

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS (I): penicilinas y derivados

J.A. González Correa, E. Martín Aurioles, E. I. Márquez Romero
y J.P. de la Cruz Cortés

OBJETIVOS

- Identificar las distintas penicilinas más utilizadas.
- Identificar los antibióticos que constituyen el grupo de otros betalactámicos: carbapenemes y monobactámicos.
- Conocer las características farmacocinéticas, efectos adversos e interacciones de las penicilinas y otros betalactámicos de más amplia utilización.
- Conocer el espectro antibacteriano de las penicilinas y otros betalactámicos como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de betalactámicos se agrupa a un número creciente de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium* producía una sustancia capaz de inhibir el crecimiento del estafilococo dorado.

La estructura química de estos compuestos es la siguiente:

1. Anillo betalactámico, común a todos los antibióticos de esta familia y de donde deriva el nombre genérico de todos estos compuestos. Esta semejanza estructural explica que los mecanismos de acción y de resistencia bacteriana sean semejantes.
2. Cabeza: que protege al anillo y que es distinta en penicilinas y cefalosporinas.
3. Cadena lateral: diferente para cada uno de los distintos compuestos, y que explica la diversidad de espectro bacteriano y de características cinéticas.

Tomando como base esta estructura química, los betalactámicos se clasifican en cuatro grandes grupos: *a*) penicilinas; *b*) cefalosporinas; *c*) inhibidores de betalactamasa (realmente no son betalactámicos), y *d*) otros betalactámicos (carbapenemes, monobactámicos).

La gran importancia de los betalactámicos en la terapia antiinfecciosa, sin duda los antibióticos más usados en la práctica clínica en la actualidad, se debe a su potente actividad antibacteriana, efecto bactericida, amplio espectro logrado para muchos derivados, existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática bacteriana de las betalactamasas, factores farmacocinéticos favorables y producción de escasos efectos adversos.

PENICILINAS

Un anillo tiazolidínico unido a un anillo betalactámico y una cadena lateral de aminoácidos (alanina y beta-

dimetilcisteína) componen la estructura química de las penicilinas.

Clasificación

Existe un amplio número de penicilinas cuya clasificación clásica se recoge en la tabla 46-1 En la tabla 46-2 se agrupan las penicilinas en función a su espectro antimicrobiano.

Mecanismo de acción

Su acción bactericida tiene lugar tras la unión a las proteínas de unión de las penicilinas (PBP) de la membrana bacteriana, consiguiendo la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano o mureína de la pared bacteriana. La pared celular es una cubierta rígida

presente en todas las bacterias salvo en los micoplasmas (microorganismos que por este motivo presentan una resistencia intrínseca a los betalactámicos). Esta pared protege a la bacteria de su alta presión osmótica, por lo que su destrucción conduce a la lisis de la bacteria.

Este mecanismo de acción se lleva a cabo en las siguientes fases:

1. Acceso del antibiótico a las zonas de fijación. El antibiótico tiene que atravesar diferentes estructuras externas de la bacteria, distintas para las bacterias grampositivas y gramnegativas, proceso que lleva a cabo por difusión a través de unos poros formados por unas proteínas denominadas porinas.
2. Unión o afinidad por los puntos de fijación. Una vez que el betalactámico alcanza la cara externa de la membrana citoplasmática, se produce la unión de éste con las proteínas receptoras que se encuentran en la cara interna de la pared. Estas PBP son enzimas que participan en las últimas fases de la síntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana quedando inactivadas al unirse el betalactámico.

Como consecuencia de la unión de los betalactámicos a las PBP se alterará la pared bacteriana. En la destrucción de la bacteria participan varios factores:

1. La pérdida de la pared supone una incapacidad para resistir la elevada presión osmótica que existe en su interior.
2. Al alterarse la pared, la membrana citoplasmática permite el paso de agua desde el exterior, produciéndose además una pérdida de elementos intracelulares.
3. En la acción bactericida participan también activamente enzimas autolíticas que normalmente están inhibidas e incorporadas a la estructura de la pared, pero por acción de los betalactámicos se activan, son las peptidoglucano-hidrolasas.

Espectro de acción

Para facilitar la comprensión de este apartado seguiremos la clasificación desarrollada en la tabla 46-2.

Penicilinas estándares o bencilpenicilinas. Presentan un amplio espectro de actividad que incluye: cocos aerobios grampositivos, aerobios gramnegativos (*Neisseria meningitidis* y *Pasteurella multocida*), anaerobios (excepto *Bacteroides fragilis*) y *Treponema pallidum*.

Penicilinas resistentes a la penicilinasa o penicilinas antiestafilocócicas. Se utilizan fundamentalmente para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. Poseen actividad frente a estreptococos, aunque no se consideran de primera elección. No presentan actividad frente a enterococos.

Penicilinas de espectro ampliado. Presentan mayor espectro de actividad que la penicilina G, principalmente

TABLA 46-1 Clasificación de las penicilinas

Penicilinas naturales	Penicilina G sódica Penicilina G potásica Penicilina G procaína Penicilina G benzatina
Penicilinas resistentes a ácidos	Penicilina V Feneticilina Propicilina
Penicilinas resistentes a betalactamasas o antiestafilocócicas	Meticilina Nafcilina Isoxazolilpenicilinas — Oxacilina — Cloxacilina — Dicloxacilina — Flucloxacilina
Penicilinas de amplio espectro o aminopenicilinas	Ampicilina Pivampicilina Bacampicilina Metampicilina Talampicilina Amoxicilina Hetacilina Epicilina Ciclacilina
Penicilinas de amplio espectro con actividad antipseudomonas	Carboxipenicilinas — Carbenicilina — Carindacilina — Carfecilina — Ticarcilina Ureidopenicilinas — Mezlocilina — Azlocilina — Piperacilina — Apalcilina
Amidinopenicilinas	Mecillinam Pivmecillinan
Penicilinas resistentes a betalactamasas de gramnegativos	Temocilina

TABLA 46-2. Clasificación de las penicilinas en función de su espectro de acción

Penicilinas estándar (gérmenes aerobios grampositivos y negativos, algunos anaerobios, excepto <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Treponema pallidum</i>)	Penicilina G (i.v.) Penicilina G procaína (i.m.) Penicilina G benzatína (i.m.) Penicilina V (v.o.)	
Penicilinas antiestafilocócicas	Meticilina (i.v.) Nafcilina (i.v.) Penicilinas isoxazólicas — Oxacilina (i.v.) — Cloxacilina (v.o.)	
Aminopenicilinas penicilinas de amplio espectro	Ampicilina (i.v., v.o.) Amoxicilina	
Penicilinas antipseudomonas (amplían el espectro antibacteriano de las aminopenicilinas a pseudomonas y <i>B. fragilis</i>)	Carboxipenicilinas — Carbenicilina (i.v.) — Ticarcilina (i.v.)	Ureidopenicilinas — Piperacilina (i.v.) — Azlocilina (i.v.) — Mezlocilina (i.v.)

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral.

sobre bacterias grampositivas (activas frente a enterococo, no productor de betalactamasas, y *Listeria monocytogenes*), gramnegativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella typhi*).

Penicilinas antipseudomonas. Poseen el mismo espectro de actividad que el grupo anterior pero se amplía con la *Pseudomona aeruginosa*. Las ureidopenicilinas son activas frente a *B. fragilis*.

Resistencia

El mecanismo de resistencia a penicilinas, común al resto de los betalactámicos, se puede clasificar en cuatro tipos:

1. Bloqueo del transporte: los betalactámicos deben alcanzar las PBP en la cara externa de la membrana citoplasmática a través de las porinas. La pérdida de porinas altera el acceso de los betalactámicos a las PBP (constituye un mecanismo inespecífico de resistencia). A veces, se producen mutaciones en las porinas, principalmente de las bacterias gramnegativas, lo que impide el paso de los betalactámicos.
2. Mecanismo de expulsión: a través de bombas de expulsión las bacterias expulsan al espacio periplásmico a los betalactámicos (ocurre también con otros antibióticos).
3. Modificación de los sitios de acción. Un mecanismo habitual de resistencia a los betalactámicos, principalmente en bacterias grampositivas, es la producción de PBP con una afinidad más baja por estos antibióticos. Este mecanismo de resistencia puede ser anulado incrementando la dosis del betalactámico. Con mayor frecuencia se aíslan cepas de neumococos resistentes mediante este mecanismo.
4. Producción de betalactamasas. Constituye el mecanismo de resistencia más importante a los betalactá-

micos. Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de estos antibióticos convirtiéndolos en compuestos biológicamente inactivos. Se han descrito cuatro tipos diferentes, A, B, C y D. Pueden ser producidas a partir de genes cromosómicos de las bacterias o transmitidas mediante plásmidos o trasposones. Pueden ser constitutivas o inducibles (necesitan la presencia del betalactámico para activarse). Las denominadas betalactamasas de espectro ampliado son aquellas pertenecientes a la clase A, que aumentan su espectro de actividad frente a betalactámicos (incluyendo monobactámicos y cefalosporinas de tercera generación) mediante mutaciones puntuales.

Farmacocinética

Absorción

Aunque los betalactámicos en general deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral de algunos derivados (amoxicilina, cloxacilina, penicilina V, ésteres de carbenicilina).

Distribución

Es buena en general, alcanzándose concentraciones adecuadas en líquido pleural, pericardio, líquido sinovial.

La unión a proteínas plasmáticas es muy variable de un compuesto a otro.

El paso al sistema nervioso central es malo en condiciones normales, pero la inflamación meníngea hace posible la utilización de penicilinas en el tratamiento de infecciones a este nivel (hasta un 10-20%).

Las penicilinas pasan la barrera placentaria, a pesar de ello y en relación con su escasa toxicidad se conside-

ran antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones durante el embarazo.

Metabolismo y eliminación

En su mayoría son eliminados por la orina sin metabolizar. La eliminación renal de las penicilinas se produce por procesos de filtración glomerular y secreción tubular activa. Este último mecanismo puede ser inhibido por probenecid, lo que prolongaría la vida media del antibiótico.

Algunas penicilinas (ampicilina, nafcilina, mezlocilina y piperacilina) se eliminan por bilis a concentraciones útiles para tratar infecciones a este nivel.

La insuficiencia renal incrementa la semivida de eliminación de la mayoría de estos compuestos, por lo que será necesario reajustar la dosis en pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. Igualmente, la semivida de eliminación está incrementada en neonatos y personas de edad avanzada, sin embargo, los niños y adultos jóvenes presentan una reducción en este parámetro farmacocinético.

En las tablas 46-3 y 46-4 se recogen los parámetros farmacocinéticos y la posología de las penicilinas usadas con mayor frecuencia.

Farmacodinamia

En general, los betalactámicos presentan una acción terapéutica dependiente del tiempo durante el cual la concentración del antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Se calcula que su efectividad depende de que su concentración permanezca por encima de la CMI entre un 40 y un 50% del intervalo de administración. Esto explica por qué muchos de ellos se administran a intervalos cortos.

Por otro lado, los betalactámicos se unen en ocasiones de forma persistente a las PBP, presentando acción postantibiótica. Las penicilinas presentan acción postantibiótica frente a bacterias grampositivas.

Efectos adversos

Son antibióticos muy bien tolerados en general; sin embargo, su gran uso ha permitido que se describan numerosos efectos adversos (tabla 46-5). A continuación se destacan los más importantes en función de la frecuencia de aparición y/o su gravedad.

El efecto indeseable más frecuente hace referencia a las *molestias gastrointestinales*, especialmente cuando se administra el fármaco por vía oral. La dispepsia y el dolor epigástrico suelen ser frecuentes, aunque suelen ser tolerables (en ocasiones con tratamiento sintomático) y no deben constituir una causa de suspensión del tratamiento. Otros efectos gastrointestinales son glositis, estomatitis y sobre todo diarreas, que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o aquellos que presentan una eliminación biliar importante.

La hipersensibilidad es un efecto indeseable de gravedad muy variable, ya que puede ir desde un exantema cutáneo hasta la reacción anafiláctica inmediata a su inyección. La gravedad potencial de este efecto hace necesario extremar la precaución al administrar estos compuestos. Un hecho importante a tener en cuenta es que esta hipersensibilidad puede ser cruzada para otros betalactámicos.

Es importante recordar que muchas de las «alergias» argumentadas por los pacientes no están suficientemente contrastadas (siendo en muchos casos otros efectos indeseables), por lo que se deben realizar pruebas cutáneas a penicilinas siempre que sea posible (elevada especificidad).

TABLA 46-3. Parámetros farmacocinéticos de algunas penicilinas

Fármacos	UPP (%)	Semivida $t_{1/2}$ (min)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR (% concentración plasmática)
Penicilina G	60	30	75	2-6
Cloxacilina	95	30	40	-
Ampicilina	20	65-75	25-40	8-13
Amoxicilina	20	60-75	70	5-10
Carbenicilina	50	60-80	85	9
Ticarclina	45-50	60-90	-	9
Piperacilina	21-50	50-75	50-70	15
Mecilinam	20	45-60	-	-

LCR: líquido cefalorraquídeo; UPP: unión a proteínas plasmáticas.

TABLA 46-4. Dosificación de algunas penicilinas frecuentemente utilizadas

Fármacos	Adultos (g/h)	Niños (mg/Kg/h)	Insuficiencia renal (Cl _{cr} ml/min)		
			80-50	50-10	<10
Penicilina G	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-6	1-2,5 × 10 ⁵ U/2-6	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-12	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-12	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-12
Penicilina G benzatina	0,6-2,4 × 10 ⁶ (dosis semanal)	50.000 U/kg (dosis semanal)			
Penicilina procaína	0,3-4,8 × 10 ⁶ /12-24	25.000 U/kg/12-24			
Cloxacilina	0,5-1/6	12,5-25/6	0,5-1 g/6 h	0,5-1 g/6 h	0,5-1 g/6 h
Ampicilina	1-2/4-6	12,5-25/6	1-2 g/6 h	1-2 g/8 h	1-2 g/12 h
Amoxicilina	0,25-0,5/8	6,6-13,3/8	0,25-0,5 g/8 h	0,25-0,5 g/12 h	0,25-0,5 g/12-24 h
Carbenicilina	5-6/4-6	25-100/4,6			
Ticarcilina	3/4-6	50/4-6	3 g/4-6 h	2-3 g/6-8 h	2 g/12 h
Piperacilina	3-4/4-6	50/4-6	3-4 g/4-6 h	3-4 g/6-12 h	3-4 g/12 h

Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina.

TABLA 46-5. Reacciones adversas de las penicilinas

Efecto adverso	Fármaco frecuentemente implicado (la omisión se entiende como reacción atribuible a todo el grupo)
Hipersensibilidad	
Eosinofilia	Cloxacilina
Alteraciones gastrointestinales	
Aumento reversible de las transaminasas	Oxacilina Nafcilina Carbenicilina
Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, alteraciones en la función plaquetaria)	Carbenicilina Ticarcilina
Nefritis intersticial	Meticilina
Hipopotasemia	Carbenicilina Ticarcilina
Encefalopatía	Penicilina G

Otros efectos menos frecuentes son: *a*) aumento de las transaminasas, más frecuente con penicilinas antiestafilocócicas y carbenicilina; *b*) alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones en la función plaquetaria; aparecen en tratamientos de larga duración y son reversibles si se suspende la administración del betalactámico; *c*) nefritis intersticial, cuadro clínico caracterizado por una elevación en la creatinina sérica, eosinofilia, exantema cutáneo y prurito, y *d*) encefalopatía, que se presenta con mayor frecuencia con la admi-

nistración de altas dosis de penicilina G y cursa clínicamente con mioclonias y convulsiones clónicas o tónico-clónicas que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; es más probable en presencia de insuficiencia renal (importante extremar el cuidado en pacientes ancianos).

Los efectos indeseables anteriormente descritos hacen conveniente la realización de pruebas analíticas en aquellos pacientes que reciban el antibiótico durante un tiempo prolongado.

Aplicaciones terapéuticas

Las *penicilinas clásicas o de espectro reducido*, especialmente la penicilina G, constituyen los fármacos de elección en infecciones provocadas por: estreptococos, meningococos, neumococos, estafilococos no productores de betalactamasas, gonococos, así como en procesos patológicos del tipo de sífilis, tétanos, difteria, gangrena gaseosa, carbunco, actinomicosis, enfermedad de Weil y angina de Vincent.

Las penicilinas isoxazólicas o antiestafilocócicas tienen solamente indicación en las infecciones producidas por estafilococos productores de betalactamasas.

Las *penicilinas de espectro ampliado o aminopenicilinas* representan los fármacos de elección en el tratamiento de infecciones nasofaríngeas, respiratorias, urinarias, óticas, siempre que sean de mediana intensidad, y en ambiente extrahospitalario.

Las *carboxipenicilinas* (carbenicilina, ticarcilina) y las *ureidopenicilinas* (azlocilina, mezlocilina y piperacilina) deben usarse, casi exclusivamente, en ambiente hospitalario, sobre todo en el tratamiento de infecciones provocadas por *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratias*, etc. En general, suelen administrarse conjuntamente con aminoglucósidos.

Las *amidinopenicilinas* (mecillinam y pivmecillinam) y la temocilina están indicadas en el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes gramnegativos resistentes a otros antibióticos.

En la tabla 46-6 se recogen algunas pautas terapéuticas en relación con las indicaciones más habituales de las penicilinas.

INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS

El incremento de resistencias por la producción de betalactamasas obligó a un esfuerzo investigador por conseguir compuestos que resistieran la hidrólisis de estas enzimas y sustancias que inhibieran su actividad. Hasta el momento se utilizan tres inhibidores de las betalactamasas: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. El ácido clavulánico se asocia con amoxicilina y ticarcilina, el sulbactam con ampicilina (para la administración oral se utiliza la sultamicilina, un profármaco compuesto por doble éster conjugado de ampicilina y sulbactam) y tazobactam con piperacilina.

En líneas generales, estos fármacos no alteran la farmacocinética de las penicilinas con las que se asocian. La combinación de estos compuestos es necesaria, fundamentalmente, para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas, estafilococos productores de penicilinasas y *B. fragilis* productor de betalactamasa.

Los efectos adversos son escasos y, en general, de poca importancia, los más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y el rash cutáneo. Debemos destacar que se han atribuido hepatopatías agudas al uso de amoxicilina-ácido clavulánico.

En la tabla 46-7 se recogen las dosis utilizadas de los inhibidores de betalactamasas.

CARBAPENEMES

Bajo este epígrafe se clasifican tres antibióticos derivados de la tienamicina: imipenem, meropenem y ertapenem.

Imipenem

Es el antibiótico que presenta mayor espectro de actividad *in vitro* incluyendo gérmenes aerobios y anaerobios, siendo muy resistente a la hidrólisis de la mayoría de las betalactamasas. Los carbapenemes presentan acción postantibiótica frente a bacterias grampositivas y gramnegativas.

Su mecanismo de acción y características farmacocinéticas son similares a las de los betalactámicos. Imipenem es administrado por vía parenteral (intravenosa o intramuscular) a una dosis de 0,5-1 g/6-8 h en adultos y 12-25 mg/kg/6 h en niños. Se elimina por vía renal donde es hidrolizado por unas dehidropeptidasas, por este motivo se administra junto a cilastatina, un inhibidor de la dehidropeptidasa renal.

Los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal (náuseas y vómitos) y parecen estar relacionados con la administración rápida del fármaco por vía intravenosa. Presenta hipersensibilidad cruzada con los otros betalactámicos. Un efecto adverso importante es la aparición de convulsiones, relacionada con la administración de dosis altas, con la presencia de patología neurológica previa en el paciente o función renal alterada.

Meropenem

De características similares a imipenem. Se administra por vía intravenosa. La dosis en el adulto es de 0,5-1 g/8 h, la dosis en niños en caso de meningitis: 40 mg/kg/8 h, no necesitando la adición de cilastatina. El espectro de actividad es muy similar, si bien presenta mayor sensibilidad frente a algunas especies de *P. aeruginosa* y menor actividad frente a cocos grampositivos. La incidencia de aparición de convulsiones es más baja tras la administración de meropenem.

Ertapenem

Sus principales indicaciones serían las infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario, aunque es importante retener que carece de actividad frente a *pseudomonas*.

Es bien tolerado y presenta la ventaja posológica de ser administrado una sola vez al día (1 g/24 h por vía parenteral).

MONOBACTÁMICOS

Los monobactanes son antibióticos estructuralmente relacionados con los betalactámicos, pero con configuración monocíclica. El aztreonam es el único compuesto

TABLA 46-6. Aplicación clínica de las penicilinas

Infección	Antibiótico
Infección urinaria	Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
NAC Neumococo <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>H. Influenzae</i>	Amoxicilina (1 g/8 h) Amoxicilina/ácido clavulánico
Erisipela <i>Streptococcus</i> betahemolítico grupo A <i>S. aureus</i>	Penicilina procaína Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
Impétigo Estreptococos (80% de los casos) <i>S. aureus</i> (impétigo ampollar)	Penicilina benzatina (dosis única) Cloxacilina (adultos)
Erisipeloide (<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>)	Amoxicilina/ácido clavulánico (niños)
Antrax (<i>Bacillus anthracis</i>)	Penicilina benzatina (dosis única) Penicilina G procaína
Mordeduras	Dependiendo del tiempo transcurrido hasta su valoración y la gravedad de la herida el tratamiento puede durar entre 3-5 días o 10-14 días (por encima de 2 semanas sólo se recomienda en caso de que exista afectación osteoarticular)
Perro, rata Gato	Ampicilina Amoxicilina/ácido clavulánico Cloxacilina (> posibilidad de afectación osteoarticular por la profundidad de la herida)
Humana	Cefoxitina (cefalosporina de segunda generación)
Faringitis estreptocócica	Penicilina benzatina (dosis única)
Otitis media	Amoxicilina
Sinusitis	Amoxicilina/ácido clavulánico Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
Erradicación <i>H. pylori</i>	Amoxicilina (asociado a otros antibióticos y antisecretores gástricos)
Sífilis Neurosífilis	Penicilina benzatina (dosis única) Penicilina G sódica i.v. seguida de penicilina benzatina
Endocarditis Estreptocócica <i>Enterococcus faecalis</i> <i>S. aureus</i>	Penicilina G + AMG Ampicilina + AMG Cloxacilina
Profilaxis endocarditis Manipulaciones poco importantes Manipulaciones importantes (sondaje vesical, manipulación Ng.i.)	Amoxicilina 3 g (1 h antes) + 1,5 g (a las 6 h) Ampicilina + AMG
Otras infecciones Difteria Tétanos Colitis pseudomembranosa Listeriosis Actinomicosis	Penicilina G procaína Penicilina G sódica (i.v.) Penicilina G sódica (i.v.) Penicilina G sódica (i.v.) Penicilina G sódica (i.v.)

AMG: aminoglucósidos; g.i.: gastrointestinal; i.v.: intravenosa; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

TABLA 46-7. Dosificación de los inhibidores de betalactamasas

Fármaco	Dosis
Ácido clavulánico	12,5, 31,25 o 125 mg, v.o. 50-200 mg, i.v.
Sulbactam	0,5-4 mg/día, niños > 8 años y adultos 50 mg/kg/día, niños < 8 años <i>Sultamicilina</i> 375-750 mg/8-12 h, niños > 8 años y adultos 25-50 mg/kg/día, niños < 8 años
Tazobactam	0,25-0,50 mg/6-8 h, adultos y niños > 12 años (no recomendada su utilización en niños < 12 años)

TABLA 46-8. Pautas de administración de aztreonam recomendadas

Tipo de infección	Dosis (mg)	Intervalo (h)
Moderada y no complicada	500-1.000	8-12
Grave	1.000-2.000	8-12
Muy grave, bacterias resistentes	1.000-2.000	6-8
Niños	30-200	24
Monodosis	1.000	24

TABLA 46-9. Pautas de administración de aztreonam recomendadas

Uso como único antibiótico	Infecciones urinarias Gonococia Neumonía por gramnegativos Septicemia y meningitis por gramnegativos Infecciones por pseudomona en la fibrosis quística Infecciones biliares Osteomielitis por gramnegativos Descontaminación intestinal (gramnegativos)	
Tratamiento combinado	<i>Anaerobicidas (metronidazol, clindamicina)</i> Infecciones abdominales Infecciones obstetro-ginecológicas Infecciones óseas postraumáticas	Antibióticos activos frente a grampositivos (vancomicina, clindamicina) Fiebre en neutropénicos Infecciones en inmunodeprimidos Meningitis neonatal (asociado a ampicilina) Infecciones en quemados

comercializado en España, aunque existen otros monobactanes: carumonam y tigemonam.

Su mecanismo de acción es similar al del resto de los betalactámicos. Presenta un excelente espectro de actividad frente a gramnegativos aerobios, comparable a los aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación.

La absorción oral de aztreonam es menor del 1% por lo que su administración ha de ser parenteral (intravenosa o intramuscular). Presenta unas características far-

macocinéticas similares a las de los otros betalactámicos: buena distribución, unión a proteínas plasmáticas entre un 40 y un 60% y eliminación renal.

El aztreonam es un fármaco bien tolerado, sus efectos adversos son escasos y se han descrito en menos del 2% de los pacientes tratados (molestias locales en el lugar de administración, eosinofilia, eritema cutáneo y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas). No parece existir inmunogenicidad cruzada con los otros antibióticos betalactámicos. No modifica de manera significativa

flora saprofita intestinal, por lo que su administración no afecta a la coagulación. El aztreonam es un buen antibiótico para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas aerobias, incluyendo las resistentes a otros antibióticos, con la ventaja de presentar una menor toxicidad que los aminoglucósidos y sin necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro (tablas 46-8 y 46-9).

47

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS(II): cefalosporinas

E. Blanco Reina, J.A. González Correa, M.M. Arrebola Ramírez
y F. Sánchez de la Cuesta y Alarcón

OBJETIVOS

- Identificar las distintas cefalosporinas más utilizadas.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de las cefalosporinas de más amplia utilización.
- Conocer el espectro antibacteriano de las cefalosporinas como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Las cefalosporinas fueron descubiertas por Brotzu en 1948. Durante algún tiempo había observado que la auto-depuración de las aguas residuales de la ciudad italiana de Cagliari (Cerdeña) era consecuencia de la acción de un hongo: *Cephalosporium acremonium*; a su vez comprobó que el caldo de cultivo de este hongo impedía el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus*.

Desde el punto de vista estructural, las cefalosporinas presentan un anillo betalactámico asociado a otro dihidrotiazidínico conformando el ácido 7-aminocefalosporánico. Esta estructura química permite diferentes posiciones de sustitución en lugar del sitio único de las penicilinas, lo que incrementa notablemente el número de compuestos posibles. Así, modificaciones en la posición 7 (radical R1) del anillo betalactámico condicionan una alteración en la actividad antimicrobiana; y modificaciones en la posición 3 (radical R2) del anillo dihidrotiazidínico influirán en la farmacocinética y toxicidad de los diferentes compuestos.

CLASIFICACIÓN

Las cefalosporinas se clasifican en cuatro generaciones atendiendo a su cronología, espectro y actividad antibacteriana (tabla 47-1).

MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción es similar al de las penicilinas. Las cefalosporinas intervienen en la inhibición de la síntesis de la pared celular, exactamente en la tercera etapa de la síntesis del peptidoglucano.

La afinidad de las cefalosporinas por las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) es variable, bloqueando cada antibiótico a más de una proteína, pero antagonizando preferentemente a la PBP-1a.

TABLA 47-1. Clasificación de las cefalosporinas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
<i>Parenterales</i> Cefalotina Cefazolina Cefaloridina Cefapirina Cefacetilo Cefradina (v.p., v.o.) <i>Orales</i> Cefalexina Cefadroxilo Cefaloglicina	<i>Parenterales</i> Cefoxitina Cefonicida Cefuroxima Cefamandol Cefmetaxol Ceforanida Cefotetan <i>Orales</i> Cefuroxima acetilo Cefaclor	<i>Parenterales</i> Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona Moxalactam Ceftizoxima Cefsulodina Cefminox Cefmenoxima Cefpiramida Cefozidima Cefotima Cefmetamet (v.p., v.o.) <i>Orales</i> Cefixima Ceftibuteno Cefpodoxima Cefprozilo Loracarbef Cefditoren	Cefepima Cefpiroma

v.o.: vía oral; v.p.: vía parenteral.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las cefalosporinas son bactericidas y poseen un amplio espectro antibacteriano (más amplio que las penicilinas) (tabla 47-2). Además, presentan acción postantibiótica frente a bacterias grampositivas.

En general, los compuestos de primera y segunda generación son los más activos frente a estafilococos y estreptococos, mientras que los de tercera y cuarta generación son más activos frente a enterobacterias y pseudomonas.

Las cefalosporinas de primera generación incluyen en su espectro algunos bacilos (*Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*) y numerosos cocos grampositivos, presentando una mayor actividad frente a estafilococos no productores de betalactamasas. Este hecho condiciona que puedan ser utilizadas como alternativas a tratamientos prolongados con cloxacilina en los que aparezca toxicidad.

Las cefalosporinas de segunda generación muestran, con respecto a las de primera generación, un espectro más

TABLA 47-2. Espectro de actividad de las cefalosporinas

Antibiótico	Grampositivo		Gramnegativo				Anaerobios	
	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Klebsiella P. mirabilis E. coli</i>	<i>Enterobacter serratia</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>B. fragilis</i>	Otros
Cefazolina	4	4	3	—	—	2	—	2
Cefuroxima	3	4	2	—	—	3	—	3
Cefoxitina	2	2	4	2	—	2	2	3
Cefotaxima	3	3	4	3	—	4	2	3
Ceftriaxona	2	3	4	3	—	4	—	3
Ceftazidima	—	—	4	4	4	4	—	2

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *B. fragilis*: *Bacteroides fragilis*.
 Grados de actividad: 4, alto; 3, bueno; 2, moderado.

amplio frente a microorganismos gramnegativos (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*), por estar dotados de resistencia parcial a las betalactamasas de estos gérmenes; y determinadas sustancias, como la cefoxitina frente a anaerobios (*Bacteroides fragilis*). Aunque se han empleado en el tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad, el aislamiento cada vez más frecuente de cepas de neumococos resistentes a penicilina desaconsejan su uso.

Las cefalosporinas de tercera generación respecto a las anteriores son las que presentan menor actividad antiestafilocócica, si bien son el grupo que ofrece mayor actividad frente a estreptococos. Son especialmente activas frente a bacterias gramnegativas, aunque sólo la ceftazidima es activa frente a pseudomonas.

Las cefalosporinas de cuarta generación presentan actividad frente a bacterias grampositivas (mayor actividad frente a *S. aureus*) y gramnegativas comparable a las de tercera generación. A su vez, presentan actividad antipseudomona similar a la de la ceftazidima.

Desde un punto de vista práctico, es importante destacar que las cefalosporinas estarían contraindicadas en infecciones producidas por: *S. aureus* y/o *epidermidis* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a

penicilina, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp., *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejunii*.

RESISTENCIA

Las resistencias se adquieren principalmente por producción de betalactamasas y con menor frecuencia por disminución de la permeabilidad o por alteraciones de las PBP.

Existen cepas que se hacen resistentes durante el tratamiento con las nuevas cefalosporinas debido a que producen betalactamasas inducibles (la síntesis de la enzima aumenta en presencia del antibiótico), lo que ocasiona menor fiabilidad del antibiograma en estos casos.

FARMACOCINÉTICA

En la tabla 47-3 se recogen las características farmacocinéticas de las cefalosporinas de uso más habitual.

Administración y absorción

Las cefalosporinas orales se absorben en el tracto digestivo cerca del 90% de la dosis, pero la absorción se retra-

TABLA 47-3. Aspectos farmacocinéticos de las cefalosporinas

Administración	Parenteral (i.v., i.m.)	Oral
<i>Distribución</i> Amplia distribución UPP: 20-70% UPP > 70%	Cefalotina Cefazolina Cefalosporinas de segunda generación	Cefoperazona Ceftazidima
Concentración en LCR	<i>Fármaco</i> Cefuroxima Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima	$\mu\text{g/ml}$ 1,1-17,1 6,3 (concentración media) 2,1-7,2 9,8 (concentración media)
<i>Metabolización</i>	Cefalotina Cefapirina Cefotaxima (metabolito activo que actúa sinérgicamente)	
<i>Eliminación</i>	Renal (vía principal de eliminación)	<i>Biliar</i> Cefoperazona Ceftriaxona Cefamandol Cefazolina Cefixima
> Semivida de eliminación ($t_{1/2}$)	<i>Orales</i> Cefadroxilo Cefuroxima acetilo Cefixima Ceftibuteno Cefproxilo Cefditoren	Parenterales Ceftriaxona Cefonicida

sa en caso de existencia de alimentos, excepto en el caso de cefuroxima axetilo cuya absorción aumenta con la ingesta de alimentos. Para el resto de las cefalosporinas la vía de administración de elección es la parenteral (intramuscular o intravenosa).

Distribución

Se unen a proteínas plasmáticas en porcentajes diferentes oscilando entre el 10 y el 90%. Difunden bien a la mayor parte de los tejidos, incluso líquido pleural, ascítico, pericárdico, sinovial, humor acuoso y tejido prostático.

En general, pasan mal la barrera hematoencefálica, por lo que no se utilizan en casos de meningitis, excepto cefuroxima y las de tercera generación, que alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo en caso de meningitis. Cefapirina y cefamandol alcanzan valores terapéuticos elevados en tejido óseo.

Metabolismo y eliminación

Sólo las cefalosporinas con un grupo acetilo (cefalotina y cefapirina) son desacetiladas en hígado, perdiendo actividad antimicrobiana. Cefotaxima se metaboliza originando metabolitos activos que tienen acción sinérgica, lo que permite aumentar el intervalo de administración.

Se eliminan por la orina principalmente por filtración glomerular y en menor proporción por secreción tubular, lo que condiciona la necesidad de modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal. Algunos se eliminan fundamentalmente por vía biliar como ceftriaxona y en menor grado cefoperazona, cefamandol, cefazolina, cefotaxima y cefoxitina.

EFFECTOS ADVERSOS (tabla 47-4)

Los principales efectos adversos son los que se describen a continuación:

1. Reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser cruzadas con las penicilinas. Éstas pueden ser: inmediatas con anafilaxia, urticaria o broncoespasmo; y tardías, con erupciones cutáneas, fiebre, lesiones en mucosa oral, y dermatitis de contacto.
2. Nefrotoxicidad. Sobre todo con cefalosporinas de primera generación (cefalotina y cefaloridina). Hay que tener en cuenta la posible potenciación de este efecto adverso cuando se asocian con aminoglucósidos, antibióticos polipeptídicos y diuréticos de asa.
3. Alteraciones locales: dolor, cuando se administran por vía intramuscular y aparición de tromboflebitis cuando se utiliza la vía intravenosa.
4. Alteraciones digestivas, cuando se administran por vía oral pueden aparecer: diarrea, náuseas, vómitos, aerofagia, dispepsia, anorexia y, con muy poca frecuencia, colitis pseudomembranosa.

TABLA 47-4. Efectos adversos atribuibles al uso de cefalosporinas

Hipersensibilidad	Inmediata Tardía
Reacciones locales	Dolor en el lugar de administración Flebitis Trastornos digestivos
Intolerancia al alcohol Alteraciones en la coagulación	Cefamandol Cefoperazona Moxalactam
Nefrotoxicidad	Cefalotina Cefaloridina
Sobreinfecciones Neurotoxicidad (relacionada con altas dosis e insuficiencia renal)	

Otros efectos menos frecuentes son: intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefalosporinas de segunda generación (cefamandol) y tercera generación (moxalactam y cefoperazona); alteraciones de la coagulación, relacionadas con la aparición de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria por déficit de vitamina K tras la administración de dosis altas de cefalosporinas, son más frecuentes con las de segunda generación (cefamandol) y tercera generación (cefoperazona y moxalactam); y sobreinfecciones: causadas por gérmenes oportunistas y resistentes como enterococos, cándidas y pseudomonas.

Las cefalosporinas, como el resto de los betalactámicos son fármacos considerados seguros durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, no se recomienda la utilización de las cefalosporinas de cuarta generación, ni las que puedan producir toxicidad grave (alteraciones en la coagulación, reacción tipo *antabus*) como son: cefamandol, cefoperazona, moxalactam, cefminox y cefmenoxima.

INTERACCIONES

Las principales interacciones de las cefalosporinas se recogen en la tabla 47-5.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Debido a que se dispone de preparados para la administración oral o parenteral, las indicaciones se pueden agrupar en función de la vía de administración y el tipo de cefalosporina (tablas 47-6 y 47-7).

Cefalosporinas orales

Son eficaces alternativas a las penicilinas en el tratamiento de infecciones estafilocócicas o estreptocócicas

TABLA 47-5. Principales interacciones medicamentosas de las cefalosporinas

Fármaco	Efecto
Anticoagulantes orales	Hipocoagulabilidad (↓ absorción vitamina K)
Diuréticos (furosemida, ácido etacrínico) Aminoglucósidos	Incremento de nefrotoxicidad
Sulfamidas Fenilbutazona Anticoagulantes orales Hipoglucemiantes orales	Desplazamiento unión a proteínas plasmáticas
Aminoglucósidos Fosfomicina	Sinergismo
Rifampicina Tetraciclinas Cloranfenicol	Antagonismo
Determinación bioquímica creatininemia (método de Jaffe)	Resultados de la determinación bioquímica falsamente elevados

(hay que recordar que el enterococo es resistente a las cefalosporinas).

Como continuación de un tratamiento vía parenteral de una artritis u osteomielitis por *S. aureus*.

La cefuroxima acetilo (segunda generación) es útil en el tratamiento de procesos respiratorios o de oído medio causados por *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasas.

Las cefalosporinas orales de tercera generación pueden utilizarse, como alternativa a otros tratamientos, en las infecciones urinarias no complicadas (cefixima) y en infecciones respiratorias y neumonía adquirida en la comunidad que presenten baja sensibilidad a penicilinas (cefditoren). También puede plantearse el uso de las cefalosporinas de tercera generación orales como tratamiento secuencial de pacientes que han recibido inicialmente tratamiento por vía intravenosa.

Cefalosporinas parenterales

Primera generación

Debido a su vida media prolongada, la cefazolina resulta útil en la profilaxis antibiótica de la cirugía cardiovascular, ortopédica o biliar.

Segunda generación

La cefuroxima y la cefonicida son eficaces en las neumonías adquiridas en la comunidad en las que se sospeche infección por *H. influenzae* resistente a penicilinas; in-

TABLA 47-6. Uso terapéutico de las cefalosporinas

Primera generación	
<i>Parenterales</i> Cefazolina	Profilaxis quirúrgica
<i>Orales</i> Cefalexina Cefadroxilo	Alternativa a las penicilinas en infecciones por estafilococos o estreptococos (salvo enterococo)
Segunda generación	
<i>Parenterales</i> Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina	NAC Infecciones urinarias Profilaxis quirúrgica Infecciones de flora bacteriana mixta (asociada a AMG)
<i>Orales</i>	Infecciones respiratorias (NAC)* Infecciones urinarias
Tercera generación	
<i>Parenterales</i> Ceftriaxona	Infecciones nosocomiales Meningitis Gonococia
Cefotaxima Ceftazidima	Meningitis Infecciones por <i>Pseudomonas</i> Infecciones en pacientes inmunodeprimidos
<i>Orales</i>	Infecciones ORL, respiratorias, urinarias, cutáneas (tratamiento alternativo)
Cuarta generación	
Cefepime	Pacientes neutropénicos Infecciones por gramnegativos resistentes Infecciones graves por <i>Pseudomonas</i>

AMG: aminoglucósidos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ORL: otorrinolaringología.

*Actualmente no aconsejable por la elevada existencia de cepas de neumococos resistentes a penicilinas.

fecciones del tracto urinario, piel y tejidos blandos (como monoterapia o asociados a aminoglucósidos).

La cefoxitina se utiliza en la profilaxis quirúrgica de infecciones intraabdominales (donde los anaerobios tienen un papel importante).

Se utilizan en combinación con otros antibióticos, principalmente aminoglucósidos, en infecciones pélvicas o intraabdominales, neumonía por aspiración y úlcera plantar en pacientes diabéticos (infecciones todas ellas en las que pueden coexistir gérmenes aerobios y anaerobios).

Tercera generación

Son antibióticos de elección en las meningitis nosocomiales o adquiridas en la comunidad, en infecciones

TABLA 47-7. Dosificación de las distintas cefalosporinas

Fármaco	Adulto (g/h)	Niños (mg/kg/día)	Insuficiencia renal (Cl _{cr} ml/min)		
			80-50 (g/h)	50-10 (g/h)	< 10 (g/h)
Cefalotina	1-2 /4-6	75-150	1-2/4-6	1-1,5/6	0,5/8
Cefazolina	0,5-2/8	50-100	0,5-2/8	0,5-1/8-12	0,5-1/24
Cefadroxilo	0,5-1/8-12	30	1/12-24	1/24	1/36-48
Cefaclor	0,5-1/6-8	40	0,25-0,5/8	0,25-0,5/8	0,125-0,25/8
Cefuroxima	0,75-3/8	100-150	0,75-1/8	0,75-1,5/8-12	0,75-1/24
Cefuroxima acetilo	0,25-0,5/8-12	40			
Cefonicida	1-2/12-24	25-50	0,5-1,5/24	0,25-1/24-48	0,25-1/72-120
Cefoxitina	1-2/4-8	80-160	1-2/8	1-2/12	0,5-1/12-24
Cefotaxima	1-2/6-8	100-150	1-2/4-8	1-2/6-12	1-2/12
Ceftriaxona	1-2/12-24	50-100	0,5-1/12-24	0,5-1/12-24	0,5-1/12-24
Ceftazidima	1-2/8-12	100-150	0,5-2/8-12	1-1,5/12-24	0,5-0,75/24-48
Cefixima	0,2-0,4/12-24	8	0,2-0,4/12-24	0,2-0,4/24	0,2/24
Cefpodoxima	0,2-0,4/12	10	0,2-0,4/12	0,2-4/24	0,2-4/24
Ceftibuteno	0,2-0,4/12-24	9	0,2-0,4/12-24	0,2-4/24	0,2-4/24
Cefditorem	0,2-0,4/12	(> 12 años = adultos)	0,2-0,4/12	0,2-4/24	0,2-4/24-48
Cefepima	1-2/8-12				
Cefpiroma	1-2/12				

Cl_{cr}: aclaramiento de creatina

nosocomiales en las cuales se sospeche la existencia de gérmenes gramnegativos multirresistentes, en casos de meningitis en niños mayores de 3 meses y adultos (ceftriaxona o cefotaxima, esta última alcanza concentraciones útiles en LCR con mayor rapidez) y en el tratamiento empírico del absceso cerebral no traumático (cefotaxima + metronidazol). La ceftriaxona es el tratamiento de elección de todas las formas de gonorrea. La ceftazidima es de elección en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y en pacientes inmunodeprimidos (en combinación con un aminoglucósido).

Cuarta generación:

Sus indicaciones se restringen al ámbito hospitalario: fiebre en el paciente neutropénico, infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, infecciones graves por pseudomonas.

