

CEFALOSPORINAS, CARBAPENEMAS Y GLICOPEPTIDOS

ESTRUCTURA QUÍMICA GENERAL

Las cefalosporinas derivan de las penemas, estas tiene un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidinico.

Las carbapenemas derivan de la misma estructura de las penemas pero cambiando el azufre por un carbono en la posición 1. De manera que las carbapenemas tienen similitud entre las penicilinas y las cefalosporinas.

El núcleo de las cefalosporinas, con un doble enlace importante en la posición 3-4 (cefemas), tiene estrecha similitud con el ácido 6-aminopenicilánico (compuesto químico que forma el núcleo fundamental de la molécula de los antibióticos del grupo de las penicilinas). La actividad antimicrobiana intrínseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la unión de diversos grupos R1 y R2 ha originado cientos de compuestos potentes de baja toxicidad.

CONSIDERACIONES PK/PD

Parámetros PD predictivos:

Parameter correlating with efficacy	T>MIC	AUC:MIC	C _{max} :MIC
Examples	Penicillins Cephalosporins Carbapenems Macrolides	Azithromycin Fluoroquinolones Ketolides	Fluoroquinolones Aminoglycosides
Organism kill	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent
Therapeutic goal	Optimise duration of exposure	Maximise exposure	Maximise exposure

Regla nemotécnica:

- Todos los B-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas) son tiempo-dependientes (T>MIC).
- Otros pocos como los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, metronidazol, entre otros, son concentración-dependiente.

Los antibióticos tiempo-dependiente tienen características PK ideales para ser perfundidos con bomba de infusión utilizadas en las unidades de terapia o emergencia. También podría cumplirse esto al diluir el antibiótico para ser administrado en 3 horas.

El área bajo la curva después de alcanzar la concentración inhibitoria mínima (AUC:MIC) es otra manera de representar gráficamente a los antibióticos tiempo-dependente.

Table 1. Pattern of bactericidal activity in vitro and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) measures correlating with efficacy.

Antimicrobial agent	Bactericidal pattern of in vitro activity	PK-PD measure(s)
Aminoglycosides	Concentration dependent	$AUC_{0-24}:MIC$, $C_{max}:MIC$
β -Lactams		
Penicillins	Time dependent	$T>MIC$
Cephalosporins	Time dependent	$T>MIC$
Carbapenems	Time dependent	$T>MIC$
Monobactams	Time dependent	$T>MIC$
Clindamycin	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Glycopeptides/lipopeptides		
Daptomycin	Concentration dependent	$AUC_{0-24}:MIC$, $C_{max}:MIC$
Oritavancin	Concentration dependent	$T>MIC$, $C_{max}:MIC$
Vancomycin	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Macrolides and clindamycin		
Azithromycin	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Clarithromycin	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Telithromycin	Concentration dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Metronidazole	Concentration dependent	$AUC_{0-24}:MIC$, $C_{max}:MIC$
Oxazolidinones		
Linezolid	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Quinolones	Concentration dependent	$AUC_{0-24}:MIC$, $C_{max}:MIC$
Tetracyclines		
Doxycycline	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$
Tigecycline	Time dependent	$AUC_{0-24}:MIC$

NOTE. $AUC_{0-24}:MIC$, the ratio of the area under the concentration-time curve at 24 h to the MIC; $C_{max}:MIC$, the ratio of the maximal drug concentration to the MIC; $T>MIC$, duration of time a drug concentration remains above the MIC.

Parámetros farmacodinámicos:

Antibiotic Class	Cidal or Static	Predictive PK/PD Parameter
Penicillins Cephalosporins Carbapenems Monobactams	Bactericidal	Time > MIC
Vancomycin	Bactericidal (slowly)	AUC/MIC
Fluoroquinolones Aminoglycosides Metronidazole Daptomycin	Bactericidal	Peak: MIC
Macrolides Tetracyclines Linezolid	Bacteriostatic	AUC/MIC

Tiempo dependiente: AUC/MIC o $Time>MIC$. Concentración dependiente: Peak:MIC

Los glicopéptidos (Vancomicina) tienen capacidad bactericida pero muy lentamente. Esto podría considerarse una desventaja ya que empiezan a ejercer su efecto bactericida después de 48 horas de iniciado el tratamiento.

EFFECTO POST-ANTIBIÓTICO

Se define como la supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico in vitro.

Durante el testage de antimicrobianos in Vitro, se comprobó que al retirar el medicamento existe una demora para que el microorganismo reentre en el período logarítmico de crecimiento, este fenómeno se denomina efecto postantibiótico (EPA).

La duración del mismo, es germen y droga dependiente.

“Es el tiempo que tardan las bacterias inhibidas en volver a crecer después de una primera dosis y que las concentraciones séricas de ese antibiotico hayan desaparecido”

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

- Penicilinas
 - Bencilpenicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, isoxasolilpenicilinas y ureidopenicilinas.
- Cefalosporinas
 - I-V generación.
- Monobactámicos
- Carbapenemas

CEFALOSPORINAS

Historia de las Cefalosporinas

Después de que Sir Alexander Fleming demostrara la actividad bactericida de la penicilina se propagó la investigación y muestreo de suelos de aguas y tierras en busca de bacterias u hongos con la capacidad de inhibir a otros microorganismos. Este método dió origen al descubrimiento de la Anfotericina B.

En la isla de Cerdeña localizada en la península itálica del mar mediterráneo, más específicamente en la costa Sarda, fue donde Giuseppe Brotzu en 1945 describió un fenómeno ambiental que consistía en la limpieza periódica de la turbidez de las aguas ocasionada por las aguas cloacales que desembocaban en esta bahía. Así que muestreó las aguas y describió un hongo llamado *Cephalosporium acremonium*, el cual originó las cefalosporinas.

Estructura química

Tienen un núcleo cefemico con un doble enlace en la posición 3-4, un anillo fenotiacínico. Diferentes radicales en la posición 3 y en la posición 7 es lo que da origen a las diferentes cefalosporinas.

En un inicio fueron clasificadas según sus características PK/PD. Sin embargo después de los 80's dos profesores de una universidad neoyorquina las clasificaron de una manera más pedagógica y práctica

la cual fue aceptada internacionalmente y sigue estando vigente, es la clasificación en generaciones. Esta está descrita bajo tres criterios:

1. **Cronológico:** ubicándolas según su aparición en el tiempo desde la década de los 50's. Las primeras en aparecer son las de la I generación, las siguientes pertenecen a la II generación y así sucesivamente.
2. **Microbiológico:** las cefalosporinas que actúan fundamentalmente sobre Gram+ perteneceran a la I generación. Las de la II generación siguen teniendo actividad contra Gram+ pero también contra algunos Gram-, las de III generación tienen actividad fundamentalmente contra Gram-. Las de V generación tiene espectro contra Gram+. En general, salvo algunas excepciones, las cefalosporinas no tienen actividad contra anaerobios.



3. **Farmacocinéticos:** dado por el volumen de distribución que se expresa en la práctica clínica como la penetración al SNC.

Las cefalosporinas carecen de acción contra:

- *Listeria monocytogenes*
- *Staphylococcus aureus* metilino-R
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp
- *Legionella* spp
- *Enterococcus* spp

CEFALOSPORINAS DE LA I GENERACIÓN				
Fármaco	Presentación	T1/2	Unión a proteínas	Excreción
Cefalotina	IV	0.6 h	71%	Renal
Cefazolina	IV	1.8 h	80%	
Cefadroxil	O, IV	1.2 h	20%	
Cefalexina	O	0.9 h	10%	
Cefradina	O, IV	0.7 h	10%	

Todas ellas están presentes en el mercado actual. Todas ellas son eficaces contra Gram + y prácticamente sin efecto sobre Gram -. No penetran en el SNC.

Todos los B-lactámicos se excretan en un 75-80% por vía renal a través del mecanismo de secreción tubular, el 25-20% restante se excreta por filtración glomerular. Se prescriben en conjunto con cimetidina, fármaco que bloquea la secreción tubular.

CEFALOSPORINAS DE II GENERACIÓN				
Fármaco	Presentación	T1/2	Unión a proteínas	Excreción
Cefaclor	O	0.8 h	25%	Renal
Cefuroxima	O, IV	1.3 h	35%	
Cefoxitin	IV	0.8 h	70%	
Otros: cefotetan, Loracarbef, Cefprozil				

El Cefaclor está fuera del mercado ya que su uso derivó en altos niveles de resistencia. Cefoxitina (desde el punto de vista estrictamente químico es una cefamicina derivada del hongo *Streptomyces* y no del hongo *Cephalosporium*, pero está incluida en esta clasificación ya que coincide con el espectro de acción de la III generación, además de que tiene espectro contra anaerobios).

El espectro de las cefalosporinas de II generación:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Proteus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Bacterioides*
- *Moraxella catarrhalis*

No tienen acción contra cocos Gram + excepto por la Cefuroxima que tiene acción contra *Streptococcus* y *Staphylococcus*.

CEFALOSPORINAS DE III GENERACIÓN				
Fármaco	Presentación	T1/2	Unión proteínas	Excreción
Cefotaxima	IV	1 h	35%	Renal
Ceftriaxona	IV	8 h	96%	Renal 50%, bilis
Cefixime	O	3.7 h	67%	Renal 50%
Cefibuten	O, IV	2.5 h	63%	Renal
III GENERACIÓN CON ACTIVIDAD ANTI-PSEUDOMONA				
Ceftazidima	IV	1.8 h	17%	Renal
Cefoperazona	IV	2 h	93%	Bilis 50%
III GENERACIÓN CON ACTIVIDAD ANTI-PSEUDOMONA + INHIBIDORES DE LAS B-LACTAMASAS				
Ceftazidima + Avibactam (activo contra Gram -, ESBLs y algunas KPC)				
Cefoperazona + sulbactam				

Tienen mayor penetración al SNC y un volumen de distribución mucho más amplio. (para farmacología II importa la T1/2, UP y Excreción).

La vida media de la ceftriaxona de 8 horas sobresalta en comparación con la vida media de la cefotaxima de 1 hora, esto lleva a que la ceftriaxona se dosifique 1 vez al día o cada 12 horas, dado a su vida media y su UP de 96%. Esto último da pie a cuadros de kernicterus en neonatos derivado del uso de la ceftriaxona.

El hecho de que 50% de la ceftriaxona se excrete por vía renal le confiere la característica de aumentar la densidad de la bilis, produciendo Síndrome de bilis espesa, el cual induce dolor tipo cólico biliar.

Cabe destacar que el avibactam no tiene estructura betalactámica a diferencia del Sulbactam y el Ácido Clavulánico. Esto le confiere actividad contra Bacilos Gram – productores de B-lactamasas de espectro expandido (ESBLs) y gérmenes productores de carbapenemasas.

CEFALOSPORINAS DE IV GENERACIÓN				
Fármaco	T1/2	Unión proteínas	Excreción	Espectro
Cefepime	2 h	20%	Renal	Similar a la III generación pero estable a las B-lactamasas.

Tienen un espectro de acción comparable con las de III generación con la particularidad de que son estables a las B-lactamasas.

CEFALOSPORINAS DE V GENERACIÓN				
Fármaco	T1/2	Volumen Dist	Excreción	Espectro
Ceftobiprole	2.9-33 h (21 h en IRC)	Amplio, penetración al SNC <20%	Renal a través de la secreción tubular	Cocos Gram + : MRSA, VISA y VRSA. Bacilos Gram - : <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp</i>
Ceftarolina	2.6 h	UP 20%	Renal 75%	Cocos gram +: MRSA Bacilos Gram -: cepas productoras de ESBLs, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> .

No están disponibles en Venezuela. Son activas contra *Estafilococo metilino resistente* (MRSA), es decir que son activas contra Gram +, similar a las de la I Generación. No tiene tanta penetración en el SNC. Es activo contra *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter* productor de b-lactamasa de espectro expandido.

El ceftobiprole es el primer B-lactámico con actividad frente a MRSA, VISA y VRSA. De amplio espectro. Tiene papel fundamental en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus*. Tiene similar eficacia para tratar infecciones en piel cuando se lo compara con Vancomicina.

La cefarolina es de amplio espectro con actividad frente a MRSA y VRSA.

Inhibidores de las B-lactamasas

El Avibactam y Varbobactam no tienen estructura B-lactámica a diferencia de Sulbactam, Ácido Clavulánico, Relebactam, Tazobactam y Brobactam.

Efectos colaterales de las Cefalosporinas

- Hipersensibilidad (1-5%):
Rash, urticaria, anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo, Síndrome de Stevens-Johnson.
- Hematológicas:
Eosinofilia (7%). Trombocitosis, neutropenia y coombs + (Coombs detecta la presencia de anticuerpos en suero que reaccionan con antígenos en la superficie de los glóbulos rojos), (1-5%).
- Alteraciones de la coagulación/hemorragias:
Hipoprotrombinemia por el radical metil-tetrazolium de los fármacos (MTT) induce la disminución de la producción de protrombina. Agregabilidad plaquetaria disminuida. Disminución del número de plaquetas por medio del fenómeno del “espectador inocente”, producción de anticuerpos antiplaquetarios. Disminución de la síntesis de vitamina K a nivel colónico. Enfermedad del suero.
- Tracto gastrointestinal:
Barro biliar (pseudolitiasis biliar inducida por ceftriaxona), diarrea por disbacteriosis.
- Convulsiones, en casos muy raros. Se evidenciaban cuando se trataba sífilis cerebral con dosis altas de penicilina cristalina.
- Efecto disulfiran/antabús por inhibición de la aldehído deshidrogenasa a nivel hepático.

Mecanismos de resistencia

El principal mecanismo de resistencia a los B-lactámicos es la producción de enzimas B-lactamasas sintetizadas en el citoplasma y vertidas al espacio periplasmático en los Gram – y al espacio extracelular en los Gram +. Las B-lactamasas desdoblan al anillo blactámico e inactivan al fármaco, por lo cual estos antibióticos fueron asociados a inhibidores de las B-lactamasas nombrados anteriormente.

Sin embargo las bacterias en pro de defenderse de estos agentes ayudadores evolucionaron en la síntesis de nuevas enzimas más estables llamadas B-lactamasas de espectro expandido (ESBLs o BLEE) las cuales no son inactivadas por Ácido Clavulánico, Sulbactam u otros.

Los carbapenemas son una opción ya que no son degradados por estas ESBLs.

CARBAPENEMAS

Estructura química

Las penamas tienen un anillo B-lactámico y un anillo tiazolidínico. Las cefemas por su parte tienen un anillo cefalosporínico o fenotiazínico (tienen un doble enlace en la posición 3-4). Los carbapenemas derivan de estas dos estructuras al sustituir el azufre por un carbono.

Los principales representantes de las carbapenemas son **Imipenem, Meropenem, Ertapenem y Doripenem**.

El Imipenem está mezclado con la ciclastatina, la cual es inhibidor de la enzima dehidropeptidasa que se encuentra en el ribete en cepillo del túbulo contorneado proximal de la nefrona, esta enzima

degrada al Imipenem al ser excretado cuando este es administrado solo. Por lo cual no era muy estable ya que se inactivaba fácilmente. Es por esto que el imipenem está mezclado a la ciclastatina la cual lo hace más estable.

El Meropenem no es inestable como el Imipenem ya que tienen un anillo aromático que le confiere estabilidad y por eso se utiliza sin asociados.

El Ertapenem tiene una estructura más larga que lo hace enzimáticamente más estable.

Espectro antimicrobiano

Es bastante amplio. Las carbapenemas son los fármacos de elección para gérmenes multidrogas-resistentes y para gérmenes (especialmente bacilos Gram – fermentadores y no fermentadores) productores de ESBLs.

CARBAPENEMAS					
Droga	T1/2	COBERTURA ANTIMICROBIANA			
		Gram +	Gram -	Anaerobios	No fermentadores
Imipenem	1 h	+++	++	+++	++
Meropenem	1 h	++	+++	+++	++
Ertapenem	4 h	++	+++	+++	+

Prestar atención a la vida media.

La vida media del Ertapenem es 4 veces mayor que el resto de los carbapenemas. Esto lo hace ideal para realizar Terapia Switch, es una modalidad en la cual se inicia el tratamiento vía intravenosa y al paciente ser egeresado cambia la administración del medicamento vía oral o intramuscular, por lo cual puede ser usado en el ámbito ambulatorio.

Todos tienen actividad contra Gram+, Gram- y anaerobios (a diferencia de las cefalosporinas las cuales no son activas frente anaerobios).

Carbapenemas unidas a inhibidores de B-lactamasas (Meropenem + Vaborbactam o Imipenem + Cilastatina/Relebactam) son activos contra bacterias productoras de B-lactamasas y carbapenemasas.

GLICOPEPTIDOS

Tienen una estructura química extremadamente compleja y grande.

El principal representante de los glicopeptidos es la **Vancomicina**. Lo único que comparten con los B-lactámicos es que actúan inhibiendo la pared bacteriana, aunque lo hacen a un nivel diferente y por mecanismos diferentes.

Es bactericida lento. Desde el momento que se administra empieza a actuar a las 48 horas, contrasta con los B-lactámicos los cuales empiezan a ejercer la acción bactericida a las 8 horas después de iniciar tratamiento.

Tiene baja penetración a los compartimientos periféricos. Es nefrotóxico.

Mecanismo de acción

La Vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular por unión firme al carrier (transportador) que transporta los péptidos desde el citoplasma hasta la parte externa de la pared celular en crecimiento. Esto inhibe a la transglucosilasa y evita la mayor elongación del peptidoglucano y sus enlaces cruzados. El peptidoglucano se debilita así y las células se hacen susceptibles a la lisis. La membrana celular también se daña, lo que contribuye a su efecto antibacteriano.

Tiene un mecanismo dual o triple:

1. **Inhibe el transportador** de péptidos para la formación de la membrana.
2. Altera la **selectividad** de la membrana.
3. **Paso de iones** producto de la falta de selectividad.

VANCOMICINA – TEICOPLANINA					
Absorción	Unión a proteínas	Vol. Distribución	T1/2	Excreción	Difunde
Pobre absorción por vía oral. Tiene acción intraluminal.	50%	0.5-0.9 L/Kg	6 h	Renal por filtración glomerular. Se excreta el 90% de la droga activa	Al líquido pleural, pericárdico, sinovial y ascítico.

Tiene pobre absorción por VO, es la droga de elección para tratar la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* inducida por antibióticos ya que tiene acción intraluminal. También llamada colitis asociada a antibióticos o colitis por *C. difficile*, es una inflamación del colon asociada con un crecimiento excesivo de la bacteria *Clostridioides difficile*.

No es removida por hemodiálisis convencional.

Atraviesa pobremente las meninges, especialmente cuando están inflamadas. Posee efecto postantibiótico. Es tiempo-dependiente.

Indicaciones

- MRSA
- *Staphylococcus coagulans* negativo
- *Enterococcus*
- *Corynebacterium*
- *Neumococo* penicilino resistente
- Colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos.

Red-man syndrome/ Síndrome del hombre rojo

Paradójicamente es más común en pacientes pediátricos. Ocurre cuando se perfunde Vancomicina rápidamente, en menos de 1 hora, al inducir una tormenta histamínica que produce rubicundez en la parte superior de tórax y cara. Es velocidad-infusión-dependiente. La reacción de hipersensibilidad es de inicio rápido al comenzar la infusión, desapareciendo unas pocas horas después de terminada la misma. A menudo este síndrome se confunde con una reacción anafiláctica, pero usualmente el paciente tolera nuevas dosis del fármaco siempre que se tomen las medidas oportunas.

La teicoplanina no induce este síndrome. Esta puede ser indicada en gérmenes que sean altamente resistentes a la vancomicina.