eficazmente en infecciones causadas por gérmenes productores de betalactamasa o que se sospecha que son productores de la misma. En esos casos es-

ta indicada en infecciones graves de piel, infecciones ginecológicas e intraabdominales, en gonorrea causada por cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasas, infecciones respiratorias, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones del SNC (meningitis), infecciones urinarias y para la profilaxis quirúrgica.

El sulbactam se puede combinar con otros antibióticos betalactámicos: penicilinas y cefalosporinas como: amoxicilina, cefazolina, cefonicida, cefoperazona, ceftizoxima, ceftriaxona, penicilina G, ticarcilina y piperacilina. Esta combinación produce un efecto antibiótico sinérgico y amplía el espectro de actividad de los antibióticos betalactámicos contra numerosas cepas bacterianas productoras de betalactamasas.

**Efectos adversos:**

La combinación de inhibidores de betalactamasas con antibióticos betalactámicos es generalmente bien tolerada. Los efectos adversos pueden observarse sin embargo en aproximadamente 10% de los pacientes. Los efectos adversos gastrointestinales parecen ser los más frecuentes (diarrea, náuseas y vómitos), también se observa flatulencia, distensión abdominal, gastritis, estomatitis. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en piel, como urticaria, prurito, piel seca y eritema. Ocasionalmente pueden aparecer reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. La administración parenteral de estos agentes produce generalmente dolor en el sitio de la inyección, también puede aparecer flebitis, tromboflebitis e inflamación en el sitio de la inyección.

Otros efectos adversos son incrementos transitorios de enzimas hepáticas, disminución de la concentración plasmática de albúmina y del total proteico, ligero incremento de la uremia y creatinemia, disuria y hematuria. Entre los efectos hematológicos raramente observados se ha descrito disminución de la concentración de hemoglobina, hematocrito y leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia. Estas reacciones son aparentemente de hipersensibilidad.

La utilización de los inhibidores de la beta-lactamasa-antibióticos betalactámicos debe realizarse en forma científica y racional, solamente en infecciones causadas fehacientemente por gérmenes productores de betalactamasas. Es decir que son agentes de reserva, de gran utilidad en infecciones muy específicas.

El uso racional de medicamentos significa: recetar el fármaco apropiado, en la dosis correcta y por el tiempo necesario, solo cuando sea indispensable.

El uso racional de antibióticos ayuda a garantizar al paciente un tratamiento eficaz.

## CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos betalactámicos, que fueron descubiertos por Giuseppe Brotzu, en aguas del mar de Sicilia entre los años 1945 - 1948. El *Cephalosporium acremonium* fue la primera fuente productora de las cefalosporinas. Es un hongo de abundante crecimiento en las aguas de la costa de Cerdeña. El *Cephalosporium Salmosynematum*, es también otro hongo importante en la producción de las cefalosporinas.

Las cefalosporinas naturales producidas por estos hongos, son las llamadas cefalosporina P; N, y C. De ellas derivan las cefalosporinas semisintéticas que se utilizan en terapéutica.

Las cefalosporinas poseen, en general, las siguientes características que las diferencian de otros agentes betalactámicos.

- Poseen un mayor espectro de actividad que las penicilinas del grupo G. Son activas también contra microorganismos Gram negativos.

- Son antibióticos que en general son más resistentes a las betalactamasas. Algunas cefalosporinas son fuertemente resistentes a estas enzimas.

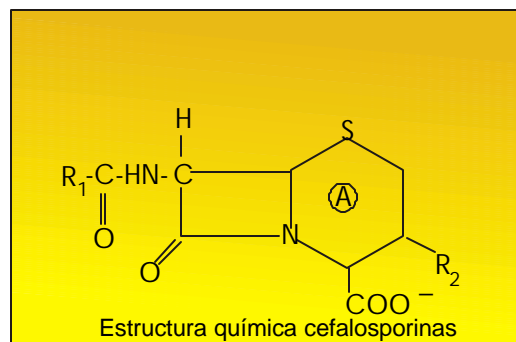
- En general, las cefalosporinas poseen mayores efectos adversos y tóxicos que las penicilinas.

- Las cefalosporinas, son agentes de un costo significativamente mayor, en general, que las penicilinas.

- Las cefalosporinas son los antibióticos más comúnmente prescritos en los hospitales, aproximadamente el 30-50% de los antibióticos prescritos a pacientes hospitalizados son cefalosporinas.

## QUÍMICA

El núcleo activo de las cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporánico, cuya estructura química es similar al ácido 6-aminopenicilánico. Poseen un anillo  $\beta$ -lactámico, y en vez del anillo pentagonal de tiazolidona de las penicilinas, tienen un anillo hexagonal de dihidrotiazina. Las cefamicinas son agentes cefalosporinas producidas no por hongos naturales sino por algunas bacterias de la familia Streptomycetes, que poseen un grupo metoxilo en posición 7 del anillo betalactámico. Los derivados semisintéticos, se obtienen a partir de sustituciones que se realizan a partir de la cadena lateral del anillo betalactámico.



## MECANISMO DE ACCIÓN

Las cefalosporinas son antibióticos **bactericidas** cuyo mecanismo de acción es similar al de las penicilinas, interfiriendo en la tercera etapa de la síntesis y unión de los péptidoglicanos, componentes esenciales de la pared bacteriana. Las cefalosporinas atraviesan las membranas y pared celular en formación, ligándose a las PBPs (proteína fijadoras de penicilinas), inhibiendo la acción de las mismas. Estas proteínas son enzimas transpeptidasas, carboxipeptidasas, endopeptidasas, que intervienen en el proceso biosintético de la pared. Las endopeptidasas son también enzimas autolíticas, que al bloquearse la

actividad de carboxi y transpeptidasas actúan libremente dando lugar a la lisis bacteriana.

### RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana a las cefalosporinas, es en general, menos frecuente que para las penicilinas. Esta resistencia bacteriana puede estar relacionada con la incapacidad natural o desarrollada por las bacterias, para atravesar la pared bacteriana o los canales (porins) por parte de las cefalosporinas. Puede también ocurrir alteraciones en la afinidad de las PBP's por las cefalosporinas aunque el mecanismo más importante de la producción de resistencia bacteriana es la elaboración de betalactamasas específicas, éstas enzimas producen la apertura del anillo betalactámico y la pérdida de la actividad antibacteriana.

### CLASIFICACIÓN

La clasificación se ha orientado tradicionalmente en generaciones, basada en la aparición cronológica. Este es un criterio relativamente arbitrario, aunque existen diferencias en lo referente a espectro y capacidad de resistencia a las betalactamasas, por parte de cefalosporinas de distintas generaciones.

#### Cefalosporinas de primera generación:

Aparecieron en la década de 60 (1964-1969)

##### Vía oral

- ⇒ Cefradina (Velocef).
- ⇒ Cefalexina (Belian)
- ⇒ Cefadroxilo (Cefacar)

##### Vía parenteral

- ⇒ Cefalotina (keflin)
- ⇒ Cefaloridina (Ceflorin)
- ⇒ Cefapirina (Cefatrexil)
- ⇒ Cefazolina (Cefamicin)
- ⇒ Cefradina (Velocef)

**Cefalosporinas de segunda generación:** Aparecieron en la década del 70 (1970-79)

##### Vía oral

- ⇒ Cefaclor (Cefral)
- ⇒ Cefuroxima (Cefurox)
- ⇒ Cefatrizina (Ceforexan)

##### Vía parenteral

- ⇒ Cefamandol (Kefadol)
- ⇒ Cefotetam
- ⇒ Cefuroxima
- ⇒ Ceforanida
- ⇒ Cefonicid
- ⇒ Cefmetazole

#### Cefalosporinas de tercera generación:

Aparecieron en la década del 80 (1980- 89)

##### Vía oral

- ⇒ Cefixima (Novacef, Vixcef)
- ⇒ Cefibuten (Cedax)

##### Vía parenteral

- ⇒ Cefotaxima (Claforam) (Klebsiella, E.coli, enterobacterias)
- ⇒ Ceftriaxona (Acanter). (H. Influenzae, N.gonorrhoeae)
- ⇒ Cefotaxidima (Fortum)>Antipseudomona
- ⇒ Cefizoxima (Ceftix)
- ⇒ Cefoperazona (Cefbid)>Antipseudom.

#### Cefamicinas:

Cefoxitina (Mefoxin)  
(2da. Generación)

### Conceptos Generales

#### VENTAJAS DE LAS CEFALOSPORINAS:

1. Son **bactericidas** al igual que las penicilinas, inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana
2. Son efectivas con **Stafilococos productores de penicilinasas**, son relativamente resistentes a las cepas de Stafilococos productoras de  $\beta$ lactamasas, algunas más resistentes que otras, siendo las de primera generación las más activas contra S. aureus.
3. Tienen **amplio espectro** de actividad, son activas contra muchas bacterias Gram + y Gram -, de todos modos no son activas contra enterococos o pseudomonas (excepto algunos agentes de 3ra. generación)
4. Poseen alto **índice terapéutico**, Por vía parenteral proveen buenos niveles plasmáticos.

#### DESVENTAJAS DE LAS CEFALOSPORINAS:

1. Las cefalosporinas más antiguas tienen **inadecuada penetración al LCR**, es decir que, ni las de primera ni las de segunda generación poseen adecuados niveles bactericidas en LCR por lo que no son recomendadas en meningitis., aunque inicialmente la cefuroxima (2a. generación) fue recomendada para el tratamiento de la meningitis, algunos fracasos en los tratamientos han permitido que no se recomiende más para este fin. Las cefalosporinas de 3a. Generación son muy activas contra bacterias Gram negativas entéricas, son activas contra patógenos que causan meningitis y proveen excelente concentración en LCR.
2. Limitada actividad o falta de actividad contra pseudomonas y enterococos (ver más adelante)
3. Posible **aumento de nefrotoxicidad** cuando se combinan con aminoglucósidos. Las cefalosporinas solas raramente causan nefrotoxicidad.

#### **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y PRINCIPALES PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS:**

##### **Cefalosporinas de primera generación:**

Son activas contra numerosos gérmenes Gram + y su espectro se extiende también a muchos Gram -, como cepas de E. coli, varias klebsiellas, incluso la K. pneumoniae y Proteus indol negativos como el P. mirabilis. Las cefalosporinas de primera generación no son en general, resistentes a las betalactamasas. Sin embargo la cefalotina en especial, es uno de los antibióticos más resistentes a las betalactamasas estafilocócicas, por lo que es un agente de alternativa y útil en infecciones graves como endocarditis a estafilococos productores de betalactamasas.

La cefazolina es la cefalosporina de primera generación, de vida media más prolongada, por lo que es una de las más utilizadas porque también es bien tolerada por v. i. m, o v.i.m.

Las cefalosporinas de primera generación pueden ser utilizadas en combinación con antibióticos aminoglucósidos para incrementar su espectro antibacteriano en infecciones graves, tales como septicemias o bacteriemias o neumonías graves. En

estos debe sin embargo, considerarse la posibilidad de incrementar la nefrotoxicidad de ambos antibióticos, por lo que su utilización debe ser el resultado de la evaluación realizada.

Las cefalosporinas, son usadas frecuentemente como agentes profilácticos de infecciones en: cirugía cardiovascular, en colocación de prótesis óseas y óseoarticulares, en enfermedades biliares crónicas, en pielonefritis crónica, y en cirugía pélvica o intraabdominal. Son también efectivas alternativas de las penicilinas en infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (no enterocócicas).

La cefradina, y cefalexina, son ácido resistentes por lo que pueden administrarse por vía oral. La cefalotina solo puede administrarse por v.i.v, ya que no se absorbe por vía oral, y la administración i.m. es sumamente dolorosa.

##### **Cefalosporinas de segunda generación:**

Estas cefalosporinas poseen un espectro antibacteriano mayor que las de la primera generación. Son activas contra un mayor número de gérmenes Gram +, y Gram - especialmente estos últimos como el H. influenzae, E. coli, Klebsiellas, cepas de enterobacter, cepas indol- positivos, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, y anaerobios. NO contra pseudomonas.

La cefuroxima es activa contra algunas cepas de gérmenes productores de betalactamasas, como el H. influenzae, causante de neumonías ampicilina-resistente, por ejemplo. Aunque la actividad antibacteriana y estructura química de la cefuroxima es similar al cefamandol, su vida media es más prolongada (1 a 7 hs.) y puede administrarse cada 8 hs. La cefuroxima también atraviesa la membrana meníngea alcanzando concentraciones útiles en el LCR, como para tratar meningitis a N. meningitidis, H. influenzae, o S. Pneumoniae, incluso a gérmenes ampicilina-resistentes, aunque algunos fracasos en la actualidad no hacen recomendable esta indicación.

Ninguna de estas cefalosporinas son activas contra P. aeruginosa.

##### **Cefalosporinas de tercera generación:**

Las cefalosporinas de tercera generación poseen, en general, similar actividad contra gérmenes Gram +, que las de primera generación. Sin embargo las de tercera generación son altamente resistentes a las betalactamasas y poseen adecuada actividad antibacteriana ante numerosas infecciones provocadas por gérmenes Gram -. Cefotaxima, por ejemplo, inhibe más del 90% de las cepas de Enterobacteriáceas, incluso aquellas productoras de betalactamasas y resistentes a los aminoglicósidos. También inhibe a E. coli, cepas de Proteus, Klebsiella y Bacterioides fragilis. Su espectro es hacia Gram negativos y anaerobios.

Ceftazidima y cefoperazona, son altamente activos contra pseudomona aeruginosa, especialmente la primera. En cambio las otras cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona, y ceftizoxima), son escasamente activas contra P. Aeruginosa.

Ceftriaxona, es una cefalosporina especialmente activa contra N. gonorrhoeae, con una sola dosis i.m. de 125 mg. Además es la que posee mayor vida media, 8 hs. aproximadamente y por eso puede administrarse en una o dos dosis diarias, aún en infecciones graves. También es activa contra H. influenzae.

Las cefalosporinas de tercera generación, pueden atravesar las meninges, a excepción de cefoperazona con relativa facilidad, y alcanzan importantes concentraciones en LCR. Es por eso que las cefalosporinas de tercera generación, son agentes de elección, en meningitis por bacterias Gram-(E.coli, Klebsiella y Proteus) También son útiles en infecciones intraabdominales, bacterias multirresistentes, bacteriemia, empiema y neumonía.

Moxalactam, que en realidad no es una verdadera cefalosporina, ya que posee un átomo de oxígeno en vez del átomo de azufre en posición de C1 en la molécula; posee, sin embargo un espectro de actividad y parámetros farmacológicos similares a las cefalosporinas de tercera generación. Es relativamente menos activa contra cocos Gram +, tiene variable actividad contra B. fragilis, y en tal sentido, es comparable a cefoxitina.

Cefotaxima combinada con ampicilina es el tratamiento de elección para la terapia empírica de meningitis neonatal e infantil.

Todas las cefalosporinas de tercera generación, se eliminan por riñón, ya que ésta es la más importante vía de excreción, a excepción de cefoperazona, que posee un gran metabolismo hepático y ceftriaxona que posee 40 % de eliminación por metabolismo hepático.

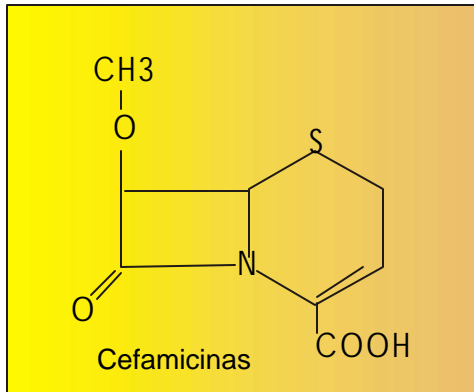
Algunas cefalosporinas en especial cefoperazona, cefamandol, moxalactam y cefotetan se asocian con una mayor incidencia de hemorragias, aparentemente inhiben la síntesis de protrombina.

La cefoperazona puede producir intolerancia al alcohol (efecto antabús, tipo disulfiram)

En resumen las cefalosporinas de tercera generación, son importantes agentes antibacterianos, que poseen un espectro que debe ser orientado selectivamente para utilizaciones específicas. Poseen además un elevado costo.

## CEFAMICINAS

Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas, pero son producidas por bacterias (Streptomyces), y no por hongos. Su estructura química posee un grupo metoxi en posición 7 alfa del anillo betalactámico. Esta estructura le confiere gran resistencia a las betalactamasas. La cefoxitina, es útil en infecciones por anaerobios y en infecciones mixtas por aerobios y anaerobios, tales como abscesos pulmonares y pelvianos, y en infecciones intraabdominales. Es especialmente activa contra B. fragilis y también contra N. gonorrhoeae, resistente a la penicilina. Son resistentes a la cefoxitina las Pseudomonas, cepas de enterobacter y Stafilococos meticilina-resistentes.



## EFFECTOS ADVERSOS DE LAS CEFA- LOSPORINAS

**Reacciones de hipersensibilidad alérgica:** Este tipo de efecto adverso incluye rash cutáneo, urticarias, edema angioneurótico, fiebre, eosinofilia, broncoespasmo, y anafilaxia.

Estas reacciones alérgicas son similares a las de las penicilinas, de tal manera que existe hipersensibilidad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas, es por eso que en general, las cefalosporinas, no deben usarse en pacientes alérgicos a las penicilinas (salvo reacciones leves). Las cefalosporinas, están especialmente contraindicadas en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a las penicilinas o a otras cefalosporinas.

**Nefrotoxicidad:** Las cefalosporinas, son agentes potencialmente nefrotóxicos. Estos efectos ocurren con altas dosis, y son más factibles de aparecer en pacientes con enfermedad renal preexistentes. La combinación con otros agentes potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos, incrementa la incidencia de este efecto adverso, la nefrotoxicidad, consiste principalmente en el desarrollo de necrosis tubular.

**Otros efectos adversos:** Como puede observarse, las cefalosporinas poseen mayores efectos adversos que las penicilinas. Puede observarse también la aparición de diarreas, sobre todo por Cefoperazona, en razón de su mayor excreción biliar. Colitis pseudomembranosa, y reacciones hematológicas como: leucopenia, trombocitopenia, y trombocitosis, también se ha observado disfunción plaquetaria e

hipoprotrombinemia, que puede provocar potencialmente hemorragia. La hipoprotrombinemia, podría deberse a la supresión de la flora bacteriana gastrointestinal, con inhibición de la síntesis de vitamina K, o de sus precursores, y dificultad en la producción de factores de la coagulación (factor II, VII, IX, X), ante la sospecha de este efecto colateral debe administrarse vitamina K parenteral.

Algunas cefalosporinas como la cefoperazona y el moxalactam pueden producir reacciones tipo disulfiram, es decir intolerancia al alcohol.

## USOS TERAPEUTICOS

1- Las cefalosporinas, son importantísimos agentes para el tratamiento de numerosas infecciones graves, sin embargo, son utilizados frecuentemente para el tratamiento de enfermedades virósicas u otras infecciones banales, para las que están indicados otros agentes más específicos y de menor costo.

2- Sobre todo, las de espectro selectivo, o dirigido, están indicadas en sepsis graves o infecciones graves a Klebsiellas, Proteus, Pseudomonas, y otros Gram - o a Estafilococos, solas o en combinación con aminoglucósido, especialmente en pacientes debilitados o inmunocomprometidos.

3- También están indicadas en meningitis a Gram negativos, o a N. meningitidis, especialmente las de tercera generación, que atraviesan más rápidamente las meninges, como cefotaxima, o ceftriaxona.

4- Otra indicación especial de las cefalosporinas de tercera generación, sobre todo ceftriaxona, son las infecciones a N. gonorrhoeae, productores de betalactamasas.

5 - Las de segunda y tercera generación, se utilizan para el tratamiento de infecciones a Gram -, especialmente las producidas por Enterobacteriaceas, incluyendo Enterobacterias poco habituales, como Citrobacter y Providencia. La Cefotaxidima, de tercera generación, es especialmente activa contra P. aeruginosa.

6- Pueden también indicarse en infecciones a gérmenes desconocidos, o en bacteriemias, o profilácticamente en el post-

operatorio, cuando existe fundadas sospechas de una infección mixta, incluyendo anaerobios, (cefoxitina y cefalosporinas de tercera generación).

7- Finalmente, se debe enfatizar que la necesidad de preservar a las cefalosporinas, como antibióticos de reserva y usos especiales en infecciones graves, o para el tratamiento de infecciones hospitalarias, que no pueden ser tratadas con otros agentes antibióticos. La mayor parte de las infecciones adquiridas en la comunidad (las de más elevada incidencia), pueden ser tratadas con agentes antibacterianos, antibióticos y quimioterápicos, de mucho menor costo y amplia y probada efectividad terapéutica, como las penicilinas del grupo G, o de espectro ampliado, algunos aminoglucósidos, macrólidos, o la combinación sulfametoxazol - TMP.

## NUEVOS BETALACTÁMICOS

### MONOBACTAMS

Constituyen un nuevo grupo de antibióticos beta-lactámicos. Químicamente se diferencian de los otros antibióticos del grupo, en que carecen de estructura bicíclica, los monobactams solo poseen un anillo betalactámico, sobre el que se efectúan sustituciones, agregando cadenas laterales, que le confieren actividad antimicrobiana.

**Aztreonam:** ya ha sido aprobado en muchos países, es el único agente monobactams, en uso.

#### Mecanismo de acción y farmacocinética:

Aztreonam es resistente a las betalactamasas. Su mecanismo de acción es similar a los otros betalactámicos, inhibiendo la síntesis de las paredes bacterianas. Los monobactams, atraviesan la pared y membrana celular y se unen firmemente a la PBP-3 (Proteína fijadora de penicilinas N 3), enzima necesaria en las etapas finales de la transpeptidación y formación de la pared de las bacterias Gram- y principalmente aeróbicas.

Este agente se administra por i.m. o i.v., se distribuye ampliamente en todo el organismo y se elimina en su mayor parte en forma inalterada por el riñón (2/3 de la dosis), por lo que es especialmente útil en

infecciones urinaria. Lógicamente la eliminación se perturba significativamente en pacientes con insuficiencia renal. Una parte sufre metabolización hepática y excreción biliar.

#### Espectro antibacteriano:

El **aztreonam** es un antibiótico de espectro relativamente reducido. Es activo principalmente contra bacilos aerobios Gram- (similar a los aminoglucósidos). Es sumamente activo contra la mayoría de las Enterobacteriaceae, N. gonorrhoeae, H. influenzae, especies de Citrobacter y Serratia. También contra pseudomona aeruginosa.

Considerando su espectro, se lo utiliza frecuentemente en combinación con otros agentes activos contra anaerobios como la clindamicina por ej. o activos contra Gram+ como algunas penicilinas, vancomicina o eritromicina (infecciones de vías respiratorias: neumonías, infecciones de piel, intrabdominales, etc. Su utilización como droga única está indicada en infecciones urinarias.

#### Efectos adversos:

El aztreonam posee efectos adversos similares a los demás beta-lactámicos. Sin embargo y de acuerdo a su estructura química, no produce hipersensibilidad cruzada con las penicilinas y cefalosporinas, por lo que puede ser utilizado en pacientes alérgicos a otros antibióticos.

### CARBAPENEMS

Son agentes betalactámicos recientemente incorporados a la terapéutica antibacteriana. Son agentes bicíclicos, similares a las penicilinas, cuya estructura básica difiere de las mismas en que poseen un carbono en reemplazo del azufre en el anillo pentagonal que se une al anillo betalactámico. El **IMIPENEM**, prototipo del grupo, posee una cadena lateral hidroxietil en vez de las clásicas cadenas aminociladas de penicilinas y cefalosporinas. Debido a su estructura y tamaño molecular atraviesa con facilidad las paredes bacterianas de los Gram- y por su configuración trans adquieren fuerte resistencia a las betalactamasas.-

## Mecanismo de acción y Farmacocinética de Carbapenems

El **imipenem** se liga firmemente a las PBP 1 y PBP 2, que resultan así inhibidas. Estas proteínas "fijadoras de penicilinas" son enzimas (transpeptidasas, oxipeptidasas, endopeptidasas) indispensables para la síntesis final de la pared bacteriana. Como mencionamos, el imipenem es resistente a las betalactamasas (excepto la producida por *Pseudomonas maltophilia* y algunas cepas raras de *B. fragilis*) y sin embargo es capaz de inducir la producción de estas enzimas por bacterias productoras de betalactamasas, sin ser hidrolizadas por ellas. El imipenem se metaboliza por acción de dipeptidasas (sobre todo de origen renal). Por eso puede administrarse juntamente con **cilastatin**, un inhibidor de las dipeptidasas, prolongando su acción y permitiendo que sea eliminado por riñón en forma inalterada en un 70%. El imipenem puede atravesar las meninges alcanzando concentraciones útiles en LCR.

### Espectro antibacteriano:

Son agentes de amplio espectro, posiblemente los de mayor amplitud. El imipenem posee una gran actividad contra cocos Gram +, similar a las penicilinas sobre todo contra estreptococos y estafilococos. Sin embargo cepas de *S. aureus* meticilina resistentes y *Stafilococos* epidermis son resistentes al imipenem. Más del 90% de los microorganismos Gram- son sensibles al imipenem, incluyendo algunas cepas resistentes a otros betalactámicos y aminoglucósidos. Es muy activo contra *P.aeruginosa* (del mismo nivel que la cef tazidima) y posiblemente es el antibacteriano más activo contra anaerobios comparable a metronidazol y clindamicina.

A pesar de su amplio espectro y alta potencia, el imipenem, debe ser un antibiótico de reserva. Es útil, por ej. en infecciones hospitalarias por múltiples agentes Gram- resistentes, o en infecciones graves mixtas por aerobios y anaerobios (neumonías, osteomielitis, infecciones urinarias, septicemias o infecciones graves de piel o tejidos blandos) o en infecciones por anaerobios intraabdominales o pelvianas.

### Efectos adversos:

El imipenem posee variables efectos indeseables, náuseas, vómitos, diarrea, ocurren en un 3-4% de los pacientes. También pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad alérgica y superinfecciones (3%). El uso indiscriminado de este agente puede generar resistencia bacteriana al mismo, como por ej. la *P.aeruginosa*. También se han producido convulsiones sobre todo en pacientes con desórdenes neurológicos previos o con insuficiencia renal.

### MONOBACTAMS AZTREONAM (Azactam)

Espectro antibacteriano: Bacterias aerobias Gram negativas (Altamente resistente a betalactamasas)

-Enterobacteriaceae:

*E.Coli*, *Proteus mirabilis-vulgaris*, *Kelbsiella pn.*, *Salmonella*, *Shigella*, *Morganella morganii-providencia*

-*Neisseria:meningitidis-gonorrhea* (susceptible y resistente)

-*Haemophilus influenzae* (susceptible y resistente a ampicilina)

-*Pseudomona aeruginosa* (se necesitan dosis más altas que cef tazidima pero es mejor que cef triaxona, piperacilina, mezlocilina o ticarcilina)

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

Si se compara con AMINOGLUCOSIDOS el AZTREONAM es efectivo en condiciones anaeróbicas, pH ácido y en abscesos, no produce nefrototoxicidad. 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.

### CARBAPENEMS: IMPENEM (+ CLASTATIN) (Zienam)

Es un antibiótico betalactámico de amplio espectro y alta potencia.

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

Se une a PBP1 PBP2 y PBP3. Se administra cada 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 betalactamasas + como -)

Enterobacteriacea: 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.maltophilia 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.dificcile resistente

**IMIPENEM** es el antibiótico betalactámico mas 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.

**Usos clínicos IMIPENEM:**

\*Infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes

\*Tratamiento empírico en personas que recibieron múltiples antibióticos

\*Infecciones polimicrobianas:aerobios, anaerobios, Gram -,

\*I. intraabdominales,tejidos blandos, osteomielitis .

\*Infecciones urinarias complicadas (en lugar de quinolonas)

\*Pneumonias

\*Infecciones a pseudomonas combinar imipenem más AG

\*Monoterapia en pacientes leucopénicos febriles

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

Este es el antibiótico que más tentación crea para uso indiscriminado.

Cefalosporinas de primera generación: (1964- 1969)	
Vía oral ⇒ Cefradina (Velocef). ⇒ Cefalexina (Belian) (-activa stafilo) ⇒ Cefadroxilo (Cefacar) (infec.T.U.)	G+:Stafilococos, strept.pn. y piog (no enterococos) Salvo cepas resistentes G- (+/-) : E.Coli K, Enterobacter Anaerobios cabidad bucal (- B.frag)
Vía parenteral ⇒ *Cefalotina (keflin) (staf. endocardtis) ⇒ Cefapirina (Cefatrexil) ⇒ *Cefazolina (Cefamicin) E.C. K	No pseudom No pasan a LCR Se pueden combinar con AG
Cefalosporinas de segunda generación: (1970-79)	
Vía oral ⇒ Cefaclor (Cefral) H.I. Y Moraxela ⇒ Cefuroxima (Cefurox) (LCR/8hs) ⇒ Cefatrizina (Ceforexan) ⇒ Cefprozil (Procef) ⇒ Loracarbef H.I. y moraxela	> espectro que 1ª g. contra G- Otitis media (Moraxella, H.Infl.) G+: Streptococo A, Pneum, stafilo, anaerobios >G: K, Pr., E.Coli (prod de betalactam), H.Infl., N.gon y mening, E. coli anaerobios No Pseudomonas
Vía parenteral ⇒ Cefamandol (Kefadol) ⇒ Cefotetam ⇒ Cefuroxima Meningitis a H.I., N.Mening y Strepto pneumoniae) ⇒ Ceforanida H.I. ⇒ Cefonicid Cefmetazole	Cefuroxima: activa contra cepas productoras de betalactamasas como H.Influenzae Espectro útil: E.C., K, P, H.I, moraxela
Cefamicinas: 2da. Generación	
Cefoxitina (Mefoxin) Cefotetan	Bacteroides Enf. inflamatoria pélvica y absceso pulmonar
Cefalosporinas de tercera generación: (1980- 89) resistentes a beta-lactamasas de G-	

<p>Vía oral</p> <p>⇒ Cefixima (Novacef, Vixcef) Cocos G+ &gt; acción enterobacterias, H.I y N. gonorrhoeae</p> <p>⇒ Ceftributen (Cedax)</p> <p>⇒ Cefpodoxima (=que cefiima, &gt; actividad stafilo)</p> <p>Vía parenteral</p> <p>⇒ Cefotaxima(Claforam) (K, E.c, Proteus, enterobacterias) (Ped.) Meningitis H.I., St.pn, No bacteroides</p> <p>⇒ Ceftriaxona (Acantex) Ped (H.Infl, N.gon)</p> <p>⇒ Ceftizoxima (Ceftix)= cefotaxima</p> <p>⇒ Ceftazidima (Fortum) &gt; Ped.Antipseud.</p> <p>⇒ Cefoperazona (Cefobid) Antipseud. (hemorragia)</p>	<p>G+: Strepto G.A (otros streptococos)</p> <p>G-: E.C., K. P; H.Inf.</p> <p>Pseud.: Ceftaz. cefop.</p> <p>LCR: meningitis bacteriana</p> <p>Anaerobios: excepto bacteroides</p> <p>Inf. intraabdom: Bact. multirresistentes, bacteriemia, empiema, neumonia</p> <p>E.útil: en meningitis E.C. K P) pasan bien la BHE salvo cefoperazona, también en infecciones intraabdominales, bacterias multirresistentes, bacteriemia, empiema, neumonia</p>
<p>Cefalosporinas de cuarta generación: (1995- 97)</p>	
<p>⇒ Cefepime (Maxcef) (MI o IV)</p> <p>⇒ Cefpirome (Cedixen)</p>	<p>Amplio espectro (G+ y G-, pobre contra anaerobios. G+= ceftriaxona y cefotaxima, stafilo y strepto A; antipseudom.= ceftazidima (resistentes xantomona y acinetobacter) Con respecto a cefalosporinas de tercera generación no tiene ventajas en ensayos clínicos contralados</p> <p>+resistentes a betalactamasas inducibles tipo I que las de 3ª Penetran bien LCR</p> <p>4ª = que 3ª pero + resistentes a B-L</p>

**Ninguna cefalosporina es fiable contra strpto pneumoniae, estafilo met.resistente, estafilo epidermidis y otros coagulasa negativos (todos resistentes a meticilina) Enterococos, L. monocitogenes, Legionella pn, C. difficile, Ps. maltofila, Campilobacter jejuni, acinetobacter.**