

Cefalosporinas parenterales

Dr. Álvaro Bustos González

Pediatra Infectólogo

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud,

Universidad del Sinú-Elías Bechara Zainúm.

Montería, Colombia

Correo electrónico: abustos53@hotmail.com

RESUMEN

Los antibióticos beta-lactámicos son parte de los medicamentos más frecuentemente utilizados y se agrupan con base en su estructura común, el anillo beta-lactámico. Las cefalosporinas parenterales cubren un amplio rango de microorganismos, son bien toleradas en general y fáciles de administrar. Aquí se revisa su clasificación, espectro de actividad y farmacología.

Palabras clave: cefalosporinas, clasificación, espectro, farmacología, uso clínico

ABSTRACT

Beta-lactam antibiotics are among the most commonly prescribed drugs, grouped together based upon a shared structural feature, the beta-lactam ring. Cephalosporins cover a broad range of organism, are generally well tolerated, and are easy to administer. The classification, spectrum of activity, and pharmacology of the parenterally cephalosporins will be reviewed here.

Keywords: cephalosporins, classification, spectrum, pharmacology, clinical use

Generalidades

Las cefalosporinas son compuestos que poseen un anillo de dihidrotiazina unido a un anillo beta-lactámico. Se desarrollan a partir de la cefalosporina C. Múltiples modificaciones en su estructura han dado lugar a diversas variantes de cefalosporinas de extraordinario uso clínico. Como todos los antibióticos beta-lactámicos, las cefalosporinas bloquean la síntesis de la pared celular de la bacteria a través de la inactivación de las proteínas que ligan la penicilina (PBP). Estos antibióticos deben penetrar la membrana externa de las bacterias Gram negativas para unirse a la PBP. Las de tercera y cuarta generación penetran con facilidad los canales porínicos. Cefepima y cefpiroma son las más estables frente a la hidrólisis inducida por algunas beta-lactamasas. Los mecanismos de resistencia más importantes contra las cefalosporinas son la producción de

beta-lactamasas y la modificación estructural de las porinas. Las beta-lactamasas de espectro extendido afectan principalmente a las cefalosporinas de tercera generación. La mayoría son de administración intravenosa. Su unión a proteínas varía de 17% para ceftazidima hasta 95% para ceftriaxona. Las de tercera generación son las que mejor difunden al SNC. Las concentraciones en la bilis son superiores con ceftriaxona. Estos medicamentos son metabolizados en el hígado y excretados en sus formas primarias o metabolizados por los riñones. Las cefalosporinas parenterales desencadenan con frecuencia tromboflebitis (1-5%), rash cutáneo (1-3%), diarrea (2-5%), elevación de aminotransferasas (1-7%) y lodo biliar (ceftriaxona: 20-45%). Las de tercera y cuarta generación se utilizan en el tratamiento de infecciones graves. Cefotaxima y ceftriaxona son de elección en el manejo de meningitis susceptibles; en casos de infec-

ción por *S. pneumoniae* se asocian a vancomicina. Las de cuarta generación tienen un espectro similar a las de tercera frente a patógenos meníngeos y una excelente penetración de la barrera hematoencefálica.

Clasificación de las cefalosporinas

Las cefalosporinas, estrechamente relacionadas con compuestos cefamicínicos, en su forma parenteral se clasifican por generaciones:

- Primera generación (cefazolina, cefalotina)
- Segunda generación:
 - a- Un subgrupo con actividad contra *H. influenzae* (cefuroxima)
 - b- Otro subgrupo con actividad contra especies de *Bacteroides* (cefoxitin y cefotetan)
- Tercera generación:
 - a- Un subgrupo con pobre actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (cefotaxima, ceftriaxona y ceftizoxima)
 - b- Otro subgrupo con buena actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (cefoperazona y ceftazidima)
 - Cuarta generación (cefepima, cefpiroma)
 - Quinta generación (ceftobiprole y ceftarolina)

Farmacología

La mayoría de las cefalosporinas disponibles para administración parenteral tienen una vida media corta (generalmente una hora o menos), por lo que deberían ser administradas en un régimen de cada 4 horas cuando se trate de infecciones sistémicas severas en pacientes con función renal normal.

Algunas cefalosporinas tienen una vida media más prolongada y pueden dosificarse con menos frecuencia (cefazolina cada 8 horas y ceftriaxona cada 24 horas). Todas las cefalosporinas, excepto cefoperazona y ceftriaxona, requieren modificación de la dosis en caso de insuficiencia renal grave.

Con todas las cefalosporinas se obtienen niveles terapéuticos en pleura, pericardio, peritoneo, líquido sinovial y orina. Las concentraciones biliares exceden los niveles séricos, y son particularmente elevadas con ce-

fazolina, cefoperazona y ceftriaxona.

La primera y la segunda generación de cefalosporinas, exceptuando a cefuroxima, penetran pobremente al sistema nervioso central. Con la tercera generación se obtienen buenos niveles en presencia de inflamación meníngea. Cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona y ceftazidima están aprobadas para su uso en meningitis bacteriana.

Se han informado reacciones fatales debido a precipitados de calcio y ceftriaxona en pulmones y riñones de recién nacidos. De ahí que la ceftriaxona no deba ser reconstituida o mezclada con productos que contengan calcio (solución de Ringer o Hartmann o nutrición parenteral) y debe ser evitada en menores de 28 días que vayan a recibir calcio intravenoso.¹

Espectro de actividad

La mayoría de las cefalosporinas disponibles son derivados semisintéticos de cefalosporina C, un compuesto con actividad antibacteriana producido por el hongo *Cefalosporium*. En la práctica clínica, basados en su actividad contra aerobios y bacilos Gram negativos, estos antibióticos se agrupan en cuatro generaciones.

Primera generación

La cefalotina es la más antigua de las cefalosporinas parenterales de primera generación. Es activa contra la mayoría de los cocos Gram positivos, incluyendo a los estafilococos productores de penicilinasa, pero no tiene actividad contra enterococos, *Listeria*, estafilococos resistentes a oxacilina y pneumococos resistentes a penicilina.²⁻⁵ Es activa contra la mayoría de cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, pero tiene una débil actividad contra *Proteus* indol positivo, *Enterobacter*, *Serratia* y los bacilos Gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*). Gonococos, meningococos y *H. influenzae* suelen ser resistentes. Es activa contra la mayoría de los anaerobios patógenos comunes, con excepción de los bacteroides, en especial *B. fragilis*.

La cefazolina tiene un espectro similar de actividad a la cefalotina. Alcanza niveles séricos más elevados y posee una vida media más larga. Es menos estable *in vitro* frente a la penicilinasa tipo A de los estafilococos,⁶

pero la importancia de este fenómeno en la terapéutica clínica no está clara.

Segunda generación

La segunda generación de cefalosporinas es menos activa contra cocos Gram positivos que la primera, pero tiene más eficacia contra ciertos bacilos Gram negativos. Esta generación de compuestos pueden dividirse en dos subgrupos: uno con actividad contra *H. influenzae* y otro, las cefamicinas, activas contra *Bacteroides*.

En el primer subgrupo, cefuroxima está disponible y es más activa que cefazolina in-vitro contra cepas de *Enterobacter* y *Proteus* indol-positivo. Empero, este agente es inductor de beta-lactamasas en estos microorganismos, estimulando resistencia y llevando a fallas terapéuticas.⁷ Cefuroxima es también más activa que cefazolina contra *H. influenzae*, y es estable ante las beta-lactamasas TEM de las cepas resistentes a ampicilina. Aunque cefuroxima fue aprobado para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae*, se observaron retrasos en la respuesta al tratamiento y lenta esterilización del LCR, por lo que las cefalosporinas de tercera generación son ahora preferidas en casos de meningitis debidas a cepas resistentes a ampicilina.⁸ Cefuroxima es igualmente efectiva contra *Moraxella catarrhalis* productora de beta-lactamasa.

El subgrupo de cefamicinas, activo contra *Bacteroides*, incluye cefoxitín y cefotetan. Estos antibióticos son eficaces contra la mayoría de cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella*. Son estables ante muchas beta-lactamasas mediadas por plásmidos, pero su actividad contra *Enterobacter* y *Proteus* indol-positivo es limitada por inducción de cefalosporinasas cromosomales y mutaciones.⁷

A semejanza de la primera generación, las cefamicinas son activas contra la mayoría de cepas de *Bacteroides*. Su acción combinada contra bacilos Gram negativos aerobios y facultativos y *Bacteroides* ha llevado a su uso en la profilaxis y tratamiento de infecciones pélvicas e intraabdominales.⁹ Las cefamicinas no tienen una clara ventaja sobre las cefalosporinas de primera generación en infecciones por fuera de las cavidades pélvica y abdominal. Cefotetan tiene una más larga

vida media que cefoxitin, es más activo que éste contra bacilos Gram negativos aerobios y facultativos, pero es menos activo contra *Bacteroides*, en especial contra *Bacteroides no fragilis*.¹⁰ La resistencia de los diferentes miembros del grupo *Bacteroides* a las cefamicinas varía entre 10% y 80%, y de 15% a 30% para clindamicina. En general no se observa resistencia de estos micro-organismos a carbapenems, cloramfenicol y metronidazol.¹¹

Tercera generación

La tercera generación de cefalosporinas es estable ante las beta-lactamasas más comunes de los bacilos Gram negativos y son altamente activas contra *Enterobacterias*, *Neisserias* y *H. influenzae*. Son menos efectivas contra Gram positivos y no tienen efectividad frente a enterococos, *Listeria*, *S. aureus* resistente a oxacilina y *Acinetobacter*. Cefotaxima y ceftriaxona son activas contra pneumococos con susceptibilidad intermedia a la penicilina, pero no tienen actividad contra las cepas altamente resistentes.¹² Un subgrupo de la tercera generación de cefalosporinas que incluye cefotaxima, ceftriaxona y ceftizoxima tiene pobre actividad contra *Pseudomonas*. Dentro de este subgrupo, cefotaxima tiene una vida media corta (1 hora) debido a su metabolización parcial en el hígado a desacetil-cefotaxima, pero este metabolito tiene actividad antibacteriana y posee una vida media más larga (1.7 horas), por lo cual cefotaxima se puede administrar cada 6 horas. Ceftriaxona tiene una vida media de 6.4 horas y se puede administrar cada 12 o cada 24 horas. Su mayor uso se da en el tratamiento del gonococo resistente a penicilina, en la enfermedad de Lyme con compromiso del SNC o de articulaciones y en la meningitis en niños.¹³ Una de las complicaciones con el uso de ceftriaxona ha sido la formación de lodo biliar, que puede causar un síndrome de pseudolitiasis.¹⁴

El otro subgrupo de la tercera generación de cefalosporinas, que incluye cefoperazona y ceftazidima, tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Cefoperazona ha entrado en desuso por su pobre estabilidad frente a beta-lactamasas mediadas por plásmidos, lo que la hace menos activa contra *Enterobacterias* que otras cefalosporinas de tercera generación. No ocurre así con ceftazidima, que es altamente activa contra

Enterobacterias, *Neisseria*, *H. influenzae* y en especial contra *P. aeruginosa*. Su actividad frente a micro-organismos Gram positivos es muy discreta.

Cefotetan y cefoperazona contienen un N-metilthiotetrazol que puede competir e inhibir la acción de la vitamina K, llevando a sangrados y a prolongación del tiempo de protrombina.¹⁵

Cuarta generación

Cefepima penetra bien la membrana externa de las bacterias Gram negativas y tiene menos afinidad que la tercera generación por ciertas beta-lactamasas cromosomales de los bacilos Gram negativos. Tiene una actividad similar a cefotaxima y ceftriaxona contra pneumococos, incluyendo cepas de susceptibilidad disminuida a la penicilina. Al igual que la tercera generación, es activo contra Enterobacterias, *Neisseria* y *H. influenzae*, pero tiene mayor actividad contra bacilos Gram negativos productores de beta-lactamasas inducibles de origen cromosómico: *Enterobacter*, *Proteus* indol-positivo, *Citrobacter* y *Serratia*.^{16,17} Es tan activo contra *Pseudomonas* como ceftazidima, pero no ha sido aprobado para el tratamiento de la meningitis.

Quinta generación

Ceftobiprole es una cefalosporina capaz de fijarse al PBP 2a, la proteína que confiere la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos beta-lactámicos.^{18,19} Puede fijarse también a la proteína 2x en *S. pneumoniae* resistente a penicilina. *In vitro* su actividad es semejante a la de ceftazidima y cefepima contra Enterobacterias; también es activo contra enterococos. Adicionalmente, parece tener un bajo potencial para seleccionar cepas resistentes. El metabolito activo de ceftaroline tiene actividad bactericida contra Gram positivos (incluyendo MRSA, *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina y *S. pyogenes* resistente a macrólidos), así como contra patógenos Gram negativos (Enterobacterias, mas no contra especies de *Pseudomonas* ni agentes productores de beta-lactamasas de espectro extendido).^{20,21}

Referencias

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>
2. Mulligan ME, et al. MRSA: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993; 94:313-328.
3. Tomasz A. Antibiotic resistance in *S. pneumoniae*. Clin Infect Dis 1997; 24 Suppl 1:S85-S88.
4. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *S. pneumoniae*. N Engl J Med 1994; 331:337-382.
5. Whitney CG, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *S. pneumoniae* in the United States. N Engl J Med 2000; 343:1917-1924.
6. Sabath LD. Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation and second-generation cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33:407-411.
7. Pitout JD, et al. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram negative bacilli. Am J Med 1997; 103:51-59.
8. Schaad UB, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990; 322:141-147.
9. Bohnen JM, et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg 1992; 127:83-89.
10. Wexler HM, Finegold SM. In vitro activity of cefotetan compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:601-604.
11. Snydman DR, et al. Analysis of trends in antimicrobial resistance patterns among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group species from 1990 to 1994. Clin Infect Dis 1996; 23 Suppl 1: S54-65.
12. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. Med Clin North Am 1995; 79:705-719.
13. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989; 321:586-596.
14. Shiffman ML, et al. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In-vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. Gastroenterology 1990; 99:1772-1778.
15. Sattler FR, et al. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 1986; 105:924-931.
16. Sanders WE, et al. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. Clin Infect Dis 1996; 23:454-461.
17. Yahav D, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7:338-348.
18. Noel GJ. Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic. Clin Microbiol Infect 2007; 13 Suppl 2:25-29.

-
19. Bush K, et al. Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy: *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:419-429.
20. Willems RJ, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:821-828.
21. Bogdanovich T, et al. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4210-4219.