

CEFALOSPORINAS

I

CEFALOTINA * Y CEFALORIDINA †

FEDERICO Díes ‡

Origen y química

LA CEFALOTINA sódica (sal sódica del ácido 7-tiofeno-2 acetamido-cefalosporánico) y la cefaloridina (betaína del ácido 7-[2-tienil acetamido]-3-piridilmetil cefalosporánico) son antibióticos inyectables, derivados semisintéticos de la cefalosporina C.

La cefalotina sódica contiene 2.4 mEq de sodio por gramo, su peso molecular es 418.4, se disuelve en agua destilada a razón de 250 a 300 mg./ml., dando un pH de 5.2. La cefaloridina es un compuesto anfótero de peso molecular 415.5, se disuelve en agua a razón de 400 mg./ml. dando un pH entre 4 y 5.

Ambos antibióticos son compatibles con las soluciones parenterales de uso común incluyendo dextrán de bajo peso molecular e hidrolizados de caseína, excepto cuando el pH de la solu-

ción sea menor de 4 o mayor de 7.5. También son compatibles con medicamentos usuales como insulina, cloruro de potasio, hidrocortisona, levarterenol y heparina. Son incompatibles con colistimetato de sodio, polimixina B, tetraciclinas, kanamicina y barbitúricos. La cefalotina sódica también es incompatible con sales de calcio y la cefaloridina lo es con derivados de parahidroxibenzoato.

Las soluciones preparadas de cefalotina sódica son estables durante 48 horas; las de cefaloridina durante 96 horas, ambas bajo refrigeración (2 a 4° C.).

Farmacología

La cefalotina sódica y la cefaloridina no son bien absorbidas por vía oral. Ambas son excretadas primordialmente en la orina. La cefaloridina no se metaboliza y se excreta intacta. La cefalotina sódica se metaboliza parcialmente; aproximadamente el 75 por ciento de una dosis de cefalotina sódica se ex-

* Keflin, Lilly.

† Keflodin, Lilly; Ceporan, Glaxo.

‡ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

TABLA I
 CARACTERÍSTICAS
 FARMACOCINÉTICAS DE CEFALOTINA
 SÓDICA Y CEFALORIDINA *

	<i>Cefalotina</i>	<i>Cefaloridina</i>
Vida media plasmática (horas)	0.47 ± 0.13	1.12 ± 0.07
Vida media con función renal menor del 5% (horas)	3	20 ± 2
Depuración plasmática (ml./min./1.73 m ²)	472 ± 59	167 ± 20
Depuración renal (ml./min./1.73 m ²)	274 ± 28	125 ± 17
Unión a proteínas (porcentaje)	65	20
Volumen aparente de distribución l./1.73 m ²)	18	16

* Datos tomados de Kirby y colaboradores.⁶

creta como tal y cerca del 25 por ciento en forma de desacetilcefalotina que *in vitro* tiene menos actividad antimicrobiana que el compuesto original, pero aparentemente esta actividad no disminuye cuando ambas formas son excretadas en la orina.

Con ambos antibióticos se alcanzan concentraciones sanguíneas bactericidas por vía intramuscular o intravenosa a las dosis recomendadas. Las concentraciones varían según la dosis y la vía de administración, alcanzan el máximo antes de la primera hora de su inyección y disminuyen rápidamente, sobre todo las de cefalotina sódica cuya excreción es más rápida (vida media de 0.47 horas), que las de cefaloridina (vida media de 1.12 horas). Cuando se inyectan dosis iguales, la concentración sanguínea máxima de cefaloridina

es aproximadamente 50 por ciento mayor que la de cefalotina sódica.

Con las dosis habituales se encuentran concentraciones muy altas de cefalotina sódica y de cefaloridina en la orina y útiles en bilis, líquidos pleural, sinovial, peritoneal, amniótico, humor acuoso y en la mayor parte de los órganos (riñón, hígado, próstata, bazo, estómago, pulmón). En líquido cefalorraquídeo la concentración de cefaloridina fue de aproximadamente la décima parte de la sanguínea y la de cefalotina sódica fue aún menor. Ambos antibióticos atraviesan la placenta, la membrana peritoneal y la membrana dializante del riñón artificial. En la tabla I se resumen algunas características farmacocinéticas de estos antibióticos.

La cefalotina sódica y la cefaloridina son bactericidas por inhibición de la síntesis de la pared celular microbiana, actuando de manera cualitativamente similar a como lo hacen las penicilinas.

Espectro antimicrobiano y aplicación clínica

A las concentraciones alcanzadas con dosis habituales, la cefalotina sódica y la cefaloridina tienen acción bactericida contra la mayoría de los microbios grampositivos y contra muchos de los gramnegativos que son patógenos frecuentes.

La actividad antiestafilocócica se ejerce contra *Staphylococcus epidermidis* y *St. aureus*, tanto contra las cepas resistentes a la penicilina (productoras de penicilinas) como a las susceptibles. En este aspecto la cefalotina

sódica tiene la clara ventaja de ser resistente a la acción de la penicilinas con bastante mayor regularidad que la cefaloridina, por lo que es más confiable en el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus*, sobre todo en el medio hospitalario. La buena difusión tisular de estos antibióticos ha permitido usarlos con éxito en infecciones postquirúrgicas, celulitis, neumonías y endocarditis estafilocócicas, artritis séptica y osteomielitis.

Los neumococos y estreptococos (excepto *Streptococcus fecalis*), han sido uniformemente susceptibles a estas cefalosporinas en casos de infecciones bronco pulmonares, otomastoiditis y endocarditis bacterianas. Su actividad contra *Klebsiella* y *Escherichia coli*, así como contra aproximadamente la mitad de las cepas de *Hemophylus influenzae*, ha permitido utilizarlos con buenos resultados en las neumonías y bronconeumonías hospitalarias.

La cefalotina sódica ha demostrado ser eficaz en casos de meningitis debidos a estafilococos o neumococos.

La cefalotina sódica y la cefaloridina tienen buena actividad contra los gérmenes gramnegativos más frecuentemente hallados en infecciones urinarias: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella*. Incluso las cepas encontradas en los hospitales, frecuentemente productoras de beta-lactamasas que hidrolizan a las penicilinas, suelen ser susceptibles a las cefalosporinas. Este hecho y la elevada concentración que alcanzan estos antibióticos en la orina, los hacen adecuados para el tratamiento de las infecciones urinarias.

Las infecciones del aparato genital femenino, frecuentemente debidas a gérmenes grampositivos (estafilococo, estreptococo) y gramnegativos (*Escherichia*, *Proteus mirabilis*) a menudo susceptibles a cefalosporinas, han sido tratados con ventaja con estos antibióticos, incluyendo las infecciones graves como aborto séptico con pelviperitonitis y aun bacteremia. El paso al líquido amniótico de ambos antibióticos, los hace adecuados para el tratamiento de la amnionitis.

El amplio espectro antimicrobiano mencionado, la acción bactericida y la posibilidad de emplear dosis elevadas debido a su baja toxicidad, han convertido a la cefalotina sódica en uno de los miembros de las mezclas de antibióticos de uso común para el tratamiento de infecciones graves de etiología desconocida que ponen en peligro la vida. La combinación kanamicina o gentamicina con cefalotina sódica se ha empleado con frecuencia en casos de infecciones de ese tipo, cuando se presentan o no acompañadas de choque endotóxico.

A pesar de que *in vitro* las cefalosporinas tienen actividad bactericida contra *Shigella* y *Salmonella*, a concentraciones muy bajas, aún no se cuenta con estudios clínicos definitivos en infecciones gastrointestinales por esos gérmenes.

En el caso de las infecciones venéreas, la cefaloridina ha manifestado acción antiblenorrágica confiable y constituye un buen tratamiento alternativo para enfermos afectados de gonorrea y con hipersensibilidad o resistencia bac-

teriana a la penicilina. También se han comunicado buenos efectos antilúéticos.

Los estreptococos del grupo D (*Streptococcus fecalis* y otros enterococos), los *Proteus* indol positivos (*rettgeri*, *morgani*, *vulgaris*) y los gérmenes "oportunistas" *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Serratia*, *Providencia* y *Herellea* suelen ser resistentes a las cefalosporinas. En el caso de los enterococos existe acción sinérgica entre cefalosporinas y aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina, gentamicina). Hay varios casos comunicados de tratamiento afortunado de endocarditis enterocócica con cefalotina sódica combinada con estreptomina o kanamicina.

En el grupo *Klebsiella-Aerobacter*, los microbios no móviles correspondientes a las especies de *Klebsiella* (que constituyen unos cuatro quintos de los aislamientos clínicos de este grupo), son susceptibles a cefalosporinas en general, en tanto que las especies móviles correspondientes al género *Aerobacter* o *Enterobacter*, suelen ser resistentes.

En general las cefalosporinas no tienen actividad contra hongos, levaduras, virus, ni *Mycoplasma*.

En enfermos con insuficiencia renal avanzada se puede utilizar cefalotina sódica con confianza, debido a que su activa eliminación tubular renal impide que se acumule en exceso (tabla I) y, sobre todo, por su limitada toxicidad; de todas maneras se recomienda no sobrepasar la dosis de 6 gramos diarios en esos casos. Por otra parte, la cefaloridina no debe emplearse en pacien-

tes con insuficiencia renal, excepto con vigilancia muy estrecha y ajuste minucioso de la dosis, debido a que se acumula marcadamente y, sobre todo, porque manifiesta nefrotoxicidad.

Efectos colaterales indeseables

Las cefalosporinas comparten con la penicilina una notable falta de toxicidad, excepto por la nefrotoxicidad potencial de la cefaloridina mencionada antes.

La cefalotina sódica produce dolor e induración local por vía intramuscular, sobre todo a dosis repetidas mayores de medio gramo. Cuando se inyectan dosis mayores de 6 gramos diarios por vía intravenosa por períodos que exceden a 3 días puede producir tromboflebitis, sobre todo cuando se administra en infusión continua.

La cefaloridina es prácticamente indolora por vía intramuscular y es menos irritante por vía endovenosa. Su principal inconveniente es que a dosis superiores de 4 g./día en adultos, sobre todo cuando el flujo sanguíneo renal está reducido o existe nefropatía previa, provoca lesiones tóxicas renales que han llegado a ser graves (necrosis tubular aguda con insuficiencia renal).

Las cefalosporinas producen reacciones alérgicas con una frecuencia del orden del 1 por ciento la cefalotina sódica y del 3 por ciento la cefaloridina. Las reacciones secundarias han sido urticaria, erupción cutánea maculopapulosa, fiebre, eosinofilia, neutropenia ocasional y en raros casos choques ana-

filáltico. Diversas pruebas inmunológicas indican que existe alergenicidad cruzada parcial entre cefalosporinas y penicilinas. Clínicamente se observa que la frecuencia de alergia a una cefalosporina es mayor en enfermos alérgicos a penicilina que en la población general (5.8 por ciento con cefalotina sódica y 16.5 por ciento con cefaloridina). Sin embargo, tales pacientes suelen tener constitución atópica y padecen alergia con cualquier alérgeno más frecuentemente que la población general, lo que no es necesariamente indicativo de alergia cruzada con penicilina. De hecho, cuando a tales pacientes se les trata con penicilina, los síntomas de alergia se presentan en 29 por ciento de los casos así manejados.

Las cefalosporinas inyectables, particularmente la cefalotina sódica ha producido reacción de Coombs directa positiva en proporciones variables en diferentes estudios. Inicialmente se informó este fenómeno en 38 a 75 por ciento de los pacientes tratados. Posteriormente, en un estudio prospectivo con un número elevado de pacientes, se observó reacción de Coombs en 3 por ciento de tratados con la cefalosporina y también en 3 por ciento de los tratados con penicilina. La reacción se puede provocar *in vitro* y se debe a la unión no inmunológica de un complejo antibiótico-proteína a la membrana del eritrocito. En general se considera que estos efectos sobre los eritrocitos constituyen un fenómeno de laboratorio y no una complicación clínica.

Como todos los antibióticos de amplio espectro, las cefalosporinas pueden favorecer la aparición de sobreinfecciones por gérmenes no susceptibles.

Las cefalosporinas dan lugar a reacciones falsas positivas de glucosuria con los reactivos habituales, excepto los que se basan en reacciones con glucosa oxidasa.

Posología

Las dosis habituales de cefalotina sódica para adultos son de 0.5 a 1.0 gramo cada 4 ó 6 horas por vía intramuscular o intravenosa. En infecciones muy graves pueden utilizarse 2 gramos cada 4 horas en inyecciones intravenosas intermitentes o en venoclisis continua a razón de 0.5 gramos por hora. En los niños la dosis usual de cefalotina es de 40 a 80 mg./kg. por día en dosis fraccionadas, según la gravedad de la infección y la susceptibilidad del patógeno. Cuando hay insuficiencia renal y uremia no se recomienda sobrepasar la dosis de 6 gramos al día en adultos.

Las dosis recomendadas de cefaloridina en adultos son de 0.5 a 1.0 gramo cada 8 horas. En casos más graves puede administrarse 0.5 a 1.0 gramo cada 6 horas, por vía intramuscular o intravenosa. No se recomienda sobrepasar la dosis de 4 gramos diarios, sobre todo en enfermos con compromiso funcional renal. Para el tratamiento de la gonorrea aguda se recomienda una dosis de 2 gramos. En la sífilis primaria está indicada una dosis que puede variar de 0.5 a 1.0 gramo diario durante 7 a 14 días.

REFERENCIAS

1. Bener, E. J.: *The cephalosporin antibiotics*. En: *Antimicrobial Therapy*. Kagan, B. M. (Ed.). Philadelphia, W. B. Saunders. 1970, p. 31.
2. Benner, E. J.: *Cephalosporin antibiotics: therapeutic dimensions and future*. Postgrad. Med. J. 47 (supl.):135, 1971.
3. Christy, J. H.: *Treatment of gram-negative shock*. Am. J. Med. 50:77, 1971.
4. Finegold, S. M.; Davies, A.; Ziment, I., y Jacobs, I.: *Chemotherapy guide*. Calif. Med. 111:362, 1969.
5. Hoeprich, P. D.: *Septicemia (bacterial)*. En: *Current Therapy 1970*. Conn. H. F. (Ed.): Philadelphia, W. B. Saunders, 1970, p. 47.
6. Kirby, W. M. M.; DeMaine, J. B., y Serrill, W. S.: *Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volunteers and uremic patients*. Postgrad. Med. J. 47 (supl.):41, 1971.
7. Petz, L. D.: *Immunologic reactions of humans to cephalosporins*. Postgrad. Med. J. 47 (supl.):64, 1971.
8. Ruiloba, J.: *Antibióticos de aparición reciente*. GAC. MÉD MÉX. 101:117, 1971.
9. Saslaw, S.: *Cephalosporins*. Med. Clinics North Am. 54:1217, 1970.
10. Smith, J. W.; Johnson, J. E., y Leighton, E. C.: *Studies on the epidemiology of adverse drug reactions*. New Engl. J. Med. 274:998, 1966.
11. Weinstein, L., y Kaplan, K.: *The cephalosporins. Microbiological, chemical and pharmacological properties and use in chemotherapy of infection*. Ann. Int. Med. 72:729, 1970.

II

MONOHIDRATO DE CEFALEXINA *

FEDERICO DÍES ‡

Origen y química

EL MONOHIDRATO de cefalexina (ácido 7-[D- α -amino- α -fenilacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico) es un antibiótico para administración oral semisintético de la familia de las cefalosporinas.

El monohidrato de cefalexina es un ion anfótero, existe como sal interna a pH entre 4.5 y 8, se disuelve en agua a razón de 1 a 2 gramos por litro a 37° C. y a pH 5-6. En estado seco es estable por 2 ó 3 años a temperatura ambiente.

Farmacología

El monohidrato de cefalexina resiste la acción de los jugos digestivos y se absorbe rápida y casi completamente en la parte alta del intestino. Alcanza concentraciones máximas en sangre una hora después de su ingestión, aproximadamente de la misma magnitud que las obtenidas con dosis iguales de cefaloridina por vía intramuscular. Las concentraciones máximas en sangre son de 8 a 10 y de 16 a 20 mcg./ml. con dosis de 250 a 500 mg., respectivamente. La vida media del monohidrato de cefalexina en sangre es de 0.61 ± 0.04 horas; se excreta rápidamente por los riñones en forma inalterada, tanto

* Keflex, Lilly; Ceporex, Glaxo.

‡ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

por filtración glomerular como por secreción tubular. De 4 a 6 horas después de su administración, las concentraciones sanguíneas son menores de 1 mcg./ml. La depuración renal del monohidrato de cefalexina en sujetos normales es de 210 ± 32 ml./min./ 1.73 m². Cuando la depuración de creatinina es menor de 5 ml./min./ 1.73 m² su vida media se prolonga a 20 ± 2 horas, disminuyendo a 3 ó 4 horas durante hemodiálisis. Las concentraciones urinarias del monohidrato de cefalexina son muy altas ya que el antibiótico se elimina totalmente y en forma activa por el riñón en el término de 6 a 8 horas en el adulto y niños mayores de 1 año y de 8 a 12 horas en niños menores.

La absorción intestinal del monohidrato de cefalexina se retrasa un poco cuando se ingiere junto con alimentos. La absorción en niños de diversas edades es completa, inclusive en ciertos casos con trastornos intestinales.

El monohidrato de cefalexina difunde a los líquidos corporales y a casi todos los órganos dando concentraciones útiles en la bilis, líquido sinovial y humor acuoso. En cambio su paso al líquido cefalorraquídeo es mínimo.

El monohidrato de cefalexina tiene acción bactericida debido a que inhibe la síntesis de la pared celular microbiana, como lo hacen las penicilinas.

Espectro antimicrobiano y aplicaciones clínicas

A las concentraciones logradas en la sangre con dosis usuales (250 a 500

mg. cada 6 horas en adultos y 25 a 50 mg./kg. por día en niños), el monohidrato de cefalexina manifiesta acción bactericida contra gran número de cepas de los microbios grampositivos y gramnegativos más frecuentes en patología humana. Los estafilococos (*aureus* o *albus*) susceptibles o resistentes a penicilina, son susceptibles al monohidrato de cefalexina; de este grupo se exceptúan las escasas cepas resistentes a metilicina que también lo son al monohidrato de cefalexina. Los neumococos y *Streptococcus piogenes* y *viridans* son uniformemente susceptibles al monohidrato de cefalexina. Los estreptococos del grupo D (enterococos) suelen ser resistentes. Los gérmenes gramnegativos *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* y *Neisseria gonorrhoea* son susceptibles, sobre todo a las concentraciones que se consiguen en sangre con dosis de 500 mg. cada 6 horas; aproximadamente la mitad de las cepas de *Hemophilus influenzae* son susceptibles. Por otra parte los *Proteus* indol positivos (*rettgeri*, *vulgaris* y *morgani*) y los *Enterobacter* o *Aerobacter* (microbios móviles usualmente clasificados en un mismo grupo con *Klebsiella*) suelen ser resistentes. *Pseudomonas*, *Providencia*, *Serratia* y *Herellea* son uniformemente resistentes. La cefalexina no tiene acción contra *Mycoplasma*, ni contra hongos, virus y levaduras.

Considerando el espectro antimicrobiano y las características farmacológicas señaladas, el monohidrato de cefalexina ha encontrado sus principales indicaciones clínicas en el trata-

miento de infecciones respiratorias altas y broncopulmonares, usualmente debidas a estreptococo, neumococo, estafilococo, *Klebsiella* y *Hemophylus*; en las infecciones de piel y tejidos blandos frecuentemente debidas a estafilococo y en las infecciones urinarias usualmente secundarias a *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella*. También se ha empleado el monohidrato de cefalexina con éxito en el tratamiento de artritis séptica, osteomielitis, infecciones genitales femeninas y a dosis de 1.5 a 2.0 gramos diarios durante una semana, en el de la blenorragia aguda.

Por otra parte, no se deben esperar resultados satisfactorios en casos de meningitis. Aunque el monohidrato de cefalexina tiene excelente actividad *in vitro* contra *Salmonella* y *Shigella*, aún no existe experiencia clínica en infecciones por esos microorganismos.

El monohidrato de cefalexina se ha empleado con éxito para continuar el tratamiento por vía oral de infecciones graves que se trataron inicialmente con cefalosporinas inyectables. En estos casos el monohidrato de cefalexina se usará cuando la gravedad de la infección haya disminuido y cuando el paciente pueda utilizar la vía oral sin inconvenientes.

Efectos colaterales

El monohidrato de cefalexina produce pocos efectos colaterales y de poca magnitud. Los trastornos principales han sido náusea o vómito (2 por ciento) y diarrea (2 por ciento)

y otros síntomas gastrointestinales como pirosis o dolor abdominal (1 por ciento). La frecuencia de reacciones alérgicas (erupción cutánea, maculopapulosa, urticaria, fiebre) ha sido del 1.4 por ciento en todos los enfermos y del 5.2 por ciento en pacientes con historia de alergia a la penicilina. Sólo se ha informado de un caso de probable choque anafiláctico por monohidrato de cefalexina, el cual desapareció sin tratamiento específico. Sólo se consideró necesario suspender el tratamiento con monohidrato de cefalexina a causa de reacciones colaterales de cualquier tipo en 1.5 por ciento de los casos tratados. No se han informado casos de toxicidad hepática, renal o de médula ósea.

Posología

En adultos las dosis usadas con mayor frecuencia son 250 mg. cada 6 horas. En casos de mayor gravedad o debidos a gérmenes menos susceptibles se han empleado 500 mg. cada 6 horas. En enfermos especialmente graves se han administrado hasta 4 g. diarios sin aumento significativo en la frecuencia de efectos colaterales. En casos de insuficiencia renal se pueden conservar las mismas dosis cuando la depuración de creatinina sea de 40 ml./min. o más; cuando ésta sea de 20 ml./min., la dosis puede reducirse a la mitad, o el intervalo de administración puede duplicarse; con depuración de creatinina de 10 ml./min. se ajusta la posología por otro factor de dos y con 5 ml./min. o menos por otro

factor de dos. Es decir, existe relación lineal entre dosis y depuración de creatinina menor de 40 ml./min.

En lactantes y niños la dosis habitual es de 25 a 50 mg./kg. por día en dosis fraccionadas cada 6 horas. En caso de infecciones más graves o por gérmenes menos susceptibles puede administrarse hasta 100 mg./kg. por día.

REFERENCIAS

1. Griffith, R. S., y Black, H. R.: *Cephalexin*. Med. Clinics North Am. 54:1229, 1970.
2. *Symposium on cephalosporin antibiotics*. Postgrad. Med J. 47: supl., 1971.
3. Weinstein, L., y Kaplan, K.: *The cephalosporins. Microbiological, chemical and pharmacological properties and use in chemotherapy of infection*. Ann. Int. Med. 72:729, 1970.