

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

*G. Acuña L.

Las Cefalosporinas son agentes microbianos betalactámicos. Se encuentran en uso clínico por varias décadas, pero gracias al desarrollo de nuevos compuestos, que han permitido disponer de una gran variedad de agentes con diversos espectros de actividad y diferentes propiedades farmacocinéticas las que, unidas a un cambio en la patología infecciosa prevalente en los hospitales, hacen que el uso de estos compuestos haya aumentado durante los últimos años.

La estructura básica de las Cefalosporinas difiere del de la Penicilina fundamentalmente por el cambio del anillo Tiazolidínico de cinco componentes por un anillo dihidrotiazolidínico de seis componentes (Figura 1).

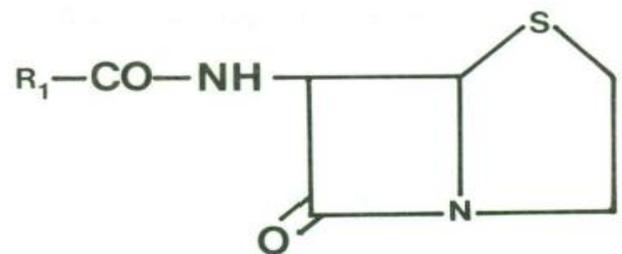
Este cambio, que en principio parece tan fútil, permite que la ligadura "C-N" del anillo betalactámico sea más estable y, por lo tanto, más resistente a las betalactamasas. Pero además permite disponer de, al menos, un sitio más de cambio para insertar radicales que confieran al compuesto características peculiares. Esto se muestra en la Figura 1 como R_3 , destacando que también existe la posibilidad de cambio en lo indicado como R_2 , con lo que los compuestos dejan de ser Cefalosporinas y se los

*Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

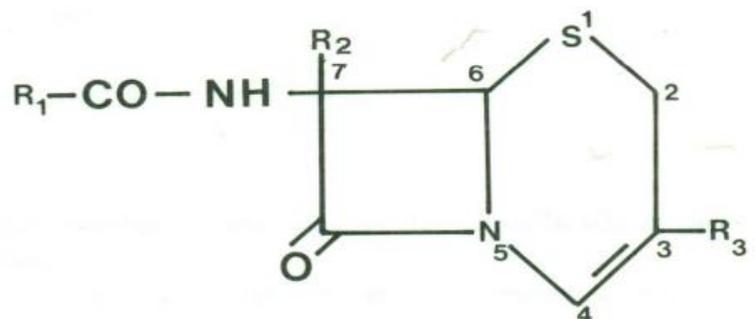
Cefalosporinas

denomina Cefamecinas. En el caso de las Penicilinas sólo se puede modificar radicales en R_1 .

Se ha intentado clasificar a las cefalosporinas dependiendo de su espectro de acción en tres grupos llamados "generaciones".



PENICILINA



CEFALOSPORINA

FIGURA 1. Estructuras básicas de Penicilina y Cefalosporina.

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACION

Tienen una buena y potente actividad sobre cocáceas Gram (+), incluyendo *Streptococos* (excepto grupo D enterococo), *Estafilococos* (excepto meticilino resistentes) y algunos bacilos Gram (-) aerobios como *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus indol* negativos (*mirabilis*) y *Haemophilus influenzae* no productores de betalactamasas.

No están indicados en infecciones por anaerobios, sin embargo, poseen una adecuada actividad sobre cocáceas anaerobias, *clostridium* spp. (no *difficile*) y *bacteroides no fragilis*.

En el laboratorio puede usarse cualesquiera de estas drogas u otra Cefalosporina de primera generación para probar sensibilidad. La lectura de sensibilidad se considera válida para todo el grupo, así por ejemplo, es muy frecuente que se use Cefalotina (droga que no se comercializa en Chile) y su lectura se usa para informar la sensibilidad de todo el grupo.

Cefradina: es la Cefalosporina que por más tiempo ha estado en el mercado en nuestro país. Existe un preparado oral y otro parenteral. Posee buena actividad sobre Gram (+), sin embargo, en Gram (-) su acción sobre *Proteus mirabilis* es la más débil del grupo. Su vida media es corta (40-50 min), por lo que se requiere una dosificación frecuente (cada 4-6 horas) si se quiere mantener niveles plasmáticos por sobre las concentraciones mínimas inhibitorias.

Cefalexina: es la Cefalosporina oral más usada en Estados Unidos, sólo de administración oral, para tratamientos de cuadros ambulatorios de infecciones del tracto urinario, respiratorio, lesiones cutáneas u otras infecciones leves a moderadas. Habitualmente se dosifica cada 8 horas, pero puede administrarse cada 12 horas en caso de infecciones urinarias.

Cefradoxil: muy similar a Cefalexina, su vida media más prolongada permite dosificaciones cada 12 ó 24 horas en caso de infecciones urinarias.

Cefazolina: por tener una ligadura proteica elevada (75-85%), posee una vida media más prolongada (90-120 min.), lo que permite su dosificación cada 8-6 horas. El espectro de acción es

similar a las anteriores, con mejor actividad sobre *Proteus mirabilis*. Su alta ligadura proteica ha planteado dudas sobre su buena penetración a los tejidos.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACION

En Chile sólo disponemos de un compuesto, la Cefuroxima, antibiótico que mantiene la actividad anti Gram (+) similar a las Cefalosporinas de primera generación, pero mejora la potencia y amplía el espectro de acción en Gram (-). Su acción sobre *E. coli*, *Klebsiella* spp, *P. mirabilis* y *H. influenzae* es mejor que los de primera generación y, además, tiene alguna acción sobre *Enterobacter*, *Citrobacter* y algunos *Proteus indol* (+). Esta mayor actividad sobre Gram (-) está mediada en gran parte por una mayor estabilidad a las betalactamasas la que, a su vez, se obtuvo al agregar un grupo metoximino en el radical R₁, lo que posteriormente se mantiene en algunas Cefalosporinas de tercera generación como Cefotaxidima, Cefotaxima, etc.

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION

El desarrollo de este grupo de antibióticos ha permitido tener agentes betalactámicos de baja toxicidad con una muy importante actividad antimicrobiana, en especial sobre bacilos Gram (-), que los hace comparables e, incluso en algunos casos, superior a los aminoglucósidos.

La actividad antienterobacteréacea es tan potente (CIM < 2 mcg/ml) que se logra una relación de concentraciones plasmáticas a CIM que en muchas oportunidades supera las 50 veces. Esta relación, si bien no se conserva en los tejidos, mantiene una diferencia suficientemente grande como para tener una buena acción. Esto incluye las infecciones por enterobacteréaceas en meninges, donde la actividad de estos compuestos ha demostrado ser, incluso, mejor que la administración intratecal de aminoglucósidos.

Si bien la actividad anti Gram (-) ha mejorado notablemente en comparación con las de primera generación, la actividad anticocáceas

Gram (+) ha disminuido, de tal manera que, si existe una infección claramente causada por una cococlea Gram (+) (meningitis neumocócica, septicemia stafilocócica), no hay indicación para el uso de una Cefalosporina de tercera generación y pudiera optarse por una de primera o segunda generación.

La actividad antipseudomona y otros bacilos no fermentadores es más bien débil a excepción de Cefoperazona y Ceftazidima.

Cefotaxima: fue la primera Cefalosporina de tercera generación que salió al mercado, por su gran actividad antienterobacteraceas, demostró ser una alternativa muy efectiva y con menos toxicidad que los aminoglucósidos. Tiene una vida media relativamente corta (1-1,2 horas) y en parte es metabolizada en el hígado a un metabolito también activo pero de menor potencia. La ligadura proteica es de 40-50%. Ha demostrado su utilidad en infecciones de diversos parénquimas, incluyendo meninges, producidas por enterobacteraceas y Serratia. Su actividad antipseudomónica, en cambio, es débil y no debiera utilizarse en forma individual en infecciones severas producidas por este germen, incluso si en el antibiograma aparece como sensible.

Ceftizoxima: es un derivado de la Cefotaxima, su espectro de acción es muy similar, se diferencia en que su vida media es algo mayor (1,7 hr.), no es metabolizada en el hígado eliminándose preferentemente por vía urinaria.

El espectro antibacteriano similar a Cefotaxima hace posible sostener que son dos antibióticos intercambiables y, por lo tanto, la decisión terapéutica de uno u otro dependerá fundamentalmente de la disponibilidad y costo.

Ceftriaxone: otro preparado que se diferencia de Cefotaxima y Ceftizoxima fundamentalmente por sus características farmacocinéticas. Efectivamente, la presencia de un complejo radical lateral en R₃ hace que este preparado tenga una vida media muy larga (8 horas), lo que permite su uso cada 12-24 horas. Su ligadura proteica es superior al 90%, sin embargo, su gran actividad intrínseca permite que actúe, incluso, en situaciones de infección de parénquimas como las meninges donde hay evidentes dificultades de

penetración. Desgraciadamente su más bien pobre actividad antipseudomona hace que el uso empírico en pacientes con posibles infecciones por estos gérmenes u otros no fermentadores, sea difícil de indicar.

Cefoperazona: en este compuesto, que también posee una vida media más prolongada que Cefotaxima (1,9-2,1 hr.), se logró una mayor actividad antipseudomona, desgraciadamente concomitantemente su actividad sobre enterobacteraceas habituales es menor y, al tener una ligadura proteica elevada (82-93%), hace posible fracasos terapéuticos en tratamientos de gérmenes sensibles in-vitro pero que están produciendo infecciones en parénquimas de difícil penetración como meninges y tejido pulmonar.

Cefoperazona se elimina tanto por vía urinaria como por vía biliar, alcanzando grandes concentraciones en el colédoco. En caso de insuficiencia renal su vida media se modifica muy levemente no requiriendo, en general, modificaciones en su posología.

Este compuesto posee como radical en R₃ un grupo metiltetrazole-tiometil, lo que se ha relacionado con coagulopatía y efecto tipo disulfiram (antabuse), de modo que del grupo de cefalosporinas es la que potencialmente tiene más efectos secundarios. A su vez, su gran concentración a nivel intestinal, hace que la alteración ecológica y posibles diarreas sean más frecuentes.

Ceftazidima: es la Cefalosporina de tercera generación con el espectro antibacteriano más amplio. Posee una gran actividad antipseudomona pero mantiene una actividad similar a Cefotaxima sobre enterobacteráceas. Es la Cefalosporina de elección cuando el médico se enfrenta a la difícil decisión de la terapia empírica en situaciones críticas como por ejemplo, la infección en el paciente neutropénico o en el paciente en una unidad de terapia intensiva. En cuanto a su actividad antipseudomónica es la droga de mayor actividad disponible en el mercado chileno.

Su vida media es de 1,8 horas y su ligadura proteica de sólo 17%. Se elimina casi por completo por filtración glomerular, por lo que las dosis deben disminuirse en caso de insuficiencia renal.

EFECTOS SECUNDARIOS

Las cefalosporinas tienen realmente un índice muy bajo de efectos secundarios o tóxicos. Su uso se ve limitado fundamentalmente por el alto costo de la terapia. Los compuestos parenterales pueden producir flebitis con distinta frecuencia y dolor en el sitio de la inyección intramuscular, por lo que algunos preparados para administración intramuscular vienen con lidocaína al 2% como solvente. Debe tenerse la precaución de no cometer la equivocación de administrar este preparado por vía endovenosa.

El problema de coagulopatía se ha descrito solamente en compuestos del tipo de la Cefoperazona. Sin embargo, hay que tener presente que el amplio espectro de algunos de estos preparados pudiera disminuir la flora intestinal productora de Vitamina K.

La alteración ecológica hace que las sobreinfecciones por *Cándida* y eventualmente otros gérmenes resistentes como *Enterococo*, sean más frecuentes. □

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Neu, H.C.: Clinical uses of Cephalosporins In: Good antimicrobial prescribing. *Lancet Review*, 41, 1982.
 - *Una muy interesante discusión de las aplicaciones clínicas de las cefalosporinas, escrita por una autoridad mundial en el tema.*
2. Fried, J.S.; Hinthorn, D.R.: The cephalosporins. *Disease-a-Month*, 31(7), 1985.
 - *Se revisa desde los mecanismos de acción hasta el uso en diferentes situaciones.*
3. Mandell, G.L.: Cephalosporins In: Principles and practice of infectious diseases, Mandell/Douglas/Bennett, John Wiley & Sons, Second Edition, 1985, pp. 180-187.
 - *Un extenso capítulo en uno de los importantes libros de infectología.*
4. Montiel, F.; Lobos, T.; Acuña, G.; Lam, M.: Breviario de la terapia antimicrobiana, 1986.
 - *Sensibilidad comparativa de las distintas cefalosporinas en las cepas recuperadas por el Laboratorio de Microbiología del Centro de Diagnóstico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.*