

Cefalosporinas y neurotoxicidad: actualización de la información en Nueva Zelanda

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La autoridad reguladora de medicamentos de Nueva Zelanda (MedSafe) ha informado que se actualizará la información sobre neurotoxicidad en la información técnica de los

medicamentos con cefalosporinas, en particular, casos de encefalopatía, mioclonía y/o convulsiones.

En Nueva Zelanda, la autoridad reguladora de medicamentos, MedSafe, ha anunciado que está trabajando con los titulares de registro sanitario de comercialización de medicamentos con cefalosporinas para actualizar las fichas técnicas, y así incluir datos sobre el riesgo de neurotoxicidad (MedSafe, 2023).

Las cefalosporinas son antibióticos betalactámicos de amplio espectro que se utilizan en atención primaria y secundaria para tratar una variedad de infecciones. Las cefalosporinas se agrupan en cinco generaciones según sus propiedades antibacterianas y su descubrimiento, si bien hay un

cierto desacuerdo sobre la definición de generaciones (Werth, 2022). En la **Tabla 1** se describen algunas de estas cefalosporinas.

Las cefalosporinas se ordenan en grupos llamados “generaciones” por sus características antimicrobianas y cronología de uso. Las primeras cefalosporinas fueron agrupadas en la “primera generación”, mientras que, más adelante, las cefalosporinas de espectro amplio fueron clasificadas como cefalosporinas de “segunda generación”. Cada nueva generación de cefalosporinas tiene más potencia frente a bacterias Gram-negativas, características antimicrobianas

perceptiblemente mayores que la generación precedente; actualmente se diferencian cinco generaciones de cefalosporinas.

Cabe destacar que las cefalosporinas de primera generación tienen mayor espectro de acción contra estafilococo y estreptococo que las generaciones más recientes (Werth BJ, 2022).

Así, las cefalosporinas de 1ª generación tienen actividad predominante contra cocos grampositivos –*Streptococcus* y *Staphylococcus*–. Las cefalosporinas usuales no son activas contra cepas de *Staphylococcus au-*

Tabla 1. Cefalosporinas agrupadas en sus 5 generaciones (iny: inyectable; i.v.: intravenoso; p.o.: per os, vía oral).

1ª generación	2ª generación	3ª generación	4ª generación	5ª generación
Cefalexina (p.o.)	Cefaclor (p.o.)	Ceftazidima	Cefepima	Ceftobiprol
Cefradina (p.o.)	Cefamandol (p.o.)	Cefdinir	Flomoxef	Ceftarolina fosamilo
Cefadroxilo (p.o.)	Cefuroxima (p.o.; i.v.)	Cefpodoxima	Cefoselis	Ceftolozano, con tazobactam
Cefazolina (iny.)	Cefprozil (p.o.)	Cefixima	Cefozopran	
Cefalotina (iny.)	Loracarbef (p.o.)	Ceftibuteno	Cefpirome	
	Cefoxitina (i.v.)	Ceftriaxona	Cefluprenam	
	Cefotetan (i.v.)	Cefotaxima	Cefetecol	

reus resistentes a meticilina (SARM). Las de 2ª generación amplían el espectro incluyendo anaerobios y microorganismos Gram-negativos. Las bacterias del género *Klebsiella* suelen ser sensibles. Están indicadas en el tratamiento de la sinusitis, otitis, infecciones respiratorias bajas, peritonitis y diverticulitis. Debe evitarse su uso en infecciones por *Enterobacter*, y también la administración intramuscular debido al dolor. Todas ellas se eliminan por vía renal.

Las de 3ª generación suelen resultar más eficaces frente a los bacilos Gram-negativos y frente a los cocos Gram positivos (excepto *S. aureus*), que los fármacos de 1ª y 2ª generaciones. Son el tratamiento de elección en la meningitis por bacilos Gram-negativos y se utilizan también para combatir otras infecciones por bacilos Gram-negativos. Todo este grupo de 3ª generación son extremadamente activas contra la mayoría de las bacterias Gram-negativas (excepto *Enterobacter* y *Citrobacter*) incluyendo las mencionadas anteriormente, y contra bacterias productoras de beta-lactamasas. La ceftazidima y la cefoperazona son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero son menos activas que otros agentes de tercera generación contra cocos Gram-positivos. Estos antibióticos no están indicados en la profilaxis quirúrgica de rutina. Al igual que en los grupos anteriores hay parenterales y orales.

Las cefalosporinas de 4ª generación tienen un mayor espectro contra organismos Gram-positivos que las cefalosporinas de la 3ª generación. También tienen una mayor resistencia a beta-lactamasas que las cefalosporinas de la 3ª generación (Werth BJ, 2022).

Por último, las cefalosporinas de 5ª generación –como ceftobiprol (▼Zevtera®)– tienen mayor actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Streptococcus*

pneumoniae resistente a penicilinas, *Pseudomonas aeruginosa* y enterococos. La ceftarolina (Zinforo®) es activa tanto frente a *Staphylococcus aureus* como frente a estafilococos coagulasa negativos sensibles y resistentes a meticilina (SARM), así como frente a las recientes cepas resistentes a vancomicina (VRSA) y a daptomicina. También incluye en su espectro antimicrobiano a *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las cepas resistentes a penicilina), *Haemophilus influenzae* (incluyendo las cepas productoras de betalactamasas), *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecalis*, incluyendo cepas vancomicina-resistentes e inactivo frente *Enterococcus faecium*. Y, por último, ceftolozano (Zerbaxa®) se utiliza combinado con tazobactam, un inhibidor de las beta-lactamasas (Werth, 2022). Todas las cefalosporinas de 5ª generación han sido calificadas como de uso hospitalario en España.

En Nueva Zelanda, las notificaciones de casos y las revisiones de series de casos constataron que, en comparación con otras cefalosporinas, la cefepima se asoció con la mayoría de los informes de neurotoxicidad a nivel internacional (MedSafe, 2023). Sin embargo, se ha informado neurotoxicidad con todas las generaciones de cefalosporinas: cefazolina ha estado implicada en 7 casos, cefuroxima en 6 casos, cefaclor en 3, y cefalexina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y cefepima en 2 casos respectivamente en cada una de ellas. Las notificaciones de neurotoxicidad con cefalosporinas se caracterizan principalmente por encefalopatía, mioclonías y/o convulsiones. Los factores de riesgo descritos incluyen: grupos de mayor edad, insuficiencia renal, trastornos subyacentes del sistema nervioso central y la administración por vía intravenosa.

El Comité de Reacciones Adversas a los Medicamentos de Nueva Zelanda (MARC, Medicines Adverse Reaction Committee) recomendó que los pro-

fesionales de la salud consideren la neurotoxicidad inducida por cefalosporinas en pacientes con los factores de riesgo mencionados anteriormente y una afección neurológica de nueva aparición e inexplicable. En tales casos, puede ser conveniente retirar el medicamento (MedSafe, 2023).

RECOMENDACIONES

Se sabe que la excreción de las cefalosporinas es principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a estos medicamentos puede ser mayor en los pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a tener una función renal disminuida, se debe tener precaución en la selección de la dosis y se debe controlar la función renal (véase la sección 5.2. *Propiedades farmacocinéticas* de sus fichas técnicas). En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal a los que se les administró la dosis habitual de cefalosporina, se produjeron efectos adversos graves (véase sección 4.8. *Reacciones adversas* de sus fichas técnicas) que incluían encefalopatía reversible (trastornos de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonía, convulsiones (incluido el estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal.

En las fichas técnicas españolas de algunas de las cefalosporinas de uso por vía oral y por vía inyectable ya se describe (en la sección 4.4.) advertencias y precauciones especiales sobre este riesgo que han de tenerse en cuenta cuando se usen (AEMPS, 2023):

Insuficiencia renal. En la experiencia post-comercialización, se han descrito los siguientes efectos adversos graves: encefalopatía reversible (trastornos de la consciencia que incluyen confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías, crisis epilépticas (incluyendo estados epilépticos no convulsivos) y/o

fallo renal. La mayoría de los casos se dieron en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis de cefalosporina superiores a las recomendadas. En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron después de interrumpir la cefalosporina y/o después de la hemodiálisis; no obstante, algunos casos tuvieron un resultado fatal.

Estas consideraciones deben hacerse extensivas a todas las cefalosporinas actuales, aunque en algún caso los textos de sus fichas técnicas no estén actualizados. Para comprobar la fecha de la revisión del contenido del texto, se puede consultar el apartado "fecha de revisión del texto" al final de la ficha técnica. Estos documen-

tos oficiales, como también lo son los prospectos, se pueden consultar para todas las marcas comerciales de los medicamentos con cefalosporinas actualmente comercializados en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA; disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica de Cefazolina Normon 2 g polvo para solución inyectable intravenosa EFG. Texto revisado octubre 2022.

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64850/FT_64850.html.pdf (consultado a 27 de noviembre de 2023).

New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority

(MedSafe). Risk of neurotoxicity with cephalosporins. Prescriber Update vol 44, num 1. 2023. Disponible en: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.1-March-2023.pdf> (consultado a 27 de noviembre de 2023).

govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.1-March-2023.pdf (consultado a 27 de noviembre de 2023).

Werth BJ. Cefalosporinas. Revisado/modificado mayo 2022. Manual MSD. Versión para profesionales. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/cefalosporinas> (consultado a 27 de noviembre de 2023).

Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/cefalosporinas> (consultado a 27 de noviembre de 2023).

PROGRAMA
MED Y FAR

Nuevo curso

Gripe y resfriado

- ✓ Identificación y signos de alarma
- ✓ Consejos de salud para el paciente
- ✓ Criterios de derivación
- ✓ Coordinación asistencial y seguimiento del paciente
- ✓ Abordaje terapéutico
- ✓ Decálogo resumen y recomendaciones

Cuota de inscripción: Gratuito colegiados

Plazo de inscripción: Del 23 de enero de 2023 al 3 de enero de 2024

Actividad de 7 horas lectivas acreditada con 1,1 créditos de formación continuada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries – Comisión de Formación Continua del Sistema Nacional de Salud (núm. exp: 09/033953-MD).



¡Inscríbete!
farmaceuticos.com



Accede desde aquí

<https://cutt.ly/r9wp8Tp>