

11224
203.
2.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL D. D. F.
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA MEDICA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA PARA EL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**ESTADO ACTUAL
DE LAS
CEFALOSPORINAS**

**TRABAJO DE INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA
P R E S E N T A :
DR. JOSE HUMBERTO GARCIA GARCIA DE ALBA
PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N
MEDICINA PARA EL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. IGNACIO MORALES Y CAMPORREDONDO**

1 9 8 7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

HISTORIA DEL DESARROLLO DE LAS CEFALOSPORINAS	1
MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA	6
QUIMICA Y CLASIFICACION	17
ASPECTOS FARMACOLOGICOS Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE CEFALOSPORI- NAS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION	30
APLICACION CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS DE PRIMERA Y SEGUNDA GE - NERACION	39
ASPECTOS FARMACOLOGICOS Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE CEFALOSPORI- DE TERCERA GENERACION	54
APLICACION CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION	83
REACCIONES ADVERSAS	96
CONCLUSIONES	105
REFERENCIAS	107

INDICE DE TABLAS

TABLA 1	2
TABLA 2	7
TABLA 3	9
TABLA 4	24
TABLA 5	37
TABLA 6	38
TABLA 7	40
TABLA 8	42
TABLA 9	44
TABLA 10	47
TABLA 11	49
TABLA 12	51
TABLA 13	55
TABLA 14	57
TABLA 15	58
TABLA 16	62
TABLA 17	65
TABLA 18	66
TABLA 19	67
TABLA 20	68
TABLA 21	72
TABLA 22	75
TABLA 23	76
TABLA 24	77
TABLA 25	79
TABLA 26	80
TABLA 27	81
TABLA 28	82
TABLA 29	85
TABLA 30	86
TABLA 31	91
TABLA 32	92

INDICE DE TABLAS

TABLA	33	94
TABLA	35	95
TABLA	36	97
TABLA	37	100
TABLA	38	102
TABLA	39	103
TABLA	40	104

INDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA	1	2
ESQUEMA	2	11
ESQUEMA	3	13
ESQUEMA	4	16

INDICE DE FIGURAS

FIGURA	1	18
FIGURA	2	20
FIGURA	3	73
FIGURA	4	89

HISTORIA DEL DESARROLLO DE LAS CEFALOSPORINAS.

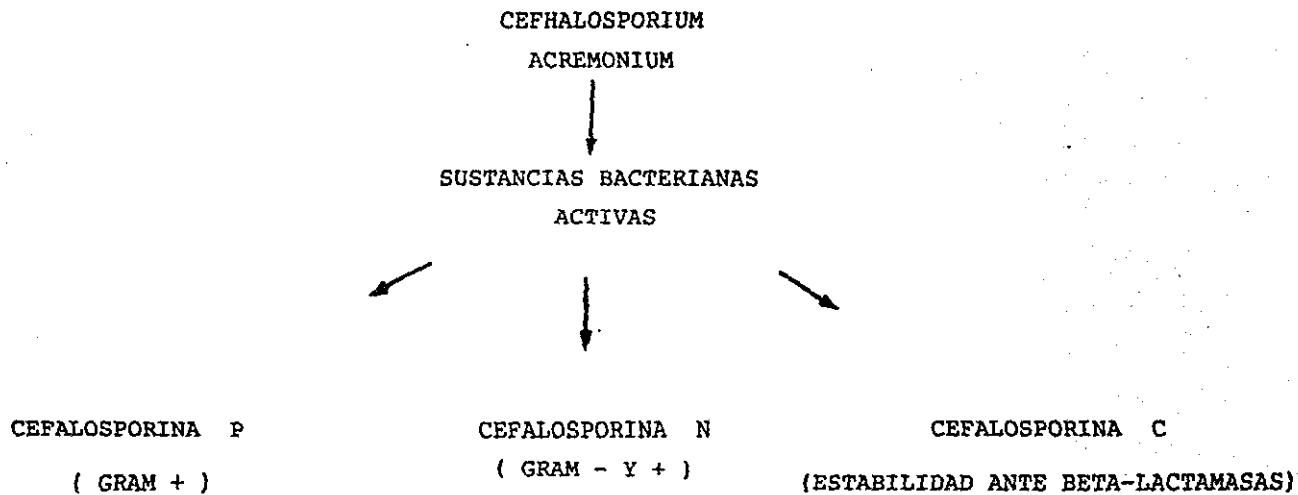
Uno de los desarrollos más interesantes en la ciencia contemporánea es el descubrimiento, síntesis y aplicación clínica de los --- antibióticos beta-lactámicos. Esta historia inició en 1928, cuando Fleming observó las propiedades líticas del *Penicillium* sobre los -- cultivos de estafilococo. No fue, sino hasta 1940, en que un grupo de investigadores en Oxford, encabezados por Chain, Florey y Abraham, que apreciaron y demostraron las propiedades quimioterápicas de la penicilina. Posteriormente, se realizaron diversas investigaciones para producir antibióticos.

En 1945, el profesor Giuseppe Brotzu, en Sardinia, aisló un hongo, que el concluyó era similar al *Cephalosporium acremonium*. Cuando creció en medio sólido, este hongo segregó material que inhibía el -- crecimiento de un gran número de bacterias gram positivas y negativas; después una cepa del hongo fue producida considerablemente y se obtuvieron grandes cantidades del antibiótico. Así, los filtrados del cultivo y los concentrados activos de las especies del *cephalosporium* fueron evaluados en pacientes por inyección de los filtrados, directamente en lesiones cutáneas, producidas por estafilococo y estreptococo. Se usaron en otras enfermedades, pero fue hasta 20 años después, en que se introdujeron a la clínica. (10) ESQUEMA 1.

Los experimentos con los cultivos de Brotzu, del *cephalosporium*, - resultaron en la identificación de tres sustancias activas antibacterial

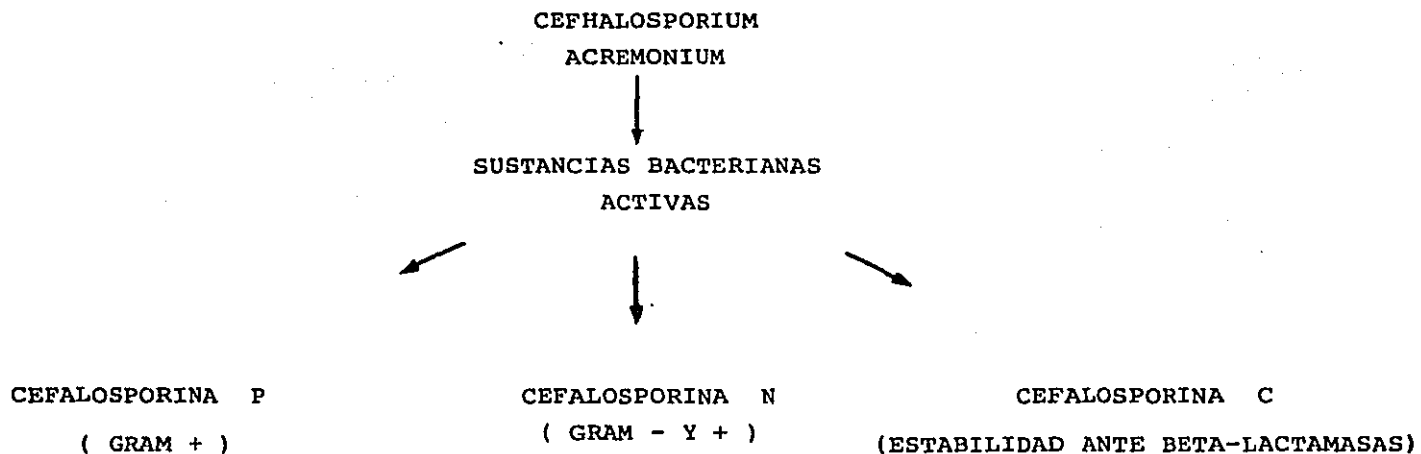
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMA 1



HISTORIA Y FUENTE DE LAS CEFALOSPORINAS

ESQUEMA 1



HISTORIA Y FUENTE DE LAS CEFALOSPORINAS

nas. La primera sustancia a la que se le prestó atención fue la cefalosporina P que pudo ser extraída de solventes orgánicos. - Esta sustancia, sin embargo, mostró actividad sólo contra ciertos organismos gram positivos. En 1949, una segunda sustancia que -- permanecía en la fase acuosa, después de la extracción de la cefa losporina P, fue nombrada cefalosporina N. Este producto fue activo contra gram negativos, así como contra bacterias gram positi vas, y parecía ser la responsable de la actividad antibacteriana originalmente observada por Brotzu. Estudios adicionales mostraron que la cefalosporina N es actualmente una penicilina con una cadena aminocarboxibutil, ligada al núcleo de la penicilina. De ahí que fuera renombrada penicilina N. Subsecuentemente, en 1953 otra sustancia hidrofílica fue descubierta entre los productos de las especies del cephalosporium. Esta sustancia fue nombrada cefalosporina C y fue el precursor de los antibióticos denominados cefalosporinas.

La cefalosporina C se encontró que inhibía una gran variedad de microorganismos, aunque su actividad fue mayor del 10% que con la penicilina N. Sin embargo, la cefalosporina C fue resistente a la hidrólisis por la penicilinasa, y esto sugirió que la cefa-- losporina C contenía una modificación de la penicilina clásico. - En 1957, una mutante de las especies de cephalosporium, que produ-- cía cantidades suficientes de cefalosporinas C se aplicó a estu-- dios para determinar su estructura química, lo que permitió, en -

1959, conocerla (ácido 7-aminocefalosporánico). En general, las sustituciones y modificaciones a la posición 7 del anillo beta-lactámico alteran la actividad y espectro de estos antibióticos; mientras que cambios en la posición 3 resultan en cambios farmacológicos y de sus propiedades metabólicas. (1).

En términos históricos, se han creados tres generaciones de estos antibióticos. La primera generación: inicialmente limitada para uso parenteral, como la cefalotina y la cefaloridina, - después fueron usados por vía oral y parenteral. En la segunda generación se amplió el espectro antibacteriano que incluye el - *Haemophilus influenzae* y organismos anaeróbicos, como el *Bacteroides fragilis*. Y una tercera generación de estos agentes que tienen un espectro muy amplio de actividad, y tienen estabilidad a - diversas enzimas beta-lactamasas. TABLA 1.

TABLA 1

CEFALOSPORINAS

CARACTERISTICAS GENERALES:

PRIMERA GENERACION; Derivados de la Cefalosporina C
Prototipo la cefalotina

SEGUNDA GENERACION; Aumento espectro antimicrobiano que
incluye Haemophilus Influenzae y
Bacteroides Fragilis

TERCERA GENERACION; Amplio espectro antimicrobiano y
estabilidad contra beta-lactamasas

MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA.

Básicamente, las penicilinas y cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana (1). Específicamente, los beta-lactámicos inhiben la tercera fase y final de la síntesis de la pared celular en bacterias susceptibles. Esta fase involucra a las enzimas que producen el enlace cruzado de los filamentos lineales de peptidoglicanos se unen a través de formación de puentes --peptídicos con la eliminación de la D-Alanyl-Alanina, dímero esencial en la construcción de la pared celular, resultando con la producción de formas aberrantes de bacterias y subsecuentemente lisis y muerte. (2,3).

Los beta-lactámicos se fijan proteínas selectivas localizadas entre la membrana citoplasmática de la bacteria y la pared celular. Estas proteínas llamadas "Proteínas que conjugan a penicilinas" -- (PCPs) juegan un papel crítico en el mantenimiento de la estructura de la pared celular bacteriana (4). Estas proteínas han sido clasificadas de acuerdo a su peso molecular, al número menor le -- corresponde el peso molecular mayor (5). TABLA 2.

Cada proteína juega un papel importante y similar en las bacterias Gram-positivo y Gram-negativo (Gram (+) y Gram (-)). La conjugación de un Beta-lactámico a La PCP IA o IB parece ser crítico para la bacteriolisis, al igual la conjugación con la PCP II. Si la droga se conjuga con la PCP III puede ser la causa de enlon

T A B L A 2

CLASIFICACION	PESO MOLECULAR	No. DE PROTEINAS/CELULA	ALTERACIONES MORFOLOGICAS	FUNCION CONOCIDA
IA	91,000	230	No detectable	Desvía enzima IB
IB	91,000	230	Lísis celular	Enlace cruzado peptidoglicanos
II	66,000	20	Células ovoides	¿
III	60,000	50	Células filamento <u>s</u>	¿
IV	49,000	110	No detectable	D-Ala-carboxipeptidasa IB
V	42,000	1180	No detectable	D-Ala-carboxipeptidasa IA
VI	40,000	570	No detectable	D-Ala-carboxipeptidasa

PROTEINAS QUE CONJUGAN A PENICILINAS(4)

(penicillium-bindingproteins)

gación de filamentos de los cocos Gram (+) al contrario de bacteriolisis. Los efectos fisiológicos de la conjugación con las PCP IV-V-VI no son bien conocidas.

Las beta-lactamasas son enzimas localizadas externamente a la bacteria y en su espacio periplasmático, se dividen en penicilinasas, cefalosporinasas y algunas penicilinasas especiales con actividad por oxacilina. Así las beta-lactamasas se han clasificado - por Richmond dentro de 6 diferentes tipos de acuerdo al origen bacteriano y sustrato (4-11). TABLA 3.

La síntesis de estas beta-lactamasas pueden ser directamente del genoma bacteriano o del plasmides del DNA. Todas las bacterias con pared celular producen pequeñas cantidades de beta-lactamasas, las cuales son necesarias para la remodelación de la pared celular y crecimiento. Esta cantidad no afecta a la susceptibilidad del organismo a los antibióticos beta-lactámicos, a menos que el antibiótico induzca una producción masiva de las enzima correspondiente. Cuando el antibiótico es completamente estable a la beta-lactamasa, la bacteria puede ser resistente al antibiótico por la inhabilidad de este agente a conjugarse con las PCPs (4).

En las especies Gram (+), la pared celular esta compuesta principalmente de 20 a 30 filamentos de peptidoglicanos. La pared de las especies Gram (+) no poseen una barrera mayor a las moléculas - que son del tamaño de las penicilinas y cefalosporinas y el peso de muchas de ellas son entre 300-700 dalton. En la figura 1 se ilustra

TABLA 3

TIPO	SUSTRATO APROPIADO	SUSTRATO POBRE	ORIGEN
I	Penicilina, Ampicilina, Cefalotina, Ac. Clavulánico	Carbenicilina Cloxacilina	Enerobacter, Proteus indol(+), Providencia, Pseudomona, Klebsiella y Serratia.
II	Penicilina, Ampicilina	Cloxacilina, Cefalotina Ac. Clavulánico.	Proteus mirabilis, Staphylococcus, Escherichia Coll.
III	Penicilina, Ampicilina Cefalotina	Ac. Clavulánico, Cloxacilina, Carbenicilina	Factor-R- Escherichia y Haemophilus, Pseudomonas.
IV	Penicilina, Ampicilina, Cefalotina, Carbenicilina, Cloxacilina.	Ac. Clavulánico	Klebsiella, Enterobacter
V	Penicilina, Carbenicilina Cefalotina, Cloxacilina	Ac. Clavulánico	Factor-R-Escherichia y Shigella, Pseudomona.
VI	Cefalotina	Penicilina, Cloxacilina Carbenicilina	Bacteroides

CLASIFICACION DE RICHMOND PARA

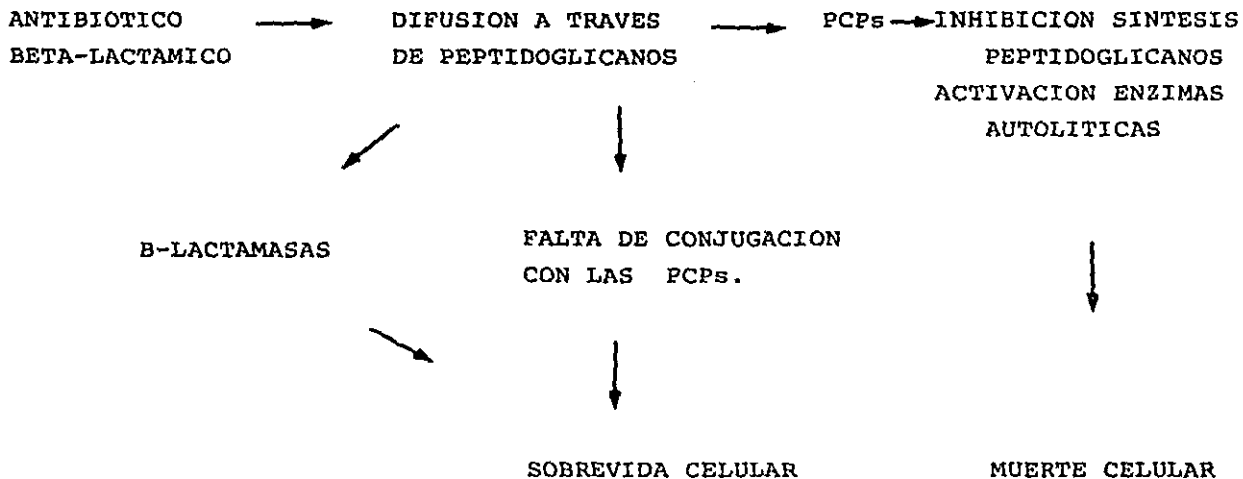
BETA - LACTAMASAS (4)

la interacción de los antibióticos beta-lactámicos con las bacterias gram (+). Dicha interacción es el resultado de la difusión del antibiótico a través de los filamentos de peptidoglicanos y su conjugación con las PCPs. Como resultado de ésta conjugación se produce inhibición de la síntesis de peptidoglicanos y la activación de las enzimas autolíticas y muerte celular. Si a pesar de haber difusión del antibiótico por los filamentos de peptidoglicanos pero falla la conjugación con las PCPs, la célula sobrevive, o bien, si la bacteria produce beta-lactamasas, enzimas que pueden hidrolizar a los antibióticos beta-lactámicos, destruyendolos, la célula sobrevive (5). ESQUEMA 2.

Las especies Gram (-) difieren de los organismos Gram (+), por la complejidad de su pared celular que consiste en una pared de lípidos y polisacáridos diseminados con proteínas que provocan cambios a través de las cuales pasan las moléculas. En la figura 2 se muestra la interacción de los antibióticos beta-lactámicos con bacterias Gram (-).

Todas las bacterias Gram (-) contienen beta-lactamasas en el espacio periplasmático, espacio que se encuentra entre la pared celular y la membrana citoplasmática. Las PCPs, se encuentran sobre la membrana citoplasmática. En estas bacterias hay un número pequeño de filamentos peptidoglicanos entre 3 y 5 filamentos, sin embargo son extremadamente importantes para mantener la integridad estructural.

ESQUEMA 2



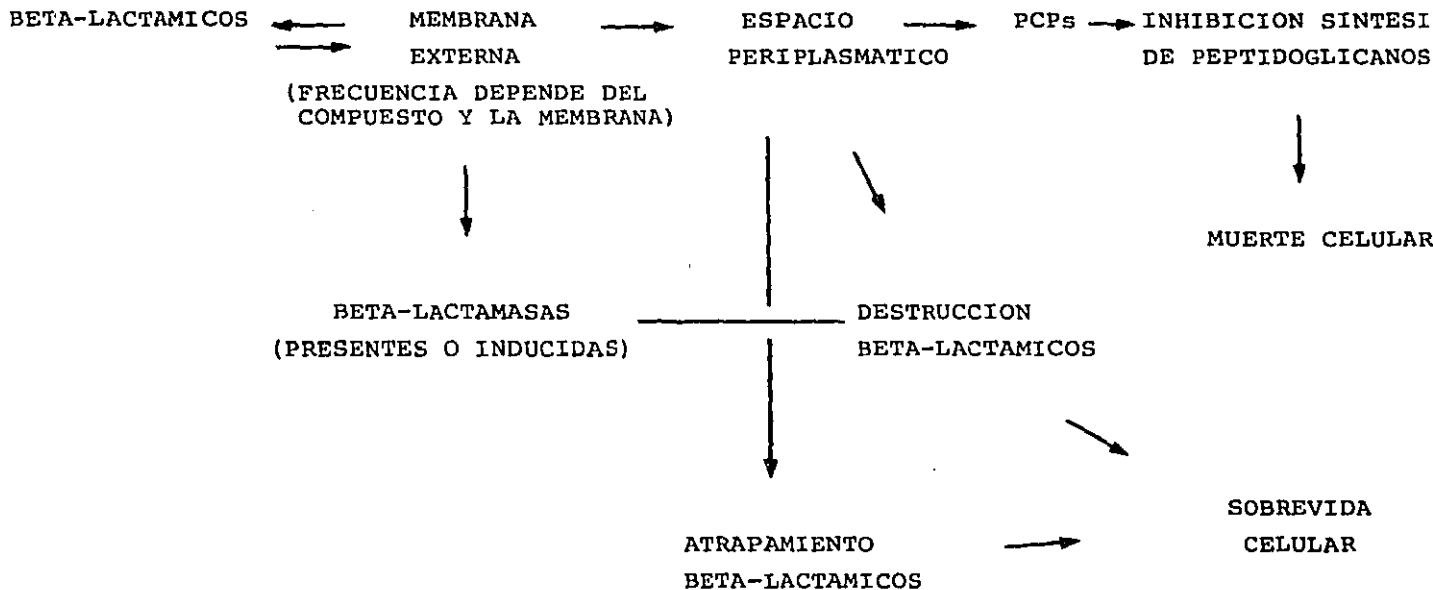
INTERACCION DE ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS
CON BACTERIAS GRAM POSITIVAS (6)

La frecuencia por la cual pasan los beta-lactámicos por los canales al espacio periplasmático es importante para determinar su destrucción por las beta-lactamasas, o bien, su conjugación con las PCPs. Si dicha conjugación se lleva a cabo, provoca inhibición de la síntesis de los peptidoglicanos y muerte celular. Contrariamente, si los beta-lactámicos son inactivados en la membrana externa o bien en el espacio periplasmático por las beta-lactamasas la bacteria sobrevive. Si existen moléculas de beta-lactámicos en una cantidad no suficiente en la vecindad de las proteínas que hacen la pared celular o en sus límites, estando temporalmente disponibles a las beta-lactamasas, pueden ser hidrolisadas aunque sean compuestos altamente estable. Esto es esencial para entender a todas las bacterias Gram(-) que son capaces de producir una disminución en la penetración de los beta-lactámicos creando así, condiciones favorables para sobrevivir. (67). ESQUEMA 3.

La susceptibilidad de un organismo a los antibióticos beta-lactámicos depende finalmente de cuatro factores:

- 1).- Concentración del antibiótico.
- 2).- Difusión del antibiótico a través de la membrana celular externa.
- 3).- Estabilidad del antibiótico a las enzimas hidrolíticas.
- 4).- Habilidad del antibiótico de conjugarse apropiadamente con las PCPs. (4-6-9)

ESQUEMA 3



INTERACCION DE ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS

CON BACTERIAS GRAM NEGATIVAS (6)

La resistencia de las bacterias a los agentes antimicrobianos es un problema serio mundial (8). Muchos mecanismos se han propuesto para la explicación general de la resistencia antimicrobiana (9). Sin embargo los mecanismos de resistencia de las cefalosporinas se consideran los siguientes.

El primero es la relativa estabilidad o inestabilidad de estos antibióticos a ciertas beta-lactamasas. Algunas bacterias -- pueden tener incluso más de una beta-lactamasa, las cuales difieren cada una en sus propiedades químicas, físicas y enzimáticas, por ejemplo, la cefalotina es muy resistente a la degradación de beta-lactamasas del staphylococcus, no así la cefaloridina y cefazolina son inactivadas. Sin embargo es frecuente que los organismos Gram (-) produzcan varias beta-lactamasas. Por otro lado hay beta-lactamasas mediadas por transferencia del factor R, las cuales son comunes en muchas especies.

Un segundo mecanismo de resistencia es a la referida como la resistencia intrínseca, que puede ser inducida por repetidas exposiciones o concentraciones subletales del antibiótico. De esta manera se incrementa la resistencia intrínseca de muchas bacterias.

La tercera forma de resistencia es la conocida como tolerancia. Esta forma de resistencia se conoce a una disminución de la actividad autolítica de las células bacterianas en presencia del antibiótico, por lo cual, existe una marcada discrepancia entre la concentración inhibitoria mínima y mínima bactericida. Aunque la

significancia clínica de la tolerancia es todavía indefinida, la tolerancia puede jugar ciertas infecciones en la cual la terapia bactericida es requerida (Endocarditis bacteriana) (10-12-13).

Otros mecanismos mencionados se incluyen, a las alteraciones en la pared celular y al desarrollo de PCPs alteradas eliminando la conjugación a estos sitios. Sin embargo el mecanismo más importante de la resistencia a las cefalosporinas es la inactivación (II) ESQUEMA 4.

ESQUEMA 4.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS CEFALOSPORINAS

- 1.- INACTIVACION POR BETA-LACTAMASAS
- 2.- RESISTENCIA INTRINSECA
- 3.- TOLERANCIA
- 4.- ALTERACION EN LA PARED CELULAR
- 5.- ALTERACIONES DE LAS PCPS

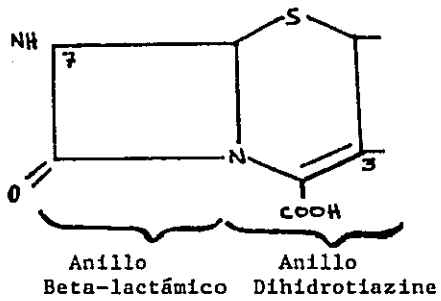
QUÍMICA Y CLASIFICACION

La cefalosporina N (Penicilina N), es un derivado N-asílico del ácido 6-aminopenicilánico y es inactivado por la penicilinasasa. La cefalosporina N, tiene una cadena lateral derivado del ácido D-alfa-aminoadípico pero se distingue de aquella por la presencia de un sistema anular de dihidrotiazina-B lactam (ACIDO) aminocefalosporámico), en vez del compuesto anular tiazolidin-B lactam (ácido aminopenicilánico). Siendo mucho mas estable en una solución acuosa con un Ph de 2 a 3 y más resistente a las penicilinasas, (1) FIGURA 1.

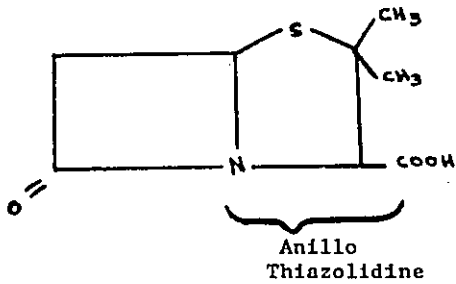
La cefalosporina C es el precursor de todos los antibióticos cefalosporinos. Se encontró que inhibir una amplia variedad de microorganismos aunque su actividad fue solo el 10% superior a la cefalosporina N, sin embargo, con resistencia a la hidrólisis de penicilinasasa de bacillas Subtilis. La relativa estabilidad del anillo de la cefalosporina C, provocó en 1959 el aislamiento del ácido 7-aminocefalosporánico y finalmente la modificación de la estructura química básica (nivel cefalosporínico) brindó una sucesión sorprendente de nuevos derivados; cefalotina (Keflin) en 1964 cefalodirina (loridene) en 1966, cefaloglicina(Kafocin) en 1970, cefalexina (Keflex), en 1971, etc. (10) FIGURA 2.

La reciente explosión en el número de cefalosporina disponibles han provocado confusión, el gran número de drogas se clasificaron arbitrariamente dentro de generaciones separadas, resultando

FIGURA 1.



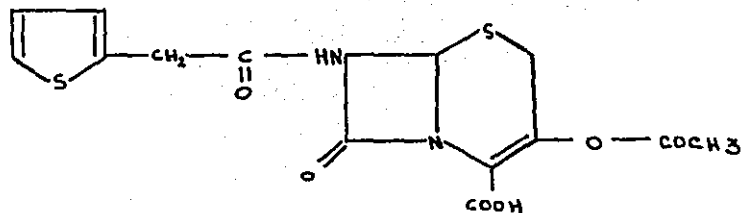
ESTRUCTURA QUIMICA BASICA
DE LAS MOLECULAS CEFALOSPORINAS



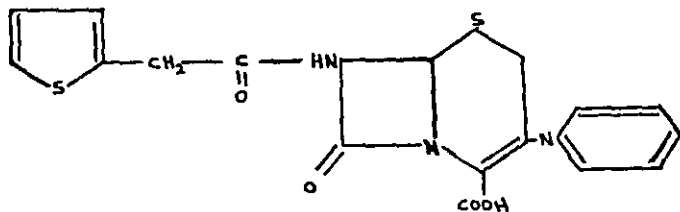
ESTRUCTURA QUIMICA BASICA
DE LAS MOLECULAS DE PENICILINA

En la figura 2 se ilustran las estructuras químicas de las Cefalosporinas más comunes.

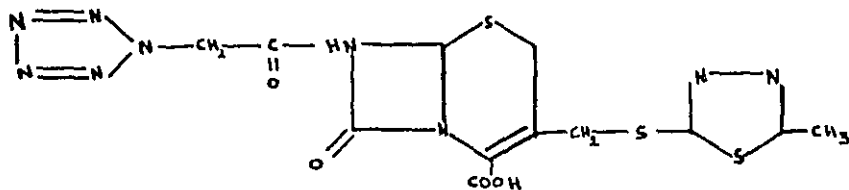
FIGURA 2. (10)



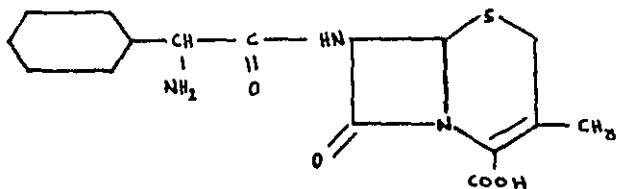
CEFALOTINA



CEFALORIDINA

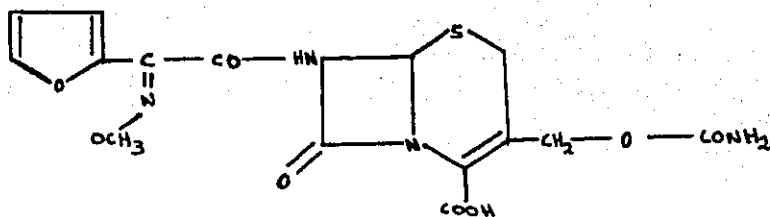


CEFAZOLIN

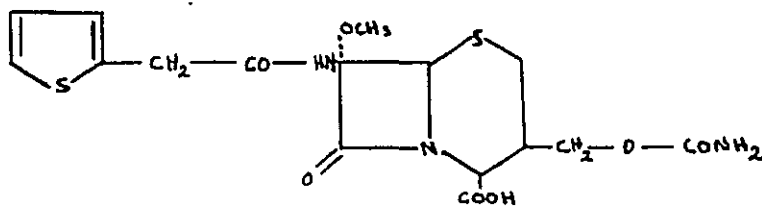


CEFALOXINA

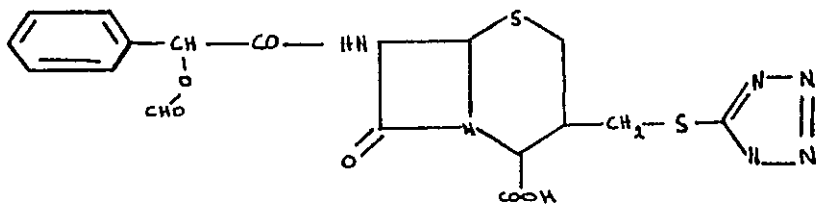
FIGURA 2.



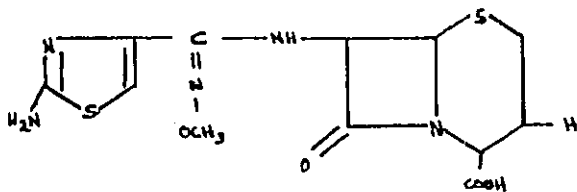
CEFUROXIME



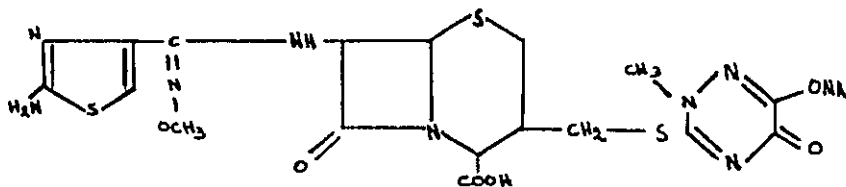
CEFOXITIN



CEFAMANDOLE

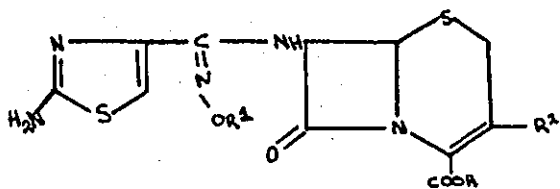


CEFTIZOXIME

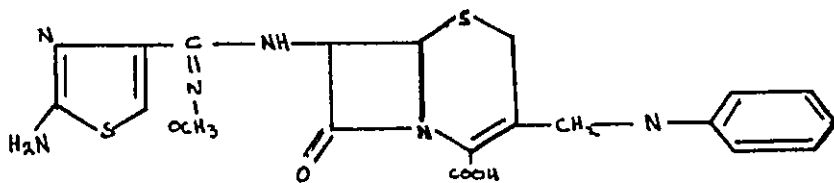


CEFTRIAZONE

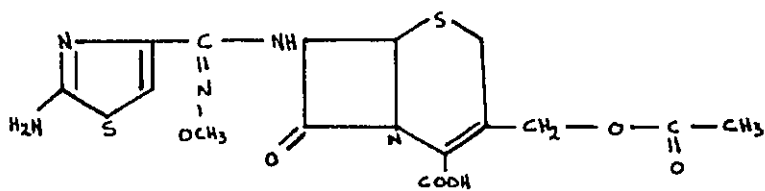
FIGURA 2. (14)



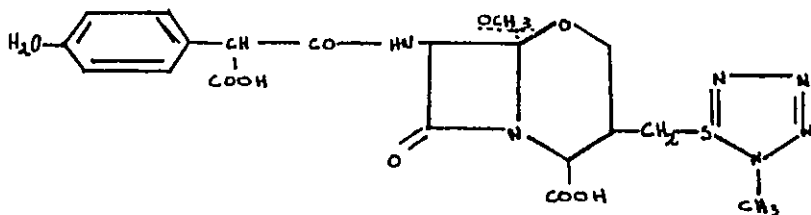
ESTRUCTURA QUIMICA
DEL AMINOTHIAZOLYL
CEFALOSPORINICO



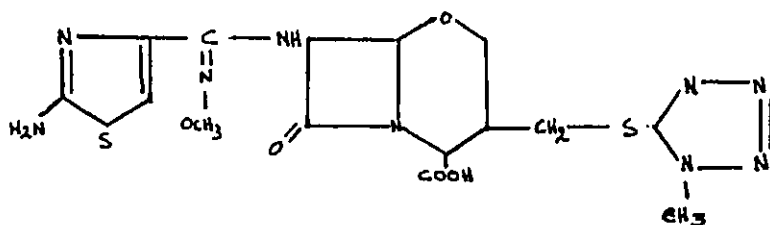
CEFTAZIDIME



CEFOTAXIMA

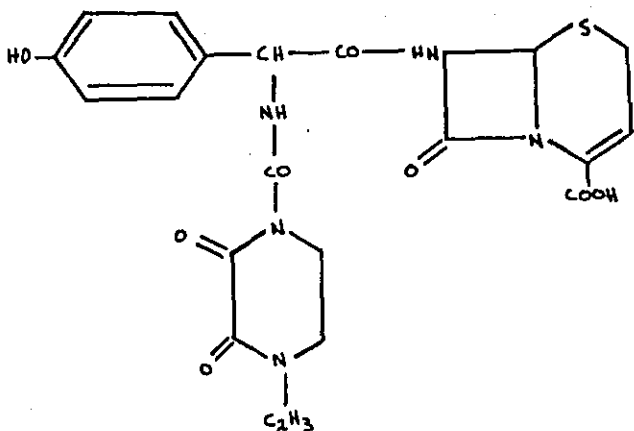


NOXALACTAM

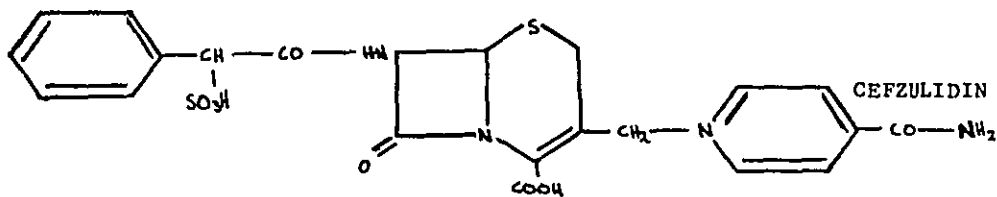


CEFMENOXIME

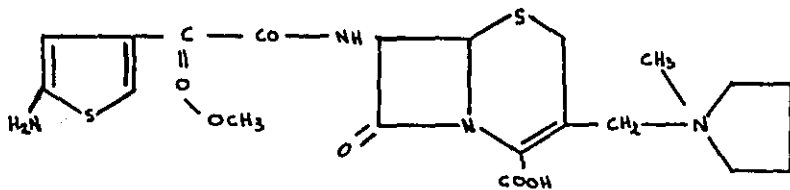
FIGURA 2.



CEFOPERAZONE



CEFZOLIDIN



BMY 28143

en un nuevo vocabulario con las siguientes características: Se enlistan en la TABLA 4.

Cefalosporinas de la. generación: Inicialmente se limitó a 2 drogas de uso parenteral, la cefalotina y cefaloridina posteriormente se desarrollaron otras drogas de uso parenteral y oral. -- Ellos básicamente tienen una actividad antimicrobiana contra cocos Gram (+) y cocos Gram (-) más comunes por ejemplo; *Echerichia coli* y *Klebsiella Pneumoniae*.

En los 70s surgió las cefalosporinas de 2a. generación. Estos agentes, los cuales incluían cefamandole y cefoxilin, demostraron significativa acción in vitro contra enterobacteriaceae Gram (-) y cocos Gram (+) y en el caso de las cefaxitin significativa actividad contra bactericidas fragilis y mejor vida media.

En los 80s las cefalosporinas de 3a. generación : Estos agentes demostraron tener mayor actividad contra enterobacteriaceae Gram (-) alguna actividad contra *Bacteroides fragilis*, especies de *Serratia* y *Pseudomonas* (14).

Se ha descrito la 4a. generación de cefalosporinas con las características mencionadas además de actividad contra *Pseudomona* (CE-FPIROME) (12).

Habiendo marcado progreso en el desarrollo de nuevas cefalosporinas como resultado de modificaciones estructurales del núcleo cefalosporínico. Esto ha hecho posible el producir muchos aspectos de la actividad antimicrobiana de nuevos agentes y el reconocer las mo-

TABLA 4

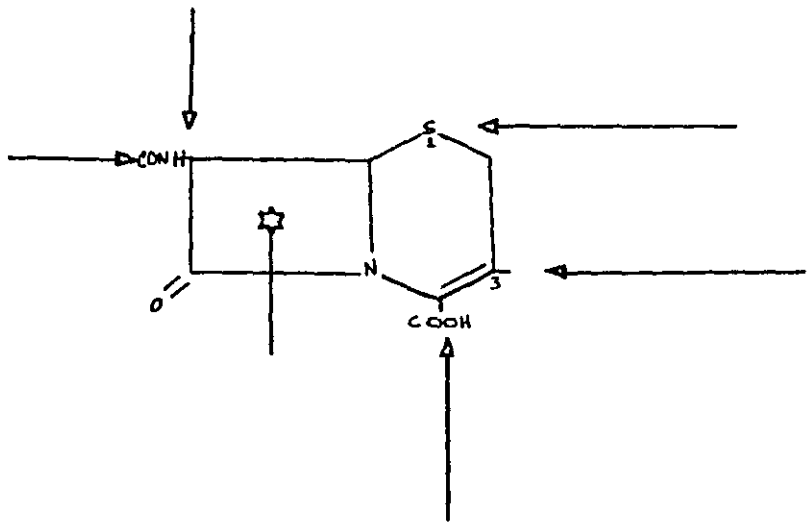
CLASIFICACION DE LAS CEFALOSPORINAS (14-16)

PRIMERA GENERACION	SEGUNDA GENERACION	TERCERA GENERACION
Cefalotina (Keflin, Seffin)	Cefoxitina (Mefoxin)	Cefotaxima (Claforan)
Cefapirina (Cefadyl)	Cefamandol (Mandol)	Moxalactam (Moxam)
Cefaloridina	Cefuroxime (Zinacef)	Cefoperoxone (Cefobid)
Cefalexina (Keflex)	Cefotiam	Ceftizoxime (Cefizox)
Cefradine	Cefmetazole	Ceftazidime (Fortaz)
Cefaclor	Cefonicida (Monocid)	Ceftriaxone (Rocephin)
Cefazolin (Anacef, Kefzol)	Ceforanide (Precef)	Cefmenoxime
Cefonacid		Cefsulodin
Ceforadine		
Cefaloglicina		
Cefadroxil		

dificaciones estructurales que contribuyen a vencer el problema continuo de resistencia bacteriana. El núcleo básico cefalosporínico como se mencionó consiste en la unión de un anillo Beta-lactámico y un anillo Dihidrotiazine. FIGURA 7.

Las modificaciones en la posición 3 altera sus propiedades farmacológicas, pudiendo haber marcado incremento o disminución en la actividad contra Staphylococo y especies Pseudomonas. La presencia de un grupo thiomethyltetrazole en la posición 3 se ha asociado con alteraciones en la síntesis de protombina y con reacción de antabus (disulfirán). Modificaciones en la posición 7 por inclusión de un grupo methoxi, incrementa la estabilidad contra las Beta-lactamasas pero disminuye su acción contra especies Gram (+) por disminución de la afinidad de las PCPs. Los cambios de mayor utilidad son en la cadena acyl, aquellos agentes que contienen un 2-aminothiazolyl, incrementa su afinidad a las PCPs de las bacterias Gram (-) y especies de Streptococcus. El grupo iminomethoxy, proporciona estabilidad contra las beta-lactamasas más comunes (staphylococcus aureus, enterobacteracae y pseudomona aeruginosa). Un grupo propilcarboxilo incrementa la estabilidad contra las Beta-lactamasas y proporciona actividad contra P. aerruginosa y algunas acinetobacter, además reduce la capacidad de un compuesto de inducir beta-lactamasas (14-16). Varias de las cefalosporinas de tercera generación pueden agruparse convencionalmente - como cefalosporinas aminotiazolil, porporcionando marcada mejoría antibacteriana. La ceftazidime difiere de estos agentes por tener un -

FIGURA 7. (15-16)



Indican los posibles sitios de modificación química



Sitio de acción de las Beta-Lactamasas

grupo imino-2-carboxi-2-oxipropano, esta cadena de ácido caboxilo causa menor actividad contra especies Gram (+), pero incrementa su acción contra pseudomona aeruginosa. El cefoperaxone difiere por tener una cadena piperazina que contribuye a una excelente actividad antipseudomona, pero le resta estabilidad a las beta-lactamasas. El moxalactam al reemplazar el azufre por un oxígeno, incrementa su actividad antibacteriana. Por esta significativa diferencia se le conoce a este compuesto como oxa-B-lactámico; la presencia de un grupo methoxi en la posición 7 del anillo beta-lactámico, da resistencia a su hidrólisis por penicilinasas y la presencia del grupo carboxilo proporciona estabilidad contra cefalosporinasas. (15).

La cefalotina y cefalordina, en la posición 3, poseen un grupo piridina que proporciona actividad contra bacterias escasas de beta-lactamasas, causando su muerte rápidamente. Además tiene gran afinidad por las PCPs IB y III. La cefalordina tiene habilidad para penetrar a la pared externa de la E. Coli, resistente o no a la ampicilina. La cefalotina posee un grupo acetoxi en la posición 3, este grupo es metabolizado en el humano por esterases no específicas a un grupo deacetyl que tiene actividad antibacteriana contra Gram(+) y Gram(-) mas baja que el compuesto original.

La cefoxitina en la actualidad se considera como una cefamicina, por tener un grupo methoxy en el grupo 7. El cefamandol contiene un grupo thiomethyltetrazole en la posición 3, y tiene un --

grupo benzyl sobre la cadena acyl y un hidrógeno sobre el carbón 9-alfa; el grupo thiomethyltetrazole minimiza los efectos de la actividad antibacteriana, la sustitución en el grupo acyl proporciona excelente actividad antistaphylococcal y contra muchas -- especies de streptococcus, sin embargo no es completamente estable a las Beta-lactamasas pudiendo ser fácilmente hidrolizada.

El Ceforoxime contiene un grupo furyl sobre la cadena acyl y más importante, un grupo iminomethoxy en la posición 10 dando mayor estabilidad a las Beta-lactamasas, existe disminución en la actividad contra Gram(+) si se compara con las cefalosporinas de primera generación o cefalotina.

La cefalosporina de tercera generación se dividen en tres - subclases: el grupo aminothiazolyl, que incluye a la cabeza a la cefotaxima, ceftizoxima, cefmenoxime, ceftriaxone y la ceftazidime. El oxa-Beta-lactam (Moxalactam), con la sustitución del azufre por un oxígeno, resultando con incremento de la actividad contra Gram(-), pero pérdida contra Gram(+), esta pérdida parece estar relacionada a la disminución de conjugación a las PCPs de los organismos Gram(+). La presencia del oxígeno disminuye además la estabilidad a las Beta-lactamasas pero la presencia del grupo methoxy en la posición 7 (semejante a la cefotaxima) contraresta dicho efecto. El grupo carboxilo sobre la cadena acyl proporciona incremento de actividades pseudomonas.

El Cefoperoxone es un ureido-cefalosporina, la introducción de un grupo 2-3dioxopiperazine dentro de la estructura básica ce-

falosporínica, produce una molécula con actividad contra Gram(+), enterobacteriaceae y P. aeruginosa. El grupo ureido no confiere estabilidad contra las Beta-lactamasas así, es relativamente estable contra la inactivación por las cefalosporinasas de enterobacteriaceae y pseudomonas. Es pobre inductor de beta-lactamasa. (16_17).

ASPECTOS FARMACOLOGICOS
Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

CEFALOSPORINAS, PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION:

CEFALOTINA:

Es un derivado semisintético de la cefalosporina C. Fue la primera cefalosporina patentada en los Estados Unidos, y permanece como prototipo de esta clase de compuestos. Es absorbida pobremente por el tubo digestivo, motivo por el cual su administración es exclusivamente parenteral. Posterior a la administración intramuscular de 1gr, el nivel sérico máximo de 20 mcgr/ml es a los 30 minutos, existiendo, todavía, actividad detectable después de 4 horas. La cefalotina distribuye ampliamente por la gran mayoría de tejidos, y tiene una vida media de 30 minutos. Se estima que aproximadamente el 30% de la droga se metaboliza activamente por enzimas tisulares, se unen al éster sobre la cadena lateral del anillo dihidrothiazine; el metabolito resultante, llamado desacetylcefalotina y el resto de la droga, que circula libremente, se eliminan sin cambios por el riñón. El desacetylcefalotina es menos activo in vitro que la cefalotina contra --- *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La pobre actividad clínica en la meningitis bacteriana, es atribuible a la poca actividad del metabolito en el Sistema Nervioso Central, - por lo cual no se deberá administrar en esta entidad.

La administración intramuscular produce dolor intenso en el sitio de la aplicación, por lo que se limita su uso por esta vía por tal motivo la vía endovenosa es de elección. Se emplean dosis de 0.5-2.0 gr cada 4 a 6 horas, dependiendo de la severidad y tipo de la infección.

La cefalotina parece ser más resistente a la degradación de la beta-lactamasa, producida por el *Staphylococcus aureus*, que otros miembros de su familia; por lo cual es de gran utilidad en infecciones severas por *S. aureus* (endocarditis). Tiene, -- además, excelente actividad contra *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus hemolíticos* y contra los tres organismos más comunes GRAM negativos: *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*.

CEFALORIDIN:

Es un derivado semisintético de la cefalosporina C.

Se diferencia de la cefalotina por tener un anillo piridina en vez del grupo acetoxi en la posición 3. Tiene prácticamente el mismo espectro antibacteriano y eficacia clínica que la cefalotina.

Es mejor tolerada cuando se administra por vía intramuscular.

Se fija a las proteínas con menor intensidad que la cefalotina, y se excreta sin cambios, por el riñón. Hasta el momento, no se le conocen metabolitos. Los niveles séricos son superiores a los de la cefalotina.

La cefaloridina es potencialmente nefrotóxica, por lo cual,

la dosis diaria no debe exceder de 4 gr, principalmente en pacientes con azotemia.

Es menos activo in vitro contra las beta-lactamasas producidas por *S. aureus*, aunque in vivo no hay diferencia frente a la cefalotina.

Este compuesto no es recomendado ampliamente por su potencial nefrotóxico.

CEFAPIRINA:

Derivado semisintético de la cefalosporina C.

Se le considera como idéntica a la cefalotina, con la diferencia de ser mejor tolerada por vía intramuscular e intravenosa, ya que se ha encontrado mejor frecuencia tromboflebitis.

Se encuentra disponible sólo para administración parenteral.

CEFAZOLINA:

Derivado de la cefalosporina C.

Difiere estructuralmente por tener una cadena de tetrazolyl-acetyl sobre el grupo amino (porción 3) y un grupo 5-methylthiadiazolythiomethyl en la porción 7. Estas modificaciones proporcionan diferencias en su actividad, tolerancia y farmacología.

Estudios in vitro han mostrado incremento de actividad sobre la cefalotina contra *E. coli* y *Klebsiella*. Al igual que la cefaloridina, es susceptible a la inactivación por las beta-lactamasas producidas por *S. aureus*.

La dosis en el adulto es de 0.25 a 1g cada 6 a 8 horas. La -

concentración sérica, después de su administración intramuscular es casi al doble que la cefaloridina, y cuatro veces más que la cefalotina. Esto es debido a un pequeño volúmen de distribución y a una vida media más larga. El nivel sérico máximo después de la administración intramuscular de 0.25 gr es mayor a 25 mcgr/ml. Tiene una amplia distribución por los tejidos y se metaboliza en un grado insignificante, casi el 100% es eliminado por el riñón, sin cambios. Se fija en mayor grado a las proteínas, pero hasta el momento no se ha determinado la significancia clínica.

CEFALOGLICINA:

Es derivado del Acido 7-cefalosporanico.

Estructuralmente es la fenilglicina análoga de la cefalotina.

Puede administrarse en forma oral, pero sus niveles séricos - son bajos.

Su uso está restringido a las infecciones bacterianas del tracto urinario.

Se metaboliza a desacetylcefaloglicina.

CEFALEXINA:

Difiere de la cefaloglicina estructuralmente por su sustitución de un átomo de hidrógeno por el grupo acetoxo.

Se absorbe bien por el tubo digestivo y se elimina por el riñón sin cambios.

Aunque el espectro antibacteriano es similar a la cefalotina, - la cefalexina es menos activo.

Los niveles séricos máximos son de 18 mcgr/ml, los cuales se obtienen rápidamente después de la administración de 500mg por vía oral.

CEFRADINE:

Es la única cefalosporina semisintética disponible por vía oral y parenteral. La forma oral es similar a la cefalexina en actividad y farmacología; la dosis es de 0.25 a 0.5 gr cada 6 hrs. La forma parenteral no ofrece ventajas sobre la cefalotina o cefapirina.

Se elimina por riñón sin cambios.

CEFADROXIL:

Es el análogo parahydroxy de la cefalexina.

Se absorbe bien por tubo digestivo y se encuentra disponible sólo para administración oral.

El espectro antibacteriano es similar a la cefalexina y cefradine.

El nivel sérico máximo, posterior a la administración de 0.5-gr es comparable con los dos compuestos mencionados, pero sostiene niveles séricos y urinarios mayores, por su vida media más larga; por tal motivo, su administración se indica una o dos veces al día.

CEFACLOR:

Tiene la misma estructura que la cefalexina, excepto por la sustitución de un cloro por el grupo methyl en la posición 3.

Aunque la concentración sérica máxima es menor que la cefa-

lexina, el cefaclor tiene mayor actividad contra varios micro-organismos, se incluyen beta-lactamasas de cocos (+) y cocos (-) - del H. influenzae.

CEFAMANDOL:

Cefalosporina semisintética, de administración parenteral -- exclusiva y más activo que la cefalotina contra bacilos gram (-).

El nivel mayor de actividad in vitro es contra bacilos gram (-), incluyendo el H. influenzae; así mismo, inhibe muchas enterobacteriaceae igual o más que la cefalotina. Las colonias de Klebsiella, que son resistentes a la cefalotina, los son también al cefamandol.

Mantiene niveles séricos mayores que la cefalotina, pero se fija de igual manera a las proteínas y se excreta por el riñón - sin cambios.

CEFOXITINA:

Sus modificaciones estructurales han disminuido su actividad contra cocos Gram(+), pero mejorado contra bacilos Gram(-), incluyendo especies de Proteus indol (+), como especies de Bacteroides fragilis y Serratia. Especies de Acinetobacter y Enterobacter generalmente son resistentes.

Su administración intramuscular es dolorosa, se prefiere - por vía endovenosa.

Su vida media es de aproximadamente 45 minutos y se excreta sin cambios por el riñón.

CEFACETRIL:

Derivado del Acido 7-cefalosporánico, de administración parenteral, no disponible en los Estados Unidos.

El espectro antimicrobiano es similar a la cefalotina.

CEFUROXIME:

Cefalosporina de uso parenteral, que tiene como característica ser altamente estable contra beta-lactamasas; esto es debido a un grupo metoxi en la posición 7-alfa.

Es activo contra H. influenzae, E. coli, Proteus, Klebsiella y Enterobacter spp. y en la gran mayoría de cepa productoras de cefalosporinasas. Especialmente inactivo contra pseudomonas, algunas cepas de Proteus Aerobacter y Bacteroides F.

No se metaboliza significativamente y se elimina sin cambios por el riñón.

Vida media de 0.92 a 1.4 hr. El nivel sérico máximo a las 2.5 a 3 hr. después de la administración de 0.5 gr por vía intramuscular, es de 8 mcg por ml.

Su administración intramuscular es bien tolerada. (19).

GEFORANIDE:

Cefalosporina parenteral, activa contra bacilos gram(-) que no son inhibidos por la cefalotina. Esto es debido a la relativa resistencia a la degradación de las beta-lactamasas producidas por bacterias gram(-). Es poco activa contra cocos gram(+).

Su vida media es de 3 horas, y se administra cada 12 horas.
(18). TABLA 5-6.

TABLA 5

PARENTERAL 1 gr	CONCENTRACION	SERICA MAXIMA	VIDA MEDIA	FIJA A PROTEINAS
	<u>IV*</u>	<u>IM**</u>	<u>(min)</u>	<u>(%)</u>
Cefalotina	15	20	40	75
Cefapirina	15	20	40	45
Cefradine	15	15	20	10
Cefazolin	80	65	100	80
Cefamandol	55	25	40	80
Cefoxitina	30	20	40	70
ORAL 500 mg	<u>VO</u>			
Cefalexina		20	45	12
Cefadrine		15	40	12
Cefaclor		15	45	25

* Después de 30 min de inyección rápida

** Después de 30 min de inyección intramuscular

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE CEFALOSPORINAS DE

PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION (10-18)

TABLA 6

NOMBRE GENERICO	RUTA DE ADM.	D O S I S A D U L T O		
		INF.LEVE	INF.MODERADA	INF.GRAVE
Cefalotina	IV - IM	0.5 gr c/6 hs	0.5-1 gr c/4-6 hs	2 gr c/4-6 hs
Cefaloridina	IV - IM	0.25-0.5g c/8-12h	1 gr c/8-12 hs	1 gr c/6 hs
Cefapirin	IV - IM	0.5 gr c/6 hs	0.5-1 gr c/4-6 hs	2 gr c/4-6 hs
Cefazolin	IV - IM	0.25-0.5g c/8-12h	0.5-1 gr c/6-8 hs	1 gr c/4 hs
Cefamandole	IV - IM	0.5 gr c/6-8 hs	1 gr c/4 hs	2 gr c/4-6 hs
Cefradine	IV - IM - VO	0.25 gr c/6 hs	0.5-1 gr c/6 hs	2 gr c/6 hs
Cefalexina	VO	0.25 gr c/6 hs	0.5 gr c/6 hs	---
Cefaloglicina	VO	0.25 gr c/6 hs	0.5 gr c/6 hs	---
Cefaclor	VO	0.25 gr c/8 hs	0.5 Gr c/8 hs	---
Cefadroxil	VO	0.25-1 g c/12-24 hs	---	---
Cefalotina	IV - IM	1 gr c/6-8 hs	2 gr c/6 hs	2 gr c/4 hs

DOSIFICACION DE LAS CEFALOSPORINAS DE PRIMERA

Y SEGUNDA GENERACION (10-18)

APLICACION CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION:

Por su amplia actividad antibacteriana, las cefalosporinas son mejores drogas contra las infecciones producidas por cocos gram (+) y bacilos gram (-); sin embargo, "las cefalosporinas no son las drogas de primera elecci3n" en microorganismos susceptibles. Los cocos gram (+), con excepci3n de los enterococos y del Staphylococcus aureus metilinoresistentes, suelen ser susceptibles. Entre los bacilos ent3ricos aer3bicos gram (-), s3lo la E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Salmonella y especies de Shigella, son generalmente susceptibles a las cefalosporinas de primera generaci3n. Adem3s de ser eficaz contra estos microorganismos, las cefalosporinas de -- segunda generaci3n suelen ser efectivas contra especies de Proteus - indol (+), especies de enterobacter, citrobacter. La cefalotina muestra actividad adecuada contra Bacteroides fragilis, pero limitada para especies de enterobacter. (10). TABLA 7.

CORAZON Y PERICARDIO:

Las infecciones intracardiacas y mediastinales son complicaciones muy serias en la cirug3a de coraz3n abierto, o en lesiones penetrantes de coraz3n. Los g3rmenes que participan en m3s del 90% de - los casos, es por Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis. A pesar del amplio uso de antibi3ticos en forma profil3ctica, la incidencia de este tipo de infecciones es todav3a del 2%. Como las -- cefalosporinas son microbiol3gicamente activas contra la mayor parte

TABLA 7

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE VARIAS CEFALOSPORINAS (10-18)

<u>ORGANISMO</u>	<u>CEFALOTINA</u>	<u>CEFAMANDOL</u>	<u>CEFOXITINA</u>
Staphylococcus Aureus	+	+	+
Staphylococcus Epidermidis	+	+	+
Streptococcus Pyogenos	+	+	+
Streptococcus Pneumoniae	+	+	+
S. Fecalis (enterococcus)	-	-	-
Meisseria Meningitidis	+	+	+
Neisseria Gonorrhoeae	+	+	+
Escherichia Coli	+	+	+
Klebsiella Pneumoniae	+	+	+
Proteus Mirabilis	+	+	+
Proteus (indole +)	-	+	+
Enterobacter species	-	+	-
Serratia species	-	-	+
Pseudomona Aeruginosa	-	-	-
Haemophilus Influenzae	+	+	+
Bacteroides Fragilis	-	-	+
Cocos anaerobicos	+	+	+
Acinetobacter species	-	-	-
Providencia species	-	-	+
Clostridium species	+	+	+
Pepetococcus species	+	+	+

de los Staphylococcus, han surgido como de primera elección.

Los estudios acerca de las características de penetración de las cefalosporinas, en función de tiempo, en el miocardio y pericardio es importante para precisar la forma óptima de administración de estos fármacos. (TABLA 3,4). Las cefalosporinas suelen llegar a dichos tejidos en aproximadamente 20 a 40 minutos después de la inyección intravenosa. Se desconocen las espigas tisulares verdaderas y las espigas de tiempo, pero probablemente ocurran en un término de 10 a 30 minutos. Las concentraciones de estos antibióticos, que exceden a la CIM (concentración inhibitoria mínima) para Staphylococcus, persiste unas 2 horas, si se emplea una cefalosporina con semidestrucción sérica breve, por ejemplo, cefapirina y cefalotina; y unas 4 horas cuando la semidestrucción es duradera, por ejemplo, cefalozina. TABLA 8.

Como se observa en la TABLA 2, todos los fármacos presentan concentraciones tisulares adecuadas después de su administración -- endovenosa de 1 a 2 gr. (20). Si se logran concentraciones tisulares adecuadas de cefamandol y cefoxitina (21), su actividad antimicrobiana contra el S. aureus es menor que la cefazolina, pudiendo utilizar, ésta última, una dosis de 1 gr IM o 20 mg/Kg en infantes, 45 minutos antes de la cirugía de corazón manteniendo niveles adecuados hasta 3 hrs. o más posterior a la derivación cardiopulmonar (22). La utilización de cefuroxime, a una dosis de 5 gr IV antes de la cirugía de corazón, y después cada 12 horas por dos días, fue similar a la administración de cefazolina a una dosis de 0.5 gr

TABLA 8

CONCENTRACIONES EN EL TEJIDO CARDIACO (20)

FARMACO	DOSIS	TIEMPO DE LA MUESTRA	CONCENT.TISULAR MEDIA (mcg/gr)	CONCENT.SERICA MEDIA (mcg/ml)
Cefalotina	2 gr IV en la inducción	Comienzo DCP	0.9 ± 0.6	12.7 ± 8.0
	20 mg/Kg IM	45 min	Poca concentración demostrable	29.7 ± 5.2
	2 gr IV	38 min	15.0	50.0
Cefapirina	2 gr IV	31 min	18.0	50.0
Cefamandol	2 gr IV en la inducción	Comienzo DCP	15.7± 3.3	22.6 ±11.5
	20 mg/Kg IM	44 min	26.7±14.3	47.1 ±15.3
	20 mg/Kg IM	62 min	16.2± 8.5	43.8 ±11.3
	1 gr IV	1 - 2 hs.	4.8± 2.7	36.2 ±24.0
	2 gr IV	60 min	30.0	80.0
Cefoxitina	2 gr IV	60 min	27.0	60.0
Cefadrina	1 gr IV	50 - 69 min	15.0	19.3
	2 gr IV	60 min	20.0	33.0
Cefazolina	2 gr IV	60 min	40.0	100.0
	2 gr IV en la inducción	comienzo DCP	87.4± 7.0	87.5 ±21.5

cada 4 horas por vía endovenosa, durante 4 días, con la ventaja de reducir la frecuencia de la dosis y el costo (23). TABLA 9.

PULMONES Y SECRECIÓN BRONQUIAL:

En infecciones pulmonares, las cefalosporinas son comparables con la penicilina, pudiendo ser primera elección si se comprueba que los agentes causales son el *S. aureus* y *Klebsiella*. Sin embargo, el uso rutinario de estos fármacos parece asociarse con mayor riesgo de superinfecciones pulmonares, relacionado al crecimiento de la flora normal, especialmente en pacientes inmunocomprometidos que requieren intubación endotraqueal y soporte ventilatorio (10).

No obstante, en infecciones pulmonares adquiridas extrahospitalariamente, en los cuales no se conoce el agente patógeno, y existe el antecedente de neumopatías crónicas, diabetes mellitus, cirrosis hepática, y otras enfermedades debilitantes, los patógenos más comunes son: *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*. En tales circunstancias, algunos autores consideran prudente la utilización de cefalosporinas como primera elección.

A causa de la colonización rápida de las vías aéreas por bacterias comunes y no comunes, las infecciones nosocomiales son un problema difícil. Considerando que los gérmenes suelen ser *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*, y *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*, el tratamiento enérgico de estos pacientes es importante, por lo que se emplea la combinación de una cefalosporina y un aminoglucósido. Aunque esta combinación no brinda protección contra *Bacteroides fragi-*

TABLA 9

CARACTERISTICAS DE PENETRACION EN LA OREJUELA DERECHA DEL CORAZON (20)

FARMACO	DOSIS	TEJ.AURIC. t 1/2 (min)	SUERO t 1/2 (min)	CONC.TEJ.AURIC. (mcg/g) a las 2h	APROX.CIM ^{**} ₉₀	DURACION HS.EN TEJ.SOBRE CIM ₉₀
Cefalotina	2 g	30	27	Nd a 100 min*	0.2	menos 1.7
Cefapirina	2 g	31	27	Nd a 100 min	0.2	menos 1.7
Cefamandole	2 g	36	38	10	0.8	4.2
	30 mg/Kg	43.3	45	13	0.8	4.9
Cefoxitina	2 g	52	44	10	12.5	menos 2.0
Cefadrina	2 gr	34.6	42.5	5.5	12.5	1.4
Cefazoline	2 gr	88.9	58.8	27.0	0.8	9.5

*Nd; No demostrable

**CIM₉₀; para S. Aureus y Epidermidis

lis, no es de relevancia, ya que estos gérmenes son poco frecuentes como agentes causales de neumonías nosocomiales (20).

Hay pocos estudios sobre la concentración de cefalosporinas en el tejido pulmonar, secreción pleural y líquido pleural; es difícil la obtención de muestras y no son homogéneas. Sin embargo, se ha reportado que la penetración de la cefadrine en el tejido pulmonar resultó del 40% de la concentración sérica media; la concentración en el líquido pleural de cefazolina fue de 11.4% a 150% de la concentración sérica, entre 30 a 60 minutos después de una dosis IM o IV (10). Wong y cols encontraron que después de una dosis de 1gr o 2gr de cefalozina IV, la concentración en las secreciones bronquiales fueron de 1mcg a 2 mcg/ml cuando la concentración sérica era inferior a 20 mcg/ml, y de 3.5 mcg/ml a 12 mcg/ml si la concentración sérica excedía de 20 mcg/ml (24).

La cefadrina (1gr por vía oral) y cefoxizina (2gr IV) alcanzaron aproximadamente el 20% de la concentración sérica en las secreciones bronquiales (20).

HUESO Y LIQUIDO SINOVIAL:

Los microorganismos que producen infección, después de un procedimiento ortopédico, de la índole de la artroplastía rotuliana o coxofemoral completa, suelen ser el S. aureus. Al igual que en cirugía de corazón, la profilaxis está indicada con cefalosporinas, así como el tratamiento de las mismas. Las características de penetración de las cefalosporinas al hueso se refieren en la TABLA 5. - Estos resultados destacan la importancia de la administración de estos fármacos antes de un procedimiento quirúrgico ortopédico riesgo-

so.

Shurman y cols, reportaron que la concentración de cefazolina en el líquido sinovial fue de 17.3 mcg a 27.2 mcg/ml de 1 a 45 minutos después de una dosis de 1 gr. IV. La concentración de cefamandol y cefalotina fue de 28.9 mcg a 51.7 mcg/ml de los 11 a - 120 minutos, y de 30.5 mcg a 63.7 mcg/ml de los 11 a los 90 minutos, respectivamente, después de una dosis IV de 2gr (20). TABLA-10.

Está plenamente comprobado que la actividad microbiológica - inherente de cefalotina y cefapirina es bastante mayor que la cefradina o cefalexina contra los Staphylococcus; además, la cefalotina tiene mayor resistencia a la inactivación por beta-lactamasas estafilocócicas.

VIAS BILIARES:

Las cefalosporinas pueden utilizarse antes de una cirugía de vías biliares, porque, aproximadamente el 85% de los gérmenes, de los cuales dependen las infecciones de vías urinarias (E. coli y Klebsiella), son susceptibles a ellas. En el CUADRO No.6 se resumen los datos acerca de su concentración en la bilis, obtenidos - del líquido de drenaje de la sonda en T. La concentración de cefamandol y cefoxitina es mayor que la cefazolina, la cual, a su vez es mayor que la cefalotina.

Se ha sugerido que las cefalosporinas que alcanzan mayor concentración en la bilis, pudieran ser la elección óptima para prevenir y tratar las infecciones de vías biliares; sin embargo, no hay datos que indiquen que la concentración biliar más alta produz

TABLA 10

CARACTERISTICAS DE PENETRACION DE LAS CEFALOSPORINAS EN EL HUESO (20)

FARMACO	<u>DOSIS IV (BOLO)</u>	<u>TIEMPO (MIN) PENET/DOSIS</u>	<u>CONCENTRACION OSEA MEDIA (mcg/g)</u>	<u>CONCENTRACION SERICA MEDIA (mgs/g)</u>	<u>COCIENTE (%) HUESO/SUERO</u>
Cefalotina	25 mg/Kg	10 - 15	1.9	52.2	3.6
	50 mg/Kg	10 - 15	2.4	95.3	2.5
	1 gr	60	3.9	11.9	32.8
Cefamandol	2 gr	31 - 50	8.7 ± 1.1	79.4 ± 7.5	11.0
Cefadina	1 gr	25	23.0	60.0	38.3
Cefazolina	1 gr	40	30.0	100.0	3.3

Nota; La diversidad de las técnicas, probablemente sean la causa de la variabilidad

ca protección o eliminación de la infección. Además, la mayoría de los pacientes de colangitis ascendente, presentan oclusión -- del árbol biliar, situación que a menudo produce concentraciones bajas de casi todos los antibióticos, en la bilis del colédoco.

(20) TABLA 11.

En pacientes con vías biliares normales, la concentración - de las cefalosporinas en la bilis, es muy alta. Cuando la vesícula biliar es funcional, a juzgar por las radiografías, la concentración es alta en la bilis vesicular y del colédoco, que cuando hay una vesícula excluida o no funcional. La excepción parece ser cuando la vesícula no funcional es secundaria a colecistitis aguda; en estas circunstancias, la concentración en la bilis de - la vesícula, y colédoco, es igual que para la vesícula funcional.

(25).

UTERO:

Las cefalosporinas han resultado eficaces en la profilaxia y tratamiento de las infecciones ginecológicas. Se han estudiado - en perimetriomiotriometrio, trompas de falopio y cuello uterino, con éxito. En la TABLA 7, se refieren los diversos datos sobre la -- penetración de las cefalosporinas en el miometrio.

Las pacientes sometidas a procedimientos ginecológicos, que se acompañan de potencial contaminación bacteriana de la cavidad peritoneal (histerectomía vaginal), es aconsejable indicar cefalosporinas, con fines "profilácticos"; en tales circunstancias, pa

TABLA 11

CARACTERISTICAS DE PENETRACION EN LA BILIS (20)

FARMACO	DOSIS	TIEMPO	CONCENTRACION BILIS (mgs / ml)
Cefalotina	2 gr IV	2 hs	7
	1 gr IV	30-60 min	1 - 7
	1 gr IV	30-60-120min	menos 10
Cefazolina	1 gr IV	30-60 min	5 - 168
	1 gr IV	30-60 min	5 - 80
	0.5 gr IV	2 hs	10
	6 gr/día infusión	3-6 hs	51.3 ± 21.1
Cefaloridina	1 gr IM	30 min	1 - 42
Cefalexina	1 gr VO	1-6 hs	9
Cefamandol	1 gr IV	30 min	350
Cefoxitina	2 gr IV	2 hs	227.6

rece prudente la utilización de cefoxizina, o bien, de cefalosporinas de 3a. generación que tengan actividad contra bacteroides - fragilis. (20) TABLA 12.

INFECCIONES INTRA ABDOMINALES:

La utilización de antibióticos en forma temprana en cirugías intra abdominales, potencialmente contaminados, está bien establecido. (26). Su uso debe tener ciertos puntos a considerar: que el antibiótico in vitro, tenga actividad efectiva contra los organismos usualmente encontrados en una determinada área; eficacia durante un corto tiempo de administración y proporcionar eficacia terapéutica contra infecciones documentadas (27).

La presencia de flora bacteriana mixta, y en especial, la presencia de anaerobios, tales como Bacteroides fragilis y Pseudomona, han propiciado el empleo de la combinación de antibióticos. La cefoxizina tiene un amplio espectro antimicrobiano que incluye aerobios gram(+) y algunos gram(-), además de varios anaerobios, como Bacteroides fragilis; sin embargo, es inefectivo contra Enterococcus especies de Enterobacter, Pseudomona aeruginosa y especies de Clostridium. Debido a que sus efectos tóxicos son semejantes a las demás cefalosporinas, y a su amplio espectro, se realizó un estudio en sepsis abdominal, para comparar la eficacia de la cefalotina más tobramicina contra clindamicina-tobramicina. La curación fue del 80% en los pacientes con cultivos que demostraron flora mixta (aerobios/anaerobios) en ambos esquemas (28).

TABLA 12

CARACTERISTICAS DE PENETRACION EN EL MIOMETRIO(20)

FARMACO	DOSIS	TIEMPO (MIN)	CONCENT.SERICA MEDIA (mcg/ml)	CONCET.MIOMETRIAL MEDIO (mcg/gr)
Cefalotina	2 gr IV	60	27.5	5
Cefapirina	1 gr IV	60	6.3 ± 1.6	3.5
Cefazolina	2 gr IV	60	134.9	40.0
Cefadrina	2 gr IV	50.7	65.8	28.7
Cefoxitina	15 mg/Kg IV	60	25.0	12.0
Cefamandol	15 mg/Kg IV	60	29.0	10.0

Algunos estudios han sugerido que la cefalotina sola es un tratamiento inicial satisfactorio para infecciones intra-abdominales, especialmente las adquiridas extrahospitalariamente (29, 30, 32); sin embargo, Steven H. Dougherly, considera que a pesar de ser una excelente droga, se debe utilizar con extremo cuidado en pacientes severamente enfermos por peritonitis. (31).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Con excepción de la cefaloridina, las cefalosporinas no -- atraviesan las meninges inflamadas, además de que los metabolitos acetyl son menos activos que el fármaco original. La cefaloridina desafortunadamente es muy nefrotóxico. (10)

LIQUIDO INTERSTICIAL:

Este líquido está incluido en una sustancia heterogénea semejante a un gel, que consiste en glucopolisacáridos, colágena y fibras elásticas. Los líquidos que contienen fármacos, deben -- difundir a través de esta barrera de gel para llegar al líquido intersticial. Los factores que modifican la difusión, son: el peso molecular del fármaco, carga eléctrica, pK solubilidad acuosa del medicamento, además del pH local del gel. No obstante, es -- necesario que el fármaco atraviese las paredes capilares para que entre a la barrera del gel. El paso por la pared capilar es limitado por conjugación a proteínas; sólo la parte no conjugada a -- proteínas está disponible para difundir a través de los poros de la pared endotelial capilar.

La penetración de cefazolina (conjugada en un 85%) en el líquido fue de 11% de la concentración sérica; cefalotina (conjugada 65%), el 28% y el cefamandol (conjugada el 75%), del 32%. Fundándose en datos clínicos y como asunto práctico, la conjugación a proteínas de las cefalosporinas no parece ser un factor importante para disminuir la eficacia del medicamento. (10).

PROFILAXIS:

Las cefalosporinas son usadas ampliamente como profilácticas en una variedad de procedimientos quirúrgicos riesgosos. Algunos ejemplos incluyen el intento de prevenir infecciones por *S. aureus* o *S. epidermis* asociadas con la cirugía valvular cardíaca, o el reemplazo total de la cadera, e infecciones por gram (-) asociado con cirugía de vías biliares intestinal u obstétrica. Queda por cuestionar el empleo de la cefalosporina sola o bien combinada con algún aminoglucósido, en casos de cirugías potencialmente contaminadas. (10).

CEFALOSPORINAS DE 3a GENERACION

CEFOTAXIME:

Tiene baja fijación a las proteínas séricas (38%) y vida media relativamente corta (1hr). A los 30 minutos de haber administrado 2 gr IV el nivel sérico es de 80 a 90 mcg/ml y a las 6 horas es de 5 mcg/ml. Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 27 l.

La depuración sérica de la cefotaxima es de aproximadamente - 250 ml/min, con una depuración renal de 100 a 150 ml/min. Esta diferencia es debida al metabolito desacetilcefotaxima, el cual tiene actividad contra bacterias gram (+) y gram (-); no inhibe a la Morganella, Pseudomonas ni Bacteroides, y es menos activo contra el S. aureus. Este derivado tiene una vida media de 1.6 horas. TABLA 13.

El probenecid incrementa la vida media plasmática, indicando - que la cefotaxima es excretada por mecanismos tubulares , como también por filtración glomerular. En presencia de insuficiencia renal, la cefotaxima no se acumula , no así su metabolito diacetil, - el cual incrementa su vida media. Solamente se elimina, sin cambios el 60% de la droga original.

La penetración tisular es excelente, la cefotaxima penetra al líquido cefalorraquídeo en presencia inflamación, produciendo niveles de 1 a 12 mcg/ml en el L. CR. (16).

Ha mostrado marcada resistencia contra beta-lactamasas de bac-

TABLA 13

ESPECTRO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE CEFOTAXIMA IN VITRO (90)

<u>ENTEROBACTERIAS</u>	<u>COCOS GRAM POSITIVO</u>	<u>BACTERIAS ANAEROBICAS</u>
Citrobacter Diversus	Staphylococcus Aureus	Bacteroides Fragilis(?)
Escherichia Coli	Staphylococcus Epidermidis	Bacteroides Bivius
Enterobacter species	Streptococcus faecalis	Bacteroides species
Proteus Mirabilis	Streptococcus Pneumoniae	Clostridium Perfringens
Klebsiella species	Streptococcus Pyogenes	Cocos gram (-)
Proteus Vulgaris	Haemophilus Influenzae	Fusobacterium species
Salmonella species	Acinobacter	
Shigella species	Pseudomona Aeruginosa (?)	

los gram (-). Es de particular interés el hecho de que la cefotaxima tiene acción in vitro contra algunas especies de Pseudomona, con una concentración inhibitoria mínima de 6 a 8 mcg/ml. (18) Inhibe el 90% de las enterobacterias, a una concentración inhibitoria mínima de 5 mcg/ml, siendo su espectro muy semejante al de los aminoglucósidos.

Existe sinergismo de adición cefotaxima-gentamicina, para Pseudomonas, hasta en un 69%; con tobramicina, entre 45-50% y con amikacina, sólo un 18%. Para enterobacterias, el uso de gentamicina-cefotaxima, la susceptibilidad se incrementa en un 25%. Existe resistencia del enterococo al uso de cefotaxima; sin embargo, su espectro es amplio, e incluye cocos gram(+) como S. aureus y epidermis, y gram (-). TABLA 14 (88).

Las reacciones adversas, causadas por la cefotaxima, son similares al resto de las cefalosporinas, con mínima frecuencia de colitis pseudomembranosa (87,89). La incidencia de daño renal y superinfecciones, es rara. (87).

Los microorganismos que son resistentes a la cefotaxima, se incluyen S. aureus metilicilino-resistente, P. pneumoniae penicilino-resistente, Enterococos, tales como S. faecalis; algunas colonias de P. aeruginosa, Acinetobacter, Listeria y B. fragilis. Sus mecanismos de resistencia se mencionan en la TABLA 15 (9).

CEFTRIAZONE:

Tiene una molécula ácida pobre que fija a las proteínas en -

TABLA 14

ESPECTRO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE CEFOTAXIMA IN VIVO

TIPO DE INFECCION	DOSIS	DURACION	% RESPUESTA CLINICA	REF
Piel y tejido celular subcutáneo	4 gr/d.	10-14 días	96.6	91
Post-quirúrgicas	20 mg/Kg c/6 hs	10-14 días	88.0	90
Ginecológicas	46 gr/d.	10-14 días	93.0	90
Bacteremia	6 gr/d.	10-14 días	78.6	90
Oseo y articulación	6-12 gr/d	4-54 días (22.8)	73.4	92
Septicemia por Enterobacterias	4-6 gr/d	10-41 días	90.0	93
Vías Urinarias	4-6 gr/d	10-14 días	68.0	94
Meningitis	2 gr c/4h	14-44 días	60.0	95

TABLA 15

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A LA CEFOTAXIMA (9)

<u>ORGANISMO</u>	<u>MECANISMO DE RESISTENCIA</u>
Sthaphyloccoccus Aureus metecilino-resistente	Alteración de las PCPs.
Streptococcus Pneumoniae penicilino-resistente	Alteración de las PCPs
Pseudomona Aeruginosa	Beta - lactamasas
Streptococcus Faecalis	Falla en la unión con las PCPs
Bacteroides Fragilis	Beta - lactamasas
Listeria	No conocida
Acinetobacter	Beta - lactamasas
Enterobacter	Disminución de permeabilidad

mayor grado que otros agentes de este tipo. Se fija a las proteínas en un 83% a 39 mcg/ml; a 96%, a concentraciones menores de 1 mcg/ml. A los 30 minutos, posterior a la administración IV de Ig, el nivel sérico fue de 150 mcg/ml, de 35 mcg/ml a las 12 horas y de 15 mcg/ml a las 24 horas. La administración IM de 0.5 gr que produjo niveles de 50 a 8 mcg/ml a las 24 horas. Su vida media es de 8 horas.

La eliminación por el riñón es del 60%, y un 30-40%, se eliminan por vías biliares; no tiene metabolitos. Por lo tanto, esta cefalosporina no se acumula en presencia de insuficiencia renal, a menos que se combine con insuficiencia hepática.

La ceftriaxone se distribuye excelentemente por los tejidos, y penetra al líquido cefalorraquídeo en presencia de inflamación, produciendo niveles de 1 a 15 mcg/ml. (16).

Posee potente actividad *in vitro* e *in vivo*, contra un amplio rango de bacterias. Es bactericida a una concentración ligeramente por encima de la mínima inhibitoria, y es estable a la hidrólisis de muchas beta-lactamasas. Penetra rápidamente a la pared celular de la bacteria y se fija fuertemente a las PCPs de la *E. coli*. Su actividad *in vitro* ha sido demostrada contra muchos organismos resistentes a una beta-lactámicos y aminoglucósidos. Su actividad *in vivo* es semejante o superior a la cefotaxima, cefmenoxime, cefoperazona y moxalactam. Aunque su actividad y potencia son similares a las cefalosporinas mencionadas, tiene un perfil farmacocinético

claramente diferente. La dosis IV de 2 gr de ceftriaxone, produce niveles séricos por 24 horas, a una concentración por arriba de la mínima inhibitoria, en el 90% contra las Enterobacteriaceae H. influenzae, especies de Neisseriae, S. pneumoniae, S. pyogenes y S. aureus metilicilino-resistente, indicando que, una dosis al día es claramente suficiente contra estos microorganismos; además, su utilidad en los planteamientos profilácticos.

La habilidad del ceftriaxone en penetrar al líquido cefalorraquídeo y proporcionar buenos niveles terapéuticos, han confirmado su utilidad en meningitis bacteriana, al igual que en enfermedades respiratorias bajas, gonorrea, sífilis, pudiendo considerarse de elección en enfermedades venéreas. (37).

Un total de 2, 640 pacientes, entre población pediátrica y adultos, recibieron 125 mg IV y 2g IV al día, en dosis única o dividida en dos dosis al día. Las anormalidades de laboratorio en la población general fueron: hematológica (14.4%), hepáticas (5%) y renal (1.4%), cuando se analizó separadamente, en la población infantil las alteraciones hematológicas fueron del 30.8%, hepática 7.7%, y renal 0.7%. La incidencia de las anormalidades en los exámenes de laboratorio, en relación a la frecuencia de administración del fármaco al día, no fue significativa, con excepción para la trombocitopenia, de 1.8% para dosis única al día y de 5.3% para la dosis dividida. Sin embargo, la incidencia general de las anormalidades de laboratorio son comparables (19%) a las otras cefalosporinas

(18.3%). (38).

Las principales reacciones colaterales fueron: gastrointestinales (3.45%), hipersensibilidad (2.9%) y locales (1.86%) TABLA 16. Cuando se analizó la población pediátrica, las alteraciones gastrointestinales y de hipersensibilidad fueron de 5.63% y 3.3%, respectivamente. Las reacciones adversas en relación a la frecuencia de la administración de la droga al día, no fue significativo, y la incidencia general es semejante a las otras cefalosporinas. (39).

Dosis pediátrica: 25-75 mg/Kg. Dosis única y dividida en dos dosis para infecciones severas (meningitis).

Dosis adulto: 1-2 g, dividido o en una dosis.

El ceftriaxone in vitro no interfiere con la fagocitosis; la actividad metabólica dependiente de la fagocitosis y la acción de la neutrófilos, a concentraciones entre 10 a 320 mcg/ml; sin embargo, inhibe de manera importante la quimiotaxis.

Los efectos in vivo del de ceftriaxona, sobre la función neutrofilica y células T, fueron investigados antes y 30 minutos después de la administración del fármaco, como al 1er y 3er día; no se reportaron cambios en ninguna función fagocitaria. (40).

En pacientes con función hepática y renal norma, entre el 30 y 60% del ceftriaxone administrado, es eliminado por mecanismos no renales (biliar), la eliminación sustancial no renal reduce la necesidad del ajuste de la dosis en lesión renal leve a moderada. Un

TABLA 16

REACCIONES ADEVERAS DEL CEFTRIAXONE (N;2640) (39)

<u>CATEGORIA</u>	<u>PACIENTES (%)</u>
Reacciones locales	2.81
Flebitis	1.86
No flebitis	0.95
Hipersensibilidad	2.77
Rash	1.74
Prurito	0.34
Fiebre	0.80
Broncoespasmo	0.04
Enf. del Suero	0.04
S.N.C.	0.27
Cefalea	0.11
Mareos	0.15
Gastrointestinales	3.45
Diarrea	2.73
Náuseas y vómito	0.57
Dolor abdominal	0.08
Colitis	0.08
Ictericia	0.08
Disfagia	0.08
Flatulencia	0.08
Superinfección por candida	0.23
Otros Rinorrea, Epistaxis, palpitación etc.	0.42
TOTAL;	8.1 %

incremento mínimo de su vida media biológica (12 hrs contra 8 hrs) de ceftriaxone, ha sido observada en pacientes anéfricos, pero con los mecanismos de depuración extrarrenales normales, no así cuando se conjugan ambas fallas. (41).

MOXALACTAM:

No se absorbe bien por el tubo digestivo.

Produce excelentes concentraciones sanguíneas, tanto por vía - IV o IM con nivel sérico de 201 mcg/ml, seguido de una administración IV de 1 g, y de 1 mcg/ml a las 12 hrs de administrada. La vida sérica es de 2 a 2.3 hrs y se metaboliza en forma mínima. Se excreta por filtración glomerular. El probenecid no afecta la excreción renal.

En pacientes con lesión renal, hay prolongación de la vida media. Con depuración de 30 a 60 ml/min, la vida media del fármaco se prolonga a 4 horas; con una depuración de 10 a 30 ml/min, a 8.5 hrs; en anuria hasta 19 a 22 hrs. La diálisis peritoneal es poco útil para depurar el fármaco, y con hemodiálisis, se reduce la vida media a 4 horas.

Se distribuye bien en todos los tejidos, con excelentes niveles terapéuticos en bilis, líquido pleural, líquido intersticial, humor acuoso y ojos. Su concentración en el líquido cefalorraquídeo es alta como de 25 mcg/ml. (15,16,44,45).

El moxalactam, por la presencia de un grupo 7-alfa-metoxi, confiere estabilidad contra la gran mayoría de beta-lactamasas; sin em-

bargo, dos tipos de enzimas (PSE2 y PSE3), formadas por la Pseudomona aeruginosa, pueden hidrolizar a este fármaco con significativa frecuencia, situación igualmente observada para la cefoxizina. TABLA 17 (48,58).

Tiene menor actividad que la cefalozina contra microorganismos gram (+), pero tiene un amplio espectro contra gram(-), incluyendo especies de Pseudomona. La actividad contra E. coli, K. pneumoniae, Proteus, y Enterobacter, es similar a la encontrada con la cefoxizina. Es igualmente activo contra Proteus indol (+), Serratia y Pseudomona, que la cefazolina. Demostró mayor actividad que la carbencilina piperacilina, especialmente contra P. aeruginosa, Enterobacteriaceae cefazolin-resistente y Bacteroides fragilis. (46). TABLA 18.

La eficacia y seguridad del moxalactam fue estudiada en 173 investigaciones, en los Estados Unidos, incluyendo 2234 pacientes en población pediátrica y adulta, tratados para diferentes infecciones, con respuesta satisfactoria en un 80%, para infecciones del tracto urinario; 91% en infecciones intra abdominales; 91% en infecciones gineco-obstétricas; 92% en infecciones del tracto respiratorio bajo; 92% en infecciones cutáneas, 90% en infecciones de hueso y articulaciones; 94% en bacteriurias y 94% en infecciones del sistema nervioso central, con eficacia total de un 89%. TABLA 19-20.

Las reacciones adversas fueron bajas: hipersensibilidad, 2.9% y alteraciones gastrointestinales, 2.1% y 25 pacientes (0.7%) presen

TABLA 17

ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS PSE₂ Y PSE₃, FORMADAS POR
LA PSEUDOMONA AERUGINOSA (45)

TIPO DE ENZIMA	CEFALORIDINA	CEFOTAXIMA	CEFTRIAZONE	CEFOPEROZONE	MOXALACTAM
PSE ₂	100	30	45	175	20
PSE ₃	100	20	35	230	7

RELATIVA FRECUENCIA DE HIDROLISIS

TABLA 18

RESPUESTA CLINICA DEL MOXALACTAM (47)

<u>MICROORGANISMO (No. Aislados)</u>	<u>MEJORIA CLINICA</u>
Escherichia Coli (279)	255 (91%)
Klebsiella species (66)	60 (91%)
Proteus species (48)	44 (92%)
Enterobactere species (36)	32 (89%)
Serratia species (48)	42 (88%)
Pseudomona Eeruginosa (134)	93 (69%)
Staphylococcus Aureus (72)	65 (90%)
Bacteroides Fragilis (57)	51 (89%)
Bacteroides species (118)	109 (92%)
Pepetococcus y Peptostreptococcus (154)	146 (92%)

TABLA 19

RESPUESTA CLINICA A LA TERAPIA CON MOXALACTAM₍₄₇₎

TIPO DE INFECCION	DOSIS*	DURACION	RESPUESTA CLINICA (%)
Tracto urinario	250-500mg c/8-12 h	10-14 días	80
Intra-abdominal	1-2g c/8 h	5-14 días	91
Gineco-obstétricas	1-2g c/8 h	5-14 días	91
Vías respiratorias bajas	1-2g c/8 h	5-14 días	92
Cutáneas	0.5- 2 g c/8-12 h	5-14 días	92
Hueso y articula- ciones	1-2g c/8 h	4-6 semanas	90
Bacteremia	1-2g c/8 h	2-4 semanas	94
S.N.C.	4 g c/8 hrs	2-3 semanas	94
TOTAL:			89 %

* Dosis pediátrica;75-200 mg/Kg dividida c/8-12 h.En infecciones severas-
la dosis de adulto;12 gr/día o 300 mg/Kg en pediatría.

TABLA 20

RESPUESTA CLINICA A LA TERAPIA CON MOXALACTAM(47)

TIPO DE INFECCION	DOSIS	DURACION	RESP.CLIC. (%)	REF
Enf.Pélvica Inflamatoria	2 g c/8 h	5 - 14 días	90.6	48
Endometritis post-cesarea	1 g c/8 h	10 - 14 días	86.0	49
	2 g c/8 h	10 - 14 días	89.0	49
Vías urinarias	0.5-2 g c/8 h	5 días	71.0	50
Vías biliares	2 g c/8 h	10 - 14 días	90	51
Intra-abdominal	2 g c/8 h	10 - 14 días	91	52
	2-4 g c/8 h	10 - 14 días	72	53
Inf. nosocomiales	3-12 g/ día	10 - 14 días	80	54
Meningitis [Gram (-)]	2-4 g/8 h	10 - 14 días	56	56

taron hipocomplementemia. (47).

En pacientes mal nutridos y debilitados, el uso del moxalactam se ha asociado en episodios de sangrado, que ocurre secundario a supresión de la función plaquetaria e hipoprotrombinemia; ésta es debida a la eliminación de microorganismos productores de vitamina k en el intestino, por lo cual, el tratamiento es a base de la sustitución de vitamina K para la producción de factores de la coagulación. Sin embargo, la depresión de la función plaquetaria no es conocida. (57).

Estudios en ratas mostraron la ausencia de teratogenicidad, sin efectos adversos sobre la fertilidad o capacidad para la reproducción, y la nefrotoxicidad fue considerada menor que la cefazolina y cefotaxima. (59).

CEFOPERAZONA:

Se fija altamente a las proteínas en un 90%. SEguido de una administración de 2 gr Iv, el nivel sérico es de 250 mcg/ml y a las 12 horas de la 2 mcg/ml. Tiene vida media sérica de 1.6 a - 2.5 horas. Se depura principalmente por mecanismos no renales - (vías biliares) y sólo un 25% del fármaco se elimina por riñón. No se acumula en presencia de insuficiencia renal por su excreción - biliar y en presencia de obstrucción biliar, los mecanismos renales depuran fármaco, aunque prolongan su vida media, hasta 11 hrs en presencia de disfunción hepática severa. Se distribuye bien por los tejidos y penetra al LCR con meninges inflamadas.

Aunque la excreción urinaria es baja, la concentración a este nivel del fármaco está por arriba de la concentración mínima inhibitoria a organismos susceptibles hasta las 8 o 12 horas. (16).

Es activo contra pseudomonas, streptococcus del grupo D y bacteroides fragilis, es particularmente útil en el tratamiento de infecciones cuando el paciente cursa con deterioro renal.

La dosis recomendada, son 2gr IV cada 12 horas o hasta un máximo al día de 12 gramos. A causa de su semidestrucción más lenta, es posible su utilización con fines profilácticos, en dosis única, previo a una cirugía de alto riesgo. (60).

CEFTIZOXIME:

Por tener un átomo de hidrógeno en la posición 3, no es metabolizado y es excretado sin cambios por vía renal. Se fija debilmente a las proteínas (30%) y tiene vida media sérica de 1.3 a 1.6 horas, ligeramente mayor ala cefotaxima. El probenecid alarga su vida media. En presencia de insuficiencia renal se alarga la vida media hasta 8 horas cuando la depuración de creatinina es de 10 a 30 ml/min y de 24 horas en anuria.

La ceftizoxime es distribuída ampliamente por todos los tejidos, y penetra al S.N.C. con niveles de 10 cmg/ml (16). Parece ser ligeramente más activo que la cefotaxima contra algunos microorganismos, específicamente contra Klebsiella, enterobacter y serratia.

CEFMENOXIME:

Sus acciones farmacológicas son similares al ceftriaxone, a la hora posterior de haber administrado 2 gr IV., el nivel sérico es -

de 94 mcg/ml. Se excreta por vía renal sin metabolizarse en un 75 a 80% (16). Se distribuye ampliamente por todos los tejidos particularmente en tejido óseo y fascia.

La dosis es recomendada de 1 a 2 gr tres veces al día por vía parenteral (42). Por la presencia del grupo methoxyamino - y un grupo 3-methiltetrazolthio, confieren estabilidad contra - beta-lactamasas y actividad antibacteriana amplia.

Se ha reportado superinfecciones o reinfección por pseudomonas y S. fecalis con la utilización de este fármaco, sobre todo con tratamientos prolongados. El grupo methiltetrazolthio - puede conferir acción similar al disulfiram en presencia de alcohol, al igual que el moxalactam y cefoperazone. (43).

CEFTAZIDIME:

Por su cadena piridín en la posición 3, provoca una baja fijación a las proteínas en un 17%. La vida media sérica es de 1.8 horas. La depuración renal y sérica es similar. Este fármaco no es metabolizado y es excretado por vía renal sin cambios, el probenecid no altera su vida media indicando su excreción por filtración glomerular. Tiene amplia distribución por los tejidos y penetra al L.C.R. (16-33) TABLA 21.

Presenta excelente actividad contra Pseudomona aeruginosa, - además de poseer marcada estabilidad a las beta-lactamasas (36), sin embargo, sus modificaciones estructurales han proporcionado - baja actividad contra cocos gram(+), principalmente contra S. au-

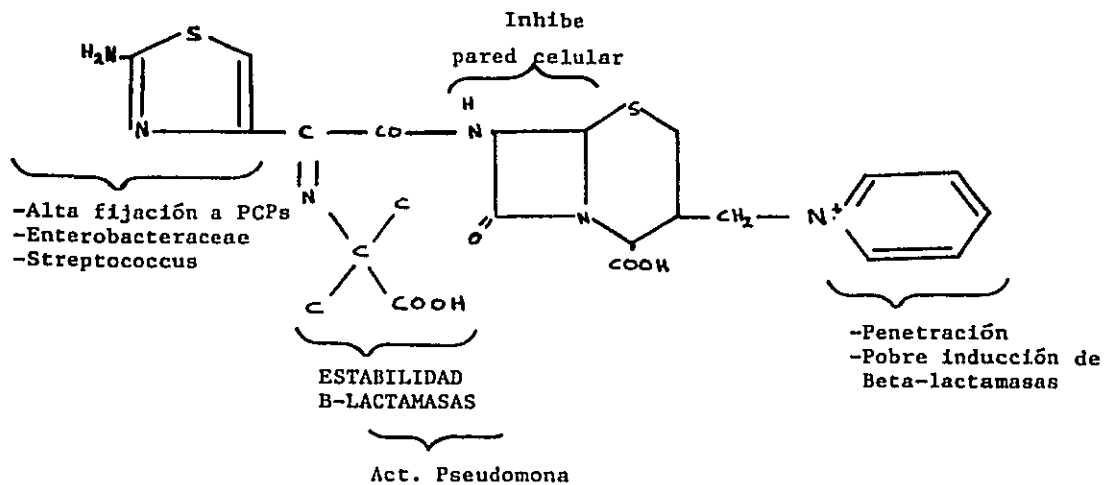
TABLA 21

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE CEFTAZIDIME(6)

	<u>CEFTAZIDIME</u>	<u>CEFAZOLIN</u>	<u>CEFUROXIME</u>	<u>CEFOXITINA</u>
Acinetobacter	16	mayor 32	mayor 32	mayor 32
Aeromonas	0.12	mayor 32	mayor 32	8
B. Fragilis	mayor 32	mayor 32	mayor 32	16
C. Diversus	0.12	mayor 32	4	4
C. Freudil	4	mayor 32	mayor 32	mayor 32
C. Perfinges	8	2	2	2
E. Coli	0.2	mayor 32	16	16
E. Aerogenes	0.2	mayor 32	mayor 32	mayor 32
E. Cloacae	4	mayor 32	mayor 32	mayor 32
H. Influenzae	0.12	8	2	4
K. Oxytoca	0.12	mayor 32	4	4
K. Pneumoniae	0.25	mayor 32	4	4
L. Monocytogenes	mayor 32	mayor 32	mayor 32	mayor 32
M. Morganil	1	mayor 32	mayor 32	16
S. Pyogenes	0.25	0.25	0.25	0.5
S. Faecalis	mayor 32	mayor 32	mayor 32	mayor 32
S. Viridans	16	2	16	8
S. Pneumoniae	0.25	0.25	0.25	0.5
S. Aureus	8	1	2	4
S. Epidermidis	mayor 32	mayor 32	mayor 32	mayor 32
Y. Enterocolitica	0.25	mayor 32	mayor 32	16

FIGURA 3.

ESTRUCTURA DE CEFTAZIDIME (6)



reus y anaerobios. Tiene baja incidencia de efectos colaterales especialmente gastrointestinales, incluyendo colitis pseudomembranosa. La dosis recomendada es de 50-150 mg/Kg al día dividido cada 6 a 8 horas, por vía parenteral (35) TABLA 22.

En el esquema 1 se refiere estructuralmente las funciones de la ceftazidime.

CEFSULODIN:

Tiene acciones farmacológicas semejantes a las anteriores cefalosporinas. Seguido de la administración de 2 gr IV, el nivel sérico fue de 190 mcg/ml. La vida media sérica de 1.6 horas y la eliminación es principalmente renal por la filtración glomerular, se elimina sin metabolizarse por esta vía en un 50%. Su vida media se alarga en presencia de insuficiencia renal. (16).

Tiene actividad in vitro contra Pseudomona aeruginosa y en estudios experimentales superior a la carbencilina, mostró además significativa actividad contra otros bacilos gram(-) y bacterias Gram (+).

En resumen, se podría decir que las cefalosporinas de tercera generación han incrementado su actividad, con un amplio espectro contra bacterias gram(-) de importancia clínica en comparación a las primeras generaciones. TABLA 24. Estas cefalosporinas generalmente son muy activas contra Enterobacteriaceae, Haemophilus, Neisseria (incluyendo los productores de beta-lactamasas), Streptococcus no enterococcal y cocos gram (+) anaeróbicos. También tienen

TABLA 22

CONCENTRACION DE CEFTAZIDIME TISULAR DESPUES DE LA
ADMINISTRACION DE 2 gr IV (33)

TEJIDO O LIQ. TISULAR	CONCENTRACION MAXIMA (mg/l o mg/Kg)
BILIS	36.4
TEJIDO OSEO	31.1
LIQUIDO PLEURAL	28.0
LINFATICOS	24.0*
MUSCULO UTERINO	18.9
MUSCULO CARDIACO	12.7
MUSCULO ESQUELETICO	9.4
HUMOR ACUOSO	11.0
LECHE MATERNA	5.2
ESPUTO	3.4**

* 1 gr IV ** dosis IM

TABLA 23

RELACION DE LAS CEFALOSPORINAS Y SU VIDA MEDIA DE ACCION(4)

CORTA-ACCION (t 1/2 menor 1.5h)	ACCION-INTERMEDIA (t1/2: 1.5-3.0h)	LARGA-ACCION (t 1/2 mayor 3.0h)
CEFALOTINA	CEFAZOLIN	CEFORANIDE
CEFOXITINA	CEFOPEROZONE	CEFONICID
CEFAMANDOL	MOXALCTAM	CEFTIAXONE
CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME	

TABLA 24

CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS DE LAS CEFALOSPORINAS
DE TERCERA GENERACION(33)

DROGA	FIJACION PROTEINAS (%)	VOL. DIST. APARENTE (Lts)	VIDA MEDIA (H)	RECUPER. URINARIA (%)	EXCRE. BILIAR (%)	SECR: T. RENAL	DCr*	AGUSTI EN I. R.
CEFTRIAZONE	96	8	7.0	50	40	---	7	15
CEFOPERAZONE	90	8	2.2	20	70	---	20	---
CEFPYRIDONE	90	10	5.2	25	70	+	5	15
CEFOTETAN	90	10	3.5	65	20	+	30	40
CEFMENOXIME	75	18	0.9	70	-1	+++	170	40
MOXALACTAM	50	20	2.2	60	5	+	60	50
CEFOTAXIMA	40	30	0.9	50	8	+++	170	5
CEFTIZOXIME	30	18	1.5	80	-1	++	110	50
CELSULODIN	30	18	1.6	80	-1	---	70	50
CEFTAZIDIME	5	18	1.8	40	-1	---	90	50

* ml/min

actividad *S. aureus* susceptible a meticilina y *Staphylococcus coagulasa* negativo, aunque no son tan activos como las cefalosporinas de primera generación. La actividad contra *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Clostridium*, varía, y usualmente, tiene una acción moderada a buena. TABLA 25-26.

El moxalactam y ceftixozime tienen acción similar a la cefoxizina. Muchas cefalosporinas de tercera generación tienen alguna acción contra *Pseudomona aeruginosa*, siendo las más activas las ceftazidime y cefoperaxone.

No tienen acción contra los *Acinetobacter*, siendo los más efectivos, la ceftazidime, ceftriaxone y ceftizoxime. Los *S. aureus* resistentes a meticilina, son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, al igual que la *Listeria*. (35) TABLA 27-28.

La cepirame, cefalosporina de cuarta generación, tiene gran actividad contra cocos Gram (+) y bacilos Gram (-). (34).

TABLA 25

SUSEPTIBILIDAD IN VITRO CONTRA ESPECIES DE PSEUDOMONAS Y ACINETOBACTER
A LAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION (34)

FARMACO	<u>PSEUDOMONA AERUGINOSA</u>		<u>OTRAS PSEUDOMONAS</u>		<u>ACINETOBACTER</u>	
	<u>CIM₅₀</u>	<u>CIM₉₀</u>	<u>CIM₅₀</u>	<u>CIM₉₀</u>	<u>CIM₅₀</u>	<u>CIM₉₀</u>
CEFTAZIDIME	2*	4	4	64	8	16
CEFOTAXIME	16	32	16	256	16	16
CEFTIZOXIME	32	64	16	256	8	16
CEFMENOXIME	16	64	1	128	32	64
MOXALACTAM	16	32	32	128	32	64
CEFOPERAZONE	4	8	16	128	64	128
CEFTRIAXONE	16	16	8	256	8	16
CEFPIROME	4	16	2	32	2	4
CEFSULODIN	2	4	64	mayor 256	32	64
CARBENICILINA**	128	mayor 128	128	mayor 128	16	32

* mcg/ml

** penicilina de 3ra. generaci3n

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 26

SUSEPTIBILIDAD IN VITRO CONTRA BACTEROIDES , COCOS GRAM (+)
Y CLOSTRIDIUM DE LAS CEFALOSPORINAS (34)

FARMACO	BACTEROIDES		CLOSTRIDIUM	COCOS GRAM (+)
	FRAGILIS	OTROS		
CEFTAZIDIME	16/64*	2/32	4/ mayor 64	4/32
CEFOTAXIMA	8/16	1/16	8/ mayor 64	.5/4
CEFTIZOXIME	4/16	.5/8	16/ mayor 64	.5/4
CEFMENOXIME	16/32	2/16	4/64	.5/4
MOXALACTAM	1/32	4/32	2/ mayor 64	.5/2
CEFOPERAZONE	32/mayor 64	4/16	1/64	.5/2
CEFTRIAXONE	8/32	Nd/Nd	Nd/Nd	Nd/Nd
CEFAMANDOL	32/mayor 64	1/16	1/ mayor 64	.25/32
CEFOXITINA	4/16	.25/16	.5/ mayor 128	.25/18

* CIM₅₀/CIM₉₀

Nd; No disponible

TABLA 27

SUSPETIBILIDAD IN VITRO CONTRA ENTEROBACTERIACEAE

DE LAS CEFALOSPORINAS (34)

FARMACO	<u>E. COLI</u>	<u>C.DIRERSUS</u>	<u>E.AEROGENES</u>	<u>K.PNEUMONAE</u>	<u>P.VULGARIS</u>	<u>SALMONELLA</u>	<u>SHIGELLA</u>
CEFTAZIDIME	.12/.5*	.25/.5	.25/2	.12/.5	.06/.12	.25/.25	.12/.2
CEFOTAXIME	.06/.12	.12/.25	.06/.5	.06/.12	.06/16	.06/.06	.06/.1
CEFTIZOXIME	.06/.12	.05/.12	.12/64	.01/.03	.03/.12	.12/.12	.12/.1
CEFMENOXIME	.12/.12	.12/1	.12/1	.12/.12	.12/.25	.12/.25	.12/.1
MOXALACTAM	.12/.25	.12/.5	.25/2	.12/.25	.25/.25	.12/.25	.12/.1
CEFOPERAZONE	.12/32	.12/.25	.25/8	.25/4	1/32	.12/.12	.12/1
CEFTRIAZONE	.03/.12	.06/.12	.06/.25	.06/.06	2/2	.06/.06	.12/.1
CEFAMANDOL	.5 / 16	1/2	1/8	.5 / 1	64/64	Nd	Nd
CEFOXITINA	2/8	2/64	64/64	2 / 8	2/8	Nd	Nd

*CIM₅₀ / CIM₉₀

Nd; no disponible

TABLA 28

SUSEPTIBILIDAD IN VITRO DE LAS CEFALOSPORINAS CONTRA:

H. INFLUENZAE, LISTERIA Y ESPECIES DE NEISSERIA (34)

FARMACO	HAEMOPHYLUS		LISTERIA	NEISSERIA	
	H. INFLUENZAE (-)	H. INFLUENZAE (+)		N. GONORRHOEAE	N. MENINGITIDIS
CEFTAZIDIME	.06/.12	.03/.12	64/64	.01/.12	.01/.03
CEFOTAXIMA	.008/.03	.008/.3	32/128	.008/.008	.008/.008
CEFTIZOXIME	.01/.01	.01/.03	128/128	.01/.01	.01/.01
CEFMENOXIME	.008/.03	.008/.03	32/128	.008/.03	.008/.008
MOXALACTAM	.03/.12	.03/.06	128/128	.03/.12	.008/.008
CEFOPERAZONE	.01/.06	.12/.12	128/128	.008/.12	.008/.01
CEFTRIAKONE	.004/.01	.004/.01	128/128	.001/.001	.001/.001
CEFAMANDOL	.25/.5	16/32	Nd/Nd	.5/4	.25/.25
CEFOXITINA	2/4	1/4	Nd/Nd	.12/4	.25/.25

* CIM₅₀/CIM₉₀

APLICACION CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION

PROFILAXIS EN CIRUGIA:

La administración pre-operatoria de antibióticos sistémicos en cirugías gastrointestinales, biliares y vasculares, es cada vez más aceptada. Las cefalosporinas de tercera generación, por tener un amplio espectro de actividad contra gram(-). Maki y Aughey estudiaron, en cirugía de colon electiva, la cefazolina contra cefoxizina y el ceftozoxime, no encontrando ventajas sobre - las cefalosporinas de primera y segunda generación. Jagelman y cols, encontraron resultados similares entre cefazolina y cefotaxima en cirugía colo-rectal. El moxalactamy ceftriaxone, fueron - similares a la cefazolina en hysterectomía vaginal. (61,62) En - cirugía del tracto biliar, no existió diferencia con respecto a - ceftriaxone y cefazolina. (63).

Debido a que las cefalosporinas de tercera generación han mostrado una disminuída actividad contra especies de Stafilococcus, - la profilaxis en cirugía cardiovascular y vascular periférico, se han encontrado de elección a otro tipo de antibiótico (14). La cefoxizina se ha sugerido por algunos autores, como un agente poten- te para ser utilizado como profiláctico en cirugía de colon y ginecológica. (16).

INFECCIONES POLIMICROBIANAS:

Los estudios de Stone Harlan y col., han mostrado una efectivi

dad clínica comparable a la cefotaxima, cefoperoxone y moxalactam y ceftriaxone, en el tratamiento de pacientes con infecciones polimicrobianas en cavidad peritoneal y tejidos blandos, a la combinación gentamicina más clindamicina (64). TABLA 29.

A pesar de la mayor actividad del moxalactam contra la Pseudomona y Bacteroides, no ha mostrado superioridad al resto de las cefalosporinas. TABLA 30.

Por lo tanto, los reportes actuales sugieren que las cefalosporinas de tercera generación son similares a la combinación de clindamicina más un aminoglucósido (gentamicina o tobramicina). Aunque faltan estudios adicionales para confirmar tal aseveración. (14,65).

La importancia de estos estudios incluye la comparable efectividad diaria de monoterapia para infecciones polimicrobianas contra la utilización de un esquema antimicrobiano mixto, que incrementan costos y la posibilidad de desarrollar microorganismos con múltiple resistencia. (65).

INFECCIONES DE VIAS BILIARES:

Varias de las cefalosporinas de tercera generación logran concentraciones altas en la bilis; así, el cefoperazone y ceftriazone su excreción biliar es la mayor vía de eliminación. Schoengut y Jelinck, reportaron la efectividad similar de la ceftazidime contra cefamandol más tobramicina, en infecciones de vías biliares, sin cambiarse el relativo efecto benéfico de la excreción biliar de es

TABLA 29

RESPUESTA COMPARABLE DE CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION
 CONTRA GENTAMICINA +CLINDAMICINA (control) (64)

	TOTAL No. Ptes.	SEPSIS ELIMINADA	CONTRO/RECURREN.	FALLA
PERITONITIS				
Cefalosporinas	174	153	14	3
Control	172	124	34	12
ABSCESO PERITONEAL				
Cefalosporinas	59	45	8	5
Control	55	35	13	6
SEPSIS TEJIDOS BLANDOS				
Cefalosporinas	154	137	6	8
Control	145	125	12	8
INFECCIONES OTRAS				
Cefalosporinas	13	11	0	0
Control	12	4	1	4
NO INFECCION				
Cefalosporinas	15	0	0	0
Control	9	0	0	0
TOTAL				
Cefalosporinas	415	83 %	7 %	4 %
Control	393	73 %	15 %	8 %

Cefalosporinas; Moxalactam, Cefotaxima, Cefoperazone

TABLA 30

ESTUDIOS AL AZAR DE CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION
CONTRA UNA TERAPIA COMBINADA EN INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES

TIPO DE INFECCION	CEFALOSPORINA	COMBINACION	CEFALOSPORINAS		COMBINACION		p.Valor	REF
			NUMERO	%	NUMERO	%		
Post-quirúrgica	Moxalactam	Clindamicina + Gentamicina	166/79*	84	45/79	57	---	65
Post-quirúrgica	Moxalactam	Clindamicina + Gentamicina	130/149	87	89/144	63	---	65
Inf. intra-abdominal	Moxalactam	Clindamicina + Tobramicina	37/49	76	37/49	74	---	66
Post-quirúrgica	Cefotaxima	Clindamicina + Gentamicina	46/56	82	46/56	82	---	67
Inf. Pélvicas o intra-abdominales	Ceftizoxime	Clindamicina + Tobramicina	21/24	88	13/15	87	---	68
Apendicitis complicada	Cefoperazone	Clindamicina + Gentamicina	41/48	85	48/49	98	0.02	69
Post-quirúrgica	Cefotaxima	Clindamicina + Gentamicina	100/123	81	98/132	74	---	65

tas drogas, se contraponen a la presencia de Enterococcus que pueden ser significativas en esta área (14).

INFECCIONES GINECO OBSTETRICAS:

La naturaleza polimicrobiana de las infecciones gineco obstétricas por sí misma indica el uso de cefalosporinas de tercera generación. Hemsell y cols, reportaron similar eficacia entre cefotaxima contra clindamicina+ gentamicina en endometritis post cesárea. (70).

Strawsbaugh y Llorens, trataron 107 pacientes con cefoperazone y Clinningham y col. trataron 136 pacientes con cefoperazone y gineco obstétricas, y reportaron un 90% de efectividad. (14,71). El moxalactam, por su espectro antimicrobiano, que incluye especies de Pseudomonas y Bacteroides, además de cocos gram (+) y gram (-). (49); atraviesa la barrera transplacentaria en un 40%. Algunos autores sugieren que puede ser utilizado para tratamiento y profilaxis de infecciones del feto. (44).

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Cuando las cefalosporinas fueron introducidas en los años - 60s, se utilizaron en el tratamiento de meningitis bacteriana, con pobres resultados, por su limitada penetración al líquido cefalorraquídeo. Con la introducción de las cefalosporinas de segunda generación se reiniciaron los estudios. El cefamandole se reportó con niveles altos en el L.C.R. sin embargo, falló cuando el agente causal era el H. influenzae; la cefoxitina, por tener una CIM ele

vada para *S. pneumoniae* y bacilos gram (-), como la *E. coli*, su empleo es cuestionable. El ceforoxime tiene acción contra *H. influenzae* y *Staphylococcus aureus*, y es considerado como una alternativa en pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas. (12)

Las cefalosporinas de tercera generación, tienen una variable penetración al L.C.R., y se caracterizan por tener un pico - máximo de penetración, entre los 90 minutos a 4 horas posterior a la administración y una lenta eliminación del L.C.R. en relación al plasma.

Con respecto a la acumulación de la droga, ocurre del segundo al cuarto día de tratamiento. El grado de fijación a las proteínas plasmáticas es uno de los factores importantes para la penetración de la cefalosporina al L.C.R. Existe una correlación lineal entre la penetración y la fijación a proteínas. FIGURA 4.

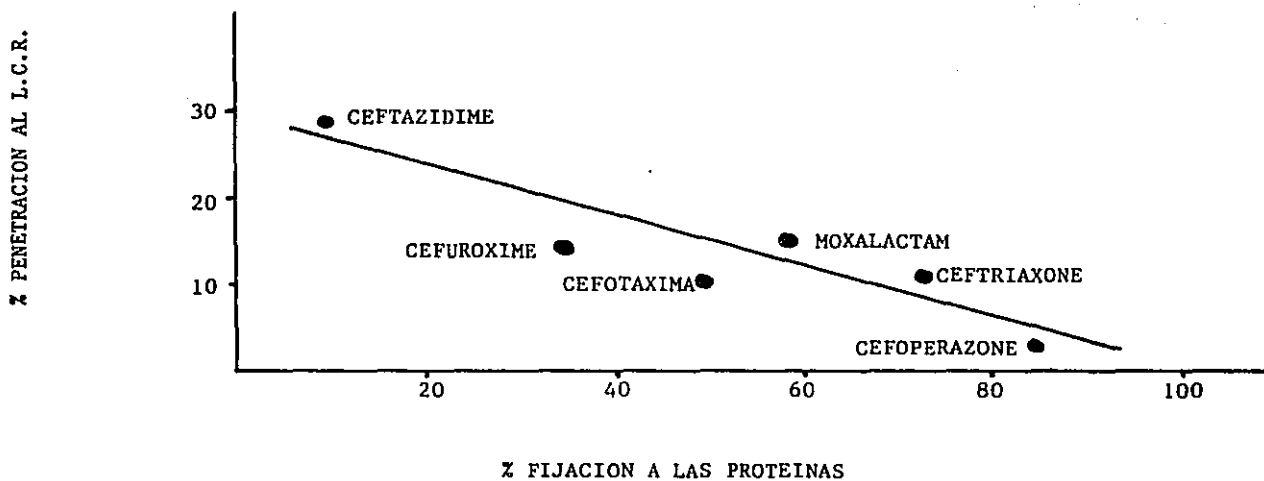
La ceftazidime, cefurixime y moxalactam, por su baja o moderada capacidad para fijarse a proteínas, producen concentraciones elevadas en el L.C.R., a diferencia del ceftriaxone y cefoperazone, que se fijan de manera elevada a las proteínas. (73)

No hay estudios controlados publicados suficientes que reporten la efectividad de la cefotaxima en el tratamiento de meningitis bacteriana Leucour y col reportaron un 90% de efectividad; los pacientes recibieron entre 6 y 12 g para adultos, y 200 a 30 mg/Kg /día, en niños durante 14 días.

El moxalactam es útil en meningitis por gram (-), sin embargo

FIGURA 4.

PENETRACION DE LAS CEFALOSPORINAS AL L.C.R. Y SU
FIJACION A LAS PROTEINAS PLASMATICAS(73)



se recomienda una terapia combinada cuando los agentes causales son *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* (56,76).

Con relación al ceftriaxone y cefoperazone, hay pocos reportes al respecto. TABLA 31. (77,78)

En la TABLA 32 se enlistan los resultados clínicos del tratamiento, tanto con monoterapia de la ceftazidime en meningitis bacteriana, considerándose una alternativa en el tratamiento de meningitis por gram (-), con suficiente actividad contra *Pseudomonas*. (73,75).

En pacientes alérgicos a la penicilina, la cefotaxima o ceftriaxone pueden ser el tratamiento de elección contra meningitis por *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*. (16).

Se requieren más datos para la valoración real de estas drogas en las infecciones del S.N.C. (14).

INFECCIONES CON SALMONELLA:

Debido a la presencia de mayor resistencia de la *Salmonella typhical* cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim-sulfatoxazol, en muchas partes del mundo, las cefalosporinas de tercera generación se han investigado como alternativa al tratamiento de infecciones por salmonella. Ceftriaxone, moxalactam, cefmenoxime, cefoperazone y cefotaximia, son efectivas contra *S. typhi* y *S. schottmueller*. El moxalactam y ceftriaxone, son superiores a la ampicilina, contra *S. typhmurium*; sin embargo, el ceftriaxone fue significativamente superior que el moxalactam para reducir la carga bacteriana

TABLA 31

PENETRACION DE LAS CEFALOSPORINAS AL L.C.R. EN
PACIENTES CON MENINGITIS (73)

MICROORGANISMO	NIVEL PLASMATICO (mcg / ml)					
	CEFUROXIME	CEFOXITIN	CEFOTAXIMA	CEFTRIAXONE	CEFTAZIDIME	MOXALACTA
N. Meningitidis	3	29	menor 1	3	menor 1	1
S. Pneumoniae	menor 1	117	2	23	menor 1	207
H. Influenzae	27	235	4	2	menor 1	1
E. Coli	347	mayor 999	8	6	10	3
S. Aureus	87	471	500	705	321	413
P. Aeruginosa	mayor 999	mayor 999	mayor 999	mayor 999	80	mayor 99

TABLA 32

CEFTAZIDIME EN MENINGITIS BACTERIANA (73)

ORGANISMOS AISLADO EN L.C.R.	CONCENCUENCIAS CLINICAS (No de Ptes.)		
	CURA	FALLA	TOTAL
P. Mirabilis	1	--	1
E. Coli	1	1	2
Especies enterobacter	1	--	1
Especies Acinetobacter	3	--	3
S. Marcescens	2	--	2
Especies Pseudomonas	11	3	14
N. Meningitidis	2	--	2
S. Agalactiae	--	1	1
S. Pneumoniae	1	--	1
S. Aureus	--	1	1
S. Epidermidis	--	1	1
Total (%)	22(75.9%)	7(24.1%)	29(100%)

dentro del sistema retículo endotelial. TABLA 33. (79,80).

Son necesarios más estudios para determinar el papel de estos nuevos agentes, para el tratamiento de infecciones por salmonella.

PACIENTES CON GRANULOCITOPENIA:

Las complicaciones infecciosas son una frecuente causa de -movilidad en muchos centros hospitalarios, y muchas causas de muerte en pacientes con neoplasias. El elevado riesgo y severidad de las infecciones, resulta de una profunda alteración en las defensas normales de huésped, que ocurren por el proceso maligno, como por su tratamiento. Durante la última década, el tratamiento empírico temprano se ha estandarizado, en el manejo de pacientes con -fiebre granulocitopénica, contribuyendo a una significativa mejora de los mismos. (16).

Parece ser que las cefalosporinas de tercera generación pueden tener un papel en el tratamiento de pacientes con fiebre granulocitopénica, debido a su amplio espectro, que incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, como también *Enterobacteriaceae*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* indol-positivo y anaerobios (incluyendo *Bacteroides fragilis*). Son -menos activos contra los *Staphylococcus* y *Streptococcus* en relación a las anteriores generaciones, y con mínima actividad contra enterococos. Además, las cefalosporinas de 3a generación tienen una mínima toxicidad y su vida media sérica, prolongada. El costo puede ser una desventaja. TABLA 35.(96).

TABLA 33

TRATAMIENTO CON CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION
BACTEREMIAS POR SALMONELLA (79).

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>SEROTIPOS</u>	<u>DOSIS</u>	<u>PACIENTES*</u>
Cefazolin	Typhi (7) Paratyphi (2)	0.5-1.0g c/3-4 h	8/9
Cefamandol	Typhi Typhi	100-200mg/Kg/día 2 g c/6 h	6/9 1/1
Cefoperazone	Typhi	100mg/Kg/día	11/11
Ceftazidime	Typhi (5)	2 g c/8 h	5/5
Cefriaxone	Typhi Typhi	3-4 g/día 50-60mg/Kg c/12h	20/20 13/14
Cefotaxima	Typhi	1 g c/6 h	0/2

* No. ptes.curados/No. ptes.tratados

TABLA 35

EVALUACION CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS EN PACIENTES
CON FIEBRE GRANULOCITOPENICA (96)

No. EPISODIOS	DEF. NEUTROPENIA (cel/mm ³)	REGIMEN EVALUADO	INFECCION DOCUMENTADA	RESULTADOS (%)
49	menor 1,000	Cefoperazone vs	15/22 (68%)	73
		cefoperaz/amikacina	13/22 (59%)	59
50	Nd	Moxalactam vs	12/25 (48%)	60
		Tobram/tiracilina	9/25 (36%)	36
38	menor 1,000	Cefoperazone	21/38 (55%)	71
87	menor 1,000	Ceftazidime vs	19/41 (45%)	71
		Cefotaxima/gentamc.	19/45 (42%)	47
64	menor 1,000	Ceftazidime vs	Nd	65
		Tobram/tiracilina	Nd	56
16	menor 1,000	Ceftazidime	8/16 (50%)	46

REACCIONES ADVERSAS

Por comparación con otros antimicrobianos, las cefalosporinas son un relativo grupo no tóxico de drogas, en relación a sus generaciones los efectos adversos son muy similares con interesantes excepciones. Los más comunes efectos colaterales son las -- reacciones alérgicas. Estas son similares a las ocurridas con el uso de penicilinas, algunas de estas reacciones son rash maculopapular, urticaria, eosinofilia, enfermedad del suero, angioedema y anafilaxia. Aunque las reacciones alérgicas de las cefalosporinas son más comunes en pacientes con historia de alergia a las penicilinas, las cefalosporinas pueden ser administradas cuidadosamente en tales pacientes, cuando sea necesario. Marvin Turck, -- considera por su experiencia de 20 años, que la gran mayoría de los pacientes con historia de alergia a las penicilinas se les puede administrar cefalosporinas sin riesgo de reacciones severas. Sin -- embargo, si el paciente tiene historia de anafilaxia o prueba de intradermoreacción positiva a la administración de una dosis mínima, no debe de administrar cefalosporinas. (10). TABLA 36. Otros posibles efectos adversos estan relacionados al uso prolongado de cefalosporinas, pudiendo ser por hipersensibilidad, se incluyen; alteraciones hepáticas, nefritis intersticial, trombocitopenia, neutropenia y coombs positivo. Muchas de estas reacciones son fácilmente reversibles si la droga es suspendida. Todo paciente que recibe por

TABLA 36

REACCIONES ADVERSAS DE LAS CEFALOSPORINAS (16)

	TIPO	FRECUENCIA
HIPERSENSIBILIDAD	Anafilaxia	Rara
	Rash cutáneo	1 - 5 %
	Eosinofilia	3 -10 %
	Enf. del Suero	mayor 1 %
HEMATOLOGICO	Anemia	Rara
	Leucopenia	1 - 2 %
	Disfunción plaquetaria	No conocida
S.N.C.	Crisis convulsiva	No conocida
RENAL	Nefritis interticial	No conocida
	Disfunción tubular	No conocida
GASTROINTESTINAL	Diarrea	1 -10 %
	Colitis pseudomembramosa	mayor 1 %
OTROS	Efectos semejantes a disulfiram	No conocida
	Superinfecciones	No conocida
	Enterococos	
	Candida	
	Pseudomona	
	Enterobacter Acinobacter	

más de 2 semanas cefalosporinas debe ser monotorizado. Las reacciones locales como flebitis y dolor en el sitio de administración IM es variable (81).

La toxicidad gastrointestinal en forma de diarrea se reporta en 1% a 7%, pero raramente asociado a colitis por *C. difficile*. Con la utilización de la presentación oral se reportan nauseas y vómito.

La anemia hemolítica es extremadamente rara y el sangrado con algunas drogas se ha reportado ser debido a prolongación del tiempo de protombina y plaquetopenia. El sangrado ocurre con drogas que tienen una cadena methyltetrazole como el moxalactam, cefoperazone y cefamandol. La prolongación del TP es el resultado de la eliminación de bacterias intestinales que sintetizan vitamina K o por inhibición de la carboxilación del Ac. Glutámico, esta modificación es requerida para que la protombina se fije al calcio y ataque a los fosfolipidos y se manifieste con actividad pro-coagulante (86). El tratamiento es a base de sustitución de la vitamina K por vía parenteral. Se desconoce el mecanismo de la plaquetopenia (59-82). Parece ser que el moxalactam inhibe el ADN de la membrana plaquetaria, induciendo agregación plaquetaria in vivo e in vitro a alta concentración. (57).

La hepatotoxicidad es rara y se manifiesta por elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina. No se ha reportado alteraciones neurológicas.

Se ha descrito reacciones semejantes al disulfiram en presencia

de alcohol, debido a la presencia del grupo methylthiotetrazole, ya que inhibe la deshidrogenasa acetaldehído. (16). TABLA 37.

Las superinfecciones, enterbacter y acinetobacter se reportan con incidencia baja, no bien determinada (16-84).

La primera cefalosporina considerada como nefrotóxica fue la cefalosporidina. Los beta-lactámicos, son transportados dentro de la célula tubular próxima a través de la superficie peritubular y son secretados al interior de la orina por la superficie luminal. El paso activo en este proceso secretorio es mediado por el sistema de transporte aniónico orgánico, en la membrana lateral basal y es inhibido por el probenecid. La cefaloridina es activamente transportado dentro de la célula por el mecanismo iónico orgánico, pero es secretado a la orina, este bloqueo puede ocurrir porque la cefaloridina a diferencia de los demás beta-lactámicos es un Zwitterion, o sea, en su molécula tiene ambas cargas (+) y (-), acumulándose en el tubulo proximal y finalmente produciendo necrosis tubular o nefritis intersticial (16-85). Ture y Travert propusieron que la nefrotoxicidad de la cefaloridina es finalmente por concentración excesiva intracelular, y que el resto de las cefalosporinas son potencialmente nefrotóxicas a dosis elevadas y uso prolongado.

Por observaciones ultraestructurales, se hipotiza que las cefalosporinas producen en las células tubulares proximales, lesión mitocondrial, alterando la respiración celular (85).

Existe correlación entre la hipoprotobinemia, disfunción pla--

REACCIONES ADVERSAS DE LAS CEFALOSPORINAS(81)

REACCIONES ALERGICAS

Rash maculopapular, urticaria, angioedema

Enfermedad del suero

Anafilaxia

Eosinofilia

POSIBLE HIPERSENSIBILIDAD

(usualmente en tratamientos prolongados y a dosis elevadas)

Daño hepático

Neutropenia

Nefritis intersticial

PROBLEMAS ASOCIADOS CON MOXALACTAM, CEFAMANDOL Y CEFOPERAZONE

Prolongación de TP, asociado a hemorragia

Plaquetopenia

Reacción semejante al Disulfiram, en presencia de alcohol.

quetaria, sangrado y la concentración plasmática del grupo methylthiotetrazole del cefamandol, moxalactam, cefoperazone y cefmenoxime, en pacientes con reducida función renal (86).

Se valoraron y compararon diferentes estudios las reacciones adversas de las cefalosporinas de tercera generación; los resultados se refieren en las TABLAS 38,39 y 40. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue aproximadamente igual, la -- prueba de coobs positiva resultó mayor con la cefotaxima y ceftazidime, la diarrea ocurrió más frecuentemente con el moxalactam y cefoperazone, probablemente por el efecto del moxalactam sobre la flora intestinal y el cefoperazone por su excreción biliar, la incidencia de colitis pseudomembranosa fue similar, la eosinofiliase notó con ceftazidime y cefoperazone, el mecanismo permanece obscuro. La trombocitopenia fue observada más frecuentemente con ceftizoxime, la incidencia de leucopenia fue mayor en los pacientes que recibieron cefoperazone. La disfunción hepática, colonización y superinfecciones fueron similares para todas las cefalosporinas - de tercera generación (83).

TABLA 38

REACCIONES COLATERALES (HIPERSENSIBILIDAD Y GASTROINTESTINALES) 83)

	No.Ptes.	Rash Cutáneo	Diarrea	Colitis Pseudom.	Coombs (+)
CEFTAZIDIME	2539	33 (1.3%)	34 (1.3%)	3 (0.12%)	60/1403 (4.3%)
CEFOTAXIMA	2157	38 (1.8%)	26 (1.2%)	3 (0.14%)	21/329 (6.4%)
CEFTIZOXIME	1384	15 (1.1%)	4 (0.3%)	Nd	13/1086 (1.2%)
MOXALACTAM	3558	49 (1.4%)	74 (2.1%)	Nd	9/1680 (0.5%)
CEFOPERAZONE	934	10 (1.1%)	20 (2.1%)	0	0.00

TABLA 39

REACCIONES COLATERALES (HEMATOPOYETICOS Y HEMOSTATICOS) (83)

	Eosinofilia	Trombocitopenia	Leucopenia	Prolong. TP	Sangrado Clfc.
CEFTAZIDIME	154/2069 (7.4%)	4/2183 (0.2%)	26/2332 (1.1%)	7/1390 (0.5%)	0/2539 (0.0%)
CEFOTAXIME	15/1197 (1.3%)	29/764 (3.8%)*	2/772 (0.3%)	0/26 (0.0%)	0/2157 (0.0%)
CEFTIZOXIME	37/1499 (2.5%)	4/1548 (0.3%)	9/1738 (0.5%)	2/30 (6.7%)	0/1954 (0.0%)
MOXALACTAM	93/3558 (2.6%)	9/3558 (0.3%)	13/3558 (0.4%)	25/Nd -	3/3358 (0.1%)
CEFOPERAZONE	74/934 (7.9%)	Nd	13/659 (2.0%)	26/659 (4.0%)	3/659 (0.5%)

* Se desconoce la causa

REACCIONES COLATERALES (ALTERACIONES RENALES) (86)

	CREATININA SERICA	NITROGENO UREICO
CEFTAZIDIME	17/2153 (0.8%)	31/1887 (0.6%)
CEFOTAXIME	17/1249 (1.4%)	Nd
CEFTIZOXIME	5/1661 (0.3%)	9/1684 (0.5%)
MOXALACTAM	1/3558 (0.03%)	Nd
CEFOPERAZONE	Nd (2.1%)	Nd (6.2%)

C O N C L U S I O N

- 1.- Las cefalosporinas son un grupo de fármacos con amplio espectro antimicrobiano, bien tolerados y baja incidencia de efectos colaterales.
- 2.- Las cefalosporinas de primera generación están indicadas en las infecciones por cocos gram (+), excepto enterococos, y en muchos pacientes con alergia a las penicilinas.
- 3.- Las cefalosporinas de primera y segunda generación, son apropiadas en muchas ocasiones, como tratamiento oportuno en cirugías potencialmente contaminadas. No han demostrado superioridad las cefalosporinas de tercera generación en este renglón.
- 4.- La gran mayoría de microorganismos resistentes a las cefalosporinas de primera y segunda generación, o a un aminoglucósido, son inhibidos por las cefalosporinas de tercera generación.
- 5.- Las cefalosporinas de tercera generación no constituyen un grupo de fármacos de primera elección, con la posible excepción, en pacientes inmunocomprometidos que presentan infección grave.
- 6.- El uso de las cefalosporinas de tercera generación, está justificado ante el fracaso de otro antimicrobiano.

- 7.- Las cefalosporinas de tercera generación, son una alternativa en el tratamiento de meningitis bacteriana. Las más documentadas son la cefotaxima, ceftriazone y moxalactam.
- 8.- El mecanismo más importante de resistencia de las cefalosporinas, es su inactivación por las beta-lactamasas.
- 9.- Las cefalosporinas de tercera generación pueden ser tan efectivas en monoterapia, como en terapia combinada, en infecciones mixtas.
- 10.- El inapropiado uso de las cefalosporinas de tercera generación, pueden causar resistencia bacteriana selectiva.
- 11.- Es posible considerar una modificación en su dosificación, en presencia de insuficiencia renal.
- 12.- Con excepción de la cefaloridina, que tiene un elevado potencial nefrotóxico, generalmente se requieren modificaciones moderadas en su posología, incluso en pacientes con deterioro severo de la depuración renal.

REFERENCIAS:

- 1.- Goodman L. S., Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. Ed, interamericana. 4ta edición 1974.
- 2.- Youmans G.P., Peterson P.Y., Sommers H.M. The Biologic and clinical basis of Infectious Disease. W.B. Saunders Company. Third edition 1985.
- 3.- Scoles P.V., Aronoff S C., Antimicrobial Therapy of Childhood Skeletal infections. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1984; 66-A; 1487-1492.
- 4.- Eng Robert MD. New Hope and New Problems. New Antibiotics. - International Journal of dermatology. 1984; 23; 153-165.
- 5.- Tomasz Alexander MD. Penicilin-binding Proteins in Bacteria. Ann Intern Med. 1982; 96: 502-504.
- 6.- Neu C. Harold Md. relation of STRUCTURAL Properties of BETA-lactam. Antibiotics to Antibacterial ACTivity. Am J. Med. - 1985; 79 (suppl 2-A) 2-13.
- 7.- Waldvogel A.F. Editorial Comment; third generation cephalosporins-apanacea for intensive care patients ? Int Car Med 1985; 11: 184-185.
- 8.- O'Brien T.F., Acak J.T., Medeiros A.A. International comparison of prevalence of resistance to antibiptions. JAMA. 1978; - 239: 1518-1523.
- 9.- Neu C. Harold. Mechanism of Bacterial Resitence to Antimicro

- bial Agents, with particular REference to Cefotaxime and Other B-lactam-compounds. REV. Inf Dis 1982; 4 (suppl Sep-Oct); S288 S297.
- 10.- Marvin Turck. Cephalosporins and Related B-Lactam Antibiotics. Princ Inter Med. Harrisons. UP Date I Ninth Ed. Mc Graw Hill 1981.
- 11.- Washinton A. John. Microbial Resistance to B-lactam Antibiotics (editorial) Mayo Clin Proc 1982;57:781-783.
- 12.- Paniagua Quiroz Max A. Estado Actual de las cefalosporinas (editorial) Medicina Crítica 1982; IV: II
- 13.- Grieco H. Michael. Resistencia a los antibióticos. Clin Med North Am 1982; 1:25-38
- 14.- Fry E. Donald. Third Generation Cephalosporin antibiotics in - Surgical practice. Sm J Surg. 1986;151-306-312
- 15.- Webber J. Alan and Yoshibe Tadashi. Moxalactam. The first of a new class of B-lactam Antibiotics. Rev Inf Dis. 1982;4(suppl Nov-Dec): S496-S500.
- 16.- Neu Harold. The New Beta-lactamase-Stable Cephalosporins. Ann Inter Med. 1982;97: 408-419
- 17.- Neu Harold. B-Lactam Antibiotics: Structural Relationships affecting in vitro Activity and Pharmacologic Properties. Rev Inf Dis 1986; 8 (suppl Jul-Aug): S237-255.
- 18.- Marvin Turck. Cephalosporins and Related Antibiotics; An overview Rev Inf Dis. 1982; 4 (suppl Sep-Oct); S291-S287.

- 19.- Muñoz Romero Jesús Dr. Tesis Recepcional. UNAM 1982
- 20.- Wuintiliani R. French, Nightigale C.H. Cefalosporinas de primera y segunda generación. Clic Ned Nort Am. 1982; 1: 183-197
- 21.- Olson H. Neil, Nightingale H.C., Quintiliani R. French. Penetration Characteristics of Cefamandole into the Right Atrial Appendage and Pericardial Fluid in patients Undergoing Open-Heart Surgery. Ann Thor Surg 1980; 29: 104-108.
- 22.- Akl F. Bachara and Richardson Gregory. Serum Cefasolin Levels during Cardiopulmonary Bypass. Ann Thor Surg. 1980; 29: 109-112.
- 23.- Geroulanos S., Oxelbark S., Turina M. Perioperative antimicrobial Prophylaxis in cardiovascular surgery. J. Cardiovasc Surgery 1986; 27: 300-306.
- 24.- Wong G.A., Pierce T.H. Goldsteins E., et al. Penetration of antimicrobial agents into bronchial secretions. Am J. Med. 1975; 59: 219-223.
- 25.- Mc. Lesih A.R., Strachan C.J. Powis S.J. et al. The influence of biliary disease on the excretion of cefasolin in human bile. Surgery 1977; 81: 426-430.
- 26.- Hirschmann J.V. Inva T.S. Antimicrobial Prophylaxis; A critique of recent trials. Rev Infect Dis. 1980; 2: 1-23
- 27.- Baker J R. Donahue E.P. Finegold M.S., et al. A prospective -- Double Blind Comparison of Pirepacillin, Cephalotin and cefoxitin in the prevention of postoperative infections in patients un-

- dergoings intra abdominals operations. Gynecology & Obstetrics 1985; 161: 409-415.
- 28.- Nicolle E.L., Harding K.M., Louis J.T. Et al. Cefoxitin plus Tobramycin and lindamycin plus tobramycin. Arch Surg; 1986 : 121 891-896.
- 29.- Drusano G.L. Warren J.W. Saah A. L. et al Un Prospective randomi_i zad controlled trial of cefoxitin versus clindamycin-aminoglycosi_i de in mixed anaerobic/aerobic infections. Sug Gynecol obste 1982 154:715-720.
- 30.- Thadeplli H. Gorbach S. L., Bartatt J.G.Apparent failure of chlo-ramphenicol in anaerobic infections. Obset& Ginecol Surg. 1978: 35; 334-335.
- 31.- Dougherty H. Steve. Is cefoxitin just as good? (letters) Surgery 1985; 100: 586-587.
- 32.- Harding M. Stuart. Pharmacokineti_us of the Third-Generation -- Cephalosporins. 1985 ; 79 (suppl 2A) : 21-24
- 33.- Nichols R. L. Empiric antibiotic therapy for intra-abdominal in-fections Rev Inf Dis. 1983; 5: 590-597.
- 34.- Thornsberry Clyde. REview of in vitro Activity of third genera-tion Cephalosporins and other Newer Beta-lactam Antibiotics --- against Clinically Important Bacteria. AM. J Med 1985; 79 (suppl 2A): 14-20.
- 35.- Gentry O. Layne. Treatment of Skin, Skin Structure, Bone, and - joint Infections with Ceftazidime. AM J Med 1985;79 (suppl 2A) 67-74.

- 36.- Lagast H. Klastersky J., Kains J.P. et al. Empiric Antimicrobial the therapy with Azteonam of Ceftazidime in Gram-negative Septicemia. Am J Med 1985; 80 (suppl 5c); 79-86.
- 37- Cleeland Roy nad Squires Edwina. Antimicrobial Activity of ceftriaxone a review. Am J Med 1984; Oct. 19: 3-11.
- 38.- Oakes M., Macdoland H., Wilson D. Abnormal laboratory Test -- values during Ceftriaxone therapy. AM J Med 1984; Oct 19: - 89-96.
- 39.- Mozokovitz Bruce. Clinical Adverse Effects during Ceftriaxone Therapy Am J Med 1984; Oct 19: 84-88.
- 40.- Gialdroni G.G., Fietta A., Derose V. Influence of Ceftriaxone on Natural defense systems. Am J. Med 1984; Oct 19: 37-45
- 41.- Stoeckel Klaus and Koup R. Jeffry. Pharmacokinetics of Ceftriaxone in patients with Renal and Liver Insufficienci and Correlations with a Physiologic Nonlinear Protein Binding Model Am J Med 1984; Oct 19: 23-36
- 42.- Robens Wolfgang. Concentrations of Cefmenoxime in Human Tissues Am J Med 1984; 77: (suppl 6A): 23-33.
- 43.- Baker R. and Perkins L.R. Cefmenoxime: Clinical Evaluation. Am J Med. 1984; 77 (suppl 6A): 53-59.
- 44.- Shimada Jinogoro and Ueda Yasushi. Moxalactam-Absorption, Excretion, Distributions and Metabolism. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl-Nov-Dec): S569-S580.

- 45.- Richmond H, Mark Susceptibility of Moxalactam to B-lactamase
Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec):522-S525.
- 46.- Goto Sachiko. In vitro and in Vivo Antibacterial Activity of
Moxalactam, an Oxa-B-Lactam Antibiotic. Rev Inf Dis 1982; 4
(suppl Nov-Dec) S501-S510).
- 47.- Kammer B. Robert. Moxalactam; Clinical Summary of Efficacy and
safety Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec): S712-S720.
- 48.- Gall A. S., Adison a. Hill B.G. Moxalactam Therapy for Obste-
tric and Gynecologic Infections. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl -
Nov-Dec): S701-S706.
- 49.- Cunningham G.F., Gibb S.R. Hemessell D. Moxalactam for treat-
ment of pelvic infections anter Cesarean Delivery. Rev Inf Dis
1982; 4 (suppl Nov-Dec) : S696-S700.
- 50.- Kimazawa Joichi. Clinical Studies of Moxalactam in Complicated
Urinary tract infections. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec)
S692-S695.
- 51.- Fabricius K. Mueller O., Krueger E. Pharmacokinetics and Clini-
cal efficacy of Moxalactam in biliary tract infections. Rev Inf
Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec): S688-S691.
- 52.- Busuttill W. Ronald, McGrattan A,M, Winston J.D. Moxalactam in
the treatment of intraabdominal Sepsis and Other Surgical infec-
tions. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec); S670-S740.
- 53.- Murphy F.T. BARza M. Treatment of Intraabdominal Infections
with moxalactam. Rev Inf Dis; 4 (suppl Nov-Dec): S688-S680.

- 54.- Wiston J.D., Kurtz O.T. young S.L. Moxalactam for treatment of Nosocomial Infections. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec) S650-S654.
- 55.- Wirrman H.D. Schassan H.H. Distribution of Moxalactam in serum Bone, Tissue, Fluid and peritoneal Fluid. Rev Inf Dis 1982;4 (suppl Nov-Dec) : S610-S615.
- 56.- Rahal James Jr. Moxalactam Therapy for Gram Negative Bacillary Meningitis. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec): S606-S6090.
- 57.- Bang U.N. Tessler S. S. Heindredich O.R. Effects of Moxalactam on Blood Coagulation and platelet function. Rev Inf Dis 1982;4 (suppl Nov-Dec): S546-550.
- 58.- Labia Roger. Moxalactam; An Oxa-B-Lactam Antibiotic That inciatives B-Lactamases. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Nov-Dec) : S529-S531.
- 59.- Harada Y. Kobayashi F., Muraoka Y. An evaluation of the Toxicity of Moxalactam in laboratory animals. Rev Inf Dis 1982; 4 - (suppl Nov-Dec) S536-S540.
- 60.- Cunha A. B. Ristuccia M. A. Cefalosporinas de tercera Generación Clin Med Nort Am 1982; 1:283-291.
- 61.- Hemessel D., Hemessel P., Nobles B., et al. Moxalactam versus Cefazolin prophylaxis for vaginal hysterectomy. Am J Obstret - Gynecol 1983; 147: 379-385.
- 62.- Hemesel D., Menon M.D. Friedman A. J. et al. Ceftriaxone o - Cefazolin prophylaxis for prevention of infection after vaginal Hysterectomy. Am J Surg 1984; 148:(suppl): 22-26.

- 63.- Kellom J.M. Gargano S., Garbacj S. L., et al. Antibiotic prophylaxis in high risk bilier operations; Multicenter trial of single preoperations ceftriaxone versus multidosis cefazolin. Am J Surg 1984; 148 (suppl) 15-21
- 64.- Stone H. Harlan, Strom R.P., Fabian C.T., et al. Third generation Cephalosporins for Polymicrobial Surgical Sepsis. Arch Surg 1983;118: 193-200.
- 65.- Moellering C. Robert. Can the Third Generation Cephalosporins Eliminate the Need for Antimicrobial Combinantions? Am J Med; 79 (suppl 2A): 104-109.
- 66.- Schentag J.J. Oets P.B., Reitberg D.P. et al randomizd clinical trial of moxalactam alone versus Tobramycin plus Clindamycin in abdominal sepsis. 1983; 198: 35-41.
- 67.- Stone H.H., Morris E.S., Geheber C.E. et al Clinical comparison of cefotaxima with gentamicin plus clindamycin in the treatment of peritonitis and other soft-tissue infections. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl) S439-S443.
- 68.- Harding G.M.K., Nocolle L.E., Hease D.A. et al. Prospective, randomized, comparative trial in the rapy for intra abdominal and female genital tract infections. Rev Inf Dis 1984;6 (suppl) S283-S292.
- 69.- Berne T.V., Yellin A.E. Applemen M.D. et al Antibiotic management of surgically-treated gangrenous or perforated appendicitis, comparison of gentamicin and clindamycin versus cefamandole versus cefoperazone. Am J Surg 1982; 144: 8-13.

- 70.- Hemsell D.L., Cunningham F.G., De Palma R.T. et al Cefotaxime sodium therapy for endomyometritis following cesarean section: dosis finding a comparative studies. *Obstet & Gynecol* 1983; 64: 489-497.
- 71.- Strausbaugh L.J. Llorens A.S. Cefoperazone therapy for obstetric and Gynecologic infections. *Rev Inf Dis* 1983; 55:154-160
- 72.- Swedish Study group. Cefotaxime versus ampicillin and Chloramphenicol for the treatment of bacterial meningitis. *Lancet* - 1982; 1:295-299.
- 73.- Norrby Ranger S. M.D. Role of Cephalosporins in the Treatment of Bacterial meningitis in Adults. *Am J Med* 1985; 79 (suppl 2A) 56-61.
- 74.- Kaplan L.S., Mason O.E. Kvernland L.S., et al Pharmacology - and cerebrospinal Fluid Penetration of Moxalactam in Children and dosage recomendations. *Rev Inf Dis* 1982; 4 (suppl Nov-Dec) S597-S600.
- 75.- Nelson D. John MD. Emerging Role of Cephalosporins in bacterial Meningitis. *AM J Med* 1985; 79 (suppl 2A): 47-51.
- 76.- Olson D.D. Hoperich P.D. Nolsan S.M. Successful treatment of gram-negative baciliary meningitis with maxalactam. *Amm Inter Med* 1981; 95;302-305.
- 77.- Steele W. Rusell M.D. Ceftriaxone Therapy of Meningitis and - Serious Infections. *AM J Med* 1984; Oct 19: 50-55.

- 78.- Scheld M.W. Rocha H., Sande A.M. Rationale for Clinical Trials Evaluating Ceftriaxone in the Therapy of Bacterial Meningitis. Am J Med 1984; Oct 19: 42-49.
- 79.- Bryam P.J., ROcha H., Scheld MW. Problems in Salmonellosis: -- Rationale for clinical Trials with newer B-Lactam agents and Quinolone. Rev Inf Dis 1986; 8 :189-200.
- 80.- Pape W.J., Gerder H., Oriols L. Typhoid Fever; Successful Therapy with Cefoperazone. J Inf Dis 1986; 153: 272-276.
- 81.- Thompson L. Rodney, Wright J. Alan. Cephalosporin Antibiotic Mayo Clin Proc 1983; 83:79-87.
- 82.- Jones G. Paula, Strotcher V. S., Rolston V.I., et al. Hypoprotrombinemia in Patients With Cancer Receiving Cefoperazone and Mezlocilin. Arch Int Med 1986; 146:1397-1399.
- 83.- Meyer R. Burt M.D. Comparative Toxicities of Third Generation Cephalosporins. Am j Med 1985; 79 (supl 2A) 96-114.
- 84.- Yu L. Victor MD. Enterococcal Superinfection and Colonization - after therapy with Moxalactam, a New Broad-Spectrum Antibiotic. Ann Int Med; 94: 784-785.
- 85.- Aronoff R.G.,Wolen L.R., Obermeyer D.B. Pharmacokinetics and Protein Binding of Cefamandole and IIs. 1-Methyl-1H-Tetrazole-5-Thiol Side Chain in Subjects with Normal and Impaired Renal function J Infet Dis 1986: 153: 1069-1074.
- 86.- Silverblatt Fred. Pathogenesis of Nephrotoxicity of Cephalosporine and Aminoglycosides. REview of Current Concepts. Rev Inf Dis 1982: 4(suppl Sept-Oct): S360-S365

- 87.- Smith R. Craig. Cefotaxime and Cephalosporins: Adverse Reactions in Prespective. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Sep-Oct); S481-S487.
- 88.- Moore D.R. Smith R.C. Holloway. Cefotaxime vs Nafcillin and Tobramy for the Treatment of Perius Infection. Arch Inter Med 1986; 146: 1153-1157.
- 89.- Weinbren J.M. Pseudomembranous Colitis and Cefotaxime. The Lancet 1986; 11: 102-103.
- 90.- Sesión Interhospitalaria (Hospital Rubén Leñero) Medicina Crítica Tomo 2; 1985.
- 91.- McCloskey V.Richard, Foren E., Bisset D. Cefotaxime in the treatment of infections of the Skin and Skin Structure. Rev Inf Dis 1982; 4 (suppl Sep-Oct); S444-S447.
- 92.- Lefrok L. Jack and Car B. Bernice. Experiencia clínica con Fefotaxima en el tratamiento de infecciones Oseas y Articulares severas. Rev Inf Dis 1982; (suppl Sep-Oct) S465-S471.
- 93.- Bastin R. Frottier J. Vide. Posición de la cefotaxima en el tratamiento de las septicemias por enterobacterias. La Nouvelle Presse Medicale 1982; 35-37.
- 94.- Guilbert J. Acar J.F., Justin C. Evaluación clínica de la cefotaxima a diferentes dosis terapéuticas en las infecciones urinarias. La Nouvelle presse Médicale 1982; 49-51.
- 95.- Mullamey T.D., Joseph FJ. Cefotaxima Therapy. Evaluation of Its effect on bacterial meningitis, CSF Drug Levels and Bactericidal Activity. Arch Inter Med 1983; 143: 1705-1708.

96.- Pizzo A.P., Thaler M., Hathorn J., et al. New Beta-Lactam Antibiotics in Granulocytopenic Patients. Am J Med 1985; 79 (suppl 2A): 75-82.