

11236  
33  
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

*FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI*

**CEFALOSPORINAS**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL  
DIPLOMA DE LA  
ESPECIALIDAD DE:  
OTORRINOLARINGOLOGIA  
PRESENTA  
DRA. NUBIA PATRICIA RUBIO TORRES**

**ASESOR DR. B. RICARDO SANCHEZ SANCHEZ**

---

MEXICO, D.F.

1995

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

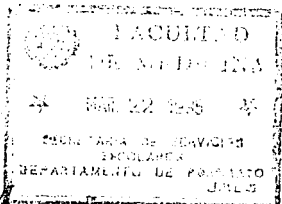
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

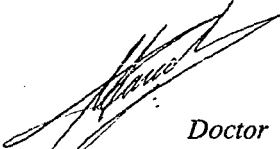
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Doctor  
**NIELS WACHER RODARY**  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Doctor  
**MANUEL LEE KIM**  
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA  
PROF. TITULAR DEL CURSO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Doctor  
**B. RICARDO SANCHEZ SANCHEZ**  
MEDICO ASCRITO AL SERVICIO DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

# INDICE

	<i>pág</i>
<b>INTRODUCCION</b>	1
<b>QUIMICA</b>	3
<b>RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD</b>	3
<b>RESISTENCIA BACTERIAL</b>	5
<b>ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL</b>	12
<b>A. ESPECTRO DE ACTIVIDAD</b>	12
<b>CEFALORIDINA</b>	12
<b>CEFALOTINA</b>	14
<b>CEFALEXINA</b>	16
<b>CEFALOGLICINA</b>	18
<b>OTRAS CEFALOSPORINAS</b>	19
<b>COMENTARIO</b>	22
<b>B. MODO DE ACCION</b>	23
<b>INHIBICION DE SINTESIS DE PARED CELULAR</b>	23
<b>CAPTACION Y PERMEABILIDAD CELULAR</b>	25
<b>INDUCCION DE VARIANTES MORFOLOGICAS</b>	26
<b>LISIS</b>	28
<b>CONCLUSIONES</b>	28
<b>FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA</b>	29
<b>A. CEFALORIDINA</b>	31
<b>ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION</b>	31
<b>METABOLISMO</b>	35
<b>TOXICOLOGIA</b>	36
<b>B. CEFALOTINA</b>	39
<b>ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION</b>	39
<b>METABOLISMO</b>	42
<b>TOXICOLOGIA</b>	44
<b>C. CEFALEXINA</b>	46
<b>ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION</b>	46
<b>METABOLISMO</b>	51
<b>TOXICOLOGIA</b>	51
<b>D. CEFALOGLICINA</b>	52
<b>ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION</b>	52
<b>METABOLISMO</b>	54
<b>TOXICOLOGIA</b>	54
<b>E. OTRAS CEFALOSPORINAS</b>	55
<b>CONCLUSIONES</b>	58
<b>CUADRO DE DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION</b>	59
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	62

## **INTRODUCCION**

*Las cefalosporinas son antibióticos obtenidos de especies de Fungus Cephalosporium y de procesos semisintéticos.*

*El trabajo en este grupo de cefalosporinas comienza en 1945 y fueron aisladas en Brotzu en 1948.*

*Estos compuestos tienen 3 diferentes estructuras químicas de Cephalosporium. Uno de estos Cephalosporium PI tiene una estructura esteroidea y tiene bajas propiedades antibacteriales.*

*Es de gran interés el antibiótico Cephalosporin N que fue el primero en ser aislado de C. Salmosynematum y se le dió el nombre de Synematin B, tiene como estructura el D(4-amino-4-carboxybutil) penicillin, es más efectiva que la penicilina G, en gran número de organismos Gram negativos y particularmente en algunas salmonelas.<sup>1</sup>*

*El tercer antibiótico aislado de Cephalosporia es la Cefalosporina C, esta estructura es parecida a la de la penicilina N, conteniendo un anillo 6-aminocaproyl en lugar de el anillo de Thiazolidine de las penicilinas, es resistente a la degradación por la penicilinasas, sin embargo se descubrió que el aminoacil cadena lateral podría ser removida para producir ácido aminocefalosporínico (7ACA), pronto investigaciones guiaron a las cefalosporinas semisintéticas.*

*La nomenclatura química de las Cefalosporinas es ligeramente más compleja que el de las penicilinas, por la presencia del doble lazo en el anillo dihydrothiazine.*

*En la preparación de las cefalosporinas semisintéticas se siguen los siguientes mejoramientos:*

- 1. Incremento en la estabilidad ácida.*
- 2. Mejora las propiedades farmacocinéticas, particularmente mejora la absorción oral.*
- 3. Incrementa la actividad contra microorganismos resistentes.*
- 4. Amplía el espectro antimicrobial.*
- 5. Disminuye las reacciones alérgicas.*
- 6. Incrementa la tolerancia por vía parenteral.*

## **QUIMICA**

*El núcleo de las cefalosporinas, el ácido 7- aminocefalos poránico, guarda semejanza estrecha con el ácido 6-amino penicilánico, y también con el núcleo de los antibióticos Cefamicina.<sup>1,2</sup>*

*La actividad intrínseca antimicrobiana de las cefalosporinas naturales es baja, pero la inserción de grupo R1 y R2 ha dado compuestos de elevada actividad terapéutica y baja toxicidad.*

*Las cefalosporinas tienen pesos moleculares de 400 y 450, son solubles en agua y relativamente estables a los cambios de pH y temperatura. Varían en resistencia a las B-lactamasas.*

### **RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD**

*Dos sitios en las moléculas de las cefalosporinas, tienen particular interés y son:*

- 1. El 7-acyl de la cadena lateral principal para la producción de el ácido 7-acylaminocefalosporina, substituye el anillo fenilacetylcefalosporínico ácido ambos tipos tienen actividad principalmente contra Gram positivos.*
- 2. El 3-acetoxymetyl cadena lateral principal para la producción de acetylcefalosporinas y deacetoxyccefalosporinas.*

*El primero tiene la mitad de actividad que el original contra Gram positivos y poca efectividad contra bacterias Gram negativas.*

*Cefalosporinas C, cefalotin y cefaloglycin pierden rápidamente actividad antibacterial cuando son incubadas en hígado de rata por la remoción del grupo acetoxi. Sin embargo cefaloridine y cefalexina no poseen ese eslabón y no son inactivadas.<sup>1</sup>*

*Flyn (1971) discutió que esa porción de la molécula 7-ACA cuando es cambiada podría modificar la actividad antibacteriana.*

*Algunos ejemplos son los siguientes:*

- A. La doble cadena de anillo dihidrotiazina: La destrucción de esta doble cadena destruye la actividad. Similarmente la actividad es perdida si hay migración de la doble cadena de la 3-4 posición de lo normal cefalosporina de la 2-3 posición encefalosporinas.*
- B. C-7: Epimerización simple de el átomo de hidrógeno C-7 destruye la actividad.*
- C. Atomo S: La oxidación de éste da sulfoxide o sulfone y destruye la actividad.*
- D. El anillo Dihydrotiazina: si se abre nos da una molécula inactiva.*



*Las cefalosporinas no son normalmente consideradas como antifungales o antimicóticas, por su modo de acción que inhibe la síntesis de la pared celular. Hay sin embargo algunos reportes recientes, los cuales indican que la modificación de la molécula podría resultar en una cefalosporina con una actividad antifungal y antimicótica. La introducción de un dimetyldithiocarbamate en la posición 3 da una cefalosporina (7(S-benzylthioacetamido) cephem-3-ymethyl-N-dimetyldithiocarbamate-4- carboxylic ácido) con ambas actividades In Vitro (Fallon 1970, Rusell y Fountain 1971) y otra cefalosporina con marcada actividad antifungal (Sodium (N-benzylthiocarbamoyla cetamido) cephalosporanate) fueron descritas recientemente por Gottstein; la mínima concentración inhibitoria de esta droga necesaria contra *Streptococo Neoformans* fué de 8 Ug/ml.*

*La resistencia de varios tipos de B-lactamasa puede ser asociada con la molécula de cefalosporina. La resistencia de Cefalosporin C para B-lactamasa estafilococal es asociada con el anillo sistémico de la molécula y no con la constitución de la cadena lateral N-acyl.<sup>2</sup>*

## **RESISTENCIA BACTERIAL**

### **1. DESARROLLO DE RESISTENCIA**

*Cuando la bacteria es rápidamente cultivada en medio que contiene incremento gradual de concentraciones de Cefalosporinas frecuentemente muestran un incremento en resistencia para alguna droga particular y para otro antibiótico B-lactámico.*

*El Estafilococo penicilino-resistente puede ser seleccionado en esta manera en el laboratorio, aunque la resistencia puede ser por una relativa mutación.*

*Los mecanismos por los cuales las bacterias originales desarrollan grados variables de resistencia no esta muy claro, aunque hay dos posibilidades distintas:*

*A. Alteración en la cantidad producida de B-lactamasa. Esto podría ser aplicable.*

*B. Cambios en la composición de la pared celular.*

## **2. RESISTENCIA CRUZADA**

*Un organismo que tiene resistencia cruzada a una cefalosporina se puede esperar también que muestre resistencia cruzada a otro miembro de este grupo. Por ejemplo el Estafilococo Aureus (productor o no de B-lactamasa) tiene resistencia a la Cefalexina y muestra alguna resistencia cruzada con el Meticillin, sin embargo su sensibilidad a Cefalotin y Cefaloridina disminuye ligeramente. En contraste (Kayser 1970) demostró que el Esta filococo Aureus podría ser inducido a adquirir resistencia intrínseca a la Cefalexina con un concomitante incremento en resistencia a Cefalotin y a la Penicilina B-lactamasa estable Oxacilina y Dicloxaciclina.*

### 3. EFECTOS DE B-LACTAMASA EN CEFALOSPORINAS

*B - lactamasa, Penicilinas, Cefalosporinas, Penicilín amido-B-lactam hidrolasa es ampliamente distribuido entre las bacterias. Esto es extracelular con bacterias Gram-positivas, pero no en bacterias Gram-negativas (excepto con Pseudomonas Aeruginosas). En bacterias Gram-negativas, B-lactamasa esta ligado a la célula y ese organismo puede poseer una barrera accesible a muchas pero no a todas las drogas B-lactámicas, así que la actividad B-lactamasa en preparaciones de células dañadas puede ser en varios tiempos, que en células intactas.*

*Más variedad de B-lactamasas podrían hidrolizar más antibióticos B-lactámicos, pero esta hidrólisis procede de una amplia variedad, dependiendo de la enzima y de la drogas.*

*La producción de B-lactamasas podría ser otro constituyente o podría ser inducido por la presencia de un antibiótico betalactámico y la actividad enzimática podría ser traducida por el fago en Estafilococo Aureus.<sup>3</sup>*

*La hidrólisis enzimática de la cefalosporina resulta en la apertura del anillo B-lactámico acompañado por expulsión de R como acetato (de Cefalotin) o piridina (de Cefaloridina) con una concomitante desaparición de la característica absorción UV. Esto es reemplazado con una banda de absorción (max 230 nm) el cual por si mismo desaparece en turno después de varias horas. Sin embargo la apertura del anillo B-lactámico sin*

*esos otros cambios ocurre con deacetylcefalosporina C lactona, resultando un producto que contiene max de 265 nm.<sup>1</sup>*

*En contraste con la relativa estabilidad de D - peniciloates producida por la acción de B-lactamasa en penicilinas, la división del anillo B-lactámico de cefalosporinas que envuelve rápidos cambios iniciales en estrecto absorción UV con posterior excesiva degradación de Cefaloridine y Cefalosporin C.<sup>2</sup>*

*Los B-lactamasas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas difieren en forma considerable:*

#### **A. B-LACTAMASAS DE BACTERIAS GRAM-POSITIVAS**

*Estafilococos B-lactamasa. Murdoch en 1954 reportó que este compuesto era 100-1000 tiempos más resistente que la penicilina V para Estafilococo B-lactamasas. Para practicas intencionales la Cefaloridina no fué afectada por esta enzima. Sin embargo está claro que la Cefaloridina es más sensible que el Cefalotin o Cefalexina para cambios en medidas de inoculación de producción de B-lactamasas de Stafilococos Aureus.*

*Benner en 1965 demostró que varias cantidades de Estafilococos Aureus productores de B-lactamasas, requieren mayor cantidad de Cefaloridina que de*

*Cefalotin para inhibirlos, por esta razón algunas veces hay falla en la formulación del primer antibiótico a administrar.*

*Varios derivados de la 7ACA se conducen como competidores inhibitorios de la acción del Estafilococo B-lactamasa en penicilinas, aunque esto no es aplicable para la Cefalosporina C y Deacetylcefalosporin C.*

*Meticillin (0.5-2 ug/ml) es un buen inductor de Estafilococo B-lactamasa; poca inducción ocurre con el Cefalosporin C a concentraciones de 1 ug/ml, pero a altas concentraciones hay gran inducción (5 ug/ml o más). Todos los compuestos probados que inducen formación de B-lactamasa en Bacillus Cereus, podrían inducir la producción de B-lactamasa en Estafilococos Aureus.*

*Sin embargo hay una fuerte diferencia en la relativa eficiencia del inductor que varía de un organismo a otro.*

*Abraham y Newton en 1956 demostraron que la producción de B-lactamasa en crudo conteniendo solamente Bacillus Cereus 1/100 hay tanta actividad de cefalosporinasa como de penicilinasa.*

*El máximo rango de hidrólisis de varios derivados de 7ACA por Bacillus Cereus B-lactamasa es muy baja, con la excepción de Deacetylcefalosporina C lactone,*

*para el cual el rango de hidrólisis es de algún orden como para Benzylpenicilina.*

*Cefaloridina es más susceptible para Bacillus Cereus B-lactamasa que Cefazolin, Cefalotin y Cefamandole.*

*Cefalosporin C en óptimas concentraciones es el mejor inductor de B-lactamasa en Bacillus Cereus, Deacetylcefalosporina C se conduce similarmente a la Cefalosporin C, pero Cefalosporina Ca (pyridine) tiene alta actividad inductora máxima que la Cefalosporina C.*

## **B. B-LACTAMASAS EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS**

*Altas concentraciones (5-10 mg/ml) de benzylpenicilina o Cefalosporina C son necesarias para inducir la enzima en Pseudomonas Aeruginosas.*

*Un pequeño número de Pseudomonas Aeruginosa puede producir B-lactamasa constitutiva. En ausencia de un inductor hay tres tipos de B-lactamasa que pueden ser identificadas:*

*Tipo I: La B-lactamasa producida es inducible y es común la cantidad de pseudomonas Aeruginosa. Es predominantemente a Cefalosporinasa y*

*rápidamente hidroliza la Cefaloridina y Cefalexin, mientras que la Carbenicilina es resistente.*

*Tipo II: Una B-lactamasa constitutiva de el tipo R-factor- mediado originò una bacteria entérica. La Cefalexina no es inactivada y la Carbenicilina lo es ligeramente.*

*Tipo III: Un obligado (Dalgeish) produce una B-lactamasa que es constitutiva, pero el cual es enteramente distinta del tipo II y marcadamente inactiva la Carbenicilina.*

*Cefaloridina es menos labil y la Cefalexina es resistente.*

*Este Dalgeish obligado también produce B-lactamasa tipo linducible. La B-lactamasa de la Enterobacteria Cloacae obligada hidroliza la Cefaloridina, Cefalotin y Cefalosporin C en un rango de 80, 10, y 70 por ciento respectivamente.*

*La Cefaloridine penetra la bacteria rápidamente, pero la actividad de la B-lactamasa en la penetración de células intactas es idéntica y no hay competición.*

*Meticillin, Cloxacilin, Quinacilin y Nafcilin pueden actuar como competidores*

*Inhibitorios de B-lactamasas producidos por bacterias Gram negativas en la hidrolización rápida de sustratos.<sup>5</sup>*

## **ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL**

### **A. ESPECTRO DE ACTIVIDAD**

#### **1. CEFALORIDINA**

*La Cefaloridina (7- (2-tienil) acetamido)-3-(1-piridimetil)-3-cefen-4-ácido betain carboxílico) posee un amplio espectro antibacteriano, es bactericida y es altamente activo en contra de Estreptococos Alfa y Beta hemolíticos, pneumococos corinebacterium sp, cepas sensibles a penicilina de Estafilococos Aureus y varias como Clostridia sp y Neisseria sp (aunque N gonorrhoeae es menos sensible que N Catarrhalis y N Meningitidis). El Estreptococo muestra un bajo grado de sensibilidad y la penicilamina (B-lactamasa) - que producen algunas cepas de S. Aureus son menos sensibles a la Cefaloridinas más que agentes no productores de B-lactamasa; se requiere una mayor concentración de droga para inhibir el crecimiento de grandes indóculos de agentes productores de B-lactamasa aunque pequeños indóculos son muy sensibles.*

*La Cefaloridina y la Cefalotina son dos a cuatro veces más activas que la Cloxacilina contra cepas de actinomicés isrrueli, pero el actinomicés bovis es menos sensible.*



*Las cepas resistentes a la Meticilina de Estafilococo frecuentemente originan serios problemas clínicos en hospitales.*

*La sensibilidad del Estafilococo Aureus resistente a Meticilina a los antibióticos B-lactámicos depende principalmente de la prueba de condición, e.g., incubación a 30 grados o la presencia de cloruro de sodio a 5% en el medio de cultivo.*

*Las cepas estafilococicas resistentes a Meticilina también son resistentes a las Cefalosporinas, aunque la Cefaloridina es considerada como la más activa en las Cefalosporinas en contra de dichas cepas. Sin embargo, es muy probable que la Cefaloridina sea una práctica proposición en vivo debido a los elevados niveles séricos que requieren obtenerse.*

*La actividad de la Cefaloridina en contra de algunas cepas de Mycoplasma también han sido descritas, aunque generalmente se requieren concentraciones de por lo menos 100 Ug/ml para alcanzar efecto inhibitorio.*

*La Cefaloridina, también muestra un alto grado de actividad en contra de muchas especies diferentes de bacterias Gram negativas, y los niveles bactericidas son generalmente no mayores que las concentraciones mínimas inhibitorias aunque concentraciones bactericidas mínimas de 16 a 64 veces la MIC'S (concentración mínima inhibitoria) se han se han registrado en algunas casas.*

*El proteus sp es resistente a Cefaloridina, Cefalexina y Cefalotina, aunque la mayoría de cepas de Proteus Mirabilis son sensibles, la Pseudomona Aeruginosa es altamente resistente a todas las Cefalosporinas, pero E Coli, Salmonella sp y Shigella spon sensibles a Cefaloridina, y N Meningitidis y N Catarralis son altamente sensibles.*

*La B-lactamasa que producen las bacterias Gram negativas pueden inactivar a la Cefaloridina.*

## **2. CEFALOTINA**

*La sal sódica de 7-(2-tienylacetamido)ácido cefalosporánico, Cefalotina es un miembro importante del grupo de antibióticos cefalosporánicos, con un buen espectro de actividad. Fue utilizado clínicamente antes que la cefaloridina fuera descubierta pero su resistencia relativamente mayor a la B-lactamasa estafilocócica, no fué observada hasta algun tiempo después.*

*Es menos activa que la Cefaloridina, pero preferentemente más activa que la Cefotioficina o Cefalexina en contra de la B-lactamasa producida por cepas de Estafilococos Aureus, Pneumococos y Estreptococos Alfa y Beta Hemolíticos. La Cefalotina es bactericida en su acción contra bacterias Gram positivas con la MBC (concentración mínima bactericida) generalmente el doble de la MIC. Bajas concentraciones de Cefalotina son inhibitorias a ambas cepas de Estafilococos Aureus*

*tanto productoras como no productoras mde B-lactamasa. La Cefaloridina es más activa que la Cefalotina en contra de cepas de Estafilococos Aureus sensibles a la Penicilina y en contra de pequeños inóculos de Estafilococos Aureus productores de B-lactamasa y posee un mayor efecto bactericida, pero, la MIC de la Cefalotina son poco afectadas por cambios en el tamaño del inóculo de este último organismo más que la Ampicilina o Cefaloridina. Sin embargo, el tamaño del inóculo posee un marcado efecto sobre la MBC de la Cefalotina.*

*Los Enterococos son resistentes a la Cefalotina. Pacientemente se ha observado una cercana asociación entre resistencia a la Meticilina y resistencia a varias cefalosporinas, incluyendo Cefalotina y con heteroresistencia.*

*Las cepas resistentes a la Meticilina son menos sensibles a la Cefalotina que a la Cefaloridina.*

*La Cefalotina es inhibitoria y bactericida para muchos tipos de bacterias Gram negativas, pero estas son menos sensibles y más variables que las bacterias Gram positivas. Barber y Waterworth (1964) sugirieron que existía poca diferencia entre la Cefalotina y la Cefaloridina en su actividad en contra de formas Coli, pero la Cefaloridina es más inhibitoria en contra de E Coli y Proteus Mirabilis. La Pseudomona Aeruginosa una cepa de índole Proteus-positiva es muy resistente a la Cefalotina.*

*Algunas autoridades consideran que la Cefalotina posee un grado bajo de actividad en contra de cepas de Klebsiella-aerobacter, sin embargo, existe evidencia que casi todas las cepas móviles en el grupo Aerobacter son altamente resistentes a la Cefalotina y Cefaloridina, especialmente la primera.<sup>6</sup>*

*La Cefalotina inhibe las cepas de Shigella.*

### **3. CEFALEXINA**

*El monohidrato de 7-(D-alfa-aminofenylacetamido)-3-metyl-3- cefem-4-ácido carboxílico; la Cefalexina es una de las más nuevas en el grupo de antibióticos cefalospornicos, y es de particular interés debido a que su administración es oral.*

*La Cefalexina es considerada como un antibiótico de amplio espectro aunque su actividad in vitro puede ser menor que el de la Cefaloglicina: sin embargo la Cefaloglicina es absorbida incompletamente después de su administración oral y se obtienen mayores niveles séricos y urinarios de Cefalexina posterior a una dosis vía oral. La mayoría de las cepas de Esta filococos Aureus son consideradas como altamente sensibles a la Cefalexina y Thornhiel, et al. (1969) encontró que el 88% de dichas cepas fueron inhibidas con 6.3 Ug/ml y 100% fueron inhibidas con 12.5 Ug/ml de Cefalexina .*

*Las cepas Alfa y Beta hemolíticas de Estreptococos, Estreptococos pneumoniae, Gonococo y Meningococos son de moderado a altamente sensibles a Cefalexina. A pesar de que la Cefalexina es menos activa que la Cefaloridina en contra de la mayoría de las bacterias, la Cefalexina es más activa que la Cefaloridina en contra de la Neisseria Gonorrhoeae.*

*La Cefalexina posee una acción bactericida y es considerada como igualmente efectiva contra sensibles a la Penicilina y cepas de Estafilococos Aureus productores de B-lactamasa.*

*Sin embargo aunque es más activa que la Ampicilina en contra de dichas cepas y aunque es más resistente que la Cefaloridina a la destrucción por Estafilococos productores de B-lactamasa y bacterias Gram negativas, no deberá considerarse esto como suficiente para hacer a la Cefalexina efectiva en contra de organismos Gram negativos. Algunos efectos por inóculos ocurren con Estafilococos productores de B-lactamasa pero en menor extensión que con Cefaloridina.*

*Las cepas resistentes a meticilina de Estreptococos son resistentes a la Cefalexina.*

*Las bacterias Gram negativas son considerablemente menos sensibles a Cefalexina que el Estafilococo Aureus, y cepas de haemophilus Influenzae y muchos bacilos Gram negativos comunes son moderadamente a altamente sensibles.*

*De las cepas Proteus, el Proteus Mirabilis es más sensible.*

*Thornhill et al (1969) reportó que en sus estudios, 56% de las cepas de Proteus Mirabilis, el 80% de las cepas de E. Coli ny 72% de Aerobacter-Klebsiella son inhibidas por 12.5 ug/ml de*

*Cefalexina. La Pseudomona Aeruginosa y Cepas Gram positivas de Proteus son resistentes. Un marcado efecto inóculo es notado con la actividad de la Cefalexina, en contra de varios tipos de bacterias Gram negativas; pero, esto no parece estar asociado con la producción de B-lactamasa y producción de la droga. Las concentraciones subinhibitorias de Cefalexina inducen la presencia de formas filamentosas y muy largas en varios tipos de bacterias Gram negativas.*

#### **4. CEFALOGLICINA**

*La primera Cefalosporina oral, Cefaloglicina 7-(D-alfaaminofenilacetamido) -3-acetoxymetilcefem-4-acido carboxílico)) fué descrito por Wick y Doniche (1965). Es un antibiótico bactericida, con MBC generalmente del doble de activo en contra de Estafilococos sensibles a la Penicilina así como contra de productores de B-lactamasas. La Cefaloglicina es inhibidora de Estreptococos alfa y beta hemolíticos, estafilococos y pneumococos.*

*Debe añadirse que la actividad de la Cefaloglicina es muy dependiente del pH ácido. Es inestable en un pH alcalino y su tasa degradadora en medio de Tripticase de soya y caldos nutritivos han sido establecidos en un 14 por ciento por hora y 3.5 por ciento por hora, respectivamente.*

*Diferencias en la MIC en un margen de 2 a 8 veces se dan cuando la incubación a 37 grados, se extiende de 12 a 18 horas y este factor debe tomarse en cuenta considerando los valores de la MIC posterior a la administración oral la Cefaloglicina es parcialmente convertida en humanos en un metabolito biológicamente activo, deacetil-cefaloglicina, el cual es tan activo como la Cefaloglicina en contra de bacterias Gram-positivas, pero menos activas contra las bacterias Gram-negativas.*

## **5. OTRAS CEFALOSPORINAS**

*Se continúan desarrollando nuevas Cefalosporinas. De ellas, las siguientes merecen ser mencionadas.*

- A. CEFACETRIL** (CIBA 36,278-Ba; CA<sup>A</sup>). *la sal sódica de 7 ácido ryanacetamidocefalosporínico, este derivado de la Cefalosporina es menos activo que la Cefaloridina en contra de Estafilococos sensibles a la benzilpenicilina, pero es más activo que la Cefaloridina en contra de cepas productoras de B-lactamasa; es menos activa que la Cefaloridina y la Ampicilina en contra de cepas de E. Coli R+TEM. Las cepas Gram-*

*negativus* productoras de B-lactamasa producen un color rojo cuando son incubadas en medio de cultivo que contiene cefacetil y esto ha sido sugerido para posible medio de detección en dichos organismos. El cefacetil no produce medio alguno sobre *Pseudomonas Aeruginosa*.<sup>7</sup>

- B. **CEFADRINE** (velosef (squibb))\**. Existe hasta el momento insuficiente evidencia sobre la cual fundamentar un juicio en relación a la utilidad de este nuevo antibiótico oral. Limson et al (1972) ha listado los valores de MIC de la Cefadrina contra varias bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. La MIC en contra de las cepas de Estafilococos Aureus sensibles a la Penicilina (tamaño de inoculación 10 cel/ml variables) fué de 3.1 y 18.7 Ug/ml en contra de un inóculo comparable de agentes productores de B-lactamasa Inóculos pequeños (10 células variables/ml) de algunas cepas Gram-negativas fueron sensibles a aproximadamente 10 Ug/ml menos de Cefadrina, pero la Pseudomona Aeruginosa fué resistente. De acuerdo con Wastersky et al (1973), la Cefadrina inhibe la mayoría de cepas de Pneumococos y Estafilococos así como S. Piógenes. Landa en 1972 ha demostrado que la administración oral a pacientes con infecciones causadas por Salmonellas y Shigellas ofrecieron un 82 por ciento de índice de cura sin ningún efecto colateral.*
- C. **CEFAPIRINA** *Es un nuevo antibiótico cefalosporínico, la Cefapirina se administra parenteralmente (Gordon et al 1971; MC Kloskey et al 1972). Como es común con las Cefalosporinas, es más activa contra bacterias Gram positivas que Gram-negativas*



(Wiesner et al 1972) con una actividad equivalente a una Cefalotina (Bran et al 1972). Wiesner et al 1972 encontró que todas las cepas de prueba de Estafilococos sensibles a la Penicilina y productores de B-lactamasa fueron inhibidas y eliminadas con 5 Ug/ml o menos de Cefapirina en contra de un inóculo de 10 o 10<sup>8</sup> de organismos sensibles/ml, aunque el efecto del inóculo con Estafilococos Aureus y varias cepas de bacterias Gram-negativas también fueron observadas. La Cefapirina es bactericida en contra de E. Coli, Pneumococos y Proteus Mirabilis pero no posee actividad con Pseudomonas Aeruginosa y cepas Gram positivas de Proteus.

D. **CEFAZOLINA** Es también un antibiótico Cefalosporínico nuevo (Wariyone et al 1970; Mine et al 1970 ; Nishiada et al 1970), la Cefazolina muestra ser promisible clínicamente.

Es más activa contra Gram positivos que contra Gram negativos, y su espectro antibacteriano incluye cepas de Estafilococos Aureus, productoras de B-lactamasa, aunque el Estreptococo grupo D es resistente, así como la Pseudomona Aeruginosa, cepas Gram positivas de Proteus y cepas no pigmentadas de Serratia Wick y Preston (1972). La Cefazolina es inhibitoria de Neisseria Gonorrhoeae y Neisseria Meningitidis, pero las cepas resistentes a meticilina se Estafilococos Aureus requieren altas concentraciones de Cefazolina para ser inhibidas especialmente cuando el cloruro de sodio es incluido en el medio.<sup>1</sup>

*La Cefazolina es menos activa que la Ampicilina o Cefamandol contra cepas de Haemófilus Influenzae.*

*En general la Cefazolina puede ser prueba de una útil adición al grupo de antibióticos cefalosporínicos.*

- E. CEFAMANDOL** este antibiótico fué descrito por Wick y Preston en 1972 como CMT. Muestra actividad en contra de Estafilococos Aureus, Estreptococo, Neisseria, Clostridio y Corynebacterium y es más activo que la Cefazollina en contra de bacterias Gram negativas incluyendo E. Coli, Enterobacter sp, Shigella sp, aunque las cepas de Pseudomonas Aeruginosas y Serratia Marcescens son resistentes. la actividad anti proteus es particularmente interesante, y se ha presentado evidencia que demuestra que el Cefamandol es considerablemente más estable que la Cefalosporinasa y que la Cefalotina. El Cefamandol es muy activo en contra de Haemófilus Influenzae.
- F. COMENTARIO.** Continuando con la investigación en el campo de las Cefalosporinas ha llevado al desarrollo de algunos antibióticos nuevos e interesantes. se han demostrado como efectivos clínicamente, y si los hallazgos preliminares son confirmados, el Cefamandol puede comprobarse como el más valioso agregado en el nivel de las Cefalosporinas. Estudios más profundos, sin embargo más necesarios para producir una Cefalosporina que combine alta actividad contra bacterias Gram positivas con un patente

*de acción bactericida en contra de bacterias Gram negativas, incluyendo Pseudomonas Aeruginosas y Estafilococos Marcencens.*

*También debe señalarse el tipo de medio de ensayo utilizado para determinar la sensibilidad de bacterias a las Cefalosporinas lo cual puede influir en forma importante en los resultados observados (pursiano et al 1973). Este hallazgo puede ser modificado.*

## **MODO DE ACCION**

### **1. INHIBICION DE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR**

*La Cefalotina inhibe la incorporación de la lisina C en la pared celular, pero no la fracción protéica celular del Estafilococos Aureus (Russell y Fountaino 1971). Ambos hallazgos sugieren que las Cefalosporinas poseen un modo similar de acción al de las Penicilinas, que implica una inhibición en la síntesis de pared celular. Brevemente, la síntesis de mucopéptido (mureína, peptidoglicano) implica la formación y utilización de dos nucleótidos de uridina, difosfato de uridina (UDP) ácido N-acetylglucosamina (MUrNAc)pentapéptido y UDP N-acetylglucosamina (GlcNAc) para dar un plímero lineal que involucra la participación de un transportador fosfolípido unido a la membrana; Se forma una unidad pentapéptida disacárida completa, el cual es separado del transportador. En el Estafilococos Aureus existe la adición de un amino al grupo alfa-carboxílico del ácido glutámico para formar isoglutamida y 5 residuos de glicina son*

*agregados para formar una cadena de sustitución en el grupo G-amino de la lisina. Se da lugar a una reacción de transpeptidación formándose uniones cruzadas. Sin embargo Hartmann et al 1972 ha propuesto que la Penicilina bloquea la hidrólisis de dos hidrolasas mureínicas en E. Coli, a) una endopeptidasa el cual posee propiedades de una transpeptidasa y el cual predominantemente pueda estar implicada en la división celular y b) una glucosidasa la cual actúa sobre las cadenas polisacáridas de la mureína, y la cual puede estar implicada en la elongación celular.<sup>7</sup>*

*De forma interesante se descubrió que las concentraciones de Penicilina que afecta la elongación celular y la actividad glucosidasa eran en la misma magnitud y del mismo modo se encontró una cercana similitud entre la concentración de Penicilina que detenta la división celular y aquellos que bloquean la actividad de la endopeptidasa. En este contexto es entonces importante notar que una nueva penicilina, FL 1060 aparenta tener propiedades innovadoras en el que no inhibe la D-Ala carboxipeptidasa o endopeptidasa (Park and Burman 1973). Aunque FL 1060 induce formas esféricas; ella no induce filamentos en ninguna concentración. En contraste la Cefalexina induce filamentos sobre un amplio margen de concentración y ha sido por tanto propuesto por Greenwood y O'Grady, 1973, que aunque FL 1060 puede actuar al inhibir la glucosidasa, y la formación filamentos, una inhibición en la formación del septum, inducida por los resultados de la Cefalexina por la inhibición de la endopeptidasa.*

## 2. **CAPTACION Y PERMEABILIDAD CELULAR**

*La unión de Penicilina radioactiva a células bacterianas (Estafilococos Aureus) ha sido estudiado ampliamente. Las Cefalosporinas radioactivas no están disponibles frecuentemente y aunque su unión a bacterias tienen que ser medidas por un método indirecto, el cual implica la preexposición de las células a las drogas cefalosporínicas ordinarias (12 C), seguidas por exposición a benzilpenicilina C.*

*Si la Cefalosporina se encuentra irreversiblemente adherida al sitio de unión, la subsecuente captación de penicilina 14C será prevenida.*

*Edwards y Parks (1969) han demostrado que la concentración de una prueba de Cefalosporina el cual provocó un 50% de inhibición de la captación de Penicilina-14C correlacionado muy cercanamente con la MIC de las Cefalosporinas. Una técnica similar ha sido utilizada por Retsena y Ray (1972), el cual encontró que la extensión de la Penicilina-14C unido por una Cefalosporina competitiva (Cefalosporina-12C) u otra Penicilina era una función del pH y que pudiera estar correlacionado ambas con la carga neta de la molécula 12C competitiva y carga neta de Estafilococos Aureus a un pH dado la actividad de una Cefalosporina o una Penicilina para competir con los sitios de unión de la Benzilpenicilina -14C sobre la pared celular bacteriana aparenta estar correlacionada con la naturaleza hidrofóbica de la molécula (Retzen 1972) mientras más*

*lipofílica sea la penicilina ejercerá un mayor efecto contra el Estafilococos Aureus (Biagi 1970 ).*

*Hamilton 1975 propuso la existencia de barreras de permeabilidad (accesibilidad) en bacterias Gram negativas a varios antibióticos B-lactámicos excepto Cefaloridina, y en este contexto es interesante notar que la MIC de la Cefaloridina en contra de una cepa de E. Coli era virtualmente de EDTA (Fountain y Russell 1970).) una substancia que se cree incrementa la permeabilidad de estas células (Russel 1980).*

### **3. INDUCCION DE VARIANTES MORFOLOGICAS**

*Las penicilinas tuvieron por algun tiempo considerable, la potestad de inducir variantes morfológicas en bacterias Gram-negativas (Russel 1980). El mismo modo filamentos largos, esferoplastos y formas L son producidos por la exposición de bacterias -Gram negativas a Cefalosporinas C, Cefalexina, Cefalotina, Cefaloridina y Cefaloglicina (Bond 1972).*

*También debe ser notado que los estudios con el microscopio electrónico ha indicado un espectro de cambios morfológicos inducidos por inhibidores de síntesis proteicas, similares a aquellos inducidos por la Cefalotina (Perkins 1982), organismos naturalmente resistentes no se ven afectados y los organismos que se han hecho resistentes a las Cefalosporinas pueden sufrir cambios en su forma celular el cual es cuantitativamente*

*el mismo pero menos intenso que aquellos inducidos en la célula progenitora (Weinstein 1976). Ciertamente se requieren concentraciones más altas de Cefalosporinas para inducir esferoblastos en células resistentes a las Cefalosporinas hechas en laboratorio.*

*Los microscópios electrónicos de formas largas inducidas por Cefalotina de P. Vulgaris indican que la única gran diferencia entre ellos y las células normales es en la longitud (Burdash 1970), aunque Muggleton 1972 concideró que la cefalexina modifica la superficie celular de E. Coli e inhibe la formación de fimbrias. Las microscopías electrónicas revelan que las cefalosporinas inhiben la división celular y la formación de paredes transversales celulares.*

*Las bacterias Gram negativas que producen grandes cantidades de B-lactamasa pudieran por la naturaleza de los altos valores de MIC de la ampicilina y algunas Cefalosporinas, esperarse que sean resistentes a estas drogas B-lactámicas; no obstante dependiendo del organismo y de la droga B-lactámica en estudio o a prueba, es posible producir variantes morfológicas similares a aquellos descritos anteriormente. (Russel 1980).*

*Las Cefalosporinas no inhiben el crecimiento de esferoplastos de Estafilococos Aureus inducidos por Meticilina o Lisostafina o formas L de Estafilococos (Kagan 1975), o de gonococos, protoplastos de B-megaterium (Russel 1980).*

#### 4. **LISIS**

*Concentraciones de Cefalosporinas por arriba de MIC inducirá la lisis de bacterias Gram negativas en crecimiento activo. Esto ha sido observado con la Cefaloridina para E. Coli por Lambin 1970 y con la Cefaloridina, Cefalexina y Cefaloglicina para E. Coli y otras enterobacterias por Fontain y Russel en 1980. La presencia de una suficiente concentración de agente estabilizante como lo es la sucrosa, previene la lisis que conlleva a la formación de esferoplastos osmóticamente sensibles, como describió anteriormente.*

#### 5. **CONCLUSIONES**

*Las teorías actuales sobre el modo de acción de las Penicilinas concideran que este antibiótico se une, e inactiva a la mureína transpeptidasa de la pared celular (Park 1981).*

*Estos hallazgos descritos en lo anterior sugieren que las Cefalosporinas, poseen un mecanismo similar de acción.*

*Sin embargo las diferencias en las respuesta morfológica de diez cepas de Proteus Mirabilis espuestos a Benzilpenicilina (formas muy largas hasta de 9,3 um) compoarados con Cefaloridina, Cefalotina, y Cefaloglicina (forma larga máxima 14 um) ha sido reportado por Lorion y Sabath 1972, quienes sugirieron que las formas filamentosas*



*largas pudieran ser consecuencia de la selectiva inhibición de D-Ala-carboxipeptidasa, la Cefalosporina entonces específicamente inhibe la septación celular a concentraciones muy por debajo del nivel necesitado para inhibir la transpeptidasa.<sup>7</sup>*

## **FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA**

*La actividad biológica de un antibiótico se caracteriza por su selectividad; idealmente dicho componente no posee efecto sobre el huésped pero ejerce un profundo efecto tóxico sobre organismos extraños, no es sorprendente por lo tanto que un antibiótico exitoso posee pocas propiedades farmacológicas (farmacodinámicas) y toxicológicas en animales y humanos y que estos se observan normalmente solo en altas dosis o concentraciones.*

*Un aspecto importante de la farmacología de antibióticos es su metabolismo. En esto una correlación entre ritmo y extensión de absorción, distribución, metabolismo y proceso de excreción (farmacocinética) a la utilidad terapéutica de los antibióticos en animales y humanos ha sido intentada.*

*Dicho conocimiento permite la planeación inteligente de regímenes en dosis adecuadas y rutas de administración.*

*Así como el espectro antibacteriano las características de distribución y excreción son importantes para la selección de un antibiótico para un propósito terapéutico particular. Aunque*

*en caso de infección de vías biliares debería ser lógico emplear Cetéris Paribus, un antibiótico que se excreta totalmente por esta ruta en su forma activa.*

*La unión de una droga a la proteína plasmática además de ser un factor 9 potencial que afecte la habilidad de la droga en su sitio de acción, puede también ser un sitio de interacción con otras drogas por competencia o desplazamiento de otras uniones. La información sobre la localización del tejido es útil en alertar la investigación durante la evaluación preliminar de un nuevo antibiótico, para una posible aplicación terapéutica y para observar su toxicidad, penetración en el ojo o en el feto.*

*El conocimiento de la penetración de un antibiótico dentro del tejido blando y denso es de obvia importancia para el tratamiento satisfactorio de infecciones en estas localizaciones.*

*Sin embargo un estudio completo de la distribución de la droga puede hacerse rápidamente en animales, y no en humanos. Una útil guía general para la distribución de una droga en los distintos compartimientos corporales se dan por un aparente volumen de distribución. Es de esperarse un mayor uso de éste y otros parámetros farmacocinéticos .*

## **A. CEFALORIDINA**

### **1. ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION**

*Aunque la Cefaloridina se absorbe mejor que la Cefalotina del tracto gastrointestinal solamente bajos niveles (aproximadamente 09 Ug/ml) de este antibiótico son encontrados en el plasma después de una dosis de 500 mg. Debido a esto y la existencia de Cefalosporinas de actividad oral, la Cefaloridina se administra sólo parenteralmente. Siguiendo la inyección de 1 g intramuscular, las concentraciones pico de Cefaloridina en plasma de 10-30 Ug/ml se da en 0.5 g en una hora, y se puede detectar cantidades significativas de éste antibiótico hasta 6 horas después. Las concentraciones pico de la droga en el plasma de mujeres embarazadas aparentemente, llegan ligeramente más lento. Después de dosis equivalentes, los niveles plasmáticos de Cefaloridina son aproximadamente el doble que los de la Cefalotina medida varias veces y son más sostenidas.*

*Cuando es administrado por infusión intravenosa a 5g/h, la concentración plasmática de la Cefaloridina continúa elevandose más de 3 horas. Sin embargo un nivel plasmático constante de 24.7 Ug/ml se obtiene cuando una carga de dosis inicial (0.35g) es seguida por un ritmo de infusión de 0.25 g/h.*

*Los niveles plasmáticos de Cefaloridina son ligeramente ncrementados y la actividad*

*antibacteriana persiste más tiempo cuando se administra probenecid concomitantemente con la droga. En pacientes con Uremia Crónica, los niveles plasmáticos se elevan por arriba del rango normal y persisten a niveles más elevados por un tiempo prolongado con una terapia por Cefaloridina.*

*En voluntarios sanos, la vida media en plasma de la Cefaloridina, posterior a una dosis única intramuscular, es 1 a 1.5 horas. Es posible que la vida media de este antibiótico sea mayor en pacientes por arriba de 50 años que en los menores de 50 años de edad.*

*Cuando es determinado el valor, posterior a un estado estable adquirido por una infusión intravenosa continua de Cefaloridina, la vida media en plasma se ha encontrado de ser 1.12 horas.*

*Las investigaciones tempranas concluyeron que la unión de la Cefaloridina a las proteínas séricas era muy baja debido a que la actividad in vitro de este antibiótico no estaba afectada por el suero. Sin embargo más recientemente, utilizando técnicas de ultrafiltración se ha demostrado que la Cefaloridina está unido a proteínas séricas en un 20 por ciento.*

*De los estudios realizados en forma limitada, parece ser que la Cefaloridina es muy ampliamente distribuida en los tejidos del cuerpo humano y compartimientos líquidos, las*

*concentraciones substanciales de la droga han sido encontradas en hígado, bazo, pared gástrica y pulmones.*

*Una menor cantidad fué detectada en corteza cerebral. La Cefaloridina se detecta en efusiones pleurales en muy altas concentraciones. Después de una dosis de un gramo de Cefaloridina no se detecta ninguna actividad antibacterial en el humor acuoso. Sin embargo se ha encontrado hasta 28 Ug/ml en el humor acuoso secundario que recarga el ojo posterior a la aspiración del líquido primario. La Cefaloridina es capaz de penetrar coágulos de fibrina en concentraciones más elevadas que la Cefalotina debido a las mayores concentraciones plasmáticas y mayor vida media de la Cefaloridina.*

*La penetración de la Cefaloridina en el Líquido Cefalorraquídeo en ausencia de inflamación meníngea, es insignificante.*

*En presencia de daño renal severo y por lo tanto de altos niveles séricos, la Cefaloridina se encuentra en concentraciones del 6-12 por ciento del nivel plasmático en el Líquido Cefalorraquídeo de pacientes con meninges normales.*

*En pacientes con inflamación meníngea, existe mayor penetración de la droga en el Líquido Cefalorraquídeo. Sin embargo, la penetración de la Cefaloridina, en el Líquido Cefalorraquídeo no está relacionado con el contenido proteínico de este y por ende con la Cefalotina.*

*Cuando se da Cefaloridina a mujeres embarazadas en labor activa, la droga atraviesa la placenta y es encontrada en el suero del recién nacido en concentraciones de hasta el 54 por ciento del nivel del plasma materno. Los niveles son medibles en el suero neonatal hasta 22 horas postparto. Posterior a una dosis de 1 gramo intramuscular en una mujer embarazada, se encuentra el pico de Cefaloridina en el cordón de aproximadamente 4 horas. La Cefaloridina se distribuye ampliamente en varios tejidos de ratón y conejo e incluyendo cerebro, líquido espinal, humor acuoso, feto y leche materna.*

*Las máximas concentraciones ocurren en riñón y cuatro horas después de la administración la relación de concentración riñón/suero para Cefaloridina es 30. En conejos, la Cefaloridina penetra en la córnea, humor vítreo y acuoso, y nervio óptico posterior a una inyección subconjuntival.*

*Posterior a una inyección intramuscular de Cefaloridina, 40-100 por ciento de la dosis puede ser recuperada en la orina humana. El mayor porcentaje de éste puede ser excretado en 6 horas y luego de una dosis de un gramo, las concentraciones urinarias de esta cefalosporina es de 286-1024 Ug/ml en este período de tiempo. La excreción ocurre principalmente a través del glomérulo y la depuración renal es aproximadamente la misma que la depuración de la creatinina, pero también hay algo de secreción tubular renal ya que el probenacid incrementa ligeramente, los niveles plasmáticos y disminuye ligeramente la depuración renal de éste antibiótico.*

*El riñón normal excreta 4-6g de la dosis total de la Cefaloridina diaria, pero este total disminuye con los años (más de 50 años de edad).*

*La eliminación de la Cefaloridina es muy dependiente de la función renal, la vida media plasmática se torna más prolongada a medida que la depuración de creatinina disminuye inferior a 20 ml/min, aunque en pacientes con poco o nada de función renal, la vida media es de 20-25 horas.*

*La bilis es una vía menor de excreción para esta Cefalosporina, las concentraciones de la Cefaloridina en la bilis es por lo menos 50 por ciento de los niveles séricos.*

## **2. METABOLISMO**

*El gran incremento de la Cefaloridina en plasma de pacientes, con Insuficiencia Renal sugiere que éste antibiótico es estable en el cuerpo. Es más, no se ha identificado aún ningún producto de degradación de ésta droga en orina humana. Esta aparente resistencia a transformación metabólica puede estar relacionado por la sustitución de acetil por piridil en C3 del núcleo de la Cefalosporina. Sin embargo se ha observado que aunque la Cefaloridina se obtiene en presencia de falla renal, ésto no se da por un período prolongado de tiempo como se da con otras drogas que dependen casi en su totalidad de la excreción renal como Estreptomicina y Kanamicina.*

### 3. TOXICOLOGIA

*La Cefaloridina es indolora cuando se administra por vía intramuscular, y puede ser administrado por esta vía por largos períodos de tiempo aunque evitando los peligros generales de la terapia continua. Esto puede estar relacionado en parte con la mayor solubilidad de ésta droga, permitiendo un pequeño volumen de inyección. Esta Cefalosporina es una sal interna, un betaino sin contenido ya sea de sodio ni de potasio. Aunque posee la ventaja de no sobrecargar al paciente con cationes si esto está contraindicado clínicamente.*

*La mayoría de los pacientes que reciben Cefaloridina no experimentan reacciones adversas y los efectos colaterales notados son usualmente menores. Un caso de aparición como Síndrome Estrapiramidal posterior a la Cefaloridina ha sido reportado. Esto no se considera como una reacción alérgica.*

*En ésta conexión es interesante notar que la administración intratecal de la Cefaloridina puede dar lugar a alucinaciones, confusión y nistagmus. La Cefaloridina es bien tolerada cuando se da a madres previa a la amniotomía.*

*Una elevación transitoria de TGO se ha observado en algunas pacientes que reciben antibiótico tipo Cefaloridina. Este antibiótico puede también elevar el tiempo de protrombina pero es rápidamente reversible y no produce hemorragia.*



*En casos de función renal disminuída, se ha observado que el tratamiento con Cefaloridina es seguido por el posterior deterioro de la función renal en una pequeña proporción de pacientes. No fué posible determinar si éstos cambios fueron debidos a antibióticos o a la progresión de la enfermedad. Sin embargo existe evidencia acumulada de que la Cefaloridina posee un efecto nefrótico particularmente cuando la droga se da en dosis que producen altos niveles plasmáticos 150-200 Ug/ml o donde la función renal ya se encuentra afectada. En los pacientes seniles con una función renal aparentemente normal, existe un incremento en los desechos hialinos en la orina cuando se administran grandes dosis diarias (6g) de Cefaloridina. Esta producción de desechos retorna a lo normal con la eliminación de la droga. Fleming también ha reportado la presencia de desechos hialinos sin proteinuria acompañante en niños que reciben grandes dosis de Cefaloridina. Estos autores encuentra que la Cefaloridina (200 mg/Kg) administrada a conejos produce necrosis tubular proximal y traspaso de desechos hacia los túbulos.*

*La actividad nefrotóxica de la Cefaloridina está bien documentada en animales, pero la dosis requerida para inducir necrosis tubular proximal del riñón varía con las especies, el conejo es el más sensible. De los resultados de un estudio detallado en conejos por luz y microscopio electrónico, parece ser que los primeros cambios por ser vistos en el riñón son a nivel del borde en cepillo de la porción más externa del túbulo proximal.*

*En una revisión de casos de Insuficiencia Renal asociados con la administración de Cefaloridina se encontró que en varios pacientes ha existido administración coincidente*

*de Furosemide, y se sugirió que este diurético pueda incrementar la nefrotoxicidad del antibiótico. Los estudios en ratas y conejos han confirmado que dicha interacción ocurre. En éstos experimentos la nefrotoxicidad se desarrolla a niveles plasmáticos de la Cefaloridina previamente considerado como no toxico.<sup>7</sup>*

*El mecanismo de ésta interacción aún no ha sido bien dilucidada, aunque la participación del sistema renina-angiotensina ha sido propuesta. También se ha propuesto que el Furosemide puede agravar la precipitación de la Cefaloridina en una solución concentrada y la polimerización de la droga en los túbulos renales, ambos eventos pudieron ser responsables de el daño a los bordes en cepillo.*

*A la luz de éstos hallazgos es ahora práctica clínica el reducir las dosis de la Cefaloridina adecuadamente en presencia de un daño renal preexistente y también en el anciano, además de evitar la administración concomitante de furosemide.*

*Como se ha determinado en animales, los efectos farmacodinámicos de la Cefaloridina es insignificante: en dosis altas existe una disminución transitoria de la presión sanguínea relacionada con una acción bloqueadora ganglionar.*

## **B. CEFALOTINA**

### **1. ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN**

*La Cefalotina está disponible como un agua soluble de sal sódica para administración parenteral. Se absorbe poco por vía oral, después de una dosis de 500 mg, ninguna o apenas trazos de la droga a nivel sérico son detectados. Cuando se administra vía intramuscular 500 mg de Cefalotina se absorbe rápidamente, concentraciones pico de 7.6-10 Ug/ml de suero el cual se obtiene en 0.5 horas. Una duplicación de la dosis incrementa las concentraciones pico por el mismo factor, y niveles séricos medibles, de la droga persisten por 4 horas después de la dosis mayor. Cuando se administra por infusión intravenosa a 0.5 g/hr se alcanzan niveles plasmáticos constantes de 10-30Ug/ml después de 0.5-2.5 horas. Las concentraciones plasmáticas de Cefalotina se elevan por arriba del rango normal cuando se administra probenecid y en presencia de Insuficiencia Renal.*

*Después de una dosis de 12.5 mg/Kg, se alcanzan niveles disminivamente más elevados y más sostenidos de Cefalotina en recién nacidos de término y prematuros, que en lactantes y niños mayores.*

*En el adulto sano, después de una dosis única intramuscular o intravenosa, la vida media plasmática de la Cefalotina, varía entre 0.5 y 0.85 horas. La vida media es algo más*

*corta (0.47 horas) cuando se determina después de un nivel plasmático estable el cual ha sido alcanzado por medio de una infusión intravenosa constante. Como se ha determinado por ultrafiltración la Cefalotina se encuentra unida por proteínas plasmáticas en un 65 por ciento.*

*El volumen aparente de distribución parece ser ligeramente mayor para la Cefalotina que para la Cefaloridina o la Cefalexina. Las diferencias en los niveles séricos entre éstos 3 antibióticos es mayor de lo que se menciona, debido a las diferencias aparentes en volumen de distribución y probablemente relacionadas a las diferencias en los índices de depuración renal y no renal.*

*La Cefalotina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, encontrándose altas concentraciones en la corteza renal, líquido pleural, piel, músculo estriado, miocardio y pared gástrica. Concentraciones bajas fueron detectadas en el hígado. Cantidades bactericidas de la droga son encontradas en un corto tiempo de administración en líquido ascítico, pericárdico y líquido sinovial. La droga no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no se detecta Cefalotina en el líquido cefalorraquídeo a concentraciones de 0.16 a 0.31 Ug/ml con niveles plasmáticos concomitantes de 10-80 Ug/ml. Las concentraciones de la droga en el líquido cefalorraquídeo se han observado en pacientes con exceso de proteínas en este de más de 50 mg/100ml.*

*La Cefalotina atraviesa la placenta, y se encuentran concentraciones bactericidas significativas en el plasma del cordón y líquido amniótico entre 15 minutos después de su administración, la concentración pico de la Cefalotina en la sangre del cordón ocurre posterior al de la sangre materna. Al momento del pico de la concentración en la sangre del cordón los niveles se encuentran en 25-50 por ciento de aquellos en la circulación materna. La Cefalotina se ha encontrado en la orina fetal en concentraciones hasta de 100 Ug/ml.*

*Un patrón similar de distribución de Cefalotina se ha encontrado en animales, además, este antibiótico ha demostrado que penetra en el humor acuoso en bajas concentraciones.*

*La Cefalotina se depura rápidamente por el riñón y no existe evidencia de acumulación cuando se administran dosis de 4 gramos cada 8 horas por 32 horas. Incluso en caso de daños severo, hay poco acúmulo de la droga. Sin embargo en pacientes con daño sérico en el mecanismo de depuración de creatinina, se encontró que las concentraciones elevadas de Cefalotina se dan cuando se administran grandes dosis de antibióticos por varios días. En el recién nacido, la Cefalotina se excreta rápidamente.*

*En adultos siguiendo la administración intramuscular de 500mg, 60-90 por ciento de la dosis administrada aparece en orina dentro de 6 horas. Una media de recuperación de 75.6 por ciento en 24 horas por orina ha sido reportada. La secreción de este antibiótico involucra un significativo componente renal tubular como puede ser visto del índice de*

*depuración, el cual es el doble del de la creatinina y de la marcada reducción en la depuración cuando se administra Probenecid.*

*Aunque la bilis es sólo una vía de excreción menor, la Cefalotina se concentra en la vesícula a razón de 5-100 veces más que en concentraciones séricas.*

*Se ha encontrado patrón similar y modo de excreción urinaria similar al del humano para la droga al igual que en animales.*

## **2. METABOLISMO**

*La mayor ruta de metabolismo, siguiendo una administración parenteral de la Cefalotina en el humano es por hidrólisis o O-deacetylcefalotina, este metabolito es considerado menos activo in vitro que la Cefalotina, particularmente en contra de bacterias Gram-negativas. La esterasa capaz de hidrolizar la Cefalotina, está presente en tejidos humanos, principalmente en el hígado, pero se dan cantidades insignificantes en plasma.*

*Se excreta en la orina en proporciones variadas junto con Cefalotina no metabolizada. En la orina después de 6 horas, de una dosis única intramuscular de 1 gramo de Cefalotina, aproximadamente 65 por ciento de la Cefalosporina excretada es de contenido similar y 35 por ciento es deacetylcefalotina. En pacientes urémicos que reciben Cefalotina, la actividad antibacteriana del suero se caracteriza por 2 vidas medias, una*

*declinación rápida temprana en niveles séricos con vida media de aproximadamente 3 horas seguidas después de 8 horas por un descenso lento con vida media de 12-18 horas. Una explicación de esto es que la primera fase representa, la depuración del componente primario, mientras que la segunda fase representa principalmente el metabolito diacetil.*

*Recientemente los niveles séricos de la Cefalotina y deacetilcefalotina fueron medidos en pacientes urémicos que recibieron 1 gramo de la droga intravenosamente, mientras que los niveles de Cefalotina disminuyeron rápidamente con vida media de 2 horas, las concentraciones de deacetilcefalotina se incrementaba en las primeras 12 horas y luego disminuían lentamente con una vida media de aproximadamente 8 horas. También se ha observado que las dosis repetidas con Cefalotina conduce a una acumulación de deacetilcefalotina en la sangre del paciente urémico. En conejos con función renal disminuída, 45-96 por ciento de la actividad antibacteriana en plasma es de la forma deacetilada una hora después de la administración de la Cefalotina.<sup>1,7</sup>*

*El metabolismo de la Cefalotina marcada <sup>14</sup>C, ha sido estudiada en ratones. Después de la administración oral, la droga es degradada en el intestino y los productos son absorbidos. El contenido en orina es de solo trazos de deacetilcefalotina y ningún componente primario. Sin embargo 32 por ciento de la radioactividad está presente como tienilacetilglicina y 13 por ciento como tienilacetamidoetanol. En contraste, cuando se da Cefalotina -<sup>14</sup>C intraperitonealmente el mayor metabolito urinario es el componente deacetilado. Solo una pequeña proporción de la radioactividad, urinaria*

*está presente como tienilacetilglicina, un metabolito que no se encuentra en orina humana. Se ha encontrado un metabolito menor de larga vida en sangre de ratones y parece ser un complejo albúmina-cefalotina.*

### **3. TOXICOLOGIA**

*Debido a la pobre absorción oral, la Cefalotina debe administrarse parenteralmente, sin embargo la administración intramuscular es dolorosa y en algunos casos la irritación puede progresar a induración o en raras ocasiones abscesos estériles o escaras. De aquí que la vía intravenosa se prefiere frecuentemente para grandes dosis.*

*Por esta ruta, la tromboflebitis puede ocurrir con infusiones continuas de grandes dosis mayores de 6 gramos diarios. La Cefalotina se administra como sal sódica el contiene 55 mg Na<sup>+</sup>/g, aunque si se dan grandes dosis a pacientes con daño renal severo, existe la posibilidad de sobrecargar al paciente con éste catión.*

*La incidencia de reacciones adversas en pacientes tratados con Cefalotina es baja. esto parece ser el resultado de una ligera-moderada hipersensibilización en su mayor parte. La Cefalotina ha sido investigada extensamente desde 1963 y se ha concluido generalmente que éste antibiótico no posee una acción nefrotóxica en las dosis empleadas terapéuticamente o por lo menos que el riesgo de daño renal es mucho menor, que con la terapia con Cefaloridina. Se ha observado que en ciertos pacientes con daño en la*



*función renal y con altas concentraciones séricas de Cefalotina hay deterioro de la función renal. Sin embargo la necrosis renal en éstos pacientes pudiera ocurrir por otros factores como insuficiencia cardiaca congestiva, bajo gasto cardiaco o hipertensión no diagnosticada. No existe ninguna evidencia que sugiera interacción entre la Cefalotina y diuréticos como Furosemide. Sin embargo se dan casos de deterioro en la función renal después del tratamiento con Cefalotina en combinación con otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos.*

*Los conejos que recibieron grandes dosis diarias (500 mg/Kg) de Cefalotina por 3 semanas mostraron solamente ligeros cambios histológicos en el riñón como edema mínimo o cambios hidrofóbicos del epitelio tubular. Ningún cambio histológico renal se ha observado en monos tratados similarmente. Incluso ratas con una intensa reducción en la tasa de filtración glomerular, se produjo mayor deterioro en la función renal con la administración subaguda de Cefalotina (300 mg/Kg) diario.*

*La Cefalotina se debe considerar como potencialmente nefrotóxica en humanos cuando se dan altas concentraciones plasmáticas o en combinación con diuréticos.*

*En animales la Cefalotina posee mínimas propiedades farmacológicas.*

## **CEFALEXINA**

### **ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION**

*En la Cefalexina el sustituyente en C7 del núcleo de las Cefalosporinas es el mismo de C6 en ampicilina. A un pH de 3.8 existe como una sal interna. Se utiliza clínicamente como un monohidrato.*

*La droga es estable en ácido gástrico, y siguiendo la administración oral a un sujeto normal, la absorción es rápida obteniendo niveles plasmáticos pico en una hora. La magnitud del pico se relaciona con la dosis y después de 500 mg de Cefalexina, los niveles pico de 13-18 Ug/ml son alcanzados. Las concentraciones medibles persisten en plasma por 4-6 horas.*

*La absorción se da principalmente en las porciones anteriores del tubo gastrointestinal. Sin embargo en animales la absorción por el recto es también posible. La droga es bien absorbida por el tubo gastrointestinal siguiendo una gastrectomía parcial, pero la absorción pobre puede ocurrir en pacientes con ictericia obstructiva y anemia perniciosa. La absorción de Cefalexina es demostrada cuando la droga se da con o inmediatamente después de los alimentos. El nivel pico el cual es de aproximadamente 50 por ciento, de aquel observado en la etapa de aceleración, se alcanza después de dos horas. Sin embargo, existe una prolongación de los niveles plasmáticos, y la absorción total de la*

*Cefalexina no disminuye. La presencia de pequeñas cantidades de alimentos no interfiere con la absorción de estas cefalosporinas. La absorción lenta de la Cefalexina también se observa en algunos pacientes anéfricos.*

*Siguiendo una infusión intravenosa, constante a una razón de 0.5g/h, se alcanza una concentración sérica de Cefalexina constante de 27 Ug/ml en dos horas. No existe acúmulo de Cefalexina con dosis repetidas de administración oral a menos que exista insuficiencia renal. La administración de Probenecid incrementa la altura y duración de actividad antibacteriana en plasma después de una dosis de Cefalexina. En recién nacido e infantes de hasta 6 meses, de edad, la absorción de la Cefalexina está demorada, y los picos plasmáticos son menores comparados con niños mayores. Cuando se administra después del biberón, la Cefalexina se absorbe más lentamente por infantes, comparado con niños mayores.*

*En sujetos con función renal normal, la vida media en suero de la Cefalexina es de 0.9-1.2 horas después de la administración oral. Cuando se administra por infusión intravenosa para adquirir un estado estable, la vida media es de 0.61 horas. La vida media prolongada después de la administración oral se relaciona probablemente con la absorción de la droga la cual se sigue dando mientras se determina esta.*

*La vida media de la Cefalexina administrada vía oral en neonatos y lactantes hasta de 12 meses de edad se prolonga en pacientes con función renal deteriorada. En pacientes*

*con una depuración de creatinina por debajo de 2-5 ml/min, la vida media de la Cefalexina es de aproximadamente 22 horas. Esto puede reducirse considerablemente ya sea por hemodiálisis o diálisis peritoneal.*

*La Cefalexina está unida a las proteínas plasmáticas en un 15 por ciento.*

*El valor del volumen de distribución de la Cefalexina en humanos sugiere que la droga se distribuye bien en el agua corporal total y considerado con la baja unión plasmática, indica un buen acceso al tejido corporal. Esto se confirma con los resultados de los ensayos del tejido, encontrándose la droga en pulmones, bazo, hígado, suprarrenales, páncreas, riñones, miocardió, estómago, apéndice, venas, órganos genitales y tejido tumoral. Las concentraciones de Cefalexina en estos tejidos son menores que los niveles plasmáticos, excepto por el riñón el cual es mayor. La Cefalexina se distribuye bien en los tejidos de niños. La droga también se encuentra en la leche materna, humor acuoso y pus. En este último, las (C) pico relativamente altas del antibiótico se alcanzan más lentamente que aquellos en plasma.<sup>7</sup>*

*Se ha encontrado poca o nula cantidad de Cefalexina en Líquido Ceforraquídeo de pacientes con meninges normales y que reciben Cefalosporina. El paso de la Cefalexina al Líquido Ceforraquídeo del paciente con inflamación meníngea aún no se ha reportado.*

*La Cefalexina atraviesa la placenta rápidamente para pasar al feto. Cinco horas después de la administración la concentración del antibiótico en sangre del cordón es mayor que en la circulación materna. El nivel de la Cefalexina en el líquido amniótico se eleva gradualmente hasta por 7 horas.*

*Un patrón similar de distribución al del hombre se ha encontrado en animales.*

*Desde el punto de vista del nivel plasmático de la Cefalexina en pacientes con falla renal, es evidente que los antibióticos, dependen de los riñones para su excreción después de la administración oral, 75-100 por ciento de la droga se excreta por la orina en 8 horas. Esta elevada recuperación de la droga es evidencia de la eficiencia de la absorción de la administración oral de la Cefalexina.*

*Aunque la droga se excreta en altas concentraciones, después de una dosis oral de 250 mg la concentración media urinaria es de 830 Ug/ml en 6 horas. En pacientes con pobre función renal, la excreción se reduce a 3.6 por ciento en 8 horas, pero incluso en dichos pacientes la (C) urinaria de la Cefalexina es adecuada para el tratamiento de la mayoría de las infecciones urinarias. Después de la administración intravenosa a pacientes con función renal normal, el 80 por ciento de la dosis es excretada en la orina después de 2 horas.*

*En sujetos normales la razón de la depuración de la Cefalexina a la creatinina es de 1.7.*

*La excreción urinaria de la Cefalexina ocurre en parte a través de la filtración glomerular y por la secreción tubular. La administración simultánea de probenecid demora la secreción tubular renal de la Cefalexina. La depuración renal de éste antibiótico se incrementa en un 15 por ciento, cuando el pH urinario se reduce a 4.8, sin embargo se considera que esto no posee significado terapéutico importante.*

*Después de una dosis de 500 mg y 1 g de Cefalexina la actividad antibacteriana se detecta en bilis a las 2 y 4 horas*

*en (C) que son menores que en los niveles plasmáticos simultáneos excepto en un caso de ictericia obstructiva en donde la concentración biliar era significativamente mayor.*

*En animales experimentales se ha encontrado que la recuperación de la Cefalexina en orina es ligeramente menos completa que en el hombre. En las especies estudiadas la depuración renal es tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. En perros y conejos ocurre una significativa reabsorción tubular del antibiótico. La excreción biliar es menor en el perro. Hasta un 15 por ciento de la dosis de Cefalexina administrada se encuentra en excremento de ratas en 24 horas y esto es el resultado de la excreción biliar.*

## 2. **METABOLISMO**

*La actividad antibacteriana en orina humana luego de la administración de Cefalexina es el de una droga no metabolizada por lo que se asume que esta droga cefalosporínica no es metabolizada. Sin embargo, por razones similares aplicadas a la Cefaloridina, puesto que en casos de Insuficiencia Renal la Cefalexina no se retiene, casi al mismo tiempo que otros antibióticos como la Kanamicina, es posible que la inactivación metabólica del componente puede ocurrir hasta algún grado cuando se prolonga los niveles séricos elevados de la droga.*

## 3. **TOXICOLOGIA**

*Los efectos colaterales más frecuentes (hasta el 2 por ciento) reportado durante la terapia con Cefalexina son trastornos gastrointestinales como diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal. Los casos de incidencia de reacciones alérgicas son bajas e incluyen principalmente urticaria y erupción.*

*Aunque no se han reportado casos clínicos de nefrotoxicidad por Cefalexina, se ha encontrado una ligera nefrosis vascular en algunos conejos que reciben una alta dosis del antibiótico (4g/Kg).*

*En uno de 5 pacientes que recibieron tratamiento por una semana con cefalexina, se dió una disminución en la depuración de creatinina 2 semanas después de la última dosis de antibiótico. Sin embargo la función renal mejoró y el efecto no se ha podido comprobar como relacionado a la droga.<sup>7</sup>*

#### **D. CEFALOGLICINA**

##### **1. ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION**

*Es una Cefalosporina activa por vía oral, la Cefaloglicina posee un espectro de actividad antibacteriana comparable con la Cefalotina y la Cefaloridina. Desafortunadamente la Cefaloglicina no es absorbida totalmente en el tubo digestivo, solamente una cuarta parte de una dosis administrada por vía oral es absorbida. Esto está en contraste con la casi total absorción de la Cefalexina el cual es un análogo deacetoxido de la Cefaloglicina. Posterior a una dosis de 500 mg de Cefaloglicina oral, se dan concentraciones máximas de actividad antibacteriana en sangre a las dos horas, pero los niveles son extremadamente bajos y variables. Por ejemplo los niveles que oscilan entre 0.2 y 0.9 Ug/ml a 1.0 y 3.0 Ug/ml son los que se han reportado <sup>7</sup>*

*En algunos casos no se detectó ninguna actividad antimicrobiana en sangre. Las concentraciones séricas fueron demostradas por Braum en 1970 como significativamente más elevadas y prolongadas cuando se administra simultáneamente el probenecid con la Cefaloglicina. Sin embargo otros trabajadores que utilizan probenecid*



*no se pudo observar cualquier incremento en los niveles séricos aunque la actividad antimicrobiana en suero era prolongada. Debido a los bajos niveles séricos alcanzados con la Cefaloglicina oral, muchos investigadores han indicado que esta droga no debe ser administrada en pacientes con bacteremia o con infecciones localizadas fuera de las vías urinarias.*

*Se sabe muy poco sobre la distribución de la Cefaloglicina en el ser humano, sin embargo en estudios realizados en ratas, siguiendo una dosis oral de 200 mg/Kg las concentraciones de actividad antibacteriana son mayores en el hígado y riñón, siendo de 1.9 y 3.2 veces, respectivamente, mayor que en el suero. Otros tejidos como son el bazo, corazón, pulmón y músculo esquelético poseen aproximadamente una mitad de la actividad en plasma. La Cefaloglicina se une al plasma humano en una extensión de 67 por ciento.*

*La orina recolectada de voluntarios humanos en las primeras 8 horas posteriores a una dosis oral única de 500 mg de Cefaloglicina demostraron concentraciones de actividad antibacteriana entre 76-1330 Ug/ml. Entre una quinta y una tercera parte de la dosis administrada se recolecta en la orina de 8 horas.*

## **2. METABOLISMO**

*El metabolismo de la Cefaloglicina marcada 14C ha sido estudiada ampliamente en ratas por Sullivan 1979. Posterior a la administración de un material marcado, se recuperó un 90 por ciento de la radioactividad en 24 horas, de los cuales el 20 por ciento se recuperó en orina y 70 por ciento en heces. En la orina se encontró una sustancia microbiológicamente activa identificada como deacetilcefaloglicina, también se encontró un componente biológicamente inactivo la D-2-fenilglicina. Aunque la Cefaloglicina se metaboliza en ratas por 2 vías, deacetilación para formar deacetilcefaloglicina e hidrólisis de la unión amida para formar D-2-fenilglicina. Cuando se administra en grandes dosis, se obtiene algo de material no cambiado en orina.*

*Estos resultados, los cuales indican que la Cefaloglicina es sustancialmente metabolizada, contrastan con los resultados obtenidos para la Cefalexina la cual no es metabolizada pero si eliminada por el riñón, en una forma no cambiada.*

## **3. TOXICOLOGIA**

*La toxicidad no constituye un problema mayor en la terapia con Cefaloglicina. No se registran alteraciones consistentes en las células sanguíneas, urianálisis, niveles de urea, TGO, TGP. Sin embargo se recomienda que la Cefaloglicina debe ser utilizada con cautela en pacientes con Insuficiencia Renal.*

*El efecto adverso más frecuente reportado durante la terapia con Cefaloglicina han sido trastornos gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito. Se encontró una comparativamente elevada incidencia ( en el orden del 30por ciento)de reacciones en el tubo gastrointestinal cuando les fué administrado Cefaloglicina oral en dosis diarias de 2 g por 10 días. Los efectos adversos menos comunes asociados con la terapia oral con Cefaloglicina incluye erupción cutánea y eosinofilia.*

## **E. OTRAS CEFALOSPORINAS**

### **1. CEFACETRIL**

*Como muchos otros derivados de las Cefalosporinas, el Cefacetril se absorbe poco por el tubo digestivo. Por lo tanto, para ser terapéuticamente efectivo, la droga debe ser administrada parenteralmente.*

*En estudios realizados en humanos voluntarios por Luscombe, una dosis única de 500 mg intravenosa de Cefacetril produce niveles séricos medios de 30.7  $\mu\text{g/ml}$ , 15 minutos después de la administración. La actividad antibacteriana rápidamente desapareció de la sangre y la vida media en suero fué calculada en 33.2+- 4.2 minutos el cual es comparable con la vida media de la Cefalotina. Un valor similar (33 minutos) ha sido determinado por otros investigadores utilizando una dosis intravenosa de 1 gramo de Cefacetril. Cuando se realizó la determinación consecutiva al alcanzar un estado o valor*

*estable con una infusión intravenosa continua de la droga, la vida media en plasma se determinó en 1.3±0.3 horas. El Cefacetil se absorbe , rápidamente del sitio de administración intramuscular, se observa un pico de concentración sérica de 14.5 Ug/ml obtenido 30 minutos después de una dosis de 1 gramo. La vida media sérica posterior a la administración intramuscular se ha calculado en 1.5 horas.*

*Los niveles sanguíneos se pueden incrementar ligeramente y prolongar administrando concomitantemente probenecid. En animales de experimentación, Luzcombe demostró que en conejos que recibieron probenecid (30 mg/Kg IV) inmediatamente previo al antibiótico, la vida media sérica de actividad antibacteriana se incrementó un 79 por ciento por arriba de la vida media alcanzado con la misma dosis de Cefacetil, pero sin probenecid.<sup>7</sup>*

*Este antibiótico está unido a las proteínas plasmáticas humanas en 33-36 por ciento comparado con 15-20 por ciento para la Cefaloridina y 65 por ciento para la Cefalotina.*

*Posterior a la inyección intravenosa o intramuscular el Cefacetil, entre 75 y 80 por ciento de la dosis es recuperado en la orina de 10 horas. La fase de máxima excreción urinaria de la actividad ocurre en las primeras dos horas de la administración de la droga pero pequeñas cantidades de la sustancia activa continúa siendo excretada hasta 10 horas después. De los estudios sobre depuración de la creatinina y renal realizados por Nissenon 1972 el Cefacetil aparenta ser excretado, tanto por filtración glomerular*

*y secreción tubular en sujetos normales. Por otro lado, en pacientes con falla renal, existe poca evidencia de excreción tubular. La actividad antibacteriana en orina humana ha sido determinada por la gran cantidad de material no cambiado.*

*Los estudios en sujetos normales y conejos muestran que la excreción de Cefacetil en bilis es baja. Sin embargo en pacientes con falla renal la excreción biliar de actividad antibacteriana se incrementa considerablemente. Posterior a la inyección intravenosa e intramuscular de 25 mg/Kg de Cefacetil en conejos, la actividad antibacteriana puede ser detectada en Líquido Cefalorraquídeo. El Cefacetil no aparenta, penetrar en la barrera hematoencefálica. Los estudios toxicológicos demuestran que el Cefacetil posee un bajo grado de toxicidad. La administración de LD50 intravenosa en ratas era de 4.5 g/Kg, aunque en perros 6 g/Kg de dosis era letal. El Cefacetil carece de efecto nefrotóxico al igual que la Cefalotina.*

*La administración de Cefacetil en asociación con Furosemide no produce nefrototoxicidad. Se conoce muy poco en relación a los posibles efectos colaterales en la terapia continua con Cefacetil, sin embargo en voluntarios, la droga fué bien tolerada después de la administración intravenosa, no experimentándose, ni molestia local, ni sistémica.*

## CONCLUSIONES

*Se llevaron a efecto algunos estudios en los cuales se demostró mayor efectividad de las cefalosporinas con relación a otros antibióticos en padecimientos de cabeza y cuello.*

*Se realizó un estudio de Loracarbef y Amoxicilina/Clavulanato potasio en el tratamiento de Sinusitis Maxilar. Se dió un régimen de 7-10 días de Loracarbef (400 mg diarios) que fué tan efectivo como la Amoxicilina/Clavulanato que se dió en dosis de 500/125 mg diarios repartidos en 3 dosis. Se produjeron pocos efectos secundarios y el Loracarbef fué clínicamente más efectivo que la Dicloxaciclina <sup>8</sup>.*

*El Doctor James McCarty realizó un estudio doble ciego de Loracarbef y Penicilina VK en Faringitis Estreptocócica y Amigdalitis. En 107 adultos se dió tratamiento con Loracarbef en cápsulas de 200 mg dos veces diario o 15 mg/Kg/día de suspensión y en 111 pacientes se dió Penicilina VK en cápsulas de 250 mg 4 veces al día o 20 mg/Kg/día en suspensión por 10 días. En el grupo tratado por Loracarbef 96.6 por ciento tuvo respuesta favorable de 3-5 días y en el grupo tratado con Penicilina 93.0 por ciento tuvo respuesta favorable. <sup>9</sup>.*

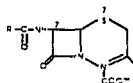
*En un estudio realizado por el Doctor Johan W Mouton publicado en mayo de 1994 se demostró que la infusión continua de Cefazidima, da mejores resultados que la infusión intermitente contra Pseudomonas Aeruginosa. <sup>10</sup>.*

*El Doctor Samuel E. Mclín en 1994 realizó un estudio en que comparó Cefuroxime y Amoxicilina/Clavulanato en el tratamiento de Otitis Media Aguda en niños. Hubo respuesta favorable clínicamente en un 81 por ciento con Cefuroxime y un 76 por ciento con Amoxicilina/Clavulanato. Las dosis fueron 30 mg/Kg/día para el primero y 40 mg/Kg/día para el segundo. <sup>11</sup>.*

*El Doctor R. Wise realizó un estudio con FK037 una nueva cefalosporina parenteral. Se dió una dosis simple intravenosa de 1-2 g por 30 minutos. La concentración de la droga fué medida en plasma a las 12 horas, la orina fué colectada a las 24 horas. El principal pico de concentración en fluido inflamatorio fué de 37.9 Ug/ml con un gramo y 63.3 Ug/ml con dos gramos. El porcentaje de penetración en el fluido inflamatorio fué de 109.9 por ciento y 110.5 por ciento respectivamente. El porcentaje de eliminación en orina fué de 87.6 por ciento y 85.7 por ciento respectivamente. <sup>12</sup>.*

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

NOMBRE, FORMULA ESTRUCTURAL, DOSIS.-FORMAS DE SELECCION DE CEFALOSPORINAS Y COMPUESTOS


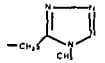
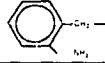
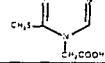
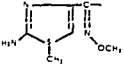

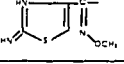
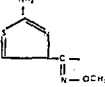
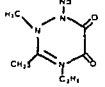
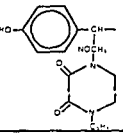
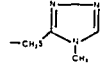
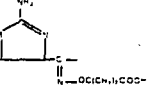



COMPUESTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	DOSIS PARA ADULTO CON INFECCION GRAVE
CEFALOTIN			1.1 A 2g CADA 4hs 11/2 = 0.8hs
CEFAPIRIN			1.1 A 2g CADA 4hs 11/2 = 2.7hs
CEFAZOLIN			1.1 A 1.5g CADA 6hs 11/2 = 1.8hs
CEFALEXINA			C.T.O. 1g CADA 6hs 11/2 = 0.9hs
CEFRADINE			C.O. 1g CADA 6hs 1.2g CADA 6hs 11/2 = 0.8hs
CEFADROXIL			C.T.O. 1g CADA 12hs 11/2 = 1.1hs
CEFAMANDOLE			1.2g CADA 4 A 6hs 11/2 = 0.8hs
CEFOXITIN			1.2g CADA 4 O 3 CADA 6 hs 11/2 = 0.7hs
CEFLACLOR			C.O. 1g CADA 8hs 11/2 = 0.7hs
CEFUROXIME CEFUROXIME AXETIL			1.500 250g CADA 8 hs 11/2 = 1.7hs 1.500 -g CADA 1.2hs
CEFONICID			1.2g CADA 24 hs 11/2 = 4.2hs

FALLA DE ORIGEN



NOMBRE, FORMULA ESTRUCTURAL, DOSIS.-FORMAS DE SELECCION DE CEFALOSPORINAS Y COMPUESTOS

COMPUESTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
CEFOJETAN			1.3 A 3g CADA 12hs T <sub>1,2</sub> = 3.3hs
CEFORAMIDE			1.1 A 2g CADA 4hs T <sub>1,2</sub> = 2.0hs
CEFOIAXIME			1.2g CADA 4 O 8hs T <sub>1,2</sub> = 1.3hs
CEFTIZOXINE		- H	1.3 A 4g CADA 8hs T <sub>1,2</sub> = 1.8hs
CEFTRIAXONE			1.2g CADA 12 O 24hs T <sub>1,2</sub> = 8hs
CEFOPERAZONE			1.1.5 A 4g CADA 6 O 8hs T <sub>1,2</sub> = 2.3hs
CEFTAZIDINE			1.2g CADA 8hs T <sub>1,2</sub> = 1.8hs

FALLA DE ORIGEN

## **BIBLIOGRAFIA**

1. James Grossland. *B-LACTAM ANTIBIOTICS, LEWIS PHARMACOLOGY*. Churchill Livingstone, 5th ed, 1989
2. Wilson and Gisvold's. *TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY*. Doerge, 8th ed, Philadelphia. 1982.
3. Irwin B, Hanenson. *QUICK REFERENCE TO CLINICAL TOXICOLOGY*. J:B: Lippincott Company, Philadelphia. 1989.
4. Katzung, Bertran G. *FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA*. Editorial Manual Moderno, México 1984.
5. Alonso R. Genaro, Grafton D. *REMINGTON FARMACIA*. Editorial Panamericana. 17ava edición 1985.
6. Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall. *GOODMAN AND GILMAN THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*. Pergamon, 8th ed, 1990.

7. *D.R. Owens, D.K. Luscombe, A.D. Russell. THE CEPHALOSPORIN GROUP OF ANTIBIOTICS. PHARMACOLOGY AND CHEMOTHERAPY. 13:83-172. 1985.*
8. *Richard W Nielsen. ACUTE BACTERIAL MAXILLARY SINUSITIS:RESULTS OF U.S. AND EUROPEAN COMPARATIVE THERAPY TRIALS, THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE. 92(Suppl 6A): 70-73. 1992.*
9. *McCarty James. LORACARBEF VERSUS PENICILLIN V.K. IN THE TREATMENT OF STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS AND TONSILLITIS IN AN ADULT POPULATION. The A.M. Journal of Medicine. 92(Suppl 6A): 74-79. Jun 1992.*
10. *Johan W. Mouton, Jan G. KILLING OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA DURING CONTINUOUS AND INTERMITTENT INFUSION OF CEFTAZIDIME IN AN VITRO PHARMACOKINETIC MODEL. Antimicrobials Agents and Chemotherapy. 931-936. May 1994.*
11. *Samuel M McInn, Michael Moskal. COMPARISON OF CEFUROXIME AXETIL AND AMOXICILIN-CLAVULANATE SUSPENSIONS IN TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 315-318. Feb 1994.*

12. **R. Wise, J.M. Andrews, P.O'Neill. PHARMACOKINETICS AND DISTRIBUTION IN TISSUE OF FK-037 A NEW PARENTERAL CEPHALOSPORIN. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy*. 2369-2372. Oct 1994.**