

Cefalosporinas

Dr. RENÉ ZAMORA MARÍN,¹ Dr. ALEJANDRO AREU REGATEIRO,² Dr. JOSÉ GUNDIÁN,² DR. RUBÉN MANRESA,² Dra. JULIETA SÁNCHEZ³ Y RAFAEL MORALES SIRGADO²

RESUMEN

Se hace una revisión actualizada de este grupo de bactalactámicos, se especifican sus propiedades farmacológicas y espectro de actividad antimicrobiana, por generaciones se hace especial referencia a los componentes más representativos de la tercera y cuarta generaciones, así como a las nuevas combinaciones con inhibidores de betalactamasas que amplían las posibilidades de estos antibacterianos.

Descriptores DeCS: CEFALOSPORINAS; CEFUROXIMA; CEFTRIAXONA; CEFTAZIDIMA; CEFTIZOXIMA.

HISTORIA

En el año 1945 el doctor Giuseppe Brotzu relacionó la buena salud de los bañistas de las aguas contaminadas del golfo de Cagliari en la costa sur de Cerdeña con la acción de ciertos microorganismos productores de antimicrobianos, posteriormente (1948) aisló el hongo *Cephalosporium Acremonium*, el cual constituyó la fuente de 3 cefalosporinas: cefalosporina C, P y N respectivamente.

Desde la comercialización de la cefalotina en el año 1962 las cefalosporinas han ascendido a una posición de distinción en el mundo de los antibióticos. La modificación de las cadenas laterales fijas al núcleo de la cefalosporina ha producido una extraordinaria proliferación de nuevos compuestos para uso clínico, y ha llegado a adquirir gran importancia en el tratamiento de las infecciones bacterianas por su relativa baja toxicidad, amplio espectro antibacteriano, actividad bactericida y actividad frente a betalactamasas.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Con el aislamiento del núcleo activo de las cefalosporinas, el ácido 7-aminocefalosporánico y con el agregado de cadenas laterales fue posible producir com-

puestos semisintéticos de actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre. Estos compuestos que contienen el ácido 7-aminocefalosporánico son relativamente estables en medio ácido diluido y sumamente resistente a las penicilinasas, cualquiera que sea la índole de sus cadenas laterales.

Las modificaciones en la posición 7 del anillo betalactámico alteran la actividad antibacteriana, y las sustituciones en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina se asocian con cambios en el metabolismo y propiedades farmacocinéticas de las drogas.¹

Como ejemplo de lo escrito anteriormente tenemos que la presencia de un grupo iminometoxi en la posición 7 como se encuentra en la cefuroxima, cefotaxima, ceftizocima y ceftriaxona confieren mayor estabilidad betalactámica con alguna pérdida de la actividad frente a grampositivos;² la ceftazidima tiene un grupo propilcarboxil en este sitio que produce mayor actividad frente a la *Pseudomona* pero reduce en grado mínimo su actividad contra microorganismos grampositivos.³

La cefoxitina y el cefotetán se distinguen por la presencia de un grupo metoxi en la posición 7 que al hablar en sentido estricto las identifica como cefamicinas, este grupo confiere resistencia a las betalactamasas de los gérmenes gramnegativos, aunque reduce la afinidad por las proteínas fijadoras de penicilinas.⁴

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Médico Intensivista. Asistente.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Médico Intensivista.

³ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología.

El ceftriaxone tiene una semidesintegración poco común relacionada con la presencia de una triacina en la posición 3.⁵ La cefalotina, cefapirina y cefotaxima se convierten en derivados desacetilados debido a que comparten un grupo acetoxi en dicha localización.⁶

La hipoprotobinemia y las reacciones similares a disulfirán se deben a la presencia de un grupo metiltiotetrazol en la posición 3 de cefamandol, cefotetán, cefoperazona y moxalactán.⁷

MECANISMOS DE ACCIÓN

Las cefalosporinas pueden llegar a matar a las bacterias susceptibles y aunque su mecanismo de acción aún no se conoce completamente, existen conocimientos que permiten conocer el fenómeno básico.⁸⁻¹⁰

Las paredes celulares de las bacterias son esenciales para su crecimiento y desarrollo y el peptidoglicán es un componente heteropolimérico de dicha pared que asegura estabilidad mecánica rígida en virtud de su estructura de enrejado con abundantes uniones cruzadas, las cuales tienen características individuales para cada microorganismo; la biosíntesis del peptidoglicán involucra unas 30 enzimas y pueden considerarse 3 etapas, la tercera etapa o etapa de transpeptidación es la que ocurre por fuera de la membrana celular y produce el entrecruzamiento completo entre las 2 cadenas donde actúan los betalactámicos, e inhiben la enzima transpeptidasa encargada de este proceso y que inician los eventos que llevan a la lisis y muerte bacteriana.⁹⁻¹¹

Recientemente se han revelado en la membrana citoplasmática de las bacterias, múltiples proteínas, a las cuales se unen los betalactámicos específicamente por enlaces covalentes, éstas se han dominado proteínas de unión a las penicilinas; varían de una especie bacteriana a otra y se clasifican de acuerdo con su número y peso molecular. Algunas de ellas parecen tener actividad transpeptidasa.

Se han observado cambios morfológicos, tales como la formación de esferoblastos osmóticamente estables, protoblastos y formas filamentosas no tabicadas donde se encuentra inhibida la división celular inducida por betalactámicos.^{10,11}

Su eficacia se relaciona más con el tiempo de actuación que con la concentración en el medio activo, son bactericidas de efecto lento sólo en fase de crecimiento bacteriano. Su efecto bactericida máximo es a concentraciones 4 veces superiores a la concentración inhibitoria mínima. El efecto posantibiótico dura aproximadamente

2 horas frente a cocos grampositivos, y es menor o inexistente ante los cocos gramnegativos.¹²

RESISTENCIA MICROBIANA

El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente debido a diferencias estructurales en las enzimas que son los objetivos de estas drogas; una especie sensible puede adquirir este tipo de resistencia por mutación, aunque este mecanismo es poco relevante en el caso de los antibióticos betalactámicos.

Otro mecanismo de resistencia es la no llegada del antimicrobiano a su sitio de acción. En el caso de las bacterias gramnegativas su estructura superficial es compleja y la membrana interna está cubierta por la membrana externa, lipopolisacáridos y la cápsula; la membrana externa funciona como una barrera impenetrable para ciertos antimicrobianos hidrófilos. Las betalactamasas son incapaces de inactivar algunos de estos antimicrobianos y pueden estar en grandes cantidades como ocurre con los gérmenes grampositivos. En las bacterias gramnegativas las betalactamasas están en cantidades más reducidas, pero situadas entre la membrana celular interna y externa y el lugar de síntesis está en la parte externa de la membrana celular interna y su situación resulta estratégica pues protege de forma máxima dicho microorganismo.⁹⁻¹⁴

Las diferentes cefalosporinas varían en susceptibilidad a las betalactamasas producidas por diferentes especies bacterianas.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS CEFALOSPORINAS

CLÍNICOS

Tromboflebitis (1 %). Dolor en el lugar de la inyección intramuscular. Náuseas, vómitos y dolor abdominal (3 %) con los preparados orales. Diarrea inespecífica o por *Clostridium difficile*. Las cefalosporinas parenterales se excretan por la bilis (cefoperazona; ceftriaxona; moxalactán); causa diarrea en el 2 % de los casos; la ceftriaxona puede originar la aparición de barro biliar.

Reacciones de hipersensibilidad (2 %): prurito, exantema; anafilaxia, fiebre, enfermedad del suero, adenopatías. La incidencia es inferior a la observada con penicilina; alrededor del 10 % de pacientes alérgicos a la penicilina presenta alergia a las cefalosporinas. No

se recomienda el empleo de cefalosporinas si existen antecedentes de anafilaxia a la penicilina; no se disponen de pruebas cutáneas que permitan predecir la existencia de alergia a las cefalosporinas.¹⁰⁻¹⁶ A dosis muy altas en presencia de insuficiencia renal pueden producir encefalopatía y convulsiones (excepcional). Nefritis intersticial, en particular en pacientes mayores de 60 años. Colonización y sobreinfección por *Candida sp* y *Enterococo*, con mayor frecuencia con cefoxitina.

Las cefalosporinas que tienen radical metiltiotetrazol en la posición 3 (cefamandol, cefmetazol, cefoperazona y cefotetán) pueden originar: reacción tipo disulfirán si el paciente ingiere alcohol, también bloquean la síntesis de protrombina y otros factores dependientes de la vitamina K, con el consiguiente riesgo de hemorragia, durante la administración de estas cefalosporinas a dosis altas o por tiempo prolongado a pacientes ancianos debilitados, es necesario determinar periódicamente el tiempo de protrombina y administrar vitamina K.^{11,12}

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Eosinofilia, neutropenia y excepcionalmente trombocitopenia, probablemente de naturaleza inmunológica, revierten al retirar el tratamiento. Prueba de Coombs directa positiva (excepcionalmente acompañada de hemólisis), aumento ligero de transaminasa y fosfatasas.¹⁰⁻¹² Pueden producir además falsos positivos en la determinación de glucosuria mediante pruebas de reducción de sulfato de cobre (benedict; fehling; clini ! test). La interferencia se produce sólo cuando la concentración urinaria de cefalosporina es superior a 600 mg/L, en general, solamente se alcanzan estos valores durante las primeras 4 horas que siguen a su administración.¹²

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS

La cefoxitina y las cefalosporinas de primera generación pueden inducir la producción de betalactamasas cromosómicas. La administración conjunta con otros betalactámicos puede resultar antagónica. La asociación con aminoglicósidos es a menudo sinérgica, lo que es incompatible en la misma solución.

El probenecid reduce el aclaramiento renal de la mayoría de las cefalosporinas, excepto el de ceftacidima y cefaloridina que se eliminan exclusivamente por filtración glomerular.^{11,12}

USO CLÍNICO

Las cefalosporinas de primera generación continúan siendo el antimicrobiano de elección para la terapéutica empírica como un solo fármaco en muchas enfermedades infecciosas adquiridas en nuestro medio. Por su actividad predominante frente a cocos grampositivos constituyen los antimicrobianos de primera línea en la mayor parte de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, excepto en las infecciones por úlcera de decúbito y en las de miembros inferiores de pacientes diabéticos en los cuales debemos usar antimicrobianos como una cobertura anaeróbica, son sumamente eficaces en el tratamiento de la sepsis urinaria y colecistitis no complicada al inhibir a la *Escherichia Coli*; *Proteus Mirabilis* y *Klebsiella Pneumoniae*.¹⁷⁻¹⁹

Son útiles también las cefalosporinas de primera generación en el tratamiento de neumonías, excepto en infecciones severas por *Haemophilus Influenzae* y *Klebsiella Pneumoniae*; aunque esta última es sensible in vitro es preferible usar cefalosporinas de generaciones más recientes, debido a que tienen una actividad superior frente a ellas.

Las cefalosporinas de primera generación son preferidas en la profilaxis quirúrgica de la cirugía torácica, ortopédica y abdominal, constituye la única excepción la cirugía colorrectal que requiere un antimicrobiano con actividad anaeróbica superior.^{20,21}

Nunca deben usarse cefalosporinas de primera generación en el caso de infecciones que afecten el sistema nervioso central, pues no alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo aún cuando las meninges estén inflamadas.²²

La cefazolina surgió como el más popular de este grupo antimicrobiano al tener una vida media más prolongada y alcanzar concentraciones hícticas superiores.¹²

Su fórmula química es: C₁₄ H₁₃ N₈ NaO₄S₃. Es activa frente a cocos grampositivos (excepto *Enterococo* y *S. Aureus meticillín* - resistente). Activa frente a *Clostridium ssp* (excepto *C. Difficile*); *Neisseria spp*; *E. Coli*; *Klebsiella spp*; *P. Mirabilis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* y bacilos gramnegativos anaerobios (*Fusobacterium spp* y *Bacteroides spp*, excepto *B. fragilis*). La concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a la mayoría de las enterobacterias sensibles es igual o inferior a 8 mg/L. Punto de corte: gérmenes sensibles CIM < 8 mg/L; resistentes CIM > 32 mg/L.

Dosis y parámetros farmacocinéticos:

Dosis del adulto: 0,5 - 2 g c/8 h IM/EV

Dosis del niño: 50 a 100 mg/kg x día IM/EV en 3 dosis.

Pico sérico: 64 mg/L con 1 g IM, 180 mg/L con 1g EV

Vida media: 1,8 h Fijación proteica: 80 %

Eliminación renal en el 95 % (FG-ST), concentración urinaria pico superior a 2 g/L con 1 g EV.

Eliminación biliar 0,2 % concentración biliar 0,2 %, concentración de 100 mg/L con 1 g IM.

Dosis en situaciones especiales: en la insuficiencia renal con filtrado glomerular > 50 sin cambio.

Filtrado glomerular 10 - 50: 0,5 g/8-12 h

Filtrado glomerular < 10: 0,5 g/día

Insuficiencia hepática sin cambio:

Embarazo: probablemente segura

Lactancia: se puede emplear

Interacción con otros fármacos y efectos secundarios: ver comentarios generales.

Incompatibilidades: en la misma solución con aminoglucósidos, eritromicina, cimetidina, teofilina y metilprednisolona.

Otro antimicrobiano perteneciente a este grupo utilizado en nuestro medio es la cefalexina. Su fórmula química C₁₆ H₁₇ N₃ O₄ S; H₂O.

Espectro: parecido al de la cefazolina pero con CIM frente a cocos grampositivos y bacilos gramnegativos alrededor de cuatro veces superior, es decir menos activa.

Dosis y parámetros farmacocinéticos.

Dosis del adulto: 1 a 2 g c/4 - 6 h EV biodisponibilidad 90 %.

Dosis del niño: 25 a 50 mg x kg/día oral en 4 dosis.

Pico sérico: 18 mg/L con 0,5 x vía oral, 15 mg/L con 1 g IM o 70 mg/L con 1g EV.

Vida media 0,9 h. Fijación proteica 10 %.

Eliminación renal > 90 %. Concentración urinaria pico de 0,5 - 1 g/L con 0,5 g por vía oral.

Eliminación biliar 0,5 %. Concentración de 15 a 90 mg/L con 0,5 g oral.

Dosis en situaciones especiales:

Insuficiencia renal: filtrado glomerular > 50 sin cambio.

Insuficiencia renal: 10-50: 0,5 g c/8 h

Insuficiencia renal: < 10: 0,5 g c/12 h

Insuficiencia hepática sin cambio

Embarazo: probablemente segura.

Lactancia puede emplearse.

Interacción con otros fármacos y efectos secundarios: ver comentarios generales.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Se incluyen los siguientes compuestos:

- Cefuroxima
- Cefamandol

- Cefonicida
- Ceforanida
- Cefoxitina
- Cefotetán
- Cefmetazola
- Cefaclor
- Axetil cefuroxima

El cefaclor y la axetil cefuroxima aparecen como compuestos o preparados orales. El cefotetán y la cefoxitina (de la segunda generación) y el moxalactam (de la tercera generación) no son verdaderas cefalosporinas, son las llamadas cefamicinas que se caracterizan por tener un grupo metoxi en la posición 7.⁴

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Son activas contra los gérmenes que cubren la primera generación de cefalosporinas, pero además, amplían su espectro contra los gérmenes gramnegativos y algunos anaerobios.

Proteus indol positivo, Klebsiella y Enterobacter sp. son sensibles a los compuestos de esta generación. El cefamandol, cefuroxima, cefomicid y el cefaclor son eficaces contra *M. Catarrhalis* y *H. Influenzae*, incluye las cepas de este último productoras de betalactamasas.²³⁻²⁵ La cefoxitina y cefotetán tienen muy buena actividad antianaerobia, incluye al *bacteroides fragilis* (80-90 % de las cepas son sensibles). No ocurre así frente a *Enterobacter* y *H. Influenzae*. De forma general las cefalosporinas de segunda generación son poco activas frente a *Serratia, Pseudomona sp* y *Enterococos*.¹²

La cefuroxima constituye el único de estos medicamentos que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades suficientes para ser útil.

CEFUROXIMA

De las cefalosporinas de segunda generación constituye el compuesto más utilizado en la práctica médica. Tiene el mismo espectro de actividad que la cefazolina, pero es mucho más estable frente a betalactamasas.²³⁻²⁵

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA CEFUROXIMA

- Se elimina por el riñón

- Vida media de eliminación sérica de 80 minutos (prolongada) lo que permite utilizar intervalos de dosis de 8 a 12 horas.
- Penetra el LCR.
- Da cobertura contra los principales patógenos que causan infecciones posquirúrgicas: *Stafilococos aureus*, *Stafilococos epidermidis*, *Streptococos piogenes*, *Streptococos del grupo B*, *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.
- Fijación proteica ideal (33 %): sólo la parte libre del antibiótico (no fijada) es capaz de ejecutar la actividad antibacteriana, por lo tanto tiene el 67 % con capacidad de actuar.
- Magnífica penetración a los tejidos.
- Otros gérmenes sensibles a la cefuroxima son: *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*.

CEFUROXIMA COMO PROFILAXIS

Después de la cefazolina, la cefuroxima constituye dentro de la familia de las cefalosporinas el medicamento más utilizado en la profilaxis quirúrgica.

Cirugía cardiovascular: el Instituto de Cardiología de Houston, Texas, realizó un estudio comparativo con cefuroxima cefamandol y cefazolina. Los 3 medicamentos fueron efectivos como profilaxis, pero la cefuroxima tuvo mayor actividad contra gérmenes gramnegativos de los aparatos respiratorio y genitourinario.

Dosis: se administran 5 dosis de 1,5 g de cefuroxima EV, 30 minutos antes de la operación, después cada 12 h en el posoperatorio hasta las 48 horas.

Ortopedia: el uso profiláctico de la cefuroxima en la cirugía ortopédica ha disminuido el índice de infecciones profundas tardías, además, se puede utilizar de forma sistémica o en el cemento para huesos en la artroplastia.

Dosis recomendada: 1,5 g EV en la inducción anestésica, continuar con: 750 mg IM a las 6 y 12 horas después de la intervención quirúrgica.

Cirugía biliar: Se ha demostrado la reducción del índice de sepsis de la herida quirúrgica en la cirugía biliar electiva al utilizar 1,5 g de cefuroxima durante la inducción anestésica.

LAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA Y CUARTA GENERACIÓN

Estas cefalosporinas poseen indudables ventajas sobre las anteriormente señaladas, aunque en su estructu-

ra bioquímica se diferencian poco pues poseen el mismo núcleo cefalosporánico que las de primera y segunda generación. Es un error pensar que por ser de generaciones más recientes son mejores que las anteriores; más bien consideramos que cada una de ellas se encuentran recomendadas en una línea específica de acción, ya que por sólo citar un ejemplo, la cefazolina probablemente constituya un medicamento de elección en pacientes ancianos, que no poseen gran daño renal, pero que tienen una sepsis respiratoria injertada en un pulmón ya dañado con una insuficiencia respiratoria crónica de tipo mixta.

Sin embargo, aun cuando lo mencionado es cierto, no cabe duda señalar que las cefalosporinas de esta llamada tercera generación constituyen una verdadera revolución dentro del arsenal terapéutico de estos últimos años, sus propiedades farmacocinéticas y su espectro antimicrobiano así lo confirman, su vida media prolongada de hasta 36 h con concentraciones óptimas en sangre, la posibilidad de administración por vía parenteral (EV o IM), así como su amplio poder bactericida (más activo frente a cocos grampositivos, mayor acción frente a bacterias gramnegativas y acción contra gérmenes anaerobios) son características que ofrecen al médico una nueva alternativa terapéutica.²⁶⁻³⁰

Es importante destacar la capacidad de difusión de estas drogas, tanto en tejidos blandos como óseos, interactuando además, a nivel de la barrera hematoencefálica en caso de sepsis de sistema nervioso central.^{27,31}

A continuación se mencionan sus propiedades más significativas:

1. Son muy activas y útiles en las infecciones nosocomiales, sobre todo contra los gérmenes del tipo de la *Klebsiella pneumoniae*.
2. Se utilizan ampliamente en los posoperatorios, fundamentalmente en los pacientes complicados con peritonitis (con reintervenciones programadas o abdomen abierto).
3. Se utiliza con frecuencia y aún con buenos resultados en la cirugía cardiovascular.
4. Es de amplia utilización en inflamaciones pélvicas o en pacientes ginecoobstétricas con dramas intraabdominales.
5. Es un medicamento de elección en las infestaciones nosocomiales que ocurren por la vía de la cateterización venocentral.
6. Se puede utilizar con muy buenos resultados en las septicemias.

7. Se utiliza sola pero se puede asociar con otros antibióticos, sobre todo a los aminoglucósidos.

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN MÁS UTILIZADAS

CEFTRIAXONA

Probablemente a estas alturas valga la pena preguntarse ¿Qué es un antibiótico ideal? Podríamos respondernos que es aquél que tiene una buena difusión hacia diversos órganos y tejidos y que incluye su difusión a la barrera hematoencefálica, aquél cuya utilización sea parenteral y que se pueda utilizar tanto por la vía endovenosa como continuar posteriormente con la intramuscular y tal vez, por último, que además de un amplio espectro antibacteriano no encuentre mucha resistencia y pueda ser utilizado incluso como profilaxis perioperatoria con una vida media prolongada. Se analiza que la ceftriaxona actualmente constituye el antibiótico que reúne todos los requisitos que hemos mencionado, pero además, su nefrotoxicidad es mínima y se puede asociar con otros antibióticos incluyendo aminoglucósidos.^{8,34}

Indicación

Bacteriemias graves, septicemia, infecciones respiratorias, urinarias, ginecológicas, óseas, intraabdominales y del sistema nervioso central.

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Proteus y enterobacterias y algunas cepas de *Pseudomona*.

Citamos las características que hacen que el ceftriaxone se considere de gran utilidad:

1. Fácil administración.
2. Alto poder bactericida.
3. Vida media prolongada.
4. Resistencia elevada a las betalactamasas.
5. Amplio espectro.
6. Útil en profilaxis.
7. Mínimos efectos colaterales.

CEFTIAZIDIMA

Considerada por algunos como antibiótico estratégico, pues es de los que se protegen del uso indiscrimi-

nado en el medio hospitalario. Se usa de forma controlada y se recomienda cuando se han transitado otros pasos en la política de antibiótico, y no se ha obtenido una respuesta adecuada.

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Proteus y enterobacterias (especialmente Pseudomona sp) y Bacteroides.

CEFOTAXIME

Infecciones de vías respiratorias, urinarias, del SNC ginecológicas y en las septicemias.

Posología

De 1 a 2 g. cada 4 u 8 h. Se utiliza adecuadamente en las profilaxis perioperatoria.

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae y Pseudomona

CEFTIZOXIMA

Indicaciones

Bacteriemias, septicemias, meningitis, infecciones respiratorias, ginecológicas, intraabdominales, óseas y articulares.

Posología

1 a 4 g cada 8 a 12 horas

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae y Proteus enterobacterias.

A continuación relacionamos otras cefalosporinas de tercera generación de utilización no tan frecuente:

- Cefixima
- Proxetil cepodoxima
- Ceftibuten
- Cefprozil

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

En los últimos años ha surgido una cuarta generación de cefalosporinas que aportan las siguientes ventajas terapéuticas:

1. Grupo betalactámico mucho más estable.
2. Mayor resistencia a betalactamasas.
3. Mayor penetración celular.
4. Más activa contra gérmenes anaerobios.
5. Mayor acción antipseudomona.
6. Penetra más del 90 % en tejidos no especializados y en tejidos especializados entre el 30 y el 90 %.

Las más utilizadas en el mercado son

1. Cefadizima.
2. Cefpiroma.
3. Cefepime.
4. Cefquinona.

De ellas el cefepime es el que ha gozado de mayor aceptación y utilidad en el tratamiento de sepsis polimicrobianas, donde se incluyen naturalmente gérmenes anaeróbicos.³²⁻³⁷

Algunas de estas cefalosporinas de cuarta generación han sido combinadas con inhibidores de betalactamasas como el tazobactán, lo que se traduce en una mayor estabilidad frente a los gérmenes capaces de producir estas enzimas y ampliar su cobertura antimicrobiana contra grampositivos, gramnegativos, también *enterobacterias* y anaerobios. Estos compuestos son: cefpiroma + tazobactam y cefquinona + tazobactam.

Para finalizar una última consideración. No siempre lo último es lo mejor, deseamos expresar con esta frase que el médico novel tiene con demasiada frecuencia la tentación de utilizar lo último de la farmacopea, o bien lo más novedoso publicado en la actualidad científica más sofisticada,. Esto realmente es un error. Volvamos a la vieja política de la antibioticoterapia y tengamos presente que siempre es preciso una utilización racional y paulatina de los antibióticos para que no se cree una resistencia intrahospitalaria difícil de franquear. El mejor antibiótico no es el más novedoso, sino el que más se ajuste a las expectativas y necesidades de un determinado paciente, en un momento de su evolución. Las cefalosporinas no están exentas de esta regla de oro.

SUMMARY

We made an up-to-date review of betalactamics as well as an specification of its pharmacological properties, and antimicrobial activity spectrum by generations. Special reference to compounds more representatives of the third, and fourth generations, as well as to new combinations with betalactamases inhibitors extending likelihoods of these antibacterial agents.

Subject headings: CEPHALOSPORINS; CEFUROXIME; CEFTRIAXONE; CEFTAZIDIME; CEFTIZOXIME.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoffman F. Microbiología y farmacocinética de las cefalosporinas parenterales. Basilea: La Roche, 1984:1-44.
2. Neu HC. Antibacterial activity of desacetylcefotaxime alone and in combination with cefotaxime. *Rev Infec Dis* 1978;4:S374-378.
3. Hyneck NL, Berardi RR, Johnson RM. Interference of cephalosporins and cefoxitin with serum creatinine determination. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1348-52.
4. Ohya S, Yamasaki M, Sugamara S. Effect of 7 alfa substitution of cepems on their betalactamase stability and affinity for penicillin-binding proteins in *Morgarella Morganii*. *Antimicrob Agent Chemother* 1983;23:522-5.
5. Patel IH, Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in humans. *Am J Med* 1984;77:17-25.
6. Neu HC. Relation of structural properties of betalactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Med* 1985;79(20):3-13.
7. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with new betalactam antibiotics. *Amn Intern Med* 1986;105:924-31.
8. Schlessinger D, ed. *Microbiology-1977*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1977:186-195.
9. Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. La Habana: 1981;t2:1109-10. (Edición Revolucionaria).
10. Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición Panamericana, 9 ed. 1996;vol 2:1158-66. Barcelona.
11. Cuesta EC. Manual de farmacología. Antimicrobianos betalactámicos. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1988;57-65.
12. Mensa Puello J, Prats Pastor G. Guía de la terapéutica antimicrobiana. Masson, 1995;219-27.
13. Benveniste R, Davies J. Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* 42:471-506.
14. Richmond MH. Factor influencing the antibacterial action of betalactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1978;4:1-14.
15. Adkinson NF Jr, Saxon A, Spence MR. Cross-alerogenicity and immunogenicity of Aztreonam. *Rev Infect Dis* 1985;74:5613-21.
16. Meyer BR. Comparative toxicities of third generation cephalosporin. *Am J Med* 1985;79:96-103.
17. Griffith RS, Black HR. Cephalothin. A new antibiotic. *JAMA* 1964;189:823-8.
18. Torck M, Anderson KN, Smith RH. Laboratory and clinical evaluation of a new antibiotic: cephalothin. *Ann Intern Med* 1965;63:199-211.
19. Weinstein L, Kaplan K, Chang TW. Treatment of infections in man with cephalothin. *JAMA* 1964;189:829-32.
20. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med letter* 1983;25:113-6.
21. Birnbaum J, Stapley ED, Miller AK. Cefoxitin, semisynthetic cephamycin: a microbiologic overview. *J Antimicrob Chemother* 1978;4:15-32.
22. Vianna NJ, Kaye D. Penetration of cephalothin in to spinal fluid. *Am J Med Sci* 1967;254:216-20.
23. Ball AP, Brookes GP, Farrell ID. Studies with cefuroxime: a new betalactamace! !resistant cephalosporin. *Chemotherapy* 1979;25: 214-21.

24. Hanninen P, Saarimasa H, Clinical profile of cefuroxime in 64. Proc R Soc Med 1977;70: (Suppl 9):111-7.
25. Barriere SL, Hatheway GJ. Pharmacokinetics of cefonicid. A new broad spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 1982;21:935-8.
26. Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporin. Drugs 1987;34 (Suppl 2):89.
27. Norrby SR. Role of the cephalosporin in the treatment of bacterial meningitis in adults. Am J Med 1985;79 (Suppl. 20):56.
28. Cunha BA. Third-generation cephalosporin: a review. Clin Ther 1992;14:616.
29. Neu HC. The pharmacokinetic of the cephalosporin: significance in clinical practice. Bull NY Acad Med 1984;60:327.
30. Thornsberry C. Review of *in vitro* activity of third-generation cephalosporins and other new betalactam antibiotic against clinical important bacteria. Am J Med 1985;79:14.
31. Neu HC. Cephalosporin in the treatment of meningitis. Drugs 1987;34:135.
32. Barbhaiya RH, Knupp CA, Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. Clin Pharmacol Ther 1990;48:268.
33. Kovarik JM, Ter Maaten JC, Pharmacokinetics of cefepime in patients with respiratory tracts infections. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1885.
34. Tauber MG, Hacbarth CJ. New cephalosporin, cefotaxime, cefpimizole, BMY 28142, and HR 810 in experimental *pneumococcal* meningitis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:340.
35. Barbhaiya RH, Knupp CA. Effects of age and gender on pharmacokinetic of cefepime. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1181.
36. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum cephalosporin antibiotic. Am J Med 1993;95 (Suppl. 40):67.
37. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity *in vitro* and *in vivo*. J Antimicrob Chemother 1993;32(Suppl. B):87.

Recibido: 18 de septiembre de 1997. Aprobado: 11 de noviembre de 1997. Dr. *René Zamora Marín*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.