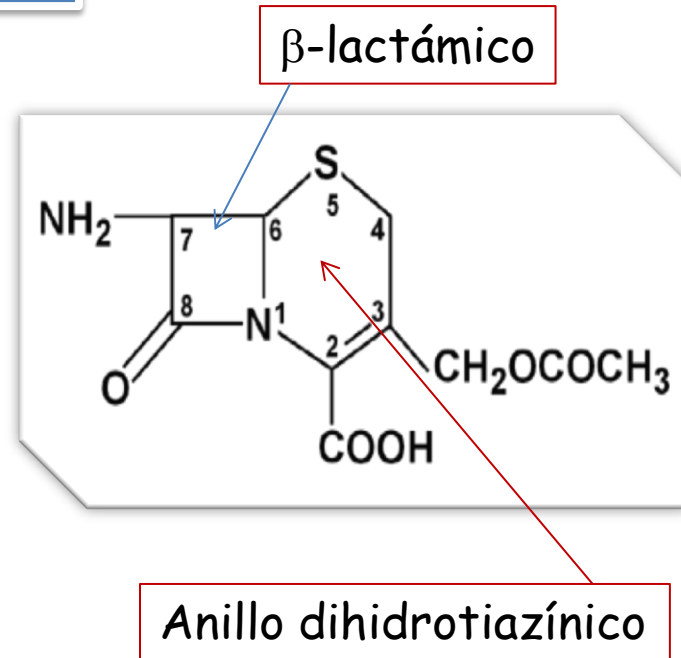


CEFALOSPORINAS

• En 1948: *Cephalosporium* en agua de mar (Giuseppe Bratzn).

• Abraham y Newton (Oxford) :

- *Cefalosporina P*: (G+)
- *Cefalosporina N*: (G-)
- *Cefalosporina C*: β-lactámica
 - Resistente a β-lactamasas
 - > tóxica.



- Cefamicinas: OCH₃ en C7 y carecen de COOH.
- Oxacefemas: O (no S).

Generación	GRAM +	GRAM -
PRIMERA	↑↑↑	↑
SEGUNDA	↑↑	↑↑
TERCERA	↑	↑↑↑

Espectro Antibacteriano de las Cefalosporinas

ESPECTRO Y CLASIFICACIÓN

Cuadro 1 / CLASIFICACION DE LAS PRINCIPALES CEFALOSPORINAS

	Ejemplos	Generalidades del espectro de actividad antimicrobiana
Primera generación	Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefradina Cefadroxilo	Actividad relativamente buena contra organismos gram-positivos Actividad moderada contra gram-negativos, incluyendo muchas cepas de E.coli, P. mirabilis y K. pneumoniae
Segunda generación	Cefamandol Cefaclor Cefuroxima Cefonicid Cefoxitina Cefotetán Cefprozil Loracarbef	Menor actividad contra estafilococos que las de primera generación Actividad impredecible contra neumococo resistente a la penicilina Mayor actividad contra Haemophilus, E. coli, Klebsiella y otros entero bacterias Cefaclor es la más sensible a las beta-lactamasas Cefoxitina inhibe a muchas enterobacterias productoras de betalactamasas (pero no a las especies de Enterobacter o Citrobacter) y a gran cantidad de bacterias anaerobias, incluyendo a B. fragilis Cefotetán inhibe a muchas bacterias productoras de beta-lactamasas y a la mayoría de las especies de bacteroides
Tercera generación	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Moxalactam Cefixima Ceftazidima Cefoperazona Cefpodoxima Ceftibuten	Menor actividad contra estafilococos Ceftriaxona y cefotaxima son las cefalosporinas más activas contra las cepas de S. pneumoniae resistentes a penicilina Mayor actividad contra Neisseria Mayor actividad contra enterobacterias, incluyendo Citrobacter sp., Serratia marcescens y Providencia sp Ceftazidima y cefoperazona también son activas contra P. Aeruginosa Solo ceftizoxima y moxalactam tienen actividad contra B. fragilis
Cuarta generación	Cefepima Cefpiroma	Mayor actividad contra cocos gram-positivos Mayor estabilidad contra beta-lactamasas de la clase I Cefepima también tiene actividad contra P.aeruginosa, H. influenzae, N. meningitidis y N. gonorrhoeae.

5º generación: **Ceftarolina, Ceftobiprol**: S. aureus Meticilina-resistentes

Mecanismo de acción

Igual de Penicilinas

- **Inhiben transpeptidasas**
- **Inhiben síntesis de pared**

Resistencias a las cefalosporinas

- **Beta-lactamasas: más resistentes**
- **Membrana externa:**
 - **evita penetración del fármaco.**

Farmacocinética

• **Absorción**

- oral: escasa \Rightarrow administración **i.m ó i.v.**

• **Distribución**

- Buena: líquidos pleural, pericárdico, articular y placenta.
- solo 3^o generación: LCR \Rightarrow Meningitis por G (-).

• **Eliminación**

- Renal: secreción tubular y filtración glomerular.
 - Excreción biliar: Ceftriazona y Cefoperazona.
 - Metabolismo hepático: Cefalotina y Cefatoxima.
- $t_{1/2}$: variable.
 - Cefonizida, Cefixima, Ceftriazona: larga.

Indicaciones terapéuticas

Primera generación

- Tratamiento de infecciones por G (+)
- Infecciones de **piel y tejidos blandos**
 - Strept. pyogenes y Staph. aureus.
- **Cefazolina**: Agente parenteral más frecuente utilizado.
- Profiláctico en intervenciones quirúrgicas
 - Prótesis óseas y osteo-articulares.

- **Segunda generación:**
 - **Activas vs H.influenzae (con o sin beta-lactamasas)**
 - *Cefaclor, Cefuroxima, Cefonicid*
 - **No conc. adecuadas en el LCR.**
 - **Infecciones respiratorias no hospitalarias (Strept. pneumoniae o H. Influenzae):**
 - Sinusitis, otitis media, neumonía.
 - **Infecciones pediátricas por Streptococcus, Staph. aureus y H.influenzae (NO meningitis).**
 - **Con actividad frente a B.fragilis:**
 - *Cefoxitina, Cefatricina*
 - **Infecciones mixtas (aerobios y anaerobios): intraabdominales, o de piel y tejidos blandos**
 - **Úlceras cutáneas infectadas de piernas de diabéticos**

Tercera generación:

- Bacilos aerobios G(-), Enterobacterias (Citrobacter, Providencia), y H.influenzae.
- Estables a β -lactamasas (H.influenzae, N.gonorrhoeae y enterobacterias)
 - Sensibles a *cefalosporinasa tipo I* (Enterobacter, Citrobacter, Serratia y Pseudomonas) \Rightarrow No usar como monoterapia.
- Altas conc. bactericidas en LCR vs enterobacterias y gérmenes meníngeos (Strept. pneumoniae, N. meningitidis y H.influenzae): **CEFOTAXIMA**

- **CEFIXIMA**
 - Oral
 - Enterobacterias orales y respiratorias
 - otitis, sinusitis, faringitis

Cuarta generación:

- G (+)
- G(-) aerobios.

Efectos secundarios

- **Hipersensibilidad** (cruzadas entre β -lactámicos)
- **Reacciones locales**: dolor (i.m.) y flebitis (i.v.)
- **Por ingestión**: diarrea, náuseas, vómitos etc.
- **Sobreinfecciones** (Clostridium, Candida)
- **Nefrotoxicidad**: Cefalotina y Cefaloridina
- **Alteraciones de coagulación**
- **Aumento de transaminasas**
- **Encefalopatía** (rara)
- **Intolerancia al alcohol etílico** (tipo disulfiram).

Interacciones

- **↑ efecto de anticoagulantes orales**
- **Competición:** diuréticos potentes, Probenecid o fenilbutazona, indometacina, AAS, Sulfinpirazona
- **Desplazar o ser desplazadas** de p.p.: (sulfamidas, sulfonilureas, dicumarínicos) ⇒ reajustar la dosis.
- **Sinergismo** con aminoglucósidos **(NO ASOCIAR)** y fosfomicina
- **Antagonismo** con Rifampicina, Tetraciclinas y Cloranfenicol.

OTROS BETA-LACTÁMICOS

CARBAPENEMAS: **IMIPENEM** (*Streptomyces cattleya*)

Estructura

- Anillo beta-lactámico y anillo tiazolidínico
- S = -CH₂- y cadena lateral **hidroxietílica**
- ⇒ **Gran resistencia a beta-lactamasas.**
- **Espectro:** G (+) y G (-) aerobios y anaerobios.

Farmacocinética

- No abs. oral ⇒ uso **parenteral.**
- Buena difusión (**LCR**).
- Elim. Renal.
 - ⇒ **Dehidro-peptidasas**
 - ⇒ ⇒ **Metab. nefrotóxico**
 - ⇒ **Asociar a CILASTATINA**

Efectos adversos:

- **Digestivos:** vómitos, náuseas o diarreas (colitis).
- **Alt. neurológicas, hematológicas y renales.**
- **Intolerancia a inyecciones.**
- **Coloración rojiza de la orina.**

Reactividad cruzada con β -lactámicos

Usos:

- Infecciones por bacterias resistentes a otros
- Infecciones polimicrobianas (asociación)

MONOBACTÁMICOS

- **Monocíclicos: AZTREONAM.**
 - *Chomobacterium violaceum*.
- **Muy resistente a beta-lactamasas.**
- **Espectro:** E.coli, Klebsiella, Serratia, Proteus, Salmonella, N.gonorrhoeae, H.influenzae.
- **NO vs G(+)**

Farmacocinética

Poca absorción oral \Rightarrow uso parenteral.

Eliminación renal: 68% sin metabolizarse

Efectos adversos

Reacciones alérgicas, digestivas, ligero \uparrow transaminasas.

Usos

+ **Vancomicina:** Fiebre en neutropenia y en enfermos de cáncer.

- **Alternativa a β -lactámicos en alergias ??????**

OTROS INHIBIDORES DE SINTESIS DE PARED NO BETA-LACTÁMICOS

- **BACITRACINAS**
- **FOSFOMICINA**
- **GLUCOPÉPTIDOS:**
 - **VANCOMICINA**

BACITRACINAS

Polipéptidos: *Bacillus subtilis*

- **Bactericida.**
- impide **regeneración del lípido transportador**
- **G(+).**
- **Mala absorción oral ⇒ parenteral**
 - **Nefrotóxica ⇒**
- **Aplicación tópica: infecciones dérmicas y oculares por Staph o Streptococo**

FOSFOMICINA

Ácido cis-1,2-epoxi-propil-fosfónico

Streptomyces en 1969

Farmacocinética

- Absorción: **oral incompleta (30-40%)**
- Distribución: Buena
- Eliminación: Filtración glomerular
 - **Conc. en orina 100 veces > en plasma.**

Inhibe fosfo-enol-piruvato:
UDP-NAG → UDP-NAM

Espectro: G (+): St. aureus
E. coli, Neisseria, Salmonella,
y Shigella.

Efectos adversos: GI. ↑ transaminasas.

Aplicaciones: Inf. urinarias, enterocolitis o inf. tejidos blandos.

Alternativa a beta-lactámicos en inf. por Staph. meticilin-resistentes o en alergia.

Sinergismo: β-lactámicos, aminoglicósidos,
macrólidos

GLUCOPÉPTIDOS: VANCOMICINA

- *Streptococcus orientalis*.
- G(+) aerobias y anaerobias.
- Se une a **D-ala-D-ala**
- Bactericida

Absorción: Oral mala \Rightarrow i.v.

Distribución: buena, + LCR (inflamación)

Eliminación: Filtración glomerular: > 90%.

Usos:

- Inf. por St. resistentes a Meticilina
- Alternativa en alérgicos a β -lactámicos (endocarditis por St. Viridans).
- Inf. *Flavobacterium* y *Corynebacterium*.

Reacciones anafilácticas: “máculas cutáneas”, “cuello rojo” u “hombre rojo”.

- Escalofríos, fiebre, hormigueo, prurito y erupciones en cuello, tronco y extremidades superiores

Ototoxicidad y Nefrotoxicidad

INHIBIDORES DE SÍNTESIS DE
MEMBRANA BACTERIANA

POLIPÉPTIDOS: Polimixinas

- *Bacillus polimixa*
 - polimixina B y E (colistina).
- Bactericidas.
- Detergentes catiónicos o surfactantes
 - Interactúan con fosfolípidos de memb. bacteriana

Espectro: Ps. aeruginosa.

Reacciones adversas

- **Nefrotoxicidad:** en túbulos contorneados.
- **Neurotoxicidad:** vértigo, mareo, somnolencia y confusión.

- Uso parenteral ???
- Meningitis: Polimixina B vía **intratecal**.
- **Aerosol:** - Fibrosis quística, bronquiectasias
 - Preventivo en inf. por Ps. en UVI.
- **soluciones tópicas:** dérmicas, oculares u óticas.
- **Oral:** en niños (< acidez): Gastroenteritis por E. coli.

Farmacocinética:

- **No abs. en tracto GI del adulto. (sí en niños)**
- **Distribución baja**