

update en ginecología y obstetricia 3



REVISTA LATINOAMERICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA // DIRECTOR: Dr. Miguel Ángel Bigozzi // AÑO 1 - N°3 - NOVIEMBRE DE 2025

**Farmacología básica y clínica de los nitrocompuestos.
Una revisión narrativa para su uso racional**
Dra. Luciana Roperti Deguisa, Dr. Héctor Alejandro Serra

**Cefalosporinas en el contexto farmacológico de los
antibióticos Beta-lactámicos. Una guía para su uso racional**
Dra. Luciana Roperti Deguisa, Dr. Héctor Alejandro Serra



Update en Ginecología y Obstetricia

Revista Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia.

Sumario Artículos y revisiones

4 | Farmacología básica y clínica de los nitrocompuestos. Una revisión narrativa para su uso racional

Dra. Luciana Roperti Deguisa, Dr. Héctor Alejandro Serra

12 | Cefalosporinas en el contexto farmacológico de los antibióticos

Beta-lactámicos. Una guía para su uso racional

Dra. Luciana Roperti Deguisa, Dr. Héctor Alejandro Serra

DIRECTOR

Dr. Miguel Ángel Bigozzi

Médico. Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Ginecología y Obstetricia. GCBA.

Especialista en Ginecología y Obstetricia. SOGIBA.

Especialista en Cirugía Mínimamente Invasiva.

BOARD ISGE.

BOARD GCH.

Presidente SAMDHI.

Comisión directiva SACIG.

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Docente Autorizada. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefe de Departamento Hospital B. Rivadavia. Bs. As., Argentina.

Coordinador Docente UDH. Hospital B. Rivadavia.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

pablo@sciens.com.ar

EDITORA

Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos

Médica. Universidad Nacional del Nordeste.

Especialista en Neurología.

Fellowship en Parkinson y Movimientos anormales. Hospital de Clínicas.

Especialista en Epidemiología, GCBA.

Especialista en Estadística en Ciencias de la Salud, UBA.

Medica de Planta Dto. de Docencia e Investigación Hospital B. Rivadavia.

Medica Asesora en Epidemiología Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina.

COORDINADOR EDITORIAL

Lic. Leandro Otero

leandro@sciens.com.ar

SCIENS EDITORIAL

 sciens.com.ar

 [Sciens Editorial Médica](#)

 [scienseditorial](#)

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Ginecología y Obstetricia de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Update en Ginecología y Obstetricia* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomiendan, deslindeando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Editorial

Una mirada crítica desde la práctica y la farmacología clínica

Los dos artículos que integran esta edición de *Update en Ginecología y Obstetricia* no fueron concebidos de manera independiente, sino como un ejercicio deliberado de integración entre la farmacología racional y la práctica clínica real.

La cistitis aguda no complicada sigue siendo uno de los principales motivos de consulta en ginecología y obstetricia, y sin embargo, su abordaje terapéutico continúa, en muchos casos, anclado en la inercia prescriptiva más que en la evidencia científica. Frente a este escenario, nos propusimos revisar críticamente dos pilares del arsenal terapéutico actual: los nitrocompuestos y las cefalosporinas de primera generación.

El primer artículo se centra en los nitrocompuestos, con especial énfasis en la nitrofurantoína, cuyo uso ha resurgido como alternativa eficaz y segura en la infección urinaria baja, particularmente en mujeres embarazadas. Sin embargo, su prescripción aún despierta dudas e inconsistencias, ya sea por temor a efectos adversos mal comprendidos, por desconocimiento de sus propiedades farmacocinéticas, o por una sobrevaloración de esquemas terapéuticos más modernos pero menos específicos.

El segundo artículo aborda las cefalosporinas, especialmente la cefalexina, en un contexto de creciente resistencia a antimicrobianos. Aquí también se impone la necesidad de volver a pensar la prescripción empírica desde la farmacología: ¿Qué tan racional es mantener ciertos antibióticos como "alternativa segura" si no se analiza su perfil real de eficacia, biodisponibilidad urinaria, y espectro ajustado?

Ambos textos comparten una misma preocupación: la desconexión entre la farmacología que enseñamos en las aulas y la que se aplica en la consulta diaria. La práctica clínica necesita recuperar la precisión científica, pero sin caer en el academicismo estéril; y la farmacología clínica debe abandonar la torre de marfil para dialogar con la realidad de los consultorios, donde las decisiones se toman en minutos, frente a pacientes concretas.

En un momento en el que el uso indiscriminado de antimicrobianos contribuye no solo a la ineficacia terapéutica, sino también al aumento de resistencias, volver a pensar lo que prescribimos no es una opción, es una obligación ética y profesional.

Este número no pretende dar respuestas absolutas, pero sí ofrecer un marco actualizado, crítico y clínicamente relevante. Confiamos en que estos textos estimulen el pensamiento reflexivo en nuestros colegas y favorezcan un uso racional, seguro y responsable de los antibióticos, especialmente en el ámbito gineco-obstétrico.

DR. HÉCTOR ALEJANDRO SERRA

Farmacología básica y clínica de los nitrocompuestos

Una revisión narrativa para su uso racional

Dra. Luciana Roperti Deguisa¹,

Dr. Héctor Alejandro Serra²

1. Médica Universidad de Buenos Aires (UBA), con orientación en Infectología. Jefe de trabajos prácticos en la Primera Cátedra de Farmacología - Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires (UBA). Evaluadora de Seguridad en Ensayos Clínicos - ANMAT.

2. Médico Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Profesor Regular Adjunto - Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Resumen

La cistitis aguda no complicada constituye una de las infecciones más frecuentes en la mujer, representando un motivo habitual de consulta en la práctica ginecológica y obstétrica. La creciente resistencia de *Escherichia coli* y otros uropatógenos a antibióticos tradicionalmente utilizados ha impulsado la necesidad de revisar opciones terapéuticas seguras y eficaces. En este escenario, los nitrocompuestos cobran relevancia clínica, destacándose la nitrofurantoína como fármaco de primera línea en las infecciones urinarias bajas no complicadas.

El presente trabajo revisa la farmacología básica y clínica de los nitrocompuestos, incluyendo su mecanismo de acción, espectro antimicrobiano, farmacocinética, efectos adversos, interacciones y contraindicaciones. Se hace especial énfasis en la aplicación de la nitrofurantoína en ginecología y obstetricia, considerando su eficacia frente a uropatógenos comunes, su seguridad relativa en mujeres jóvenes y embarazadas (excepto en el último trimestre) y su bajo impacto en la generación de resistencias.

En conjunto, la integración del conocimiento clínico y farmacológico permite al médico ginecólogo y obstetra disponer de un enfoque racional y actualizado para el tratamiento de la infección urinaria baja no complicada.

Palabras clave

Cistitis aguda no complicada – Infección urinaria baja – Nitrofurantoína – Nitrocompuestos – Resistencia antimicrobiana – Ginecología – Obstetricia.

Introducción

Los nitrocompuestos son quimioterápicos sintéticos bactericidas y parasitidas con una estructura común heterocíclica de cinco átomos a la que se fijan un grupo nitro y otros sustituyentes. La acción deletérea sobre bacterias y parásitos depende de la reducción o aceptación de electrones por el grupo nitro en condiciones anaerobias o microaerófilas. Aunque el metronidazol es el fármaco representativo por excelencia de los nitrocompuestos (1), esta revisión tiene el propósito de destacar su farmacología básica y clínica, a la vez que señalar la nitrofurantoína (2) como primera línea de tratamiento en ITU baja no complicada.

Los nitrocompuestos corresponden a tres grupos según el heterociclo base, los nitroimidazoles, los nitrotiazoles y los nitrofuranos, a saber:

- Los nitroimidazoles pueden ser 5-0 2-nitroderivados. Los 5-nitroimidazoles, metronidazol, secnidazol, tinidazol, nimo-razol y ornidazol, son útiles como antibacterianos y antiparasitarios. El único 2-nitroimidazol es el benznidazol que se emplea como antichagásico. A su vez, ambos nitroderivados pueden potenciar las acciones de las radiaciones sobre tumores con centro necrótico por anoxia y exhiben efectos mutagénicos.

- Los nitrotiazoles están representados por la nitazoxamida (desarrollada originalmente para medicina veterinaria) y el niro-ridazol. Por características químicas y farmacodinámicas son similares a los nitroimidazoles, aunque su espectro abarca también helmintos.

- Los nitrofuranos son isósteros de los anteriores y, por consiguiente, tienen un mecanismo de acción similar. Los miembros de este grupo son la nitrofurantoina, la nitrofurazona (también llamada nitrofural), la furazolidona y el nifurtimox. Los tres primeros son antibacterianos, aunque suelen referirse a ellos como antisépticos, mientras que el nifurtimox es otro antichagásico.

Mecanismo de acción

Los nitrocompuestos son prodrogas pues como se dijo su efecto depende de la reducción del grupo nitrógeno. Por ser lo suficientemente pequeñas y lipofílicas penetran por difusión facilitada al interior de los organismos invasores y una vez allí, ciertas óxido-reductasas independientes de oxígeno (como ferredoxina o óxido-reductasas NfsA y B) los convierten en metabolitos inestables (nitroaniones) citotóxicos (3-6). Para entender la activación y el efecto deletéreo que ejercen deben considerarse ciertas propiedades de los nitrocompuestos y de los medios biológicos bacterianos y parasitarios con o sin oxígeno:

El potencial redox de una sustancia cuantifica la capacidad de ceder o de aceptar electrones; un potencial redox negativo indica la tendencia a cederlos, mientras que un potencial positivo indica la tendencia a aceptarlos. En un medio aerobio el O_2 es el aceptor final de electrones, ya que presenta un potencial redox muy alto como para recibir electrones de cualquier compuesto de bajo potencial presente en el medio celular; sin embargo, es el NADH (NAD reducido) quien se los provee por su abundancia. El movimiento de electrones en eucariotes y procariotes aerobios desde NADH al O_2 saltando por los componentes de la cadena respiratoria desprende una enorme cantidad de energía que es aprovechada para la síntesis de ATP. En un medio microaerófilo propio de parásitos unicelulares también el O_2 es el aceptor de electrones, pero como en él hay baja presión parcial del gas puesto que se consume por la intensa actividad de la NADH oxidasa (aquí hay un único salto de electrones desde el NADH al O_2 sin ningún aprovechamiento energético), esto determina que en microaerofilia las sustancias reducidas no serán reoxidadas fácilmente por O_2 . Finalmente, en un medio anaerobio son sustancias distintas del O_2 las que aceptan electrones, pues el gas no está presente; estas suelen ser sustratos de fermentación como piruvato, acetato, acetoacetato o metales, azufre, nitroderivados e incluso protones.

Los nitroimidazoles y nitrotiazoles poseen un potencial redox inferior que el NADH. Ello implica, que sólo aceptarán electrones en un medio anaerobio, puesto que en un medio aerobio los ceden inmediatamente al NAD⁺ (NAD oxidado) y el NADH formado se los pasa al O_2 para dar agua, entrando el nitrocompuesto en un ciclofútil de reducción-reoxidación. En cambio, los nitrofuranos tienen un potencial redox superior al NADH por lo que pueden aceptar electrones en medios microaerófilos e incluso aerobios.

Entonces, en un medio anaerobio un nitroimidazol sigue la siguiente secuencia: **Sustrato dador de e- → Ferredoxina → Nitroanión***; secuencia que se altera en un medio aero-

bio: *Sustrato dador de e- → Ferredoxina → Nitroanión* → NAD⁺/NADH → O₂ → 2 H₂O* perdiéndose el nitrógeno-radical por reoxidación. En un medio microaerófilo un nitrofural sigue la siguiente secuencia: **Sustrato dador de e- → NAD⁺/NADH (NfsA y NfsB) → Nitroanión***; a la que se suman **especies reactivas del O₂*** (ROS) derivados de la intensa actividad de la NADH oxidasa y de la reoxidación parcial de los nitrógeno-radicales furánicos. Finalmente, en *Trypanosoma cruzi* los antichagásicos siguen la siguiente secuencia haya o no O₂: **Sustrato dador de e- mitocondrial → FMNH (TcNTR-1) → Gioxal e Hidroxilamina (radicales muy citotóxicos no reoxidables)**.

Mediante estos metabolitos reactivos, los nitrocompuestos inducen la degradación del DNA (ruptura de la doble cadena, lesiones en las bases, sustituciones y otras mutaciones), de los RNAs cualquiera sea su papel, de las proteínas y de los polifosfatos. Los nitrofuranos pueden además inhibir la cadena respiratoria, la función ribosomal y la respuesta estricta de supervivencia ante estrés o falta de nutrientes mediada por polifosfatos como el ppGpp o guanosil tetrafosfato (7), a la vez que generan abundantes ROS que contribuyen o disparan la autólisis (sobre todo en los patógenos que carecen de sistemas scavenger para neutralizarlos). Es interesante destacar que el daño del DNA activa el fenómeno de recombinación y reparación, pues las mutaciones en el gen *recA* potencian notablemente el daño por los nitrocompuestos (6).

En suma, los nitroimidazoles y nitrotiazoles actúan selectivamente sobre microorganismos anaerobios, microaerófilos o células hipóxicas, debido a que su grupo nitrógeno se activa preferentemente en anaerobiosis; mientras que los nitrofuranos y los antichagásicos pueden ser activados en presencia de O₂ y, por lo tanto, pueden actuar también en condiciones aeróbicas.

Espectro

Los nitrocompuestos son quimioterápicos de amplio espectro. Los nitroimidazoles y nitrotiazoles son bactericidas y parasiticidas, mientras que los nitrofuranos son biostáticos sobre la mayoría de los patógenos sobre los que actúan con excepción de la furazolidona y el nifurtimox que son respectivamente, giardicida y tripanocida. El espectro de los nitroimidazoles (1, 4, 8, 9) incluye bacterias anaerobias Gram positivas (*Clostridium*, *Peptococcus* y *Peptoestreptococcus*) y Gram negativas (*Bacillus*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*), incluso las resistentes a otros quimioantibióticos (como *C difficile* y *B fragilis*), bacterias Gram negativas microaerófilas (*Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* y *Campylobacter spp*) y protozoarios (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Blastocystis hominis* y *Balantidium coli*). El metronidazol tiene actividad sobre algunas filarias. El espectro de los nitrotiazoles (10) incluye los protozoos antes mencionados más *Isospora belli* y *Cryptosporidium parvum*, y helmintos como *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichura*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Taenia spp* y *Fasciola hepatica*. El

espectro de la nitrofurantoína (7, 11) es más limitado e incluye *E. coli* y algunas cepas de *Enterobacter* y *Klebsiella*. El de la nitrofurazona incluye *S. aureus*, estreptococos, *E. coli*, *C. perfringens*, *Aerobacter aerogenes* y *Proteus spp*; mientras que el de la furazolidona (8) abarca, fundamentalmente, *G. lamblia*, bacterias intestinales (*E. coli*, *A. aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *H. pylori*, y *Salmonella*, *Shigella* y *Proteus spp*) y algunos estafilococos. El nifurtimox y el benznidazol son tripanocidas activos en la forma aguda del mal de Chagas, actúan sobre las formas tripomastigote y amastigote de *T. cruzi* (5).

Resistencia

La resistencia a los nitrocompuestos entre microorganismos anaerobios es poco frecuente y, cuando se presenta, suele manifestarse con baja intensidad. Este fenómeno ha sido atribuido principalmente a polimorfismos en genes que codifican oxidoreductasas, enzimas responsables de la activación de estos fármacos. Puesto que tanto las nitro-reductasas como las ferredoxinas dadoras de electrones son esenciales para el metabolismo energético anaerobio, su pérdida funcional no genera un fenotipo de resistencia estable, sino que compromete la viabilidad del microorganismo (4).

En el caso de los nitrofuranos, y especialmente la nitrofurantoína, su uso clínico limitado y el compromiso para con la viabilidad celular de sus enzimas activantes ha contribuido a preservar su eficacia (6, 7, 11). No obstante, en *E. coli* y otras enterobacterias surge resistencia asociada a exposiciones sucesivas. Esto puede deberse alteraciones en las nitro-reductasas independientes de *O₂nfsA* y *nfsB*, al déficit en la producción de riboflavina (cofactor necesario) por las enzimas codificadas por los genes *rib* o a la sobreexpresión del gen de una reductasa/peroxidasa dependiente de *O₂aphF*. También se ha descripto una forma de resistencia plasmídica que codifica transporte extrusivo tipo MDR (*OqxAB*) que reduce los niveles intracelulares de droga.

Finalmente, la resistencia al metronidazol en cepas de *H. pylori* representa un gran desafío terapéutico; este agente se utiliza comúnmente en esquemas combinados para la erradicación del patógeno, cuya prevalencia global supera el 50% de la población humana, con al menos tres variantes genéticas principales (12). La resistencia observada varía ampliamente entre regiones, con tasas que oscilan entre el 10% y el 90% de los aislamientos clínicos (13). Esto no solo compromete la eficacia del tratamiento de la enfermedad ulcerosa, sino también la mayor persistencia bacteriana, factor asociado a un mayor riesgo de carcinogénesis gástrica (14). Además, el carácter mutagénico del fármaco podría contribuir a la selección de cepas resistentes, creando un círculo peligroso.

Farmacocinética

La farmacocinética de los nitrocompuestos es revisada en varias publicaciones (15-19), aquí se resumen algunos rasgos fundamentales. Los nitrocompuestos se administran predo-

minantemente por vía oral, aunque algunos nitroimidazoles como el metronidazol y el senidazol, y nitrofuranos como la nitrofurantoína, pueden aplicarse además por vías vaginal, rectal o IV. Su liposolubilidad favorece una alta biodisponibilidad oral, con excepción del nifurtimox y la nitazoxanida, que presentan metabolismo presistémico significativo; esta última se desacetila rápidamente en el tubo digestivo e hígado, generando tiazoxanida, su metabolito activo. Cuando se administran por vía vaginal o rectal, si bien se persigue un efecto local, los nitroimidazoles se absorben en grado importante, aunque con menor velocidad que por vía oral, dando niveles plasmáticos aceptables.

La distribución tisular de estos compuestos es rápida, alcanzando concentraciones elevadas incluso en abscesos piógenos y diversos fluidos corporales. La concentración en líquido cefalorraquídeo se aproxima a la plasmática y todos atraviesan la placenta. Los Vd de los nitrocompuestos sugieren una distribución por el agua corporal, salvo el nifurtimox, que exhibe acumulación tisular. Los nitroimidazoles muestran baja unión proteica, mientras que los nitrofuranos y nitrotiazoles exhiben unión alta.

Los 5-nitroimidazoles, excepto el tinidazol, se metabolizan extensamente en hígado por oxidación vía CYP3A4 y 2E1. Los principales metabolitos son los 2-hidroxi-5-nitroimidazoles, que conservan actividad, aunque menor, pues también se reducen en medios anaerobios. Otros metabolitos como los N-óxidos, ceto y acetildervados son inactivos. Todos se conjugan finalmente con ácido glucurónico. En el caso de la nitrofurantoína, el principal metabolito es la aminofurantoína, formada también en tejidos periféricos. La tiazoxanida se conjuga principalmente con ácido glucurónico, aunque una fracción menor se transforma en aminonitrotiazol. Los metabolitos del nifurtimox y benznidazol son productos de reducción microsomal potencialmente tóxicos y, por ende, conjugables con glutatión o ácido glucurónico.

La excreción de los nitrocompuestos y sus metabolitos es predominantemente renal; pero la única que se concentra significativamente en orina es la nitrofurantoína, lo que justifica su uso preferente en infecciones urinarias. El senidazol y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía biliar y tanto la nitrofurantoína como la tiazoxanida también lo hacen en grado variable por lo que presentan circulación enterohepática.

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, razón por la cual se recomienda ajustar la dosis en esta condición. En pacientes con insuficiencia renal cuyo clearance de creatinina (ClCr) es mayor a 10 mL/min no se requiere ajustar la dosis, pero con un ClCr menor se recomienda reducir la dosis para evitar acumulación de metabolitos potencialmente tóxicos. Los nitrocompuestos y sus metabolitos principales son eliminados por hemodiálisis. En particular, la insuficiencia renal anula el efecto urinario de la nitrofurantoína y favorece su metabolismo hepático, lo que podría estar relacionado con una mayor incidencia de efectos adversos. La tabla 1 muestra las variables farmacocinéticas de interés de estas drogas.

Efectos adversos - toxicidad

Los nitrocompuestos en general son drogas bien toleradas y aun incluyendo su potencial mutagénico y embriotóxico, la toxicidad general es baja. Los principales efectos adversos se revisan a continuación (3, 10, 20-26):

Gastrointestinales: Estos son los más frecuentes pues se observan en casi el 5% de los pacientes tratados con nitroimidazoles, en el 15% de los tratados con nifurtimox y benznidazol y en el 2 al 23% (frecuencia dosis dependiente) de los que reciben nitrofurantoína; asimismo son los únicos efectos adversos de la furazolidona. Las manifestaciones gastrointestinales consisten en anorexia, náuseas, vómitos y molestias y/o distensión abdominal; a veces suelen ocasionar diarreas por disbacteriosis y los nitroimidazoles, sabor metálico y sequedad de boca. Estos cuadros pueden atenuarse, aunque no siempre, con la ingesta concomitante de alimentos.

Inmunoalérgicos: Estos le siguen en frecuencia (4% al 2%). En general, suelen ser reacciones dérmicas como urticaria, rash y enrojecimiento en cuello y tronco (más con nitroimidazoles) aunque también puede verse fiebre, eosinofilia y dermatitis de contacto (más con nitrofurazona). Manifestaciones más severas como shock anafiláctico y edema de glotis son

rariñas. Es de destacar que estas reacciones ceden al suspender el tratamiento. En pacientes que recibieron nitrofurantoína se ha descripto, neumonitis alérgica de bases pulmonares con derrame pleural e infiltrado eosinofílico que puede derivar en fibrosis.

Neurológicos: Si bien son muy infrecuentes, se observan con todos nitrocompuestos y el mecanismo es poco claro. Tienen como antecedentes la exposición prolongada de dosis altas en poblaciones jóvenes, o la administración en pacientes con insuficiencia renal. La forma habitual es la neuropatía periférica que se manifiesta con parestesias, dolores, calambres, hiporreflexia y atrofia muscular (debe tenerse especial precaución porque con nitroimidazoles puede pasar inadvertida hasta que presenta signos de menoscabo funcional). La neuropatía periférica suele ser reversible al suspender el tratamiento, pero con nitrofurantoína empleada en pacientes con insuficiencia renal puede no serlo. Las manifestaciones centrales como mareos, cefaleas, excitación, astenia, insomnio y en raras ocasiones convulsiones, incoordinación y ataxia son propias del nifurtimox aunque pueden apreciarse con otros nitrocompuestos usados a altas dosis. Por lo mencionado, estos fármacos deben ser administrados con suma precaución en pacientes que padecen alteraciones neurológicas.

Hematológicos: Los nitroimidazoles pueden causar leucopenia o leucocitosis, y trombocitopenia reversible. La leucopenia

Tabla 1

Características farmacocinéticas de varios nitrocompuestos

Droga	Vía	Bd (%)	T _{max} (h)	V _d (L/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} (h)	Metabolismo hepático (%)	Droga activa en orina (%)†
Benznidazol	Oral	92	3-4	ND	44	10-13	80	20
	IV	---	---					
	Oral	100*	1-2				>80	
	Rectal	60-94	3	0,2-0,9	20	6-14	(con metabolito activo)	6-18
Metronidazol	Vaginal	2-60	8-12					
	Oral	<20**	1,5-3	7	ND	3-3,5	>90	1
Nifurtimox	Oral	100	1-2					
	Vaginal	>60	8	ND	ND	3	ND	ND
Nitazoxanida	Oral	***	2-6	ND	98	1-1,6	>95	<5
Nitrofurantoína	Oral	90*	0,5	0,5	60-90	0,3-1	60	35-50††
Ornidazol	IV	---	0,25					
	Oral	>90	1-2	0,9	15	11-14	>95	<5
	Vaginal	>90	12					
Secnidazol	Oral	100	1,5-3	0,9	15	17-29	80	10-20
Tinidazol	IV	---	0,2					
	Oral	100	2				~60	
	Rectal	39	3	0,9	12	11-15	(con metabolito activo)	20-25
	Vaginal	10	9					

Referencias: † Cualquier diferencia porcentual entre lo metabolizado y excretado en orina corresponde a eliminación bilio-fecal. ND, datos no disponibles. * Los alimentos reducen la Bd oral. ** La baja Bd se debería a un importante efecto de primer paso. *** Los datos de la tabla corresponden a tizoxanida, como la conversión es muy rápida (t_{1/2} 6 min) no permite medir con exactitud la Bd oral de nitazoxanida y su metabolito; la alta excreción fecal de tizoxanida-glucurónido establece un circuito entero-hepático que determina la permanencia de la droga en el organismo un tiempo equivalente a otros nitroimidazoles, aun cuando su t_{1/2} de eliminación sea 10 a 15 veces menor. ††La nitrofurantoína se concentra en orina producto de secreción tubular activa.

puede apreciarse en cerca del 2% de los pacientes tratados. Los nitrofuranos (especialmente nitrofurantoína y furazolidona) pueden ocasionar anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa 6P deshidrogenasa.

Locales: El uso IV de nitroimidazoles puede ocasionar flebitis y el uso vaginal, trastornos como cervicitis, vaginitis o vulvitis, prurito e irritación y un aumento en la incidencia de candidiasis vaginal.

Otros: Bajo tratamiento con nitroimidazoles suele observarse, disuria, cistitis, sensación de tensión pélvica, palpitaciones, dolor precordial y sequedad de piel, y con nitrofuranos, raramente hepatotoxicidad que cursa con aumento de las transaminasas, fiebre e ictericia (aunque también esta podría deberse a la anemia hemolítica por déficit de glucosa 6P deshidrogenasa).

Efectos mutagénicos, carcinogénicos y embriotóxicos: El daño del material genético bacteriano ocasionado por los nitrocompuestos explica que sean mutagénicos y que resulten positivas las pruebas de mutagénesis utilizadas para detectar sustancias carcinogénicas; además, se ha observado un efecto inductor tumoral de las dosis altas de metronidazol administradas por períodos prolongados en animales de experimentación. Por ello, se advierte sobre una incierta potencialidad carcinogénica en humanos. También estas dosis altas de metronidazol produjeron teratogenicidad en animales de experimentación. Sin embargo, no hay reportes de daño fetal en humanos tras su uso y las regulaciones oficiales de diversos países son contradictorias, unas consideran al metronidazol un fármaco de riesgo fetal relativamente alto, otras lo ubican entre las categorías de menor riesgo. Ante esta información controvertida, es recomendable no administrarlo en mujeres embarazadas, en especial durante el primer trimestre del embarazo. Debido a que no hay suficiente información sobre los otros nitrocompuestos, su uso en el embarazo está directamente contraindicado (27).

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

A nivel del efecto antibiótico: El uso combinado de nitroimidazoles con β -lactámicos para el tratamiento de infecciones por anaerobios y *H pylori* potencia el efecto de estas drogas (12).

Efecto disulfirámico: Los nitrocompuestos son inhibidores del CYP2E1. Tal inhibición podría causar en algunos individuos ante la ingesta concomitante de etanol un efecto disulfirámico (Cuadro 1 y sus referencias). Las evidencias sobre este efecto provienen de reportes de casos aislados ante el uso de metronidazol y otros nitroimidazoles, pero no se conoce fehacientemente su frecuencia. Estos reportes señalan en su mayoría que las manifestaciones carecen de riesgo y no

van más allá de una sensación física desagradable. Debido a que, como antibacteriano los nitroimidazoles se utilizan generalmente por vía IV y en medio hospitalario, los reportes de síndrome disulfirámico surgen cuando se los utilizan como antiparasitarios en forma ambulatoria por vías oral y vaginal. Por lo tanto, aun cuando exista la posibilidad de que el síndrome no ocurra, se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos en forma de elixires (por su contenido de etanol) durante el tratamiento con cualquier nitrocompuesto y aún hasta 48 horas después de finalizado (aunque si se usa secnidazol el período debe extenderse a 4 días).

Inhibición de la monoamino oxidasa: Si bien la furazolidona se absorbe poco, es capaz de inhibir la MAO, interacción se aprecia luego de 4-5 días de iniciado el tratamiento con dosis usuales. Por ello, si se administra furazolidona deben suprimirse los alimentos ricos en tiramina y evitar su empleo en pacientes que reciben fármacos potenciados por los IMAO como triptanes, antidepresivos o medicación serotoninérgica (28).

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

Drogas que reducen la biodisponibilidad oral de nitrocompuestos: Hidróxido de aluminio.

Inhibición del metabolismo hepático de drogas: Los nitroimidazoles, por su estructura imidazólica, pueden inhibir el metabolismo citocrómico de varias drogas y aumentar su toxicidad. Este efecto parece ser de significancia clínica para los anticoagulantes orales (CYP2C9), carbamazepina (CYP2C8 y 3A4) y fenitoína (CYP2C), por ello se recomienda ajustar la dosis de los mismos según controles clínicos y de laboratorio a fin de mantener concentraciones plasmáticas adecuadas. Los nitroimidazoles inhiben también el metabolismo de otras drogas como el fluoruracilo (dihidropirimidin deshidrogenasa) y como se dijo, el del etanol (CYP2E1), en estos casos deberá evitarse la administración conjunta (29).

Drogas que aceleran el catabolismo de los nitrocompuestos: Se aplica a los inductores fenobarbital, prednisona y rifampicina.

Por mecanismos desconocidos: Durante el tratamiento conjunto litio y metronidazol puede aumentar la litemia; en la mayoría de los casos esto no tiene consecuencias importantes (30).

Contraindicaciones

Los nitrocompuestos están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a estas sustancias, en pacientes con insuficiencia hepática, en pacientes con enfermedades neurológicas severas o con antecedentes convulsivos.

Cuadro 1

Antibióticos y alcohol

Existe una creencia bastante arraigada en la sociedad sobre no consumir bebidas alcohólicas durante un tratamiento quimioantibiótico. Esto en parte es cierto y en parte no. De acuerdo a una revisión narrativa esta creencia no está avalada sino para unos pocos antibióticos (a). Qué determina este preconcepto: durante el tratamiento antibiótico se interfiere con el metabolismo del etanol de tal forma que se acumula acetaldehído, una sustancia tóxica y mutagénica. Esta condición provoca en forma aguda (dentro de la hora y media post ingesta) una sintomatología penosa (enrojecimiento facial, mareos-vértigo, cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, debilidad, disnea, hipotensión, taquicardia, incluso episodios sincopales) conocida como efecto disulfirámico o Antabus (b).

El disulfiram (hoy en desuso y uno de cuyos nombres comerciales es Antabus) fue desarrollado en la década del 50 del siglo pasado como un disuasivo de la ingesta de alcohol bajo la idea del aprendizaje condicionado por miedo (*fear-conditioning*). En efecto, al consumir la droga conjuntamente con etanol se provocaba la sintomatología descripta (mayor en intensidad cuanto más alcohol se ingería) y ello tenía como propósito provocar aversión a la bebida (c). Tras la introducción terapéutica de los nitrocompuestos, en especial metronidazol, comenzaron a reportarse casos de efecto disulfirámico (d,e) y lo mismo ocurrió tras el uso de ciertas cefalosporinas de tercera generación (f), aunque estudios posteriores resultaron controvertidos (b,d).

Cómo se metaboliza el etanol y cómo es su cinética de eliminación: Ya a partir de los 15 minutos de ser ingerido, el alcohol empieza a ser metabolizado por todas las células del organismo, excepto eritrocitos y plaquetas, aunque el sitio principal es el hígado. Mediante la vía clásica el etanol se oxida por las isoenzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) en acetaldehído y este mediante las isoenzimas aldehído deshidrogenasa (ALDH) en acetato, usando NAD⁺ como cofactor (g). Existen 7 genes ADH (h) ubicados en un grupo o cluster sobre el brazo largo del cromosoma 4; de los cuales solo 4 son importantes (ADH1A, ADH1B, ADH1C y ADH4) por la actividad catalítica desplegada y existencia de polimorfismos. Estos codifican las subunidades α , β , γ y π que forman entre sí homo o heterodímeros citosólicos activos. En cambio, existen solo 2 genes ALDH (ALDH1A1 ubicado en el cromosoma 9 y ALDH2 en el cromosoma 12, ref. h). Estos codifican la ALDH1 citosólica y la ALDH2 mitocondrial, siendo esta última la más importante por actividad y por la existencia de polimorfismos dominantes de menor actividad o nulos, característicos en poblaciones asiáticas. Un par de vías secundarias dan cuenta también del etanol, una propia microsomal hepática y otra peroxisomal, no específica pero relativamente importante en el SNC. La vía microsomal utiliza el CYP2E1 y oxida tanto el etanol como el acetaldehído, pero a expensas de NADPH y O₂, con lo cual se producen radicales libres del oxígeno (ROS) que gastan glutatión para su detoxificación (g,i).

El etanol es uno de los pocos compuestos cuya eliminación sigue una cinética de orden 0, es decir su velocidad es constante e independiente de la concentración del mismo en el organismo pues el proceso se halla saturado (j). La velocidad de depuración se calcula a razón de una medida estándar, esto es aproximadamente 330 mL de cerveza, 150 mL de vino o 45 mL de vodka, por hora; sin embargo, esta puede variar entre 3 y 10 veces más según los polimorfismos de las ADH1 que exhiban los consumidores (h). En el hígado, el 70% de todo el alcohol ingerido es metabolizado por las ADH1, un 25% por la ADH4 y el 5% restante por el CYP2E1 (h); en cambio el 60% del acetaldehído formado es metabolizado por la ALDH2, un 20% por la ALDH1A1 y el otro 20% por el CYP2E1 (h), porcentaje que puede ser aún mayor en grandes bebedores por inducción de este citocromo. Esto podría crear un desequilibrio que predispone, sobre todo en los polimorfismos con ganancia de función de las ADH más aquellos con menoscabo de función que afectan a la ALDH2, a que el CYP2E1 cobre importancia como vía de desintoxicación aldehídica.

El problema del etanol reside no solo en su capacidad depresora del SNC y adictiva, sino en el daño tisular inducido por el estado metabólico o las carencias alimentario-vitamínicas que desencadena su consumo, o bien por el daño directo que causan sus metabolitos o a través de las vías de detoxificación que siguen (k). Esto se patentiza principalmente bajo consumo crónico en el hígado bajo la forma de esteatosis deevolución cirrótica, y en el SNC como encefalopatía.

El mecanismo molecular y como los fármacos afectan el metabolismo del etanol: La ALDH2 tiene un mecanismo catalítico particular, pues su centro activo es un grupo tiólico que forma un hemiacetal lábil con el sustrato y propende a su oxidación vía NAD⁺. Este mecanismo ofrece dos características interesantes, puede liberar NO desde la nitroglicerina participando de un efecto terapéutico (l) y puede ser inhibida irreversiblemente por tiocarbamatos, como el metabolito activo del disulfiram, o isocianatos, subproductos del metabolismo de las sulfonilureas de primera generación (c,m). Por otra parte, el CYP2E1 es inhibido por grupos azólicos como el metiltiotetrazol, presente en algunas cefalosporinas de tercera generación, o por el metronidazol y otros compuestos afines (a,f,n). Así, tomando en cuenta estos datos, podría sugerirse que en aquellos individuos con menoscabo funcional ALDH2 o grandes bebedores, los quimioantibióticos mencionados usados concomitantemente pueden causar síndrome disulfirámico por inhibir el CYP2E1 ya que se convierte en la vía principal de oxidación de acetaldehído; mientras que en aquellos con funcionalismo normal de ALDH2 o bajo consumo de alcohol, estos antibióticos no producen consecuencias.

Referencias bibliográficas

- a. Mergenhan KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus fiction: A review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(3): e02167-19. doi: 10.1128/AAC.02167-19.
- b. Kitson TM. The disulfiram–ethanol reaction: A review. *J Stud Alcohol* 1977 Jan;38(1):96-113. doi: 10.15288/jsa.1977.38.96.
- c. Stokes M, Patel P, Abdjadjid S. Disulfiram. [Updated 2024 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459340/>.
- d. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother* 2000; 34(2): 255-7. doi: 10.1345/aph.19118.
- e. Alonso MM, Lewis TV, Miller JL. Disulfiram-like reaction with metronidazole: An unsuspected culprit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019; 24(5):445-9. doi: 10.5863/1551-6776-24.5.445.
- f. Uri JV, Parks DB. Disulfiram-like reaction to certain cephalosporins. *Ther Drug Monit* 1983; 5(2): 219-24. doi: 10.1097/00007691-198306000-00013.
- g. Zakhari S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006; 29(4): 245-54.
- h. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 2007; 30(1):5-13.
- i. Deitrich R, Zimatkis S, Pronko S. Oxidation of ethanol in the brain and its consequences. *Alcohol Res Health* 2006; 29(4): 266-73.
- j. Lundquist F, Wolthers H. The kinetics of alcohol elimination in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1958; 14(3): 265-89. doi: 10.1111/j.1600-0773.1958.tb01164.x.
- k. Quertemont E, Didone V. Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol. *Alcohol Res Health* 2006; 29(4): 258-65.
- l. Opelt M, Eroglu E, Waldeck-Weiermair M, Russwurm M, Koesling D, Malli R, Graier WF, Fassett JT, Schrammel A, Mayer B. Formation of nitric oxide by aldehyde dehydrogenase-2 is necessary and sufficient for vascular bioactivation of nitroglycerin. *J Biol Chem* 2016; 291(46): 24076-84. doi: 10.1074/jbc.M116.752071.
- m. Lee MJ, Elberling JA, Nagasawa HT. N1-hydroxylated derivatives of chlorpropamide and its analogs as inhibitors of aldehyde dehydrogenase in vivo. *J Med Chem* 1992; 35(20):3641-7. doi: 10.1021/jm00098a007.
- n. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA, Thomas C, Malamas M, Vougiouklakis T, Marselos M. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: Effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. *Int J Toxicol*. 2007 Sep-Oct;26(5):423-32. doi: 10.1080/10915810701583010.

También están contraindicados durante el embarazo y la lactancia (ver controversia en efectos adversos). La nitrofurantoína está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa y en neonatos.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Los nitroimidazoles están indicados para el tratamiento de la tricomoniasis, giardiasis y amebiasis (tanto las formas intestinales como tisulares). Asimismo, se utilizan en las infecciones severas por gérmenes anaerobios cualquiera sea su ubicación (siempre y cuando los microorganismos sean sensibles), abscesos piógenos, angina de Vincent, colitis pseudomembranosa, vaginitis bacteriana, profilaxis de la cirugía colorrectal y pélvica, enfermedad de Crohn y la radiosensibilización de ciertos tumores (3, 8, 9, 31). Algunos nitroimi-

dazoles se encuentran asociados con otros quimioterápicos antibacterianos y antifúngicos en preparados de uso tópico vaginal y con benzimidazoles como antihelmínticos. El metronidazol también se usa como parte del esquema triple contra la enfermedad ulcerosa recidivante por *H pylori* (12). La nitazoxanida se indica no sólo como antiprotozoario, sino también como antihelmíntico contra nematodos y tenias (10). El nifurtimox y benznidazol se usan como antichagásicos (25). Los nitrofuranos se usan como antisépticos locales en procesos infecciosos de piel y mucosas, y quemaduras; por ejemplo, la nitrofurazona se expende en soluciones y pomadas al 0,2% para aplicar entre 1 y 3 veces por día en la zona afectada y la furazolidona forma parte de la composición de caramelos antisépticos orofaríngeos. Sin embargo, esta última tiene como indicación principal el tratamiento de la giardiasis. Finalmente, la nitrofurantoína se usa en infecciones urinarias a gérmenes sensibles (2, 7). La tabla 2 muestra los esquemas posológicos habituales de estos fármacos; esquemas que solo

Tabla 2

Esquemas posológicos sugeridos de los nitrocompuestos

Nitrocompuesto	Vía	Dosis en adultos	Dosis en niños	Duración
Como antibacterianos:				
	Oral	500 mg c/8-12 h	20-30 mg/kg/día c/8 h	5-14 días*
Metronidazol	IV	Carga: 1 g en 60 min; Mantenimiento: 500 mgc/6-8 h en 60 min	Ídem oral en 60 min	7-10 días
Nimorazol	Oral	1g c/24 h	---	6 días
Nitrofurantoína	Oral	100 mg c/6 h	5-7 mg/kg/día c/6 h	5-7 días
Ornidazol	IV	1g c/12-24 h en 60 min	20 mg/kg/día c/12 h en 60 min	5-10 días
Tinidazol	Oral	Carga: 2g; Mantenimiento: 1g c/24 h	50-75 mg/kg/día c/24 h	5-6 días
Como antiparasitarios:				
Benznidazol	Oral	5-7 mg/kg/día c/12 h	Primeros 20 días: 10 mg/kg/día c/12 h, luego ídem adultos	60 días
Metronidazol	Oral Vaginal†	500 mg c/8-12 h 500 mg c/24 h	30-40 mg/kg/día c/8 h Ídem adultos	5-7 días* 7-10 días
Furazolidona	Oral	100 mg c/6 h	10 mg/kg/día	**
Nifurtimox	Oral	8-10 mg/kg/día c/12 h	0-1 año: 15 mg/kg/día 1-10 años: 20 mg/kg/día 10-17 años: 12,5 mg/kg/día c/12 h	60 días
Nimorazol	Oral	2 g c/24 h	---	1 día
Nitazoxanida	Oral	500 mg c/12 h	7,5 mg/kg/día c/12 h	3 días
Secnidazol	Oral Vaginal†	2 g c/24 h 250 mg c/12 h	30 mg/kg/día c/24 h ---	1-5 días 5 días
Tinidazol	Oral Vaginal†	2 g c/24 h 150 mg c/24 h	50-75 mg/kg/día c/24 h ---	1-3 días 7 días

Referencias: * El tratamiento en infecciones por *H pylori* puede extenderse hasta 4 semanas. ** La furazolidona se administra en 2 ciclos de 7 días separados por 1 semana. † El tratamiento de las infecciones vaginales puede hacerse en forma combinada, oral y vaginal.

son orientativos, se hallan en constante revisión y no pretenden reemplazar las recomendaciones de las sociedades de infectología.

Conclusiones

Los nitrocompuestos son quimioterápicos bactericidas y parasiticidas. Si bien los nitroimidazoles y nitrotiazoles necesitan un ambiente anaerobio estricto para activarse a nitroaniones y ejercer su acción, los nitrofuranos y los derivados antichagásicos pueden activarse también en condiciones microaerófilas. Si bien en esta revisión se hizo una descripción general de todo el grupo, debe destacarse el papel de la nitrofurantoina como opción eficaz en ITU baja no complicada.

Estos fármacos exhiben, en general, buena tolerancia y baja toxicidad. No obstante, durante su empleo deben vigilarse ciertas interacciones a la vez que la aparición de posibles efectos adversos en la esfera neurológica y hematológica especialmente en poblaciones vulnerables. Asimismo, la potencial mutagenicidad exige precaución sobre su uso prolongado. El efecto disulfirámico descripto para metronidazol permitió revisar aquí con detalles, los mecanismos de la posible interacción entre antibióticos y bebidas alcohólicas.

En suma, los nitrocompuestos representan un grupo interesante de sustancias que se destaca por sus propiedades farmacológicas y utilidad para tratar determinadas infecciones bacterianas y parasitarias.

Referencias bibliográficas

- 1. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 1:S16-23. doi: 10.1086/647939.
- 2. Mahdizadeh Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, Darbandi T, Ghanavati R, Darbandi A. Nitrofurantoin: Properties and potential in treatment of urinary tract infection: A narrative review. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1148603.
- 3. Edwards DI. Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(1):9-20. doi: 10.1093/jac/31.1.9.
- 4. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):150-64. doi: 10.1128/CMR.14.1.150-164.2001.
- 5. Francisco AF, Jayawardhana S, Olmo F, Lewis MD, Wilkinson SR, Taylor MC, Kelly JM. Challenges in Chagas Disease Drug Development. *Molecules* 2020;25(12):2799. doi: 10.3390/molecules25122799.
- 6. Khamari B, Bulagonda EP. Unlocking nitrofurantoin: Understanding molecular mechanisms of action and resistance in Enterobacteriales. *Med Princ Pract* 2025;34(2):121-37. doi: 10.1159/000542330.
- 7. McOske CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: Mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother* 1994;33 Suppl A:23-30. doi: 10.1093/jac/33.suppl_a.23.
- 8. Raether W, Hänel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res* 2003;90 Suppl 1:S19-39. doi: 10.1007/s00436-002-0754-9.
- 9. Ghosh AP, Aycock C, Schwebke JR. In vitro study of the susceptibility of clinical isolates of trichomonas vaginalis to metronidazole and secnidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(4):e02329-17. doi: 10.1128/AAC.02329-17.
- 10. White AC Jr. Nitazoxanide: An important advance in anti-parasitic therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(4):382-3.
- 11. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: A systematic review and meta-analy-
- sis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(9):2456-64. doi: 10.1093/jac/dkv147.
- 12. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
- 13. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(2):280-322. doi: 10.1128/CMR.00033-06.
- 14. Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010;10(6):403-14. doi: 10.1038/nrc2857. Erratum in: *Nat Rev Cancer* 2010;10(8):593.
- 15. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(5):353-73. doi: 10.2165/00003088-199936050-00004.
- 16. Broekhuysen J, Stockis A, Lins RL, De Graeve J, Rossignol JF. Nitazoxanide: Pharmacokinetics and metabolism in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(8):387-94. doi: 10.5414/cpp38387.
- 17. Hoener B, Patterson SE. Nitrofurantoin disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29(6):808-16. doi: 10.1038/clpt.1981.115.
- 18. Altcheh J, Moscatelli G, Caruso M, Moroni S, Bisio M, Miranda MR, Monla C, Vaina M, Valdez M, Moran L, Ramirez T, Patiño OL, Riarte A, Gonzalez N, Fernandes J, Alves F, Ribeiro I, Garcia-Bournissen F. Population pharmacokinetics of benznidazole in neonates, infants and children using a new pediatric formulation. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17(5):e0010850. doi: 10.1371/journal.pntd.0010850.
- 19. Ince I, Prins K, Willmann S, Sutter G, Hanze E, Sadre-Marandi F, Stass H, Garman D. Population pharmacokinetics of nifurtimox in adult and pediatric patients with Chagas disease. *J Clin Pharmacol* 2022;62(10):1273-84. doi: 10.1002/jcpb.2064.
- 20. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997;54(5):679-708. doi: 10.2165/00003495-199754050-00003.
- 21. Kaye AD, Shah SS, LaHaye L, Hennagin JA, Ardoon AK, Dubuisson A, Ahmadzadeh S, Shekooohi S. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: Mechanisms, diagnosis, and management. *Toxics* 2025;13(5):382. doi: 10.3390/toxics13050382.
- 22. Sanmukhani J, Shah V, Baxi S, Tripathi C. Fixed drug eruption with ornidazole ha-
- ving cross-sensitivity to secnidazole but not to other nitro-imidazole compounds: A case report. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(6):703-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03651.x.
- 23. Muñoz CA, Van Gerwen OT, Kissinger P. Updates in trichomonas treatment including persistent infection and 5-nitroimidazole hypersensitivity. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33(1):73-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000618.
- 24. Tripathy R, Pattnaik KP, Dehury S, Patro S, Mohanty P, Sahoo SS, Mohanty S. Cutaneous adverse drug reactions with fixed-dose combinations: Special reference to self-medication and preventability. *Indian J Pharmacol* 2018;50(4):192-6. doi: 10.4103/ijp.IJP_760_16.
- 25. Reifler K, Wheelock A, Hall SM, Dauphinais M, Roytburd S, Maiullari M, Salazar A, Maldonado A, West HM, Köhler JR, Barnett ED, Gopal DM, Hamer DH, Bourque DL. Antitrypanosomal therapy for Chagas disease: A single center experience with adverse drug reactions and strategies for enhancing treatment completion. *PLoS Negl Trop Dis* 2025;19(7):e0013218. doi: 10.1371/journal.pntd.0013218.
- 26. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, Armenti A. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(2):157-63. doi: 10.1586/14787210.7.2.157.
- 27. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35(11):1052-62. doi: 10.1002/phar.1649.
- 28. Timperio AM, Kuiper HA, Zolla L. Identification of a furazolidone metabolite responsible for the inhibition of amino oxidases. *Xenobiotica* 2003;33(2):153-67. doi: 10.1080/0049825021000038459.
- 29. Miljkovic V, Arsic B, Bojanic Z, Nikolic G, Nikolic Lj, Kalicanin B, Savic V. Interactions of metronidazole with other medicines: A brief review. *Pharmazie* 2014;69(8):571-7.
- 30. Teicher MH, Altesman RI, Cole JO, Schatzberg AF. Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987;257(24):3365-6.
- 31. Petri WA. Treatment of giardiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8(1):13-7. doi: 10.1007/s11938-005-0047-3.

Cefalosporinas en el contexto farmacológico de los antibióticos Beta-lactámicos

Una guía para su uso racional

Dra. Luciana Roperti Deguisa¹,
Dr. Héctor Alejandro Serra²

1. Médica Universidad de Buenos Aires (UBA), con orientación en Infectología. Jefe de trabajos prácticos en la Primera Cátedra de Farmacología - Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires (UBA). Evaluadora de Seguridad en Ensayos Clínicos - ANMAT.
2. Médico Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Profesor Regular Adjunto - Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Resumen

La cistitis aguda no complicada es una de las infecciones más prevalentes en mujeres jóvenes y embarazadas, representando un motivo habitual de consulta en ginecología y obstetricia. Si bien la nitrofurantoína y la fosfomicina son actualmente las opciones empíricas de primera elección, las cefalosporinas de primera generación conservan utilidad clínica en contextos específicos.

Este trabajo revisa las propiedades farmacológicas de las cefalosporinas de primera generación, con especial énfasis en la cefalexina, incluyendo su mecanismo de acción, farmacocinética, espectro antimicrobiano, eficacia clínica y perfil de seguridad. Asimismo, se analizan sus indicaciones en la infección urinaria baja no complicada, considerando escenarios como el embarazo y la resistencia a otras alternativas.

El abordaje racional de estas moléculas permite al médico ginecólogo y obstetra disponer de una opción terapéutica eficaz y segura, enmarcada dentro de las estrategias actuales de manejo de la infección urinaria en la mujer.

Palabras clave

Cistitis aguda no complicada – Infección urinaria baja – Cefalosporinas de primera generación – Cefalexina – Resistencia antimicrobiana – Ginecología – Obstetricia.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) bajas no complicadas, y en particular la cistitis aguda en la mujer, constituyen uno de los cuadros infecciosos más frecuentes en la práctica ginecológica y obstétrica. Su elevada prevalencia, la recurrencia en un porcentaje significativo de pacientes y la creciente resistencia bacteriana a los antimicrobianos tradicionales obligan a revisar de manera continua las alternativas terapéuticas disponibles.

Si bien la nitrofurantoína y la fosfomicina se han consolidado como opciones de primera línea en la mayoría de las guías internacionales, las cefalosporinas de primera generación — como la cefalexina — mantienen un rol clínico de importancia. Su seguridad en mujeres embarazadas, su buena tolerancia y la eficacia frente a *Escherichia coli* sensible las convierten en una alternativa válida en escenarios seleccionados.

Comprender el lugar actual de estas moléculas en el manejo de la ITU baja exige repasar sus características farmacológicas, espectro de acción y limitaciones, aspectos fundamentales para su uso racional en la práctica clínica ginecológica y obstétrica.

Las cefalosporinas constituyen uno de los cinco grupos principales de antibióticos β-lactámicos, una familia de sustancias de suma utilidad terapéutica por su eficacia bactericida y baja toxicidad (1).

La penicilina G, el primer miembro de esta gran familia, fue descubierta por casualidad en 1928 por Fleming al notar que el desarrollo de un hongo contaminante, el *Penicil-*

lum notatum, causaba inhibición en un cultivo bacteriano de *Staphylococcus aureus*. Aun así, debieron pasar 13 años para ser introducida en la práctica clínica (2-4). Veinte años después de ese descubrimiento, fueron aisladas las primeras cefalosporinas del *Cephalosporum acremonium* (actualmente designado *Acremonium chrysogenum*), hongo descubierto en la costa de Cerdeña por Brotzú (5); el extracto fúngico contenía tres sustancias, las cefalosporinas C, N y P, de las cuales sólo la C era un β -lactámico. A diferencia de la penicilina G, la cefalosporina C no exhibe gran actividad antibacteriana, pero como puede ser obtenida industrialmente del propio *A chrysogenum* (6) junto a su núcleo precursor, el ácido 7-aminocefalosporánico o 7ACA, pronto se sintetizaron los derivados que originaron las sucesivas generaciones de cefalosporinas de uso clínico.

El núcleo β -lactámico corresponde a un anillo de cuatro miembros cerrado por un enlace amida interno (lactama), altamente reactivo y esencial para la actividad antibiótica (7). Pero también, es la parte responsable de la resistencia (debido a que es roto por las β -lactamasas) y de la hipersensibilidad (porque por su reactividad actúa como un hapteno). Estos antibióticos son ácidos orgánicos con peso molecular entre 350 y 500 Da y un pKa entre 2 y 4, lo que determina que se encuentren en forma aniónica a pH fisiológico. Como son inestables e irritantes muchas veces se preparan como liofilizados de sales o ésteres más manejables.

Puesto que las cefalosporinas de primera generación tienen un lugar en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo no complicadas (8) es menester de este artículo mostrar las características farmacológicas más relevantes de las cefalosporinas.

Mecanismo de acción

Los antibióticos β -lactámicos inhiben la síntesis y maduración del péptidoglicano (también denominado muropéptido), componente estructural esencial de la pared celular bacteriana. Esta acción opera sobre aquellas bacterias en fase de crecimiento activo, ya que la biosíntesis de la pared ocurre de forma continua durante el ciclo reproductivo y es esencial para la división.

El sitio de acción de estos fármacos es el espacio periplás-mico. En bacterias Gram positivas y espiroquetas, el acceso a dicho compartimento es libre; sin embargo, en Gram negativas y micobacterias está limitado por la presencia de una

membrana externa. En estos casos, el ingreso de los β -lactámicos depende de porinas específicas funcionantes como OmpF y C (9).

Una vez en biofase, se unen a los módulos transpeptidasa serina de las Proteínas de Unión a Penicilinas o PBPs, siendo estas, un grupo de enzimas uni o bimodulares para la síntesis, maduración, reparación y función del muropéptido (10). Los modelos moleculares revelan que la conformación espacial del anillo β -lactámico es muy similar a la del dipéptido D-alanil-D-alanina del muropéptido inmaduro cuando reside en los centros activos de estos módulos serina, es decir que un antibiótico β -lactámico se comporta como un falso sustrato que establece una inhibición irreversible del proceso de transpeptidación cruzada, proceso determinante de la maduración de la pared (11).

La inhibición de las PBPs genera diversos efectos, algunos letales otros no (ver tabla 1), según el tipo de proteína afectada (12-15). En términos generales, las concentraciones más bajas de β -lactámicos suelen inhibir la división celular sin afectar la elongación bacteriana. A concentraciones más elevadas, se observa inhibición del crecimiento, formación de engrosamientos en la pared celular e incluso lisis bacteriana.

Con relación a la autólisis bacteriana, se ha propuesto que los β -lactámicos podrían inhibir PBPs que regulan negativamente la actividad de hidrolasas (autolisinas) permitiendo su acción degradativa sobre el péptidoglicano. Aunque no se ha identificado una proteína inhibidora específica, se ha observado un aumento de la actividad hidrolítica en medios de cultivo en crecimiento tras la adición de β -lactámicos, lo que sugiere una liberación descontrolada de estas enzimas. En un medio hipoosmótico, los microorganismos sin pared pueden hincharse y estallar (shock osmótico), pero en un medio isoosmótico con respecto al citoplasma bacteriano, pueden formarse esferoplastos relativamente estables. Es tentador atribuir al shock osmótico el efecto bactericida de los β -lactámicos, pero esta explicación resulta insuficiente por dos razones: La presión osmótica intracelular de las bacterias Gram negativas no es alta si se la compara con la de varios líquidos biológicos (incluido el plasma), y el efecto bactericida no se pone de manifiesto en ausencia de autolisinas.

En suma, los antibióticos β -lactámicos son bactericidas porque dejan a las bacterias sin péptidoglicano y este es fundamental para la división y protección celular bacteriana. Cuando las bacterias quedan sin esta estructura pierden funciones básicas y mueren.

Tabla 1

Consecuencias de la inhibición de las distintas PBPs bacterianas

Efecto observado	PBPs involucradas	Consecuencia
Inhibición de la síntesis del péptidoglicano	PBP1a, PBP1b, PBP4, PBP7	Lisis celular rápida o formación de esferoplastos
Cambios en el espesor de la pared celular	PBP2, PBP4, PBP5	Alteraciones morfológicas
Inhibición de la tabicación	PBP3	Formación de filamentos bacterianos
Fallas del control de enzimas hidrolíticas	PBP2, PBP3	Activación de mecanismos autolíticos

Clasificación y espectro

Las cefalosporinas como todo antibiótico β -lactámico son bactericidas tiempo dependiente (su modelo PK-PD es definido mediante un tiempo efectivo o de concentraciones por encima de la CIM de un 50% del intervalo interdosis, ref. 16). Los β -lactámicos son antibióticos de pequeño espectro, es decir limitado a las bacterias y gracias a su origen semisintético las cefalosporinas exhiben un espectro ampliado o dirigido hacia un número mayor de bacterias que las penicilinas naturales. Estas moléculas presentan el fenómeno postantibiótico, variable según el microorganismo, con una duración aproximada de 2 a 3 horas. Este efecto permite espaciar los intervalos de dosificación a 6 horas o más, incluso cuando la vida media plasmática ($t_{1/2}$) de estos fármacos es relativamente breve (1).

Como se dijo, las cefalosporinas derivan del 7ACA, biciclo formado por los anillos β -lactámico y dihidrotiazidínico (anillo hexagonal con azufre). Se incluyen también dentro de este grupo a las cefamicinas, fármacos que presentan un grupo 7-metoxilo sobre el núcleo β -lactámico. Algunas cefalosporinas presentan como grupo lateral el 3-metil-tiotetrazol el cual tiene implicancias toxicológicas sobre el hospedador (ver Efectos adversos e Interacciones). Las cefalosporinas se clasifican en generaciones y dentro de estas, a su vez, en orales y parenterales (1, 17):

1ra generación. Comprende los compuestos parenterales: cefalotina, cefazolina y otros ya no comercializados como cefaloridina (muy nefrotóxica) y cefapirina, y los orales: cefalexina y cefadroxilo. Estas son activas contra *Staphylococcus spp* (meticilino sensibles), *Streptococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

2da generación. Comprende los compuestos parenterales: cefuroxima, cefoxitina (que es una cefamicina), cefamandol, cefmetazol, ceforinida, cefotetán (otra cefamicina) y cefonid, y los compuestos orales: cefuroxima axetilo y cefaclor. Estas tienen un espectro similar a las de 1ra generación, pero con menor actividad hacia cocos Gram positivos y mayor hacia gérmenes Gram negativos, la cefuroxima exhibe especial actividad contra *Haemophilus influenzae* y cefoxitina contra *Bacteroides fragilis*.

3ra generación. Comprende las drogas parenterales: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefoperazona (una ureidocefalosporina disponible sola y asociada a tazobactam, un inhibidor de las β -lactamasas), latamoxef (una oxacefamicina), y los compuestos orales ceftibuten y cefixima. Estas presentan mayor actividad aún contra gérmenes Gram negativos y la cefoperazona fue desarrollada contra *Pseudomonas aeruginosa* y *B fragilis*.

4ta generación. Comprende los fármacos parenterales: cefepime y cefpiroma. Son más estables frente a las β -lactamasas en general y exhiben gran actividad contra enterobacterias, cocos Gram positivos sensibles y *P aeruginosa*.

5ta generación. Comprende los fármacos parenterales: ceftarolina y ceftobiprole que están orientadas especialmente

contra las cepas de *S aureus* meticilino resistente o SAMR), *S epidermidis* coagulasa negativo (SCN) resistente a vancomicina y *Streptococcus spp* (neumococos) resistentes.

Resistencia a los β -lactámicos

La resistencia bacteriana representa un desafío crítico que compromete el éxito terapéutico de cualquier antibiótico. Este fenómeno se ha intensificado debido al uso excesivo, y en muchos casos inapropiado, de estos fármacos (18). Cuando se introdujo la penicilina G, los estafilococos eran altamente sensibles; sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las cepas son resistentes, lo que genera graves complicaciones en el ámbito hospitalario (2).

Este fenómeno suele desarrollarse rápidamente ante un tratamiento, y con frecuencia es cruzada entre distintos miembros del grupo β -lactámico. Por ello, está estrechamente vinculada al abuso prescriptivo. A pesar de la incorporación de nuevas moléculas, el problema persiste, lo que subraya la necesidad de una conciencia profunda sobre su magnitud para prevenir o al menos retrasar su aparición (18-20). Los principales mecanismos de resistencia son:

Producción de β -lactamasas

Este es el mecanismo más frecuente y relevante (21). Las β -lactamasas son enzimas que catalizan la ruptura del enlace amida del anillo β -lactámico, inactivando el antibiótico. Según la clasificación de Ambler (22), se dividen en cuatro clases (A, B, C y D), basadas en su estructura y mecanismo catalítico:

- **Las clases A, C y D**, corresponden a β -lactamasas serinas, estructuralmente relacionadas con las PBPs, pues derivan de un gen ancestral común.
- **La clase B**, corresponde a metaloenzimas que requieren Zn^{2+} como cofactor catalítico.

Las β -lactamasas de clase A y B presentan baja especificidad y degradan múltiples penicilinas, cefalosporinas y carbapenemos. Se conocen como β -lactamasas de espectro extendido (BLEE o ESBL), y constituyen una amenaza creciente por la aparición continua de variantes capaces de inactivar los antibióticos más nuevos supuestamente desarrollados para evitar resistencia. Un ejemplo destacado son las carbapenemas tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), de clase A (23, 24). Las β -lactamasas de clase C son más específicas, porque actúan sobre una familia determinada, sean penicilinas o cefalosporinas (AmpC), mientras que las de clase D presentan alta selectividad hacia un único antibiótico.

La mayoría de estas enzimas, especialmente las BLEE, se encuentran en plásmidos que también portan genes de resistencia múltiple. Las bacterias Gram positivas secretan grandes cantidades de β -lactamasas al medio extracelular, mientras que las Gram negativas las localizan en el espacio periplasmático, en menor cantidad, pero estratégicamente posicionadas.

Los inhibidores de las β -lactamasas o IBL es un grupo de

moléculas con nula o muy baja actividad antibiótica, pero con importante capacidad inhibitoria de una amplia gama de estas enzimas, especialmente las BLEE clase A. Estos fármacos supusieron solucionar el problema creado por las cepas resistentes y de hecho aumentan el espectro de un β -lactámico particular cuando se asocian a él en dosis fijas (deben hacerlo pues como se dijo, carecen de efecto antibiótico *per se*). Sin embargo, es necesario aclarar que no inhiben todas las β -lactamasas, algunas de clase A, muchas de clase B, y casi todas de clases C y D no resultan afectadas. Son representantes de este grupo, el sultaceta, el ácido clavulánico, el tazobactam y el avibactam. El mecanismo inhibidor de estas sustancias es similar al de otros β -lactámicos excepto que su actividad se centra en las β -lactamasas en vez de las PBPs.

La síntesis de β -lactamasas es inducida por la presencia de este tipo de moléculas (incluidos los IBL) en el entorno. Este proceso sigue un *modelo regulatorio de dos componentes*, adaptado para antibióticos que no penetran el citosol. Los operones implicados incluyen dos genes reguladores genéricamente designados como *BlaI*, que codifica la proteína represora unida al ADN que inhibe la transcripción y *BlaR*, que codifica una PBP receptora de membrana de alto peso molecular, con módulos de transducción tipo quinasa/fosfatasa. La unión del antibiótico a *BlaR* desencadena una señal citosólica que libera a *BlaI* del ADN, permitiendo la transcripción del gen *BlaA* que codifica la β -lactamasa (25).

PBPs diferentes o alteradas (polimorfismo de blanco)

Esta forma de resistencia implica la producción de PBPs modificadas, cuyos módulos transpeptidasa serina adoptan una conformación cerrada, reduciendo su afinidad por los β -lactámicos (26). Como resultado, se requieren concentraciones más altas para lograr el mismo efecto, disminuyendo la eficacia antibacteriana.

La resistencia provocada por PBPs diferentes se observa principalmente en cocos Gram positivos (como *S aureus*, *E faecalis*, *E faecium* y *S pneumoniae*) frente a la meticilina, así como en algunas Gram negativas (*E coli*, *K pneumoniae*, *P aeruginosa*).

Los enterococos son naturalmente resistentes a los β -lactámicos (salvo a las ureidopenicilinas y ureidocefalosporinas) debido a la expresión constitutiva de una PBP de baja afinidad. En *S pneumoniae*, la resistencia se debe a la sobreexpresión de una PBP5 de baja afinidad, que reemplaza funcionalmente a otras PBPs inhibidas. En cepas resistentes de *S aureus* (SAMR), se expresa una PBP adicional denominada PBP2a o PBP2', codificada por el operón cromosómico *mecA* (26, 27).

Esta proteína presenta cerca de 40 aminoácidos adicionales fuera del módulo transpeptidasa, con centros activos poco accesibles. Aunque su actividad sintética es limitada, confiere resistencia al impedir la unión del β -lactámico. Un conocimiento más detallado de PBP2a revela la existencia de un sitio alostérico regulador de los centros activos y se están explorando ligandos para reducir esta forma de resistencia (27).

La expresión de PBP2a está regulada de la misma manera que las β -lactamasas, a través del modelo de dos componentes que involucra los genes *MecR1* y *MecI* sensibles a cualquier β -lactámico presente en el entorno bacteriano. Se postula que *mecA* puede integrarse en transposones, facilitando su diseminación. Sin embargo, como las mutaciones en otros genes implicados en la síntesis de peptidoglicano (como los *fem*) pueden restaurar la sensibilidad, se sugiere que esta resistencia en *S aureus* es poligénica (27).

Reducción de la permeabilidad y mayor extrusión

En bacterias Gram negativas y micobacterias, la falta de permeabilidad a los antibióticos es un mecanismo de resistencia natural. Como se dijo las porinas OmpF y C son el principal medio de ingreso de los β -lactámicos en estas bacterias (9) por lo que su ausencia o disfunción confiere resistencia, resistencia que se extiende a otros antibióticos, como las quinolonas. Este mecanismo forma parte del fenotipo de resistencia a múltiples fármacos, caracterizado por menor entrada y mayor extrusión (28), regulado por los factores de transcripción MarAB y SoxS.

Farmacocinética

La mayoría de los antibióticos β -lactámicos presentan propiedades farmacocinéticas comunes (29, 30). Con excepción de las aminopenicilinas y algunas cefalosporinas, casi todos tienen una biodisponibilidad oral lo suficientemente baja como para no ser efectivos por esa vía. Esto es debido a que son moléculas reactivas y lábiles que se inactivan en el medio ácido gástrico o interaccionan con alimentos (31). Para mejorar dicha biodisponibilidad, algunos se administran en forma de prodrogas (cefuroxima axetilo). La absorción de las moléculas activas por vía oral se efectúa mediante el transportador de péptidos PEPT1 o SLC15A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1A2 o SLC01A2 presentes en la membrana apical de los enterocitos (32). Para administración parenteral (IM o IV) estos antibióticos se preparan en forma de sales sódicas o potásicas muy solubles, aunque la ceftarolina es un éster de hidrólisis plasmática (ceftarolina fosamilo, ref. 33). Adicionalmente, la penicilina G y la ampicilina, se preparan en forma de ésteres-sales insolubles (procaínica, soluble en un 0,4% y benzatínica, soluble en un 0,02%) de depósito IM.

Los β -lactámicos son drogas de distribución incompleta, debido a su pKa bajo, están casi totalmente ionizados y quedan limitados al agua corporal extracelular (tienen un Vd aproximado de 0,2 L/kg). Su paso a los tejidos y a los distintos fluidos del organismo es limitado y los niveles alcanzados en ellos son menores que los plasmáticos. Atravesan poco la barrera hematoencefálica y son devueltos al plasma por los transportes activos para ácidos de los plexos coroideos (cotransporte aniónico OATs 1 y 3 o SLC22A6 y 8, y glicoproteína MRP1 o ABCC1), en consecuencia, sus niveles en el líquido cefalorraquídeo y tejido nervioso no son suficientes para obtener un efecto terapéutico. Sin embargo, en la meningitis se alte-

ra la funcionalidad de estos transportes y, en consecuencia, aumenta la permeabilidad de la barrera por lo que en estos casos sí son útiles (30). Respecto de otros lugares, se obtienen concentraciones terapéuticas en piel, músculos y líquido sinovial, próstata, vía aérea superior, oído, y tejidos y secreciones bronco-pulmonares. Todos pasan la placenta usando los transportadores mencionados y aparecen en la sangre fetal (los antibióticos más viejos del grupo son de elección en la mujer embarazada por su escasa toxicidad y amplia experiencia de uso, ref. 34). La cefazolina y la ceftazidima pasan al tejido óseo inflamado. Los antibióticos β -lactámicos casi no se excretan por la leche materna y se unen a las proteínas plasmáticas en grado variable (entre menos del 20% y más del 90%); hecho que carece de importancia clínica porque no afecta la acción farmacológica ni determina interacciones medicamentosas importantes.

Casi todos los β -lactámicos se eliminan por excreción renal (filtración glomerular y secreción tubular mediada por los transportes de aniones OAT1 y 3 o SLC22A6 y A8, aunque la fracción eliminada por cada mecanismo es variable según el fármaco) y aparecen activos en orina; por esta vía pueden competir con otros ácidos orgánicos por los OATs, dando lugar a interacciones importantes. Muchas cefalosporinas (especialmente las de 3ra generación) y la piperacilina se concentran en la bilis y usan esta vía de excreción ya que son sustrato de los transportadores hepáticos (OATP1B1 y 2B1 o SLC01B1 y 2B1 para captación sinusoidal y MRP2 y 3 o ABCC2 y 3 para secreción biliar); si el uso es prolongado pueden cambiar el índice litogénico predisponiendo la formación de cálculos (35, 36).

La piperacilina, el meropenem y algunas cefalosporinas sufren hidrólisis hepática y extrahepática (la cefotaxima y la cefalotina tienen metabolitos activos de $t_{1/2}$ similar o mayor que la droga madre, y la ceftarolina que es una prodroga). Las cefalosporinas suelen interactuar con el CYP2E1, ello tiene implicancias la nefrotoxicidad y el síndrome disulfirámico que algunas de ellas suelen provocar (37).

Las $t_{1/2}$ de eliminación de los β -lactámicos son cortas (entre 30 minutos y 2 horas), aunque en recién nacidos y lactantes es mayor. En la insuficiencia renal severa esta aumenta entre 10 y 20 veces (38, 39). Todos los β -lactámicos pueden ser removidos por hemodiálisis y en pacientes sometidos a esta técnica, se aplicará el antibiótico luego de tal procedimiento. La tabla 2 muestra características farmacocinéticas de algunas cefalosporinas de interés.

Efectos adversos de los antibióticos β -lactámicos

Hipersensibilidad sistémica y de órgano; reacciones cutáneas

Los antibióticos β -lactámicos poseen un amplio margen de seguridad terapéutica; sin embargo, pueden provocar reacciones de hipersensibilidad tanto inmediatas como retardadas (40-43). Estas manifestaciones abarcan desde **cuadros sistémicos graves** o lesiones **localizadas mediados** por IgE (inme-

diatas) o por liberación directa de histamina (pseudoalergia) hasta **daño de órgano más o menos severo** producido por inmuno complejos circulantes o tisulares o bien linfocitos T (retardadas). Ejemplo de los primeros son el shock anafiláctico y el edema angioneurótico, ejemplo de lesiones localizadas son los exantemas con prurito y urticaria, y ejemplo de las últimas son la reacción de Coombs directa positiva (con posibilidad de anemia hemolítica), la granulocitopenia, la trombocitopenia, la nefritis intersticial con insuficiencia renal transitoria, las ictericias colestáticas con eosinofilia y fiebre, la necrólisis exfoliativa y el síndrome de Steven Johnson. La incidencia estimada de estas manifestaciones oscila entre el 1% y el 10% de los pacientes que han recibido estos antibióticos. La hipersensibilidad inmediata se ha reportado con mayor frecuencia tras el uso de penicilina G procaína, lo que sugeriría una contribución adicional de la procaína. El mecanismo se relaciona con la elevada reactividad química de la estructura β -lactámica que le permite unirse covalentemente a proteínas endógenas, generando complejos lactamoil-proteína altamente antigenicos (al respecto, las penicilinas y los carbapenemos son más reactivos que las cefalosporinas y monobactamos). La reactividad cruzada entre β -lactámicos ha sido documentada en hasta un 20% de los casos en estudios in vitro, aunque los datos clínicos sugieren una prevalencia menor. No obstante, se recomienda considerar a todo paciente con antecedentes de hipersensibilidad a un β -lactámico como potencialmente alérgico a toda la clase, contraindicado su uso salvo en situaciones clínicas que lo justifiquen como infecciones graves o embarazo. En tales casos, se debe implementar un protocolo de desensibilización, ya sea por vía oral (con penicilina V) o subcutánea, en un medio institucional preparado. Para la identificación de pacientes con riesgo de hipersensibilidad mediada por IgE, se recomienda el uso de una batería diagnóstica compuesta por cuatro antígenos: peniciloilpolilisina, penicilina G, ácido peniciloico y cefalotina que aumenta la sensibilidad diagnóstica, pues el empleo de uno solo presenta elevada tasa de falsos negativos. La prueba debe realizarse en un medio hospitalario ante una eventual anafilaxia.

Adicionalmente, con el uso de ampicilina (más que con el de amoxicilina) se observa rash cutáneo en torso y cara, denominado rash ampicilínico (44). Esta manifestación es más frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa concomitante (hasta el 50% de los casos) o que reciben simultáneamente alopurinol. Se supone que la infección viral altera la tolerancia inmune predisponiendo a una reacción de hipersensibilidad retardada leve y transitoria, razón por la cual en estos casos no debe suspenderse el antibiótico.

Gastrointestinales y disbacteriosis

Las manifestaciones gastrointestinales inespecíficas asociadas al uso de antibióticos β -lactámicos orales son relativamente frecuentes (40, 45-47), con una frecuencia estimada inferior al 3%. Estas incluyen en general intolerancia digestiva, náuseas, vómitos y epigastralgia, y en particular, diarrea asociada a antibióticos, incluyendo casos de colitis pseudo-

membranosa por *Clostridoides difficile*. La diarrea asociada a antibióticos puede explicarse por la interacción de cuatro factores, que actúan de forma aislada o sinérgica: **Absorción incompleta de ciertos β-lactámicos orales**, como ampicilina, cefalexina, cefuroxima axetilo y cefixima, lo que favorece su presencia en el lumen intestinal. **Prescripción excesiva o inapropiada (abuso)**, especialmente de ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de uso ambulatorio. **Eliminación biliar elevada de algunos fármacos parenterales**, como cefoperazona y ceftriaxona, que alcanzan concentraciones significativas en

el intestino. **Ampliación del espectro antibacteriano mediante la asociación con IBL**, como en el caso de la sultamicilina o amoxicilina-ácido clavulánico, que afecta a mayor población microbiana. Fisiopatológicamente, el antibiótico elimina las bacterias sensibles permitiendo la proliferación de cepas resistentes y potencialmente patógenas, lo que genera una alteración de la microbiota intestinal o disbiosis. Como manifestación adicional a la disbiosis en general, puede observarse candidiasis en piel y mucosas.

Tabla 2

Características farmacocinéticas de algunas cefalosporinas

Fármaco	Vía de administración	Bd (%)	tmax (h)	Cmax (mg/L)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} (h)	Metabolismo hepático	Droga activa en orina (%)
Cefalotina	IV IM	--- 98	fi 0,5-0,8	> 500 20	0,2	65-80	0,5-1 ^(a)	sí (20-30%) activo	50-70
Cefazolina	IV IM	--- 80	fi 1-2	190 52	0,1-0,2	80-86	1,5-2,5	no excr biliar (15%)	55-90
Cefalexina	Oral(b)	60-90	1	16	0,25	14	0,9	no	50-70
Cefadroxilo	Oral	85-100	1	11-63	0,3	20	1,2-1,7	no	85-90
Cefoxitina	IV IM	--- ND	fi 0,5	110 28-40	0,2	40-75	0,8-1	sí (2%) inactivo	85-90
Cefuroxima	Oral (axetilo) ^(b) IV IM	40-55 --- ND	2-4 0,5-1 1-2	0,6-1,5 20-35 3,5	0,1-1,8	50	1,3 ^(a)	no	90-100
Cefotaxima	IV IM	--- ND	fi 0,5	102 20	0,2	25-40	0,8-1,5 ^(a)	sí (50%) activo	50 metabolito: 25
Ceftriaxona	IV IM	--- 100	0,5 1-3	151 95	0,1-0,2	85-95	6-9 ^(a)	no ^(c) excr biliar (40%)	35-70
Ceftazidima	IV IM	--- 91	fi 1	40-80 45	0,3-0,4	5-17	1,6-2 ^(a)	no	90-95
Ceftizoxima	IV IM	--- ND	fi 1	60-110 13	0,2-0,5	28-50	1-2,3 ^(a)	no excr biliar (7%)	90
Cefoperazona (d)	IV IM	--- 50-75	0,25 1-2	153 57	0,1-0,2	80-95	1,6-2,4 ^(a)	no ^(c) excr biliar (70%)	15-35
Cefixima	Oral	40-50	2-6	1-4	0,6-1	50-65	3-4	no excr biliar (5%)	50
Cefepime	IV IM	--- 100	fi 1-1,5	70 7-60	0,2-0,3	16-20	2	sí (10%) inactivo	70-100
Ceftarolina	IV (fosal-milo)	---	fi	19	0,3	20	1,5-2,5	sí (3%) activo	88

Referencias: fi, tmax alcanzado al final de la infusión (corresponde al tiempo que dura la infusión). ND, valor no determinado o desconocido.

(a) La t_{1/2} de eliminación es 2 a 3 veces más grande en neonatos y lactantes.

(b) Los alimentos reducen la biodisponibilidad oral de estas drogas.

(c) La dosis de estos fármacos debe ser ajustada en la insuficiencia hepática.

(d) La administración conjunta con IBL no modifica su farmacocinética.

Renales

Dejando de lado la nefritis intersticial inmunoalérgica ya descripta (42), debe considerarse que las cefalosporinas, sobre todo las de 1ra generación parenterales, son potencialmente nefrotóxicas en especial cuando se combinan con aminoglucósidos. Estas se excretan activamente por el túbulo proximal y por ello alcanzan concentraciones intracelulares importantes. Así, una parte pequeña puede oxidarse mediante el CYP2E1 y otras flavoproteínas (37) y dar lugar a metabolitos fuertemente electrofílicos dañinos. La diferente capacidad nefrotóxica de las cefalosporinas parece relacionarse con diferencias del balance entre el ingreso y el egreso a las células tubulares (por distinta afinidad por los OATs) o con la velocidad de depuración de metabolitos tóxicos mediante glutatión reducido (48). Este balance era particularmente desfavorable para cefaloridina, la cefalosporina con mayor nefrotoxicidad y por ello, ya retirada. Entre las disponibles aún, la cefalotina ofrece cierto potencial nefrotóxico. Debe destacarse que la lesión renal es reversible con la suspensión del tratamiento en pacientes sin enfermedad renal previa. De la misma forma, el imipenem es potencialmente nefrotóxico pero su administración con cilastatina previene esta complicación (47, 49).

Sistema nervioso

El uso de altas dosis de penicilina G sódica o potásica en pacientes con insuficiencia renal, ha provocado en algunos de ellos, convulsiones. Con carbapenemos, especialmente imipenem, las convulsiones se observan más frecuentemente, siendo agravantes lesiones del sistema nervioso central o falla renal. El mecanismo está relacionado con el antagonismo del receptor GABAA (47, 50). Adicionalmente, el aztreonam puede causar durante su aplicación por infusión IV disgeusia y algunas cefalosporinas pueden ocasionar cefalea.

Irritación local

La administración IM de β -lactámicos suele ser dolorosa y puede provocar lesión de fibras musculares, con elevación de enzimas séricas como creatinfosfoquinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (ASAT) y lactato deshidrogenasa (LDH); algunos preparados utilizan lidocaína u otros anestésicos locales como solventes para reducir el dolor. Por último, bajo ninguna circunstancia deben administrarse por vía IV las sales de depósito de penicilina G o ampicilina, pues pueden ocasionar tromboembolismo y flebitis.

Riesgos por la administración de Na^+ o K^+

Los antibióticos β -lactámicos inyectables se administran como sales sódicas o potásicas. Como la dosis diaria de estos expresada en mmol es relativamente alta, la cantidad de Na^+ o K^+ expresada en mEq que reciban los pacientes puede ser relevante. Por ello, resulta fundamental que todos los preparados farmacéuticos debieran indicar que cantidad de cationes aportan, ya que conocerlas es importante para pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o renal que requieren un aporte restringido de estos iones (51).

Otros

La penicilina G y otros antibióticos cuando se utilizan para tratar infecciones por treponemas, leptospiros y borrelias pueden inducir el síndrome de lisis bacteriana o reacción de Jarisch Herxheimer. El mecanismo es poco claro, pero su génesis debería rastrearse en los componentes de este tipo de bacterias; de hecho, su lisis provoca la liberación de componentes lipoproteicos que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica aguda mediada por interleucinas 6 y 8 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Los síntomas (fiebre, mialgia, rubor, exantema papuloso generalizado, náuseas, vómitos y malestar general) suelen aparecer a las 2 horas post administración de los antibióticos y remiten en las 24 siguientes, y su severidad se correlaciona con la carga de gérmenes (52).

Interacciones medicamentosas de los β -lactámicos

Farmacodinámicas

A nivel del efecto antibiótico: Como los β -lactámicos actúan en la fase de crecimiento exponencial, los fármacos bactericidas administrados conjuntamente antagonizan su efecto (macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, etc.); mientras que los bactericidas (aminoglucósidos, metronidazol, etc.) potencian su efecto (53). El ácido clavulánico y demás IBL inhiben muchas de las β -lactamasas que inactivan aminopenicilinas, piperacilina y cefoperazona (incluyendo las de *H influenzae* tipo B y las de los enterococos), por consiguiente, el uso combinado incrementa el espectro de estos antibióticos (45).

A nivel de la flora intestinal: El abuso hecho con ampicilina y otros miembros β -lactámicos, trae aparejado la eliminación de la flora desconjugante, lo cual puede interferir con el ciclo enterohepático de fármacos como los anticonceptivos orales o los moduladores selectivos del receptor estrogénico que pierden su eficacia (53). Con el uso de ampicilina se ha descripto, también, una disminución de la protrombinemia y potenciación del efecto de los anticoagulantes orales; si bien es tentador atribuir este efecto a la alteración de la flora intestinal, no hay suficientes evidencias al respecto.

A nivel del hospedador: El núcleo 3-metil-tiotetrazol presente en varias cefalosporinas (cefazolina, cefamandol, cefotetán, ceforanida, cefoperazona) inhibe la oxidación de la vitamina K a vitamina K-epóxido, necesaria para la carboxilación de los factores II, VII, IX y X de la coagulación y de otras proteínas. Este efecto antivitamina K puede potenciar a los anticoagulantes orales; más raramente, este efecto se manifiesta como hemorragias en pacientes no medicados con anticoagulantes (53). Los anticoagulantes orales son teratogénicos (pues la vitamina K es necesaria para la síntesis de la osteocalcina), por lo que, si bien no se han observado trastornos fetales con este grupo de cefalosporinas, es prudente tratar de no utilizarlas en embarazadas. Estas cefalosporinas con núcleo

3-metil-tiotetrazol tienen, también, la capacidad de inhibir el CYP2E1 hepático y producir síndrome disulfirámico si el paciente ingiere alcohol, lo que puede ser causa de abandono del tratamiento antibiótico (37). La administración conjunta de aminopenicilinas y allopurinol ocasiona rash cutáneo (44). Los aminoglucósidos, los diuréticos de asa, el cisplatino, la ciclosporina y la vancomicina potencian la nefrotoxicidad de las cefalosporinas de 1ra generación parenterales.

Farmacocinéticas

Excreción tubular de fármacos: A nivel del túbulo contorneando proximal renal los β -lactámicos compiten con otros ácidos orgánicos, como el ácido úrico y ciertas drogas (antiinflamatorios no esteroides, metotrexato, probenecid, diuréticos de asa, tiazidas, IBL como el tazobactam, etc.) por los OATs. El resultado dependerá de la cantidad relativa de cada compuesto que acceda primero a dicho transporte. Así, pueden observarse por menor secreción, prolongación del efecto terapéutico sistémico de los β -lactámicos (no así el urinario) o de los antiinflamatorios, falta de efecto diurético, toxicidad por metotrexato (en estos casos se deberán monitorizar los niveles séricos del citostático, o en caso contrario se deberá contraindicar el uso concomitante) o efectos uricosúricos (48, 54).

Incompatibilidades e interferencia con pruebas de laboratorio

No deben mezclarse en la misma jeringa o frasco de infusión antibióticos β -lactámicos y aminoglucósidos pues reaccionan estequiométricamente 1:1 y se inactivan (53). Como la relación de masa favorece al β -lactámico, sólo el aminoglucósido pierde actividad terapéutica. Por ejemplo, al mezclarse 1 g (3100 pmol) de ampicilina con 80 mg (170 pmol) de gentamicina quedan libres 2930 pmol de ampicilina (aproximadamente el 95% de la cantidad original); en definitiva, la actividad antibacteriana de esta no cambia mientras que el aminoglucósido se torna inefectivo.

La cefixima puede dar falsos positivos en las pruebas reductoras de metales para la detección de sustancias en orina como glucosa o cetonas (55).

Contraindicaciones de los β -lactámicos

Hipersensibilidad a cualquier miembro del grupo. Embarazo para algunos miembros (ver Situaciones particulares).

Indicaciones, dosis y vías de administración

Las cefalosporinas se prescriben en dosis variables según la infección; los esquemas de tratamiento aquí mostrados son orientativos y no persiguen modificar concepciones terapéuticas preestablecidas, asimismo, se hallan siempre en continua revisión. Cuando se emplean por vía IV, la dosis se diluye en 250 a 500 mL de solución fisiológica o glucosada (salvo

especial indicación) y se infunde por goteo en períodos de 30 o 60 minutos.

Para el uso de distintos antibióticos β -lactámicos, incluidas las cefalosporinas, en situaciones problemáticas pueden consultarse también las guías de distintas Sociedades de Infectología como la Americana (56) o la Europea (57).

Cefalosporinas de 1ra generación

Parenterales: La cefalotina es útil en infecciones por cocos Gram positivos sensibles, excepto enterococos, y la cefazolina en infecciones por gérmenes Gram negativos. Se indican en procesos que no afecten el SNC, como artritis, osteomielitis, endocarditis, celulitis, infección urinaria extrahospitalaria y supuración pleuropulmonar.

Orales: Tienen las mismas indicaciones que las aminopenicilinas: infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas por cocos Gram positivos y *H influenzae* sensibles; meningitis (aunque no como único antibiótico) por meningococos o *H influenzae* sensibles; infecciones urinarias por enterobacterias sensibles (aunque no es recomendable su uso como tratamiento empírico); gonorrea; profilaxis de la endocarditis bacteriana tras procedimientos odontológicos, o en pacientes esplenectomizados o agamaglobulinémicos (ya que dosis usuales inhiben el desarrollo de *S. viridans* y enterococos susceptibles). Pero como además se concentran en piel y tejidos blandos y sirven para infecciones en esos sitios.

Cefalosporinas de 2da generación

La cefuroxima tanto oral como parenteral es útil contra infecciones broncopulmonares y otorrinolaringológicas por *H influenzae* resistente a aminopenicilinas (por no haberse observado con su uso efecto inóculo o disminución del efecto en relación con el número de bacterias presentes en el foco); se indica también en celulitis de cara, infecciones urinarias e infecciones con foco osteoarticular. La cefoxitina se utiliza en combinación con aminoglucósidos en infecciones intraabdominales y toco-ginecológicas pues es uno de los β -lactámicos más efectivos contra *B fragilis* (aunque hasta un 20 % de las cepas pueden ser resistentes). Las cefalosporinas de 2da generación pueden usarse en gonocócicas severas, por la gran sensibilidad que exhibe el germen.

Cefalosporinas de 3ra generación

Se indican para el tratamiento empírico inicial de infecciones graves extrahospitalarias, de neumopatías ambulatorias en pacientes con comorbilidades (diabético, alcohólico, etc.) y del paciente neutropénico febril (en asociación con aminoglucósidos). Son de elección para las meningitis por *H influenzae*, *S pneumoniae* y *N meningitidis*. Asociadas a aminoglucósidos pueden indicarse en neumonías intrahospitalarias o de la fibrosis quística y meningitis post neurocirugía. La cefotaxima puede usarse en infecciones de localización variada causadas por Gram negativos aerobios o anaerobios facultativos resistentes a otras cefalosporinas. La ceftriaxona

es considerada por algunos autores, de elección para el tratamiento con dosis única de gonococcias (ver Situaciones particulares). La ceftazidima y la cefoperazona, solas o con IBL, son útiles para procesos sépticos respiratorios, abdominales y de partes blandas por gérmenes Gram negativos, en especial *B fragilis* y *P aeruginosa*. La ceftazidima puede usarse también en osteomielitis, pielonefritis e infecciones de la vía urinaria complicadas. Por su alta excreción biliar, la ceftriaxona y la cefoperazona pueden ser útiles en colecistitis o colangitis.

Cefalosporinas de 4ta generación

Las indicaciones del cefepime incluye infecciones respiratorias bajas; urinarias (incluida pielonefritis); cutáneas de tejidos blandos y nosocomiales graves por *P aeruginosa* y otras enterobacterias o por cocos Gram positivos. También puede usarse como tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril. Asociado a metronidazol (debido a que tiene escasa actividad frente a anaerobios) puede usarse en infecciones intraabdominales.

Cefalosporinas de 5ta generación

La ceftarolina se indica para el tratamiento de la neumonía grave de la comunidad; de infecciones de piel y partes blandas, y de la bacteriemia causadas por *Staphylococcus spp* (incluyendo SAMR y SCN resistente a vancomicina), *Streptococcus spp*, *E coli*, *H influenzae* y *Klebsiella spp* resistentes a β-lactámicos en general.

La tabla 3 muestra algunos de los esquemas terapéuticos sugeridos para ciertas cefalosporinas.

Situaciones particulares

Gonococcia: Como el gonococo es muy sensible, siempre y cuando la infección no sea complicada, puede administrarse

una dosis IM única de una cefalosporina, p ej., cefuroxima 1,5 g, cefotaxima 500 mg, cefoxitina 2 g, ceftizoxima 1 g o ceftriaxona 250 mg.

Profilaxis quirúrgica: La profilaxis quirúrgica antibiótica es discutida, ya que no reemplaza una buena asepsia del campo e instrumental. Con β-lactámicos sólo se hará con el objeto de impedir el desarrollo de gérmenes de las floras saprofíticas (cocos Gram positivos, enterobacterias y anaerobios) que invaden el organismo durante el acto. Esto es importante en cirugías sucias (por rotura visceral o de heridas traumáticas) o con riesgo de contaminación (de urgencia en vísceras abdominales, de cabeza y cuello, ortopédica, cardiovascular o neurocirugía). Un esquema orientativo en cirugías programadas es, una única dosis IM (si la cirugía se extiende puede usarse una segunda dosis, 4 horas después de la primera) de ceftriaxona 1 g o cefotaxima 1 a 2 g. En cirugías sucias, este tratamiento deberá extenderse por 5 a 10 días.

Embarazo: Las cefalosporinas de 1ra generación, así como las penicilinas naturales y las aminopenicilinas pueden ser usadas electivamente en el embarazo pues son seguras y hay pruebas de su inocuidad (categoría B). Esto no es aplicable a los β-lactámicos más nuevos y especialmente, aquellos con el núcleo 3-metil-tiotetrazol pues su seguridad no está probada y por ello están contraindicados (categoría C).

Dosificación de las cefalosporinas en la insuficiencia renal y hepática

hepática: Debido a que el riñón es la vía principal de eliminación de los antibióticos β-lactámicos, su dosificación, salvo excepciones, deberá adecuarse en la insuficiencia renal según el clearance de creatinina (ClCr) del paciente. Si este es mayor a 50 mL/min la dosificación no cambia, pero con ClCr inferiores, por regla general, se hacen los siguientes ajustes, siempre respetando el tiempo de infusión cuando se dan por vía IV. Con cefalosporinas orales y cefotaxima se ajustará solo

Tabla 3

Dosis y esquemas posológicos sugeridos para ciertas cefalosporinas

Cefalosporina	Vía de administración	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Cefalotina	IM/IV	500 - 2000	80 - 160	4	hasta 10 días
Cefazolina	IM/IV	500 - 2000	25 - 100	3 o 4	7 a 10 días
Cefalexina	Oral	250 - 1000	20 - 100	4	7 a 14 días
Cefadroxilo	Oral	500 - 1000	25 - 100	2 o 3	7 a 14 días
Cefuroxima	O/IM/IV	750 - 1500	90 - 240	3	7 a 10 días
Cefoxitina	IM/IV	1000 - 2000	80 - 160	3	5 a 7 días
Cefixima	O	200 - 400	4 - 8	1 o 2	5 a 10 días
Cefotaxima	IM/IV	1000 - 2000	50 - 270	1 a 4	7 a 10 días
Ceftazidima	IM/IV	500 - 2000	90 - 150	2 o 3	7 a 10 días
Ceftazidima-Avibactam	IV	2000	---	3	5 a 14 días
Cefoperazona	IM/IV	1000 - 4000	50 - 200	3	5 a 7 días
Cefoperazona-Sulbactam	IM/IV	500 - 1000	20 - 160	2	5 a 7 días
Ceftriaxona	IM/IV	1000 - 2000	25 - 100	1 o 2	7 a 10 días
Cefepime	IM/IV	1000 - 2000	---	2	7 a 10 días
Ceftarolina	IV	400-600	---	2	7 a 21 días

el intervalo entre dosis. Si el CICr está entre 50 y 10 mL/min, se aumenta dicho intervalo un tercio o un medio más. Si es inferior a 10 mL/min, se aumenta al doble o al triple del valor consignado. Con el resto se deberá ajustar tanto el intervalo como las dosis. Si el CICr del paciente está entre 50 y 10 mL/min, se reducen sus dosis al 50 - 75% respetando el intervalo, y si es inferior a 10 mL/min, se reducen al 50% y se aumenta el intervalo al doble o al triple. Si el paciente se hemodializa, se aplica la dosis usual, siempre después del procedimiento. Si bien varios β -lactámicos se metabolizan en el hígado, sólo deben ajustarse las dosis de cefoperazona y ceftriaxona en casos de insuficiencia hepática, pues son fármacos de alta excreción biliar. En estos casos se limita su dosis a no más de 2 g por día, respetando el intervalo interdosis.

Conclusiones

Las cefalosporinas resultan un grupo de antibióticos muy versátiles para la práctica clínica. Aquí se pretendió destacar sus rasgos farmacoterapéuticos más relevantes, aun cuando su estudio farmacológico no puede ser aislado del resto de los β -lactámicos. Así en su farmacodinamia, resistencia, farmacocinética, efectos adversos e interacciones hay superposiciones en los miembros de esta numerosa familia y que forzosamente deben ser respetadas. No obstante, cuando se analizan específicamente los rasgos farmacológicos de las cefalosporinas de 1ra generación orales como la cefalexina o el cefadroxilo, aparecen aquellos como sensibilidad, comodidad posológica y concentración urinaria efectiva, que les otorgan un especial interés como opción válida para ciertas infecciones como las ITU no complicadas.

Referencias bibliográficas

- 1. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(8): a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247.
- 2. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture. NobelPrize.org [Internet]. 1945 Dec 11 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture>.
- 3. Florey HW. Penicillin. Nobel Lecture. NobelPrize.org [Internet]. 1945 Dec 11 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/florey-lecture.pdf>.
- 4. Chain EB. The Chemical Structure of the Penicillins. Nobel Lecture. NobelPrize.org [Internet]. 1946 Mar 20 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/chain/lecture>.
- 5. Bo G. Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(Suppl 3):6-8. doi:10.1111/j.1469-0691.2000.tb02032.x.
- 6. Sawant AM, Vamkudoth KR. Biosynthetic process and strain improvement approaches for industrial penicillin production. *Biotechnol Lett* 2022; 44(2): 179-92. doi: 10.1007/s10529-022-03222-5.
- 7. Tahlan K, Jensen SE. Origins of the β -lactam rings in natural products. *J Antibiot (Tokyo)* 2013; 66(7): 401-10. doi: 10.1038/ja.2013.24.
- 8. Natali KM, Nerenberg SF. Evaluating empiric therapy for acute uncomplicated cystitis in the outpatient setting: A retrospective cohort study. *J Emerg Nurs* 2021; 47(5): 789-97. doi: 10.1016/j.jen.2021.03.005.
- 9. Choi U, Lee CR. Distinct roles of outer membrane porins in antibiotic resistance and membrane integrity in *Escherichia coli*. *Front Microbiol* 2019; 10: 953. doi: 10.3389/fmicb.2019.00953.
- 10. Straume D, Piechowiak KW, Kjos M, Håavarstein LS. Class A PBPs: It is time to rethink traditional paradigms. *Mol Microbiol* 2021; 116(1): 41-52. doi: 10.1111/mmi.14714.
- 11. Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: A proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965; 54(4): 1133-41. doi: 10.1073/pnas.54.4.1133.
- 12. Cushnie TP, O'Driscoll NH, Lamb AJ. Morphological and ultrastructural changes in bacterial cells as an indicator of antibacterial mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(23): 4471-92. doi: 10.1007/s00018-016-2302-2
- 13. Ledger EVK, Massey RC. PBP4 is required for serum-induced cell wall thickening and antibiotic tolerance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2024; 68(11): e0096124. doi: 10.1128/aac.00961-24.
- 14. Khan F, Jeong GJ, Tabassum N, Mishra A, Kim YM. Filamentous morphology of bacterial pathogens: Regulatory factors and control strategies. *Appl Microbiol Biotechnol* 2022; 106(18): 5835-62. doi: 10.1007/s00253-022-12128-1.
- 15. Desvaux M. Cell wall hydrolases in bacteria: Insight on the diversity of cell wall amidases, glycosidases and peptidases toward peptidoglycan. *Front Microbiol* 2019; 10: 331. doi: 10.3389/fmicb.2019.00331.
- 16. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(11): 589-96. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x.
- 17. Pandey N, Casella M. Beta-Lactam Antibiotics. 2023 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan- [cited 2025 Aug 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424895/>.
- 18. Podolsky, S.H. The evolving response to antibiotic resistance (1945-2018). *Palgrave Commun* 2018; 4: 124. doi: 10.1057/s41599-018-0181-x.
- 19. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387(10014): 176-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0.
- 20. Britto CD, Wong VK, Dougan G, Pollard AJ. A systematic review of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(10): e0006779. doi: 10.1371/journal.pntd.0006779.
- 21. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(8): a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247.
- 22. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289(1036): 321-31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
- 23. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3): 440-58. doi: 10.1128/CMR.00001-07.
- 24. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1277: 84-90. doi: 10.1111/nyas.12023.
- 25. Lingzhi L, Haojie G, Dan G, Hongmei M, Yang L, Mengdie J, Chengkun Z, Xiaohui Z. The role of two-component regulatory system in β -lactam antibiotics resistance. *Microbiol Res* 2018; 215: 126-29. doi: 10.1016/j.mires.2018.07.005.
- 26. Llarrull LI, Fisher JF, Mobashery S. Mo-

- lecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new beta-lactams that meet the challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(10): 4051-63. doi: 10.1128/AAC.00084-09.
- 27. Rosado PC, Marques MM, Justino GC. Targeting MRSA penicillin-binding protein 2a: Structural insights, allosteric mechanisms, and the potential of adjuvant inhibitors. *Biochem Pharmacol* 2025; 239: 117048. doi: 10.1016/j.bcp.2025.117048.
 - 28. Hardie Boys MT, Pletzer D. A review of recently discovered mechanisms of cephalosporin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2025; 66(2): 107527. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2025.107527.
 - 29. Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. *Drugs* 1987; 34 Suppl 2: 89-104. doi: 10.2165/00003495-198700342-00008.
 - 30. Haddad N, Carr M, Balian S, Lannin J, Kim Y, Toth C, Jarvis J. The Blood-Brain Barrier and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotics for the treatment of central nervous system infections in adults. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(12): 1843. doi: 10.3390/antibiotics11121843.
 - 31. Wiesner A, Zagrodzki P, Paško P. Do dietary interventions exert clinically important effects on the bioavailability of β -lactam antibiotics? A systematic review with meta-analyses. *J Antimicrob Chemother* 2024; 79(4): 722-57. doi: 10.1093/jac/dkae028.
 - 32. Parker JL, Deme JC, Lichtinger SM, Kutayi G, Biggin PC, Lea SM, Newstead S. Structural basis for antibiotic transport and inhibition in PepT2. *Nat Commun* 2024; 15(1): 8755. doi: 10.1038/s41467-024-53096-6.
 - 33. Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(9): 915-31. doi: 10.1007/s40262-015-0281-3.
 - 34. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 2018; 22(1): 233. doi: 10.1186/s13054-018-2155-1.
 - 35. Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, Tsuji A. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of beta-lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(6): 1088-96. doi: 10.1124/dmd.107.019125.
 - 36. Haghgoor S, Hasegawa T, Nadai M, Wang L, Nabeshima T, Kato N. Effect of a bacterial lipopolysaccharide on biliary excretion of a beta-lactam antibiotic, cefoperazone, in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(10): 2258-61. doi: 10.1128/AAC.39.10.2258.
 - 37. Stathopoulos P, Romanos LT, Loutradis C, Falagas ME. Nephrotoxicity of new antibiotics: A systematic review. *Toxics* 2025; 13(7): 606. doi: 10.3390/toxics13070606.
 - 38. Craig WA, Welling PG, Jackson TC, Kunin CM. Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J Infect Dis* 1973; 128: Suppl: S347-5. doi: 10.1093/infdis/128.supplement_2.s347.
 - 39. Anurag M, Jain RK. Comparative analysis of cephalosporins: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Pharm Sci* 2025; 3(5): 2494-502. doi: 10.5281/zenodo.15426194.
 - 40. Schouwenburg S, Noomen M, Wildschut ED, de Hoog M, Koch BCP, Abdulla A. Adverse events of cephalosporins in the pediatric population: A comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2025; 21(8): 939-948. doi: 10.1080/17425255.2025.2523511.
 - 41. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: A review. *JAMA* 2019; 321(2): 188-99. doi: 10.1001/jama.2018.19283.
 - 42. Minaldi E, Phillips EJ, Norton A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62(3): 449-62. doi: 10.1007/s12016-021-08903-z.
 - 43. Cimino C, Allos BM, Phillips EJ. A Review of β -Lactam-associated neutropenia and implications for cross-reactivity. *Ann Pharmacother* 2021; 55(8): 1037-49. doi: 10.1177/1060028020975646.
 - 44. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2017; 51(2): 154-62. doi: 10.1177/1060028016669525.
 - 45. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Friemodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, Mouton JW. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: Properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(7): 871-79. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.028.
 - 46. Knecht H, Neulinger SC, Heinsen FA, Knecht C, Schilhabel A, Schmitz RA, Zimmermann A, dos Santos VM, Ferrer M, Rosenstiel PC, Schreiber S, Friedrichs AK, Ott SJ. Effects of β -Lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to *Clostridium difficile* associated diarrhea. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e89417. doi: 10.1371/journal.pone.0089417.
 - 47. Owens RC Jr. An overview of harms associated with beta-lactam antimicrobials: Where do the carbapenems fit in? *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 4): S3. doi: 10.1186/cc6819.
 - 48. Hagos Y, Wolff NA. Assessment of the role of renal organic anion transporters in drug-induced nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010; 2(8): 2055-82. doi: 10.3390/toxins2082055.
 - 49. Norrby SR. Imipenem/cilastatin: Rationale for a fixed combination. *Rev Infect Dis* 1985; 7 Suppl 3: S447-51. doi: 10.1093/clinids/7.supplement_3.s447.
 - 50. Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: An underestimated collateral damage? *Microorganisms* 2021; 9(7): 1505. doi: 10.3390/microorganisms9071505.
 - 51. Wang N, Nguyen PK, Pham CU, Smith EA, Kim B, Goetz MB, Gruber CJ. Sodium content of intravenous antibiotic preparations. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(12): ofz508. doi: 10.1093/ofid/ofz508.
 - 52. Dionne JA, Zhu C, Mejia-Galvis J, Warkowski K, Barteiger TA, Dombrowski JC, Mayer KH, McNeil CJ, Seña AC, Taylor S, Wiesenfeld HC, Hamill MM, Perlowski C, Hook EW 3rd. Jarisch-Herxheimer reaction after benzathine penicillin G treatment in adults with early syphi-