

Farmacodivulgación

Hospital Municipal Docente "Alberto Fernández". Santa Cruz del Norte, La Habana

CEFALOSPORINAS

José Raúl Andraca Perera,¹ Enrique Rodríguez Gil² y Alexander Fundora Santana³

RESUMEN

Se realiza una revisión y síntesis de información sobre un grupo importante de antibióticos: las cefalosporinas. Se señalan aspectos tan diversos como su origen, mecanismo de acción, farmacocinética, clasificación, actividad *in vitro*, así como sus dosificaciones e indicaciones, con el propósito de lograr en nuestros médicos generales integrales un perfeccionamiento y actualización en el uso clínico de estos agentes antimicrobianos.

DeCS: CEFALOSPORINA/administración & dosificación; CEFALOSPORINA/farmacocinética; CEFALOSPORINA/uso terapéutico; ANTIBIOTICOS LACTAMICOS.

Es un hecho conocido por todos que el uso de los antibióticos en la práctica clínica constituye "una batalla entre los investigadores de la industria farmacéutica, que diseñan y buscan antibióticos y las bacterias que desarrollan los mecanismos para adaptarse a la introducción de estos fármacos".¹ Bastarían solo 2 ejemplos para comprender esto:

- la vancomicina empleada en el tratamiento de infecciones por gérmenes grampositivos resistentes a beta

lactámicos, hasta hace muy poco no se conocía resistencia a este antibiótico en patógenos humanos; en la actualidad, existen enterococos con distintos fenotipos de resistencia.²

- En EE.UU. ha aumentado el número de casos de tuberculosis producida por cepas multirresistentes, cuyo tratamiento es siempre más largo y con frecuencia ineficaz.^{3,4}
- En Cuba, el acceso directo de los médicos generales integrales a los servicios hospitalarios (rotaciones

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

² Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

³ Licenciado en Enfermería. Instructor.

docente-asistenciales, guardias médicas, visitas a pacientes ingresados en hospitales, etc.) además del cumplimiento de misiones de colaboración en otros países del mundo, nos impone un perfeccionamiento y actualización en el uso clínico de los agentes antimicrobianos. Con el fin de ayudar en el cumplimiento de este objetivo comenzaremos con un grupo de fármacos que han ascendido a una posición privilegiada en el mundo de los antibióticos: las cefalosporinas.

Historia y origen. El hongo *Cephalosporium acremonium* que inició la primera fuente de cefalosporinas fue aislado por Brotzu en el mar, cerca de aguas servidas en la costa de Cerdeña. Se verificó que el hongo de Cerdeña contenía 3 antibióticos definidos: cefalosporina P (activa contra grampositivo), cefalosporina N (activa contra grampositivo y gramnegativo) y cefalosporina C (menos potente que la anterior, pero con la misma actividad antimicrobiana).

Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas, pero derivan de especies de *Streptomyces*.⁵

Mecanismo de acción. Las cefalosporinas y las cefamicinas inhiben la biosíntesis de peptidoglicanos, unidad estructural esencial en la formación de la pared celular bacteriana.

Este mecanismo es similar al de las penicilinas.^{5,6}

Absorción distribución y excreción de las cefalosporinas. Las cefalosporinas difieren individualmente en cuanto al grado de absorción después de la administración por vía oral, o la severidad del dolor producido por la inyección intramuscular. Después de la absorción el grado de unión a las proteínas plasmáticas varía específicamente del 80 (cefazolina) hasta el

15 % (cefalexina y cefradina). En cuanto al nivel de distribución, cruzan fácilmente la placenta, alcanzan altas concentraciones en líquido sinovial, bilis y pericardio; su distribución es relativamente baja en el humor acuoso y vítreo del ojo, siendo además variable en los fluidos cerebrospinales. En general, las cefalosporinas se excretan por el riñón; el probenecid enlentece su eliminación y en presencia de insuficiencia renal crónica se deben ajustar las dosis.⁵⁻⁹

Clasificación de las cefalosporinas.^{7,8,10}

Se basa en la similitud de su actividad antimicrobiana y su introducción en el mercado; de acuerdo con lo anterior se han definido en 1ra., 2da., 3ra. y 4ta. generación (anexo).

1ra. generación:

- Cefazolina
- Cefalotina
- Cefaloridina
- Cefapirina
- Cefadroxil, oral
- Cefalexina, oral
- Cefadrina
- Cefatrizina

2da. generación:

- Cefuroxima
- Cefamandol
- Cefonicid
- Ceforamida
- Moxalactan
- Cefuroxima, oral
- Cefaclor, oral
- Cefprozil, oral
- Cefotiam
- Cefamicinas:
 - Cefoxitina
 - Cefmetazol
 - Cefminox
 - Cefotetan
 - Cefbuperazona

3ra. generación:

- Cefotaxima
- Ceftazidime
- Ceftizoxime
- Cefoperazona
- Ceftriaxone
- Cefpirome
- Cefixime, oral
- Cefetamet, oral
- Proxetil-cefpodoxima, oral
- Ceftributen, oral
- Cefdinir, oral
- Latamoxef, oral
- Cefodizima
- Cefmenoxima
- Cefsulodina

4ta. generación:

- Cefepime
- Cefaclidina
- Cefoselis
- Cefelidina

Espectro de actividad antibacteriana in vitro. Consideraciones generales.^{8,9,11}

- Las cefalosporinas de 1ra. generación tienen una excelente actividad frente a los grampositivos.
- Todas las cefalosporinas probadas en la actualidad presentan fuerte actividad frente a los *Streptococos*; pero no es así contra enterococos.
- Los *Estafilococos* sensibles a la meticilina, lo son igualmente a las cefalosporinas; los *Estafilococos* meticilina-resistentes son por lo general resistentes a todas las cefalosporinas (con excepción del cefprozil).
- La 2da. generación es más estable frente a las β -lactamasas.
- El *Haemophilus influenzae* es resistente a las de 1ra. generación y es muy

sensible a la cefuroxima, cefamandol y las cefalosporinas de 3ra. generación.

- La *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo las cepas productoras de penicilinasas, se mueren frente a las cefalosporinas de 2da., 3ra., y 4ta. generación.
- La mayor actividad antibacteriana contra el *Proteus mirabilis*, la *Klebsiella*, la *E. coli* se logra con la cefuroxima, cefoxitina, cefotetan y las de 3ra. generación.
- Gérmenes gramnegativos (*Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus vulgaris*) son totalmente resistentes a la 1ra. y 2da. generación; pero son sensibles a la cefotaxima, ceftizoxima, ceftadima y ceftriaxone a elevadas concentraciones.
- La *Pseudomona aeruginosa* solo es sensible en grado significativo a la ceftazidima, cefoperazona y específicamente a la cefsulodina.
- La cefoxitina y el cefotetan (cefamicinas) muestran una actividad excelente contra el *Bacteroides fragilis* y contra gérmenes anaerobios de la cavidad bucal.

Uso clínico.^{6-8,11-15}

1ra. generación:

- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos (en escaras o “pie” de diabético asociarlo con otro antibiótico).
- Colecistitis no complicadas.
- Infecciones urinarias.
- Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad o cuando se sospecha la presencia de estafilococos.
- Endocarditis estafilocócicas.
- Profilaxis quirúrgica (tórax, abdomen, ortopedia).
- Infecciones del tracto respiratorio superior.
- No usar en infecciones del sistema nervioso central.

2da. generación:

- Sinusitis, epiglotitis, otitis media.
- Bronquitis aguda, neumonía (*Klebsiella* o *Haemophilus influenzae*).
- Blenorragia e infecciones urinarias.
- Infecciones estreptocócicas.
- Gangrena gaseosa (posterior a penicilina y cloranfenicol).
- Meningitis causadas por estafilococos (cefuroxima)

Cefamicinas:

- Infecciones intrabdominales.
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda y endometritis.
- Infecciones de la cavidad bucal y neumonías por “aspiración”.
- Infecciones crónicas de tejidos blandos (escaras y en diabéticos).
- Profilaxis quirúrgica colorrectal.

3ra. generación:

- Infecciones por gramnegativas en pacientes hospitalizados:
 - Neumonías nosocomiales y absceso pulmonar.
 - Infecciones posoperatorias de heridas.
 - Infecciones urinarias por catéteres.
- Blenorragia e infecciones de la piel.
- Infecciones intrabdominales y pélvicas (asociarlas con metronidazol)
- Neumonías adquiridas en la comunidad.
- Infecciones por *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Citrobacter*.
- Meningoencefalitis bacteriana.
- Huésped neutropénico con fiebre, bacteriemia/septicemia.

- Infecciones agudas óseas y de articulaciones.
- Profilaxis quirúrgicas (tórax gastroenteroestestinal y genitourinaria)

4ta. generación:

- Neumonías adquiridas en la comunidad y nosocomiales.
- Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.
- Infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario.
- Infecciones de piel y partes blandas causadas por Estafilococos, Estreptococos y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Peritonitis y septicemias.
- Infecciones anaerobias (combinada con metronidazol o clindamicina)

Efectos adversos.^{6,-8,11,14,15} Con el uso por vía intravenosa de las cefalosporinas, se ha reportado flebitis y significativamente dolorosa su administración por vía intramuscular. Entre el 5 y el 10 % de los pacientes alérgicos a las penicilinas lo son a las cefalosporinas. Se han descrito reacciones similares al “antabus”, con el uso de cefamandol, cefoperazona, moxalactan y la ingestión de alcohol.

El moxalactan se ha asociado con hemorragias por obstaculización de la agregación plaquetaria. Se ha informado sobre síndrome diarreico por supresión de la flora intestinal más frecuentemente con el uso de la ceftriaxona y cefoperazona.

La toxicidad renal de las cefalosporinas está íntimamente relacionada con la dosis administrada y la asociación con otros medicamentos nefrotóxicos (ej. aminoglucósidos).

ANEXO. Dosificación de cefalosporinas de uso común^{7,8,14,16,17}

Generación	Medicamento	Vía-Adm	Dosis adultos	Dosis pediátrica
1ra.	Cefazolina (Ketzol-Ancef)	i.m.-i.v.	500 mg c/ 8 h	25 - 100 mg x kg/d
	Cefadroxil (Cefamox-Durkef)	Oral	1-2 g/d	25-50 mg x kg/d
	Cefalexina (Cefanex)	Oral	1-4 g/d	25-50 mg x kg/d
	Cefalotina (Keflin-Ceporacin)	i.m.	4-12 g/ d	80 -160 mg x kg/d
	Cefadrina (Veracef)	Oral	1 g/d	25 - 50 mg x kg/d
	Cefapirina (Cefadyl)	i.m.-i.v.	500 mg -1g/ d	40-80 mg x kg/ d
2da.	Cefaloridina (Ceporán)	No uso actual por nefrotoxicidad		
	Cefuroxima (Zinacef-Kefurox)	i.m-i.v.	750 mg -1,5 g/d	30-100 mg x kg/d
	Cefuroxima axetil (Zinnat)	Oral	500 mg- 1 g/d	20-30 mg x kg/d
	Cefaclor (Ceclor)	Oral	250 mg-4 g/d	20 mg x kg/d
	Cefprozil (Cefzil)	Oral	250-500 mg/ d	15-20 mg x kg/d
	Cefamandol (Mandol) *	i.m-i.v.	500 mg-1 g/d	50-100 mg x kg/d
	Cefonicid (Monocid)	i.m-i.v.	1-2 g/d	50 mg x kg/d
	Cefoxitina (Mefoxin)	i.m-i.v.	1 g/d	20-40 mg x kg/d
	Cefotetan (Cefotan)	i.m-i.v.	1-2 g/d	No establecida
	Moxalactan**			
3ra.	Cefotaxima (claforán)	i.m-i.v.	2-12 g/ d	50-180 mg x kg/d
	Cefixime (Suprax-Deuvar)	Oral	400 mg/ d	8 mg x kg/ d
	Ceftazidime (Fortaz)	i.m-i.v.	250 mg- 2 g/ d	25-50 mg x kg /d
	Ceftizoxime (Cefizol)	i.m-i.v.	500 mg -4 g/ d	50 mg x kg /d
	Cefoperazona (Cefobid)	i.m-i.v.	3-12 g/ d	50-100 mg x kg/d
	Ceftriaxone (Rocephin)	i.m-i.v.	1-4 g/ d	25-75 mg x kg/d
	Cefpirone (Cefron)	i.m-i.v.	1-4 g/ d	No establecida
	Cefodizima (Modivid)	i.m.	250 mg- 4 g/d	No establecida
	Cefetamet (Globocef-Primoxil)	Oral	2 g/d	10 mg x/ kg /d
	Proxetil- Cefpodoxima (Orelox)	Oral	200-400 mg/d	No establecida
4ta.	Cefepime (Maxidime)	i.m-i.v.	1-2 g/d	No establecida

* Uso a partir de los 6 meses de edad.

** Uso restringido, al asociarse con anomalías hemorrágicas.

SUMMARY

A review and synthesis of the information on cephalosporins, an important group of antibiotics, is made. Aspects such as their origin, action mechanism, pharmacokinetics, classification, *in vitro* activity, dosages and indications are stressed in order to achieve among our general comprehensive physicians an improvement and updating in the clinical use of these antimicrobics.

Subject headings: CEPHALOSPORINS/administration & dosage; CEPHALOSPORINS/pharmacokinetics; CEPHALOSPORINS/therapeutic use; ANTIBIOTICS, LACTAM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: the never ending story. Med Clin 1994;103:94-6.
2. Leclercq R, Dutka-Malen S, Brisson-Nöel A, Molinas C, Denlot E, Arthur M, et al. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. Clin Infect Dis 1992;15:495-501.

3. Frieden TR, Sterling T, Pallos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Doodley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1003;328:521-6.
4. Goble M, Iseman MD, Madesen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
5. Mandell GL, San de MA. Penicilinas y cefalosporinas. En: Goodman A, Gilman A ed. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1982:1106-9.
6. Mandell GL, Sande MA. Penicilinas. Cefalosporinas y otros antibióticos β -lactámicos. En: Godman A, Rall TW, Nies AS. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8. ed México, DF: Editorial Médica Panamericana, 1993:1035-64.
7. Canadian Pharmaceutical Association. *CPS Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. 31 ed. Ottawa, 1996.
8. Rosenstein SE. *DEF Diccionario de Especialidades farmacéutica*. 41 ed. México: PLM, 1995.
9. Farsbenden M, Lode H, Schaberg T. Pharmacokinetics of new oral cephalosporins, including a new carbacephen. *Clin Infect Dis* 1993;16(5):646-53.
10. Cué M, Moises M. Antibióticos (I). *Rev Cubana Med Gen Integr* 1998;14(4).
11. Goldberg DM. Las cefalosporins. *Clin Méd Norteam* 1987;6:1179-99.
12. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A. Cefapime: a New Fourth generation cephalosporins. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(4):463-77.
13. Stutman HR. Cefprozilo. *Pediatr Ann* 1993;22(3):167-8.
14. Eriksen NL, Blanco JD. Extended spectrum (second and third generation) cephalosporins. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(3):461-74.
15. Klein NI, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am* 1995;79(4):705-19.
16. Borraddell LB, Brogden RN. Cefodizine: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drug* 1992;44(5):800-34.
17. Cefpodoxina-proxetil: una nueva cefalosporina oral. *Med Terap* 1993;12(4):43-5.

Recibido: 2 de marzo del 2001. Aprobado: 20 de abril del 2001.

Dr. *José Raúl Andraca Perera*. Apartado Postal No. 10 Santa Cruz del Norte, La Habana, CP 32900, Cuba.