# 64

# Antibióticos β-lactámicos

*A. Mediavilla* y *J. M. García-Lobo*

## 1. Importancia actual del grupo en la terapéutica antimicrobiana

Bajo esta denominación se agrupa un número continuamente creciente de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium* producía una sustancia, posteriormente denominada **penicilina** por él mismo, capaz de inhibir el crecimiento de *Staphylococcus aureus.* La familia de las cefalosporinas se inició en 1948 cuando Botzu obtuvo, a partir del hongo *Cephalosporium acremonium,* material activo frente a S. *aureus.* Actualmente, **penicilinas** y **cefalosporinas** forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La importancia de los β-lactámicos en la terapéutica antiinfecciosa, sin duda alguna los antibióticos más usados en clínica, se debe a los siguientes factores: *a) su* potente acción antibacteriana, de carácter bactericida; *b)* el amplio espectro alcanzado por muchos derivados; *c)* la existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática causada por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia; *d)* la presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral, buena difusión tisular y aumento muy notable de la semivida logrado con algunos derivados, y *e)* la producción de escasos efectos adversos.

## 2. Clasificación y características químicas

El nombre que agrupa a penicilinas y cefalosporinas se debe a la existencia de un anillo β-lactámico en la molécula de todos los derivados (figs. 64-1 y 64-2). La estructura básica de las penicilinas consiste en este anillo β-lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, el **ácido 6-aminopenicilánico**; a él se asocia una cadena lateral cuya extraordinaria variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas.

En las cefalosporinas, el anillo β-lactámico se encuentra asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el **ácido 7-aminocefalosporánico**, biológicamente activo; a diferencia de las penicilinas, son dos las cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o características farmacocinéticas (v. más adelante).

### *2.1. Penicilinas*

De las varias penicilinas producidas de modo natural, la **bencilpenicilina** o **penicilina G** es la única que se usa clínicamente (fig. 64-1). A ella se asociaron la procaína y la benzatina para prolongar su presencia en el organismo, obteniéndose las respectivas suspensiones **penicilina G procaína** y **penicilina G benzatina**, que sólo se pueden administrar por vía intramuscular.

Las primeras modificaciones de la propia molécula de penicilina G originaron las *fenoxialquilpenicilinas* (tabla 64-1 y fig. 64-1): **penicilina V**, **feneticilina** y **propicilina**, cuya única diferencia con la penicilina G consiste en que mejora la absorción oral por aumentar la resistencia a la hidrólisis ácida en el estómago. La introducción de un grupo dimetoxifenil o etoxinaftil dio lugar a la **meticilina** y la **nafcilina**, resistentes a la inactivación enzimática por las β-lactamasas del S. *aureus.* El mismo objetivo se logró con la incorporación del núcleo isoxazolil, que originó el grupo de las *isoxazolilpenicilinas:* **oxacilina**, **cloxacilina**, etc.; pequeños cambios en el núcleo ocasionan algunas diferencias farmacocinéticas.

La existencia de un grupo amino en la cadena lateral de la bencilpenicilina es la característica de las *aminopenicilinas:* **ampicilina, amoxicilina**, etc.; con él se consiguió ampliar el espectro de las penicilinas hacia algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*). Mediante adición de diversos radicales a las aminopenicilinas se han obtenido compuestos con importantes ventajas farmacocinéticas, como una mejor absorción oral, mayor semivida, etc.

Las modificaciones en la molécula que dieron lugar al grupo de las *carboxipenicilinas,* como la **carbenicilina**, y de las *ureidopenicilinas,* como la **azlocilina**, consiguieron una ampliación aún mayor del espectro, ya que incluye la actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa.* Las *amidinopenicilinas,* cuyo primer representante es la **amidinocilina** o **mecilinam**, son derivados del ácido 6-aminopenicilánico con afinidad exclusiva por la PBP-2 de enterobacterias (v. 3); su derivado pivaloiléster, **pivmecilinam**, puede ad-

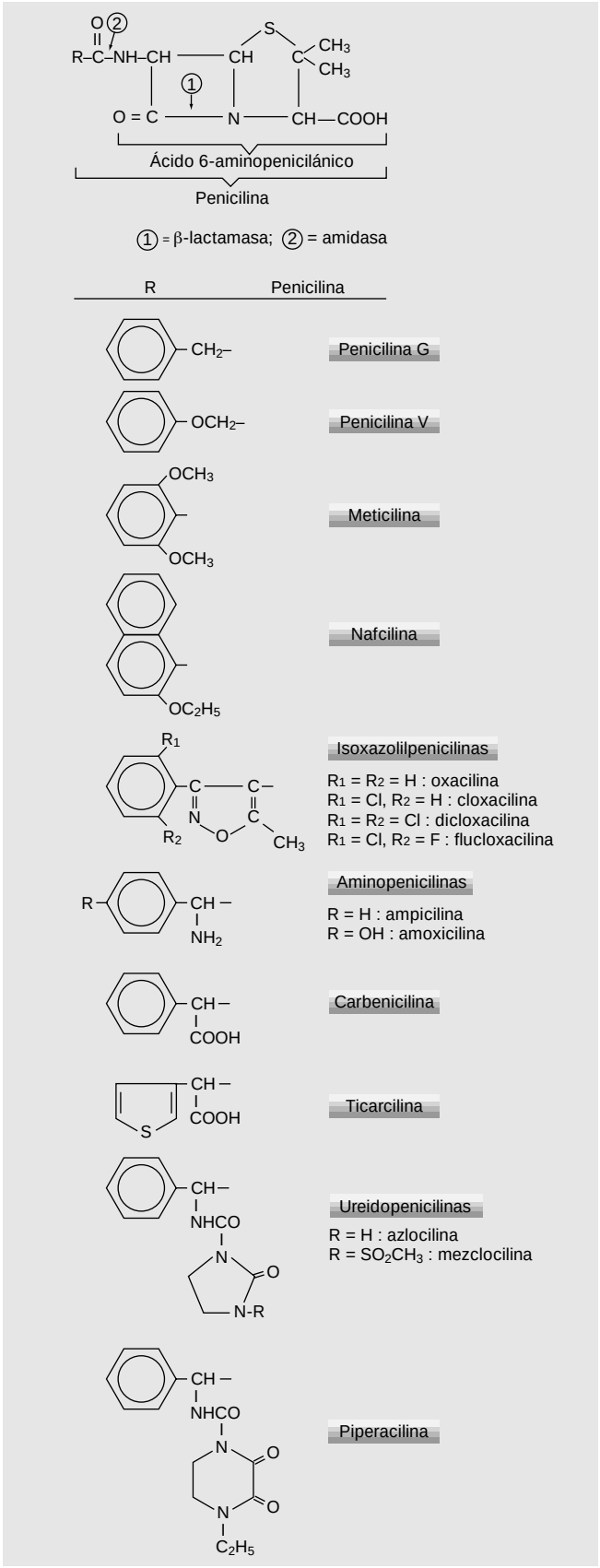



**Fig. 64-1.** Estructura general de las penicilinas con el núcleo del ácido 6-aminopenicilánico.

ministrarse por vía oral. La presencia de un grupo metoxi en el anillo, β-lactámico de la ticarcilina dio lugar a la **temocilina**, compuesto muy resistente a la inactivación enzimática por β-lactamasas de muchas bacterias gramnegativas, especialmente enterobacterias.

### *2.2. Cefalosporinas*

Del *Cephalosporium* se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, siendo la C la base de las nuevas cefalosporinas. A partir de ella se obtiene el **ácido 7-aminocefalosporánico** (7-ACA), que ha sido modificado con diferentes cadenas laterales, dando lugar a tres generaciones bien diferenciadas de cefalosporinas y a una cuarta que se está iniciando en la actualidad (tabla 64-1 y fig. 64-2). Las variaciones introducidas en C7 del 7-ACA modifican su actividad antibacteriana, la sustitución en posición 3 del anillo dihidrotiazínico origina modificaciones de carácter farmacocinético, y la presencia del grupo metiltiotetrazol en posición 3 del anillo dihidrotiazolidínico está relacionado con efectos adversos concretos: alteraciones de la coagulación e intolerancia al alcohol. Las moléculas con un grupo metoxi en posición 7 del 7-ACA constituyen el grupo de las *cefamicinas,* no reconocido como independiente por la mayoría de los autores.

### *2.3. Otros β-lactámicos*

Moléculas obtenidas más recientemente son los *monobactámicos y carbapenemes.* Los primeros se caracterizan por la presencia de un anillo β-lactámico monocíclico, al cual se unen diferentes radicales que confieren al aztreonam una elevada resistencia a la inactivación por β-lactamasas de bacterias gramnegativas (enterobacterias, *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas aerobias). En los carbapenemes, el azufre endocíclico es sustituido por un grupo metileno, quedando el átomo de azufre en posición adyacente al anillo bicíclico (fig. 64-3).

### *2.4. Inhibidores de β-lactamasas*

Conservan en su estructura el anillo β-lactámico (figura 64-3). En el **ácido clavulánico**, el anillo tiazolidínico de las penicilinas es sustituido por un anillo oxazolidínico; el **sulbactam** es la 6-desaminopenicilinasulfona y el **tazobactam** es la sulfona del ácido penicilánico. Ambos compuestos carecen de actividad antibacteriana propia, pero al inhibir competitivamente las β-lactamasas de diferentes especies bacterianas, potencian la actividad de penicilinas y cefalosporinas.

## 3. Mecanismo de acción

La acción de los β-lactámicos se desarrolla mediante la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano o mureína que es un polímero esencial en la

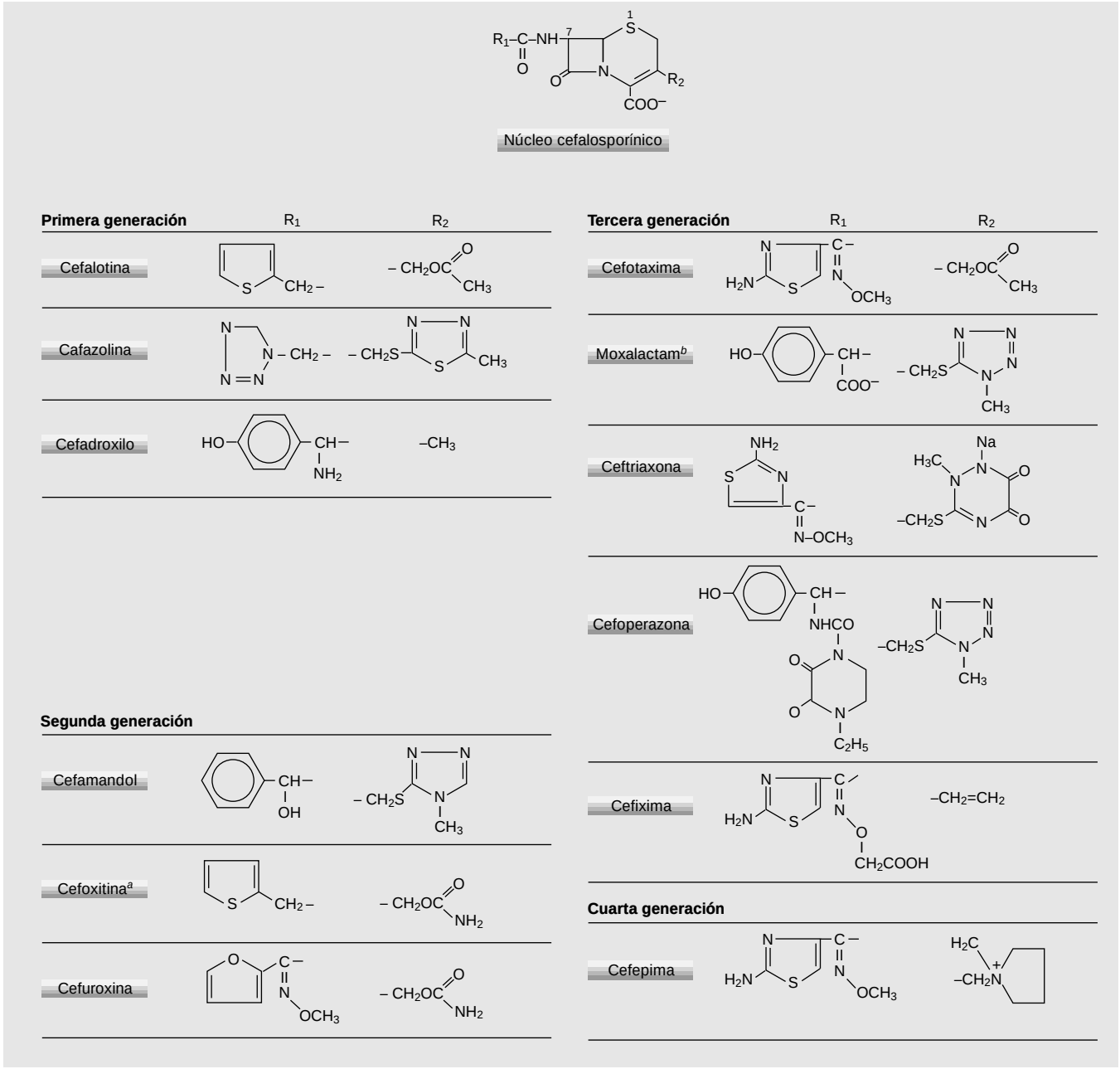



**Fig. 64-2.** Estructura general de las cefalosporinas con el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. [a] Poseen además un radical $-OCH_3$ en posición 7. [b] Poseen un radical $-OCH_3$ en posición 7 y un oxígeno sustituyendo al azufre en posición 1.

pared de casi todas las bacterias (las clamidias carecen de peptidoglucano y son, por lo tanto, naturalmente resistentes a los β-lactámicos).

Antes de entrar en detalles sobre el modo de acción de este grupo de antibióticos, conviene recordar los aspectos básicos de la biología y la síntesis de la mureína.

## *3.1. Estructura de la mureína*

La mureína es la única estructura bacteriana con consistencia mecánica apreciable y parece responsable de la forma de las bacterias y de su capacidad de resistir la lisis osmótica. La acumulación de moléculas dentro de una bacteria produce una presión que se estima próxima a las 2 atm (similar a la de un neumático de un coche). La mureína es un polímero de naturaleza glucopeptídica cuya estructura está bastante conservada en todas las bacterias, aunque haya cambios en la composición química y la naturaleza de los monómeros constituyentes. La descripción que se hace a continuación corresponde a la mureína de *E. coli,* pero los detalles en los que se incide son comunes a todas las bacterias.

Las unidades estructurales de la mureína son dos azúcares: la N-acetilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM). El grupo ácido del NAM está esterificado por el pentapéptido L-ala-D-glu-DAP (ácido diaminopimélico)-D-ala-D-ala. Aunque la composición del pentapéptido varía de unas especies a otras, hay tres características impor-

**Tabla 64-1. Clasificación de antibióticos β-lactámicos**

A. PENICILINAS
1. *Naturales*
Penicilina G (bencil) (sódica, potásica)
Penicilina G procaína
Penicilina G benzatina
2. *Ácido-resistentes*
Penicilina V
Feneticilina
Propicilina
3. *Resistentes a β-lactamasas (antiestafilocócicas)*
Meticilina
Nafcilina
Isoxazolilpenicilinas
Cloxacilina
Dicloxacilina
Flucloxacilina
Oxacilina
4. *Aminopenicilinas (amplio espectro)*
Ampicilina
Bacampicilina
Metampicilina
Pivampicilina
Talampicilina
Amoxicilina
Hetacilina
Epicilina
Ciclacilina
5. *De amplio espectro (antipseudomonas)*
Carbenicilina
Carfecilina
Carindacilina
Ticarcilina
Ureidopenicilinas
Azlocilina
Mezlocilina
Apalcilina
Piperacilina
6. *Amidinopenicilinas*
Mecilinam
Pivmecilinam
7. *Resistentes a β-lactamasas (gramnegativas)*
Temocilina

B. CEFALOSPORINAS
1. *Primera generación*
Cefalotina
Cefaloridina
Cefazolina
Cefapirina
Cefalexina
Cefacetrilo
Cefaloglicina
Cefadroxilo
Cefradina
2. *Segunda generación*
Cefuroxima
Cefamandol
Cefoxitina[a]
Cefmetazol[a]
Cefatricina
Cefaclor
Cefotiam
Cefonicid
Ceforanida
Cefprozilo
3. *Tercera generación*
Cefotaxima
Ceftizoxima
Ceftazidima
Moxalactam[a]
Cefsulodina
Cefoperazona
Ceftriaxona
Cefotetán[a]
Cefmenoxima
Cefixima
Cefpodoxima
Ceftibuteno
4. *Cuarta generación*
Cefepima
Cefpiroma

C. MONOBACTÁMICOS
Aztreonam
Carumonam

D. CARBAPENEMES
Imipenem
Meropenem

E. INHIBIDORES DE β-LACTAMASAS
Ácido clavulánico
Sulbactam
Tazobactam

[a] Estructura de cefamicina.

tantes que se conservan en todas las especies: *a)* en la tercera posición hay siempre un aminoácido con un grupo amino lateral, que será necesario para el entrecruzamiento de las cadenas lineales de mureína; *b)* aparecen D-aminoácidos que no son frecuentes en los seres vivos; *c)* las dos últimas unidades de D-ala se añaden como un dímero D-ala-D-ala y el resto D-ala, en quinta posición, no aparece en la mureína madura por ser eliminado por la acción de transpeptidasas o carboxipeptidasas.

Las unidades de NAG y NAM se encuentran unidas por enlaces glucosídicos de tipo β-1,4 formando polímeros lineales. La mureína madura es una malla bi o tridimensional que se forma, a partir de los polímeros lineales, por los enlaces peptídicos cruzados entre los pentapéptidos que lleva el NAM.

Existen diferencias notables entre la estructura de la pared bacteriana en organismos grampositivos y gramnegativos. La más notable es la presencia en los gramnegativos de una segunda membrana, la membrana externa, creándose un espacio entre ambas, el espacio periplásmico, en el que se encuentra la mureína. La mureína en las bacterias gramnegativas se ve al microscopio electrónico como una capa fina, posiblemente constituida por una única molécula bidimensional, que conserva la forma de la bacteria, y a la que normalmente se denomina «sáculo de mureína». En las grampositivas no existe la membrana externa y la mureína aparece como una capa más gruesa, lo que posiblemente indica mayor incidencia de malla tridimensional en ella (fig. 64-4).

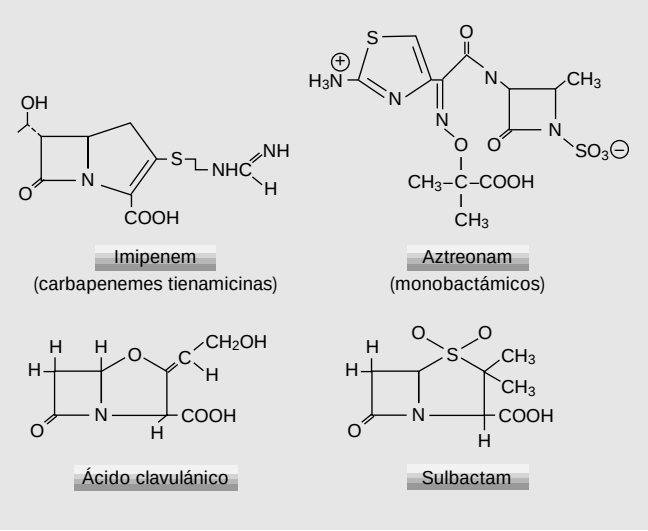



**Fig. 64-3.** Estructura de otros β-lactámicos (tienamicinas y monobactámicos).

## *3.2. Biosíntesis de la mureína*

La biosíntesis de la mureína ocurre en varias etapas con diferente localización intracelular (fig. 64-5):

*Fase 1.* Ocurre en el citoplasma. Consiste en la síntesis de las unidades estructurales que se utilizan de forma activada unidas a un nucleótido de uridina, UDP-NAG y UDP-NAM. El UDP-NAM se obtiene a partir del UDP-NAG en una reacción que es inhibida de forma específica por la fosfomicina. Los cinco aminoácidos del pentapéptido se añaden al UDP-NAM de forma secuencial, uno a uno, excepto los dos últimos restos de D-ala que se añaden como un dipéptido. Estas reacciones se llevan a cabo por sintetasas específicas que son independientes de ARNm y ribosomas. Además intervienen racemasas que son enzimas que producen la forma D de los aminoácidos a partir de las formas L habituales, y la D-ala-D-ala-sintetasa que produce el dipéptido D-ala-D-ala. Las reacciones en las que interviene la D-ala son inhibidas por sus análogos estructurales con amplio espectro de actividad antibacteriana, como la cicloserina.

*Fase 2.* El UDP-NAM pentapéptido se transfiere a un lípido, que se encuentra anclado en la cara interna de la membrana, llamado bactoprenol, y en esta posición se adiciona la mitad NAG obteniéndose una unidad estructural de la mureína que consiste en NAG-NAM-pentapéptido unido a la membrana por medio del bactoprenol. En esta fase se produce la adición de los puentes peptídicos que algunas bacterias, como *Staphylococcus aureus,* utilizan para la formación de los enlaces cruzados. El bactoprenol difunde a la cara externa de la membrana, arrastrando en su movimiento a la unidad estructural de la mureína.

*Fase 3.* Es la fase de polimerización propiamente dicha en la que una unidad básica, que se encuentra unida a la membrana por el bactoprenol, se transfiere a un punto de crecimiento de la mureína. Este punto de crecimiento simplemente consiste en un extremo no reductor de un polímero de mureína al que la nueva unidad se adiciona mediante la formación de un enlace glucosídico. Las enzimas que catalizan esta reacción se denominan transglucolasas.

Hay que destacar que la biosíntesis de mureína siempre significa crecimiento de mureína que ya existe, no biosíntesis *de novo.* Las moléculas de mureína maduras probablemente son cerradas y no tienen extremos libres, por lo que no podrían crecer. Sin embargo, las bacterias poseen enzimas que producen hidrólisis y cierta degradación de la mu-

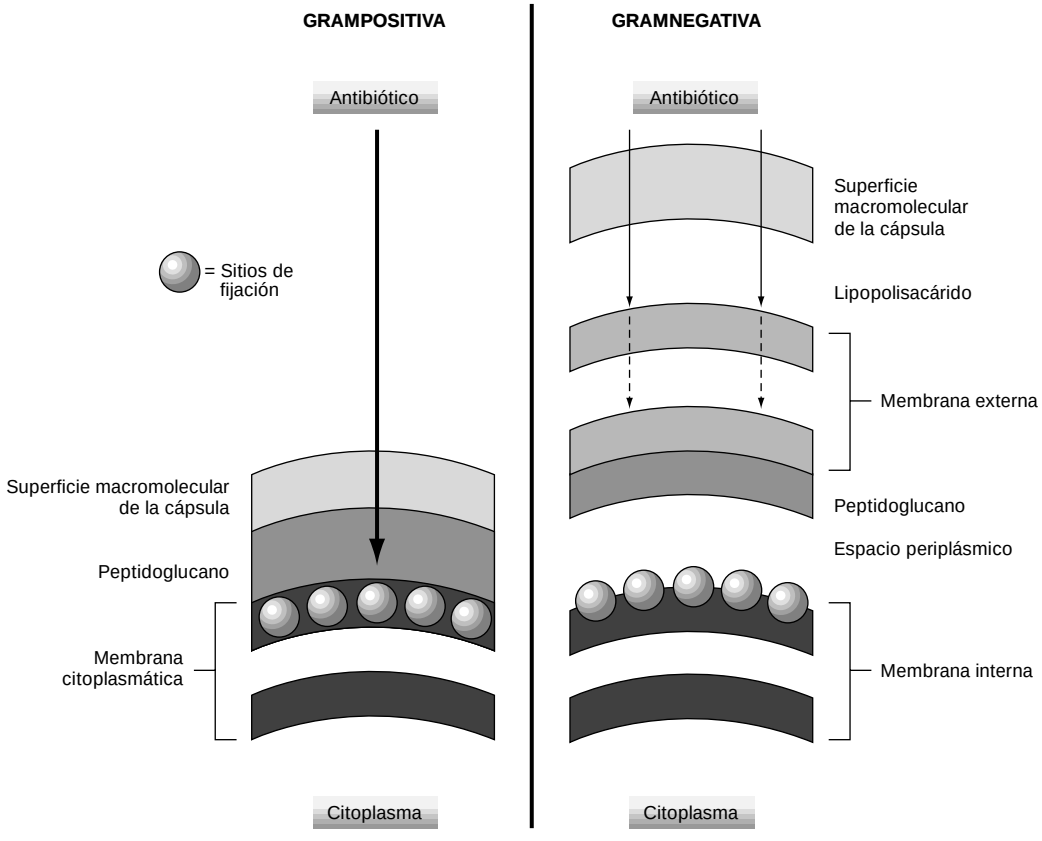



**Fig. 64-4.** Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias gramnegativas y grampositivas.

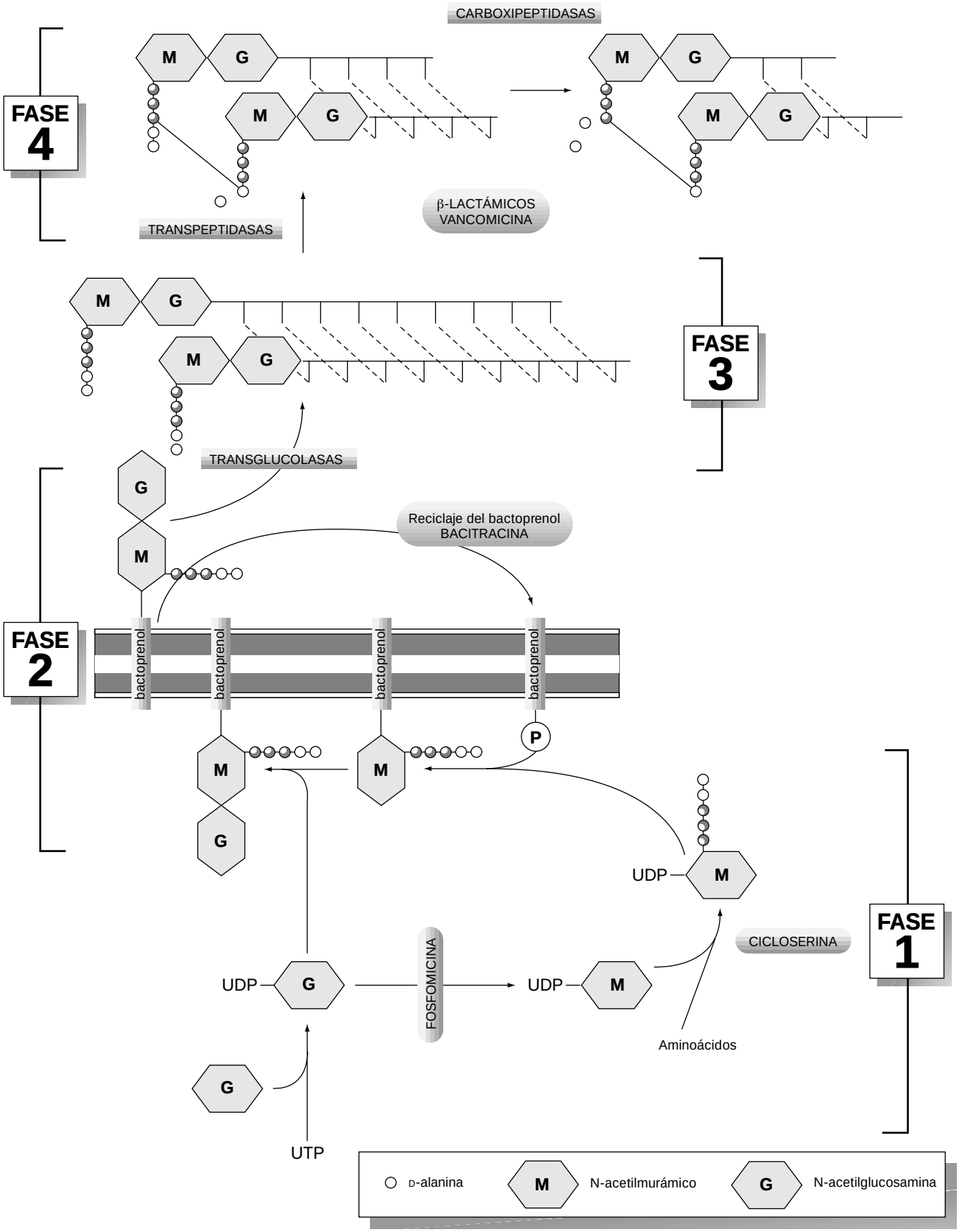



**Fig. 64-5.** Esquema de las fases de la síntesis de mureína. (V. explicación en el texto.)

reína. Las enzimas que producen esta degradación fisiológica son hidrolasas, habitualmente denominadas autolisinas, que son esenciales, entre otras cosas, por proporcionar los puntos de crecimiento de la mureína. La mureína se encuentra sometida a un equilibrio fisiológico de biosíntesis-degradación que es esencial para muchos aspectos de la vida bacteriana. El bactoprenol se debe regenerar a su forma activa, bactoprenol-fosfato, para iniciar otro ciclo de polimerización. La bacitracina inhibe este reciclaje y con ello bloquea la síntesis de mureína.

*Fase 4.* El producto de las reacciones descritas hasta ahora sería un polímero lineal de unidades NAG y NAM-pentapéptido alternantes. La última etapa de la síntesis es la formación de los enlaces cruzados entre las cadenas lineales para formar una malla bi o tridimensional. Estos enlaces se establecen entre los aminoácidos del pentapéptido, concretamente entre el aminoácido en posición 3 (que siempre es dibásico y tiene un grupo amino libre) y el residuo D-ala en posición 4. Esto hace que se desplace el resto de D-ala en posición 5. Las enzimas que catalizan esta etapa se llaman transpeptidasas.

No todos los pentapéptidos participan en reacciones de entrecruzamiento. Una segunda enzima, la D-ala-carboxipeptidasa, elimina los restos D-ala terminales de cualquier pentapéptido que no se halle comprometido en el entrecruzamiento. Estas dos enzimas de la fase 4, transpeptidasas y carboxipeptidasas, son inhibidas por los antibióticos β-lactámicos.

## 3.3. *Proteínas que unen penicilina (PBP)*

Si se incuban bacterias vivas con penicilina radiactiva, al analizar por autorradiografía un gel de proteínas, se observan varias bandas que corresponden a proteínas a las que se ha unido covalentemente la penicilina radiactiva. A estas proteínas que se localizan generalmente en la cara externa de la membrana citoplasmática, las llamamos PBP. Todas las bacterias presentan un número variable de PBP. En *E. coli* existen al menos siete PBP, unas (PBP1, 1a, 2 y 3) de alto peso molecular (70-80 kD), y otras (PBP4, 5 y 6) de bajo peso molecular (40 kD). Las PBP de alto peso molecular son enzimas bifuncionales con actividad transglucolasa y transpeptidasa. La actividad transglucolasa de estas PBP es fundamental para el crecimiento de la mureína y cada proteína desempeña papeles diferentes, todavía no bien conocidos. La división de *E. coli* exige dos formas de crecimiento de la mureína diferentes, una en la que la célula crece y aumenta de tamaño denominada *fase de elongación de la mureína,* en la que participa principalmente la PBP2. La otra fase produce la división de la célula madre cuando alcanza cierto tamaño y consiste en la formación de un tabique intercelular llamado *septo.* En esta *fase de septación* interviene la PBP3. Las PBP de bajo peso molecular presentan diversas actividades hidrolásicas habitualmente de tipo D-ala carboxipeptidasas. Cada una de las PBP presenta distinta afinidad por los diferentes antibióticos β-lactámicos.

## 3.4. *Acción de los β-lactámicos*

La actividad de los β-lactámicos se debe principalmente a la inhibición que producen a partir de la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína (fig. 64-6). La estructura de estos antibióticos, en su anillo β-lactámico, es similar a la del dipéptido D-ala-D-ala que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Al contrario que ocurre con el sustrato natural, los β-lactámicos se unen a la transglucolasa formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima (re-

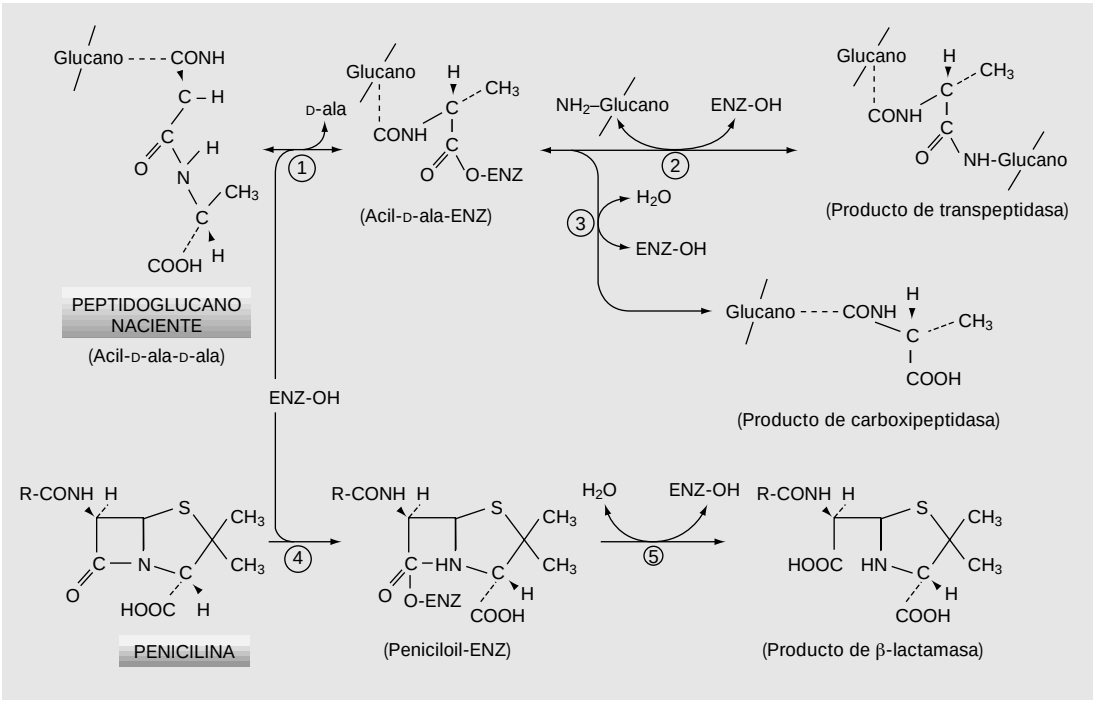



**Fig. 64-6.** Procesos de transpeptidación y su inhibición por β-lactámicos. En 1, la subunidad de peptidoglucano polimerizado naciente se une a la transpeptidasa (ENZ-OH) para acilar el sitio activo que es un residuo de serina (Acil-D-ala-ENZ) y libera el terminal D-ala. En 2, la unión del terminal N en el grupo aceptor con la subunidad del peptidoglucano adyacente origina la formación de enlace cruzado y liberación de ENZ-OH. En 3, la reacción es de una carboxipeptidasa. Los antibióticos β-lactámicos (reacción 4) actúan como donantes análogos del sustrato, fijándose y acilando el residuo de serina para producir peniciloil-ENZ. La reacción 5 corresponde a la hidrólisis por β-lactamasas, que regenera la enzima. (De Tipper DJ, con autorización.)

cordemos que la actividad transpeptidasa reside en algunas de las PBP y que éstas se localizan en la cara externa de la membrana citoplásmica). Los β-lactámicos, para ser activos, deben acceder a la membrana donde se encuentran las enzimas a las que han de inhibir. Por lo tanto, en la acción de los β-lactámicos hay que considerar, al menos, tres etapas:

*a)* Acceso de los β-lactámicos a los sitios de acción.
*b)* Interacción del β-lactámico con sitios específicos de fijación: interacción fármaco-receptor.
*c)* Consecuencias de esta interacción sobre la bacteria.

*a) Acceso a los sitios de acción.* La dificultad para alcanzar estos puntos puede explicar, al menos en parte, la ineficacia de los β-lactámicos sobre muchas especies bacterianas; por ejemplo, *clamidias* y *rickettsias* de localización intracelular, o bacterias ácido-resistentes con una pared muy rica en lípidos impermeables a los β-lactámicos.

Aparte estas bacterias, que presentan una resistencia natural a los β-lactámicos, existen también, entre bacterias potencialmente sensibles, diferencias notables que condicionan la llegada de los β-lactámicos a los sitios de acción.

En organismos grampositivos, la pared celular, de estructura mucho más simple que en los gramnegativos, es permeable a moléculas polares. En bacterias gramnegativas existe una membrana externa que constituye una fuerte barrera para la entrada de solutos polares, como los β-lactámicos. En la membrana externa de estas bacterias y en las de las micobacterias se encuentran unas proteínas, denominadas *porinas* que son proteínas integrales de la membrana y que contienen un poro de carácter hidrófilo que permite el paso de compuestos polares por difusión. El tamaño del poro puede servir de tamiz que delimita el tamaño, alrededor de 500, para las moléculas que pueden difundir a través de las porinas. Los compuestos con carga negativa tienen más dificultades para pasar a través de las porinas, ya que el poro está formado por aminoácidos cargados y, al gradiente de concentración que impulsa su entrada, se le opone la repulsión electrostática que es determinada por la acumulación de aniones en el citoplasma. La mayoría de los β-lactámicos atraviesan la membrana externa para alcanzar su sitio de acción en la membrana citoplásmica, a través de las porinas. En *E. coli* y en casi todas las enterobacterias, existen dos porinas principalmente: OmpF y OmpC, aunque en condiciones de crecimiento dentro del organismo humano se sintetiza casi exclusivamente OmpC.

La difusión a través de las porinas es un *proceso pasivo* y, por lo tanto, la concentración de antibiótico en el espacio extracelular y en el espacio periplásmico tenderá a igualarse. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el espacio periplásmico existen enzimas capaces de inactivar los β-lactámicos (v. más adelante), por lo que la concentración de antibiótico en el espacio periplásmico dependerá de la difusión a través de la membrana externa y de la susceptibilidad a las enzimas inactivadoras (β-lactamasas), es decir, un β-lactámico puede ser activo sobre una bacteria poco permeable si es resistente a la hidrólisis enzimática.

El lipopolisacárido (LPS) también constituye una barrera de permeabilidad ya que al poseer un carácter iónico puede bloquear la vía de entrada hidrófoba a través de las bicapas lipídicas, evitando así la entrada de los compuestos menos polares. Las bacterias gramnegativas presentan resistencia natural a penicilinas muy grandes o muy cargadas o que, por otras razones, no pueden atravesar la barrera impuesta por el LPS y la membrana externa.

Para que los β-lactámicos tengan actividad bactericida, es necesario que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de las mureín-hidrolasas (autolisinas), hace que la mureína se debilite y en consecuencia la bacteria se destruye por lisis osmótica.

Si las bacterias no están en crecimiento, son insensibles a la acción de las penicilinas. En una población bacteriana susceptible a los β-lactámicos siempre existen algunas células que por diferentes razones no son lisadas. Este fenómeno se denomina *tolerancia* y puede producir el fracaso del tratamiento.

En general, la *tolerancia* se define como la respuesta bacteriostática en lugar de bactericida a los β-lactámicos. Un caso bien conocido es el del neumococo, que requiere la actividad de una autolisina dependiente de acetilcolina para que se produzca la lisis por penicilina. El neumococo puede sustituir la colina por etanolamina en los lípidos de su membrana; esto no afecta su crecimiento, pero deja inactiva la autolisina, por lo que la penicilina no actúa como bactericida sino como bacteriostático. Estas variantes de neumococo mantienen una CMI baja para penicilina, pero su CMB aumenta considerablemente. En *S. aureus* se observa un fenómeno similar para la nafcilina: mientras que la relación CMB/CMI en cepas normales es alrededor de 4, llega a ser superior a 100 en cepas tolerantes.

## 4. Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia a β-lactámicos se pueden clasificar en tres tipos:

### *4.1. Bloqueo del transporte*

Los β-lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación (PBP) en la cara externa de la membrana citoplásmica, lo que se consigue fácilmente en las bacterias grampositivas y, por difusión a través de las porinas, en las gramnegativas. La pérdida de las porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que muy a menudo produce resistencia cruzada para todos los compuestos

que usan las porinas como vía de entrada a las bacterias. Las mutantes son resistentes simultáneamente a penicilinas, cefalosporinas, cloranfenicol y tetraciclinas; sin embargo, el nivel de resistencia alcanzado por esta vía no es muy alto y sólo suele tener significado clínico cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia.

Mutantes que carecen de la porina OmpC son resistentes a los β-lactámicos. Esta forma de resistencia es frecuente en enterobacterias como *Salmonella, Enterobacter* y en *Pseudomonas* y puede ser reversible. La resistencia a imipenem de *Pseudomonas aeruginosa* se debe, en la mayor parte de los casos, a la pérdida de la porina específica OprD.

### *4.2. Modificación de los sitios de acción*

Ya se ha descrito cómo el sitio de acción de los β-lactámicos es un grupo de proteínas, con actividad en la biosíntesis de mureína, que se denominan PBP. Un mecanismo habitual de resistencia a estos antibióticos, frecuente en bacterias grampositivas, es la producción de PBP con una afinidad disminuida por los β-lactámicos.

El caso más característico de resistencia por este mecanismo es la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus.* La meticilina se une con gran afinidad a la PBP2 de *S. aureus* produciendo la lisis de la bacteria. Son frecuentes los aislamientos de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que, además de su PBP2 normal, presentan una forma nueva de esta proteína llamada PBP2a o PBP2' que tiene muy baja afinidad por la meticilina, siendo, por lo tanto, resistentes a este antibiótico. La proteína PBP2a es producto de un gen *mecA* presente sólo en el cromosoma de *S. aureus* resistentes a meticilina, que se supone que lo ha adquirido de otra especie bacteriana.

Además de los mutantes resistentes a meticilina que llevan un gen *mecA,* se han aislado otras variantes de *S. aureus,* resistentes a diversos β-lactámicos, que producen una PBP2a con afinidad alterada por la penicilina o una gran cantidad de PBP4, una de las PBP de bajo peso molecular.

Los enterococos presentan una resistencia natural a muchos antibióticos β-lactámicos, especialmente cefalosporinas, debido a la baja afinidad de una de sus PBP (PBP5) que es capaz de sustituir la actividad de las otras PBP cuando son inhibidas por estos antibióticos. Se han aislado mutantes de enterococos con resistencia ampliada, que incluye penicilina y ampicilina, que producen mayor cantidad de PBP5 con afinidad disminuida para estos antibióticos.

En neumococos se han aislado mutantes resistentes a β-lactámicos, que presentan hasta tres de sus PBP de alto peso molecular (PBP1a, 2b y 2x) alteradas, con afinidad disminuida. En muchos casos, los cambios son tan numerosos que se cree que son el resultado de recombinación con un gen extraño adquirido por transformación. Otro tanto ocurre en *Haemophilus* y *Neisseria.*

### *4.3. Producción de β-lactamasas*

Aunque se considere en tercer lugar, la producción de β-lactamasas por las bacterias es el mecanismo más importante de resistencia a los β-lactámicos. Las β-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β-lactámico de estos antibióticos y los convierte en compuestos biológicamente inactivos. En organismos grampositivos, la síntesis de β-lactamasas suele ser inducible por la presencia de antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad, produciendo su destoxificación, con lo que la resistencia tiene un efecto poblacional. En bacterias gramnegativas, las β-lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma. Su situación es estratégica y escasas moléculas de enzima pueden inactivar al antibiótico a su paso al periplasma a través de las porinas.

### *4.4. Tipos de β-lactamasas*

En la actualidad se conocen varios cientos de β-lactamasas, aumentando su número día a día, por lo que resulta imposible disponer de una relación actualizada de dichas enzimas. Sin embargo, es frecuente que cada β-lactamasa recién descubierta proceda de otra ya conocida con ligeras modificaciones. Su relación puede conocerse gracias a la tecnología de determinación y análisis de secuencias de ADN y proteínas, lo que permite clasificar en grupos a las β-lactamasas, con gran probabilidad de que, cualquier nueva enzima, aunque presente alguna característica alterada, pertenecerá a alguno de estos grupos.

Existen numerosos criterios de clasificación que han dado lugar a diferentes esquemas. Son los siguientes:

— La *especificidad de sustrato:* la capacidad relativa de hidrólisis de bencilpenicilina o cefaloridina determina que una enzima se clasifique como penicilinasa o cefalosporinasa.

— La *clase molecular:* se establece a partir de las comparaciones de las secuencias de aminoácidos de las proteínas y tiene valor filogenético real. Existen cuatro clases moleculares: A, representada por penicilinasas de tipo TEM; B, son metaloenzimas poco frecuentes; C, representadas por cefalosporinasas cromosómicas de enterobacterias, y D, representadas por las enzimas capaces de hidrolizar cefalosporinas.

— La *susceptibilidad a inhibidores:* se incluyen con valor clasificatorio la inhibición por EDTA y por ácido clavulánico (v. más adelante).

— La *localización genética:* el hecho de que el gen de una β-lactamasa se localice en un plásmido o en el cromosoma se ha considerado en algunas clasificaciones, pero como se explicó en el capítulo anterior (v. cap. 63), éste es un aspecto que puede variar con facilidad sin alterar las propiedades de la enzima, por lo que no tiene mucho valor.

Atendiendo a una combinación de todos estos criterios, se ha propuesto la clasificación que figura en la tabla 64-2.

### *4.5. Evolución de las β-lactamasas*

Se propone que el origen evolutivo de las β-lactamasas puede estar en una PBP con actividad D-ala-D-ala-carboxipeptidasa, enzimas con las que las β-lactamasas conservan ciertas similitudes. Cualquiera que sea el origen de estas enzimas, es interesante destacar que las β-lactamasas actuales evolucionan a partir de otras más primitivas, como lo demuestra el hecho de que todas ellas se puedan incluir en cuatro únicas clases moleculares de las que la A y la C tienen una incidencia mucho mayor que las otras dos.

Los primeros miembros de la clase A se describieron a mediados de los años sesenta. Son las enzimas de tipo TEM muy frecuentes en los

**Tabla 64-2. Principales tipos de β-lactamasas**

| Grupo | Clase | Sustrato | Ejemplos |
|---|---|---|---|
| Grupo 1: cefalosporinasas no inhibidas por AC[a] | C | Cefalosporinas + ampicilina, cefotaxina y aztreonam | Enzimas AmpC de Gramnegativos<br>FOX-1 *(K. pneumoniae)* |
| Grupo 2a: penicilinasas inhibidas por AC | A | Penicilinas | |
| Grupo 2b: enzimas de amplio espectro inhibidas por AC | A | Penicilina, carbenicilina y cefaloridina | TEM-1, TEM-2 y SHV-1 |
| Grupo 2be: enzimas de espectro expandido inhibidas por AC | A | Como 2b + cefotaxima | TEM-3 (hasta 26), CAZ-1 = TEM-5, CTX1 = TEM-3 y SHV-2 (hasta 6) |
| Grupo 2br: enzimas de amplio espectro resistentes a la inhibición por AC | A | Como 2b | TEM-30 (hasta 36). También llamadas IRT-1, etc. |
| Grupo 2c: carbenicilinasas inhibidas por AC | A | Penicilina, ampicilina, carbenicilina | PSE-1 y CARB-3 *(Pseudomonas)* |
| Grupo 2d: enzimas activas sobre cloxacilina | D | Como 2c + cloxacilina y oxacilina | OXA-1 (hasta 12) enterobacterias y *pseudomonas* |
| Grupo 2e: cefalosporinasas inhibidas por AC | A | Cefalosporinas de 1.ª generación | Cepa de *Bacteroides fragilis* y cefalosporinasa cromosómica de *Proteus* |
| Grupo 2f: enzimas que hidrolizan carbapenemes, pero no son metaloenzimas | A | Como 2be + aztreonam e imipenem | NMC-A de *E. cloacae*<br>Sme-1 de *S. marcescens* |
| Grupo 3: metaloenzimas no inhibidas por AC | B | Casi todos, incluidos carbapenemes | CphA de *Aeromonas hydrophila*<br>L1 de *Xanthomonas maltophila* |

[a] AC: ácido clavulánico
Este esquema considera un grupo 4 que no se incluye por no conocerse la secuencia de ninguno de sus miembros.

plásmidos de enterobacterias. Los primeros aislamientos (TEM1) solamente hidrolizaban penicilinas y cefalosporinas de primera generación. Las β-lactamasas de tipo TEM son capaces de aceptar cambios en su secuencia que conducen a una ampliación de su gama de sustratos, sin afectar su estabilidad ni su actividad enzimática. Se han aislado alrededor de 50 variantes de TEM1, algunas de las cuales pueden hidrolizar monobactámicos o cefalosporinas de tercera generación. Recientemente se han descrito en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae,* enzimas derivadas de TEM resistentes a la inhibición por ácido clavulánico, que se han denominado IRT. Otros tipos de enzimas de la clase A, como las SHV, han sufrido un proceso de evolución paralelo.

Las enzimas de la clase C son cefalosporinasas cromosómicas presentes en muchas enterobacterias, que pueden ser o no inducibles. El prototipo de estas enzimas, AmpC, no es capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, pronto se aislaron mutantes bacterianas resistentes a estos antibióticos cuya resistencia se ha relacionado con la síntesis de una cantidad muy elevada de enzima. Posteriormente se aislaron mutantes con espectro expandido, comprobándose la localización de estas enzimas en plásmidos (FOX, MIR1).

### *4.6. Inhibidores de β-lactamasas*

Son compuestos de estructura química análoga a los β-lactámicos (fig. 64-3), lo que explica el hecho de que se comporten como inhibidores competitivos de ciertas β-lactamasas, mediadas por plásmidos o por cromosomas. Estos fármacos carecen de actividad antibacteriana propia, pero potencian la actividad de los β-lactámicos; es decir, como consecuencia de su acción, bacterias que se han hecho resistentes por haber sintetizado enzimas inactivadoras, recuperan su sensibilidad a este grupo de antibióticos. Hay que tener en cuenta que la acción sinérgica con penicilinas y cefalosporinas, producida por los inhibidores de β-lactamasas, sólo se produce en aquellas especies bacterianas cuyas enzimas son sensibles a estos inhibidores, como por ejemplo, los estafilococos, *Klebsiella, Haemophilus, E. coli,* etc.; no amplían, pues, el espectro antibacteriano, sino que restauran una sensibilidad que se había perdido por aparición de enzimas inactivadoras.

Este fenómeno ha encontrado clara aplicación clínica, mediante la asociación del ácido clavulánico a la amoxicilina o la ticarcilina, del sulbactam a la ampicilina y del tazobactam a la piperacilina (v. 8).

## 5. Actividad antibacteriana

En las tablas 64-3 a 64-6 se indica la actividad de los β-lactámicos sobre una selección de especies bacterianas en las que se expresan las $CMI_{90}$ para los distintos antibióticos. Por motivos prácticos, en el caso de las penicilinas se ha separado la actividad sobre enterobacterias y *Pseudomonas* de la actividad sobre otros microorganismos. En el caso de las cefalosporinas, la tabla 64-4 no expresa su espectro completo, sino que destaca aquellas peculiaridades del espectro que tienen mayor interés para su correcta aplicación terapéutica. En la tabla 64-5 se indica la actividad antibacteriana del aztreonam (monobactámico), cuyo espectro no incluye bacterias grampositivas. Y en la tabla 64-6 figura el espectro antibacteriano de los carbapenemes, imipenem y meropenem, sobre un número de bacterias que se han seleccionado, como en los grupos anteriores, por su interés en la práctica clínica.

Es necesario tener en cuenta que cuando no existan diferencias importantes entre los derivados de un mismo grupo, sólo se señala el nombre de uno de ellos, en general el más antiguo. Es inevitable indicar un número bastante elevado de cefalosporinas de tercera generación que se debe a la existencia de diferencias en el espectro y actividad antibacteriana de interés clínico o a peculia-

**Tabla 64-3. Penicilinas: actividad antibacteriana. Concentración mínima inhibitoria ($CMI_{90}$) (μg/ml)**

| | Penicilina G | Penicilina V | Ampicilina Amoxicilina | Oxacilina Cloxacilina | Carbenicilina Ticarcilina | Azlocilina Mezlocilina Piperacilina | Mecilinam[a] | Temocilina |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A. COCOS, ALGUNOS BACILOS Y ANAEROBIOS | | | | | | | | |
| *Streptococcus pneumoniae* | 0,01[b] | 0,02[b] | 0,02[b] | 0,04 | 0,4 | 0,02 | 1,6 | > 100 |
| *Streptococcus pyogenes* | 0,005 | 0,01 | 0,02 | 0,04 | 0,2 | 0,02 | 0,5 | > 64 |
| *Streptococcus viridans* | 0,01 | 0,01 | 0,05 | 0,1 | 0,2 | 0,12 | | |
| *Enterococcus faecalis* | 3,0 | 6,0 | 1,5[c] | > 25,0 | 50,0 | 1,5 | > 100 | > 32 |
| *Peptostreptococcus* | 0,2 | 0,5 | 0,2 | 0,6 | 0,4 | 0,8 | | |
| *Staphylococcus aureus β–* | 0,02 | 0,02 | 0,05 | 0,3 | 1,2 | 0,8 | 50 | > 32 |
| *Staphylococcus aureus β+* | > 25,0 | > 25,0 | > 25,0 | 0,4 | 25,0 | 25,0 | > 100 | > 32 |
| *Staphylococcus epidermidis*[d] | 0,02 | 0,02 | 0,05 | 0,2 | 0,8 | 1,6 | | > 32 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | 0,01 | 0,1 | 0,03 | 12,0 | 0,3 | 0,05 | 0,16 | 0,2 |
| *Neisseria meningitidis* | 0,05 | 0,25 | 0,05 | 6,0 | 0,1 | 0,05 | | 0,125 |
| *Clostridium perfringens* | 0,5 | | 0,05 | 0,5 | 0,5 | 0,05 | | |
| *Corynebacterium diphteriae* | 0,1 | | 0,02 | 0,1 | 0,1 | 1,0 | | |
| *Listeria monocytogenes* | 0,2 | | 0,5 | 1,25 | 4,0 | 0,5 | | |
| *Haemophilus influenzae* | 0,8 | | 0,5[b] | 25,0 | 0,5 | 0,1 | 16,0 | 1[e] |
| *Bacteroides melaninogenicus* | 0,5 | | 0,5 | > 100 | 0,5 | 0,2 | | |
| *Bacteroides fragilis* | 32,0 | | 32,0 | > 500 | 64,0 | 16,0 | | > 256 |
| *Fusobacterium nucleatum* | 0,5 | | 0,1 | > 100 | 0,5 | 0,5 | | |
| B. ENTEROBACTERIAS Y PSEUDOMONAS | | | | | | | | |
| *Escherichia coli* | 100 | | 3,0 | > 100 | 6,0 | 10,0 | 0,016 | 8 |
| *Proteus mirabilis* | 50 | | 3,0 | > 100 | 1,5 | 0,8 | 0,1 | 4 |
| *Klebsiella* | > 400 | | 200 | > 100 | > 400 | 6,0 | 0,1 | 4 |
| *Enterobacter* | > 500 | | > 500 | > 100 | 50 | 3,0 | 0,16 | *8* |
| *Citrobacter freundii* | > 500 | | 50 | > 100 | 12 | 6,0 | | 8 |
| *Serratia marcescens* | > 500 | | > 500 | > 100 | 100 | 25,0 | 12,5-100 | 16 |
| *Salmonella* | 10 | | 1,5 | > 100 | 3,0 | 3,0 | 0,1 | 8 |
| *Shigella* | 20 | | 1,5 | > 100 | 3,0 | 6,0 | 0,05 | 8 |
| *Proteus vulgaris* | > 500 | | > 500 | > 100 | 12,0 | 12,0 | 0,16 | 4 |
| *Providencia* | > 500 | | > 500 | > 100 | 12,0 | 6,0 | | 4 |
| *Morganella* | > 500 | | 200 | > 100 | 25,0 | 6,0 | | 4 |
| *Acinetobacter* | > 500 | | 250 | > 100 | 25,0 | 12,0 | | > 100 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | > 500 | | > 500 | > 100 | 50,0 | 3,0 | > 100 | > 100 |

[a] Todos los datos para el mecilinam se expresan como $CMI_{50}$.
[b] Existe un porcentaje variable de cepas resistentes.
[c] La CMI para amoxicilina es de 0,4.
[d] La sensibilidad de este germen es muy variable.
[e] Tanto β-lactamasa-negativo como β-lactamasa-positivo.

**Tabla 64-4. Actividad de cefalosporinas sobre una selección de cepas bacterianas. Concentración mínima inhibitoria ($CMI_{90}$) (μg/ml)**

| | Cefazolina | Cefamandol | Cefuroxima | Cefoxitina | Cefotaxima | Ceftriaxona | Ceftazidima | Cefepima | Cefpiroma | Cefixima |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *S. pyogenes* | 0,1 | 0,06 | 0,06 | 1 | 0,06 | 0,03 | 0,25 | 0,04 | 0,05 | 0,25 |
| *S. pneumoniae* | 0,12 | 0,12 | 0,06 | 2 | 0,06 | 0,5 | 0,25 | 0,25 | 0,12 | 0,25 |
| *S. aureus* | 1 | 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 16 | 4 | 1 | > 32 |
| *H. influenzae* | 8 | 32 | 2 | 4 | 0,06 | 0,01 | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 0,06 |
| *E. coli* | 16 | 16 | 8 | 8 | 0,12 | 0,25 | 0,25 | 0,06 | 0,12 | 0,25 |
| *P. mirabilis* | < 2 | 1 | < 2 | 8 | 0,12 | 0,25 | 0,25 | 0,1 | 0,12 | 0,06 |
| *K. pneumoniae* | 4 | 8 | 8 | 8 | 0,12 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 0,25 | 0,06 |
| *E. cloacae* | > 32 | > 64 | > 64 | > 32 | > 32 | > 16 | > 16 | 2 | 0,5 | > 32 |
| *E. aerogenes* | > 32 | > 64 | > 32 | > 32 | 32 | > 32 | > 32 | 0,5 | 0,12 | 2 |
| *C. freundii* | > 32 | 8 | > 32 | > 32 | 0,5 | > 16 | > 16 | 8 | 0,06 | > 32 |
| *M. morganii* | > 32 | > 64 | > 32 | 8 | 8 | 4 | 4 | 0,05 | 0,5 | 8 |
| *P. aeruginosa* | > 32 | > 32 | > 32 | > 32 | 32 | > 16 | > 16 | 16 | >16 | > 32 |
| *B. fragilis* | > 64 | > 64 | > 64 | 32 | > 64 | > 2 | > 2 | 256 | 256 | > 32 |

**Tabla 64-5. Actividad del aztreonam sobre una selección de cepas bacterianas. Concentración mínima inhibitoria ($CMI_{90}$) (μg/ml)**

| | |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 0,2 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 0,8 |
| *Klebsiella oxytoca* | 0,4 |
| *Enterobacter cloacae* | 25 |
| *Citrobacter freundii* | 0,4 |
| *Serratia marcescens* | 3,1 |
| *Proteus mirabilis* | 0,01 |
| *Proteus vulgaris* | 0,1 |
| *Morganella morganii* | 0,2 |
| *Providencia* | 0,025 |
| *Salmonella* | 0,2 |
| *Shigella* | 0,1 |
| *Haemophilus influenzae* | 0,1 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | 0,2 |
| *Neisseria meningitidis* | 0,025 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 25 |

**Tabla 64-6. Actividad de imipenem y meropenem sobre una selección de cepas bacterianas. Concentración mínima inhibitoria ($CMI_{90}$) (μg/ml)**

| | Imipenem | Meropenem |
|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus*[a] | 0,1 | 0,21 |
| *Staphylococcus epidermidis* | 1,7 | 4,32 |
| *Streptococcus pyogenes* | 0,009 | 0,009 |
| *Streptococcus pneumoniae*[b] | 0,01 | 0,01 |
| *Enterococcus faecalis* | 2,46 | 8,74 |
| *Haemophilus influenzae* | 2,16 | 0,16 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | 0,34 | 0,02 |
| *Moraxella catarrhalis* | 0,04 | 0,009 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 0,69 | 0,06 |
| *Klebsiella oxytoca* | 0,76 | 0,08 |
| *Enterobacter cloacae* | 1,08 | 0,16 |
| *Escherichia coli* | 0,37 | 0,07 |
| *Citrobacter freundii* | 0,85 | 0,07 |
| *Serratia marcescens* | 2,47 | 0,36 |
| *Proteus mirabilis* | 3,4 | 0,17 |
| *Proteus vulgaris* | 3,37 | 0,13 |
| *Salmonella* | 0,1 | — |
| *Shigella* | 0,2 | — |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 7,8 | 3,05 |
| *Peptostreptococcus* spp | 0,34 | 0,50 |
| *Clostridium perfringens* | 0,24 | 0,03 |
| *Clostridium difficile* | 7,58 | 1,82 |
| *Bacteroides fragilis* | 0,58 | 0,51 |

[a] Sensible a meticilina.
[b] Sensible a penicilina.
Modificado de Wiseman, et al, 1995.

ridades farmacocinéticas que condicionan sus indicaciones terapéuticas.

De la actividad antibacteriana de los β-lactámicos es importante destacar: *a)* la gran actividad de la penicilina G sobre varias especies bacterianas, fundamentalmente grampositivas y sobre bacterias anaerobias (excepto *Bacteroides fragilis*), lo que justifica el hecho de que se mantenga como tratamiento de primera elección en las infecciones producidas por ellas (v. indicaciones terapéuticas); *b)* la escasa sensibilidad de *Enterococcus faecalis* a los β-lactámicos; ninguna cefalosporina posee actividad sobre este germen, cuya sensibilidad a los β-lactámicos queda reducida a penicilina, aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenemes (con menor actividad); *c)* El amplio espectro que cubren las penicilinas con actividad antipseudomonas (carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas); *d)* la actividad de las cefalosporinas de primera generación sobre bacterias grampositivas, incluido *S. aureus* sensible a cloxacilina; *e)* la actividad de algunas cefalosporinas de tercera generación (cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima y cefepima) sobre *Pseudomonas aeruginosa; f)* muchas penicilinas son activas sobre bacterias anaerobias con excepción del *B. fragilis;* este germen es sensible, sin embargo, a ureidopenicilinas, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán, moxalactam y carbapenemes; de estos últimos hay que señalar que son los β-lactámicos con mayor espectro antibacteriano en el que se incluyen varias especies bacterianas aunque sean resistentes a penicilinas *(gonococo* y *neumococo); g)* la similitud de espectro antibacteriano de cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima y cefixima, en el que está incluida también *Neisseria meningitidis.* El espectro de la cefepima es similar al de cefotaxima y ceftriaxona, pero además posee una actividad antipseudomonas comparable a ceftazidima, y *h)* la actividad de los monobactámicos queda limitada a bacterias gramnegativas, siendo su espectro comparable al de los aminoglucósidos (v. cap. 65).

## 6. Características farmacocinéticas

En las tablas 64-7 y 64-8 se especifican las características cinéticas de los principales β-lactámicos. A continuación se comentan los aspectos más interesantes.

### *6.1. Absorción*

Aunque los β-lactámicos en general deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunos derivados (p. ej., amoxicilina, cloxacilina y cefaclor). Entre los β-lactámicos de absorción oral existen algunas diferencias que es necesario tener en cuenta. La absorción oral de ampicilina mejora cuando se modifica ligeramente su molécula; los niveles plasmáticos alcanzados con sus derivados (tabla 64-1) son el doble de los conseguidos con ampicilina, con la excepción de la metampicilina, que alcanza niveles semejantes. Además, las diferencias en la velocidad de absorción y eliminación hacen posible espaciar el intervalo entre dosis (hasta 12 horas en el caso de la bacampicilina), si bien esto no es válido para infecciones graves. Existe también un número considerable de cefalosporinas de primera, segunda y tercera generaciones que se absorben bien por vía oral. Todos los monobactámicos y carbapenemes comercializados hasta la ac-

**Tabla 64-7. Características farmacocinéticas de las principales penicilinas**

| | Absorción[a] | Unión a proteínas (%) | Semivida (min) | Eliminación renal (% activo) | Concentración LCR[b] (% de concentración plasmática) |
|---|---|---|---|---|---|
| Penicilina G | P | 60 | 30 | 75 | 2-6 |
| Penicilina V | O | 80 | 45 | 40 | |
| Meticilina | P | 30-40 | 30 | 80 | 3-12 |
| Cloxacilina | O, P | 95 | 30 | 40 | |
| Ampicilina | O, P | 20 | 60-75 | 25-40 | 8-13 |
| Amoxicilina | O | 20 | 60-75 | 70 | 5-10 |
| Carbenicilina | P | 50 | 60-80 | 85 | 9 |
| Ticarcilina | P | 45-50 | 60-90 | | 9 |
| Mezlocilina | P | 50 | 60 | 45-60 | 14 |
| Azlocilina | P | 20 | 45-60 | 60-70 | 13 |
| Piperacilina | P | 21-50 | 50-75 | 50-70 | 15 |
| Mecilinam | P | 20 | 45-60 | | |
| Temocilina | P | 85 | 240 | 80 | 0,5-15 |

[a] P: parenteral; O: oral.
[b] Con meninges inflamadas.

tualidad deben administrarse por vía parenteral (tabla 64-8).

### 6.2. *Distribución*

Existen diferencias notables en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, lo que repercute de manera definitiva en el paso de los fármacos a través de las membranas celulares y, por lo tanto, en los procesos de difusión y eliminación. Si se tiene en cuenta que los β-lactámicos son sustancias hidrófilas, es mejor que tengan bajo grado de unión a las proteínas plasmáticas, puesto que favorece la difusión tisular.

La distribución es buena, en general, alcanzándose concentraciones adecuadas en líquido pleural, pericardio, líquido sinovial, etc. El paso al SNC, sin embargo, es escaso en condiciones normales, pero la inflamación meníngea hace posible la utilización de penicilinas en el tratamiento de infecciones a ese nivel. Con respecto a las cefalosporinas, sólo alcanzan concentraciones significativas en líquido cefalorraquídeo: cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima, moxalactam y ceftazidima. Su utilidad en el tratamiento de las meningitis figura en el apartado 8.6.

Todos los β-lactámicos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando concentraciones variables en la circulación fetal; a pesar de ello y de acuerdo con su escasa toxicidad (v. 7), son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones durante el embarazo.

### 6.3. *Metabolismo y excreción*

En su mayoría son eliminados por orina sin metabolizar. La excreción renal de las penicilinas se produce por procesos de filtración y de secreción tubular activa, mientras que en el caso de las cefalosporinas la secreción tubular es más variable para los distintos derivados. Existen algunas excepciones que es necesario tener en cuenta: *a)* algunos β-lactámicos (cefalotina, cefapirina y cefotaxima) sufren procesos de desacetilación, dando lugar a metabolitos con diferentes grados de actividad antibacteriana; en el caso de la cefotaxima, la desacetilcefotaxima tiene una semivida ligeramente más larga que la cefotaxima (1,6 h); *b)* la eliminación renal de cefaloridina, ceftazidima y ceftriaxona se produce exclusivamente por filtración glomerular, y *c)* numerosos β-lactámicos pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas en bilis (mezlocilina, nafcilina, piperacilina, cefazolina, cefamandol y cefoxitina); la eliminación biliar es muy importante para la ceftriaxona (40 %) y el cefotetán (12 %); en el caso de la cefoperazona sólo el 25 % se elimina por riñón y el resto (75 %) lo hace en forma activa por la bilis.

El hecho de que estos antibióticos se concentren en cantidades importantes en forma activa en la bilis tiene consecuencias de interés clínico: *a)* pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones localizadas en las vías biliares aunque, si existe obstrucción, sólo en el caso de la cefoperazona se han demostrado cantidades suficientes; *b)* pueden dar lugar a efectos adversos importantes: diarrea por modificar la flora intestinal normal y alteraciones de la coagulación por hipoprotrombinemia que se produce, en la mayoría de los casos, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de la vitamina K al reducirse la flora bacteriana intestinal, y *c)* los β-lactámicos cuyo porcentaje de eliminación biliar es mayor (cefoperazona y ceftriaxona) no requerirán modificación de la dosis en la insuficiencia renal.

Los procesos de secreción tubular renal son inhibidos por la probenecida, por lo que su administración prolongará la semivida de los β-lactámicos en cuya eliminación participa de forma importante este mecanismo.

Asimismo, la probenecida compite con los β-lactámicos por los puntos de unión a la albúmina plasmática, por lo que su administración simultánea aumentará la canti-

**Tabla 64-8. Características farmacocinéticas de las principales cefalosporinas**

| | Absorción[a] | Unión a proteínas (%) | Semivida (horas) | Eliminación renal (% activo) | Concentración LCR[b] (% de concentración plasmática) |
|---|---|---|---|---|---|
| *1.ª Generación* | | | | | |
| Cefaloridina | P | 10-30 | 1-1,5 | 100 | 15 |
| Cefalotina | P | 65-75 | 0,5 | 65 | 1-5 |
| Cefazolina | P | 75-85 | 1,5-2 | 80-100 | 1-4 |
| Cefapirina | P | 40-50 | 0,5 | 55-70 | |
| Cefacetrilo | P | 30-40 | 0,7-1,2 | 75 | |
| Cefaloglicina | O | — | — | 75-100 | |
| Cefalexina | O | 10-15 | 0,7-1 | 80-100 | |
| Cefradina | O, P | 12-16 | 0,7-1 | 80-100 | |
| Cefadroxilo | O | — | 1,2 | 70-80 | |
| *2.ª Generación* | | | | | |
| Cefuroxima | O, P | 30-50 | 1,3 | 100 | 5-10 |
| Cefamandol | P | 75 | 0,8 | 80-100 | 1-20 |
| Cefoxitina | P | 70-75 | 0,8 | 90 | 1-30 |
| Cefmetazol | P | 85 | 1,1 | 100 | |
| Cefaclor | O | — | 0,2 | | |
| Ceforanida | P | 80 | — | | |
| Cefonicid | P | > 90 | 4,5 | | |
| Cefprozilo | O | 35-45 | 1,2 | | |
| *3.ª Generación* | | | | | |
| Cefotaxima | P | 30-50 | 1 | 80[c] | 5-15 |
| Cefoperazona | P | 80-90 | 2 | 25[d] | 3 |
| Moxalactam | P | 40-50 | 2,2 | 75 | 5-15 |
| Cefsulodina | P | 30 | 1-1,5 | 70 | 15 |
| Ceftizoxima | P | 30 | 1,7 | 85 | 20 |
| Ceftazidima | P | 17 | 1,8 | 75 | 5-25 |
| Ceftriaxona | P | 80-95 | 8 | 60[d] | 3-10 |
| Cefixima | O | 67 | 3,7 | 15-20 | — |
| Cefmenoxima | P | 77 | 1,0 | | |
| Cefpodoxima | O | 40 | 2,2 | | |
| Ceftibuteno | O | 40 | 2,5 | | |
| *4.ª Generación* | | | | | |
| Cefepima | P | 20 | 2,1 | | |
| Cefpiroma | P | 10 | 2,0 | | |
| *Monobactámicos* | | | | | |
| Aztreonam | P | — | 1,3-2,2 | 58-74 | 10 |
| Carumonam | P | — | 1,3-1,7 | — | — |
| *Carbapenemes* | | | | | |
| Imipenem | P | — | 1,0 | 70 | — |
| Meropenem | P | — | 1,0 | 90 | — |

[a] P: parenteral; O: oral.
[b] Con meninges inflamadas.
[c] Parcialmente en forma de desacetilcefotaxima (activa).
[d] El resto se excreta por vía biliar en forma activa.

dad de antibiótico en forma libre en la sangre, favoreciéndose los procesos de difusión.

Por su importancia clínica, es necesario señalar que el imipenem es hidrolizado por una dipeptidasa localizada en las células del túbulo proximal renal que rompe su anillo β-lactámico dando lugar a un metabolito inactivo que se elimina por orina; la administración simultánea de cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa, aumenta la recuperación urinaria de imipenem en forma activa hasta el 70 % aproximadamente.

El meropenem no es inactivado por la dipeptidasa renal, por lo que no requiere la asociación con cilastatina

alcanzando, en consecuencia, mayores concentraciones en orina en forma de fármaco activo (90 % de la concentración plasmática). Su aclaramiento sigue una proporción lineal con el de creatinina.

Es evidente que en la dosificación de un antibiótico y en el intervalo de administración hay que tener en cuenta muchos factores, tanto farmacológicos como bacteriológicos, pero como norma general se acepta que el intervalo de administración de un antibiótico debe ser de 4 veces la semivida en infecciones graves y de 6 veces para infecciones de gravedad moderada. En las tablas 64-7 y 64-8 figuran las semividas de los diferentes β-lactámicos; como puede verse, la corta semivida de la penicilina G (30 min) se ha prolongado extraordinariamente en los compuestos de introducción más reciente, siendo en varios de ellos superior a las 3 horas (temocilina, cefonicid, cefotetán y ceftriaxona).

La semivida puede modificarse en diferentes situaciones fisiopatológicas que se acompañan de variaciones en los mecanismos de eliminación. Es especialmente importante el aumento de la semivida que se produce cuando existe insuficiencia renal, recomendándose reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min (tabla 64-10), excepto en el caso de la cefoperazona y la ceftriaxona, cuya principal vía de eliminación es la biliar. La semivida también está aumentada en el recién nacido, fundamentalmente en los prematuros y en personas de edad avanzada, mientras que en los niños y las personas jóvenes la semivida puede ser más corta.

## 7. Reacciones adversas

Son antibióticos muy bien tolerados en general; sin embargo, se han descrito numerosos efectos secundarios, tanto para las penicilinas como para las cefalosporinas.

### *7.1. Penicilinas*

El efecto adverso más importante lo constituyen las reacciones de hipersensibilidad de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 horas) o tardías (> 72 horas) y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica inmediata a su inyección. Su incidencia es del 1-5 % incluyendo desde las formas más leves hasta las más graves; sin embargo, las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0,2 % de los pacientes, siendo mortales en el 0,001 % de los casos. Es importante tener en cuenta estos datos para investigar, mediante un interrogatorio cuidadoso, la veracidad de una probable «alergia a la penicilina» denunciada por un elevado porcentaje de pacientes. Además, la existencia de hipersensibilidad puede demostrarse mediante la realización de pruebas cutáneas que sólo serán valorables si han sido efectuadas por personal especializado; la realización de estas pruebas puede ser peligrosa y su resultado, aunque hayan sido perfectamente realizadas, puede ser válido para disminuir, pero no para descartar totalmente la posibilidad de una reacción anafiláctica. Además, hay que considerar que, tras la administración de penicilinas, pueden aparecer alteraciones cutáneas, a veces de tipo maculopapular, de etiología no alérgica, descritas con mayor frecuencia con ampicilina y cuya incidencia alcanza el 50 % en pacientes con mononucleosis infecciosa.

Debe evitarse la terapéutica con penicilinas en un paciente realmente alérgico siempre que sea posible, pero si el tratamiento con estos antibióticos es imprescindible, bien por la etiología del proceso o por otros factores (p. ej., durante el embarazo, en el que los β-lactámicos constituyen el grupo de menos riesgo de toxicidad tanto para la madre como para el feto), existe la posibilidad de desensibilizar al paciente mediante la administración oral o subcutánea de cantidades muy pequeñas y crecientes de penicilina con los intervalos recomendados.

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

*a)* Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile)* y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante.

*b)* Aumento reversible de las transaminasas, más frecuente con oxacilina, nafcilina y carbenicilina, que en general pasa inadvertida.

*c)* Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con las penicilinas con actividad antipseudomonas (carbenicilina y ticarcilina), pero pueden ser producidas también por las restantes penicilinas.

*d)* Hipopotasemia, sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina y ticarcilina). Con las nuevas penicilinas con actividad antipseudomonas, el riesgo de hipopotasemia y sobrecarga de líquidos es menor, puesto que su contenido en sodio es más bajo; sin embargo, no se ha confirmado la importancia clínica de esta diferencia.

*e)* Nefritis intersticial, más frecuente con meticilinas aunque se ha descrito también con otras penicilinas.

*f)* Encefalopatía que cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en LCR; es, por lo tanto, más probable si existe insuficiencia renal.

### *7.2. Cefalosporinas*

Pueden originar:

*a)* Reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con las penicilinas; se ha descrito el 5-10 % de

**Tabla 64-9. Dosificación de los antibióticos β-lactámicos**

| | Adultos (g) | Intervalo (horas) | Niños (mg/kg) | Intervalo (horas) | Vía de administración |
|---|---|---|---|---|---|
| A. *Penicilinas* | | | | | |
| Penicilina G | 1,2-24 × $10^6$ U | 2-6 | 100.000-250.000 U | 2-6 | IV |
| Penicilina G benzatina | 0,6-2,4 × $10^6$ U | [a] | 50.000 U/kg | [a] | IM |
| Penicilina procaína | 0,3-4,8 × $10^6$ U | 12-24 | 25.000 U/kg | 12-24 | IM |
| Penicilina V | 0,25-0,5 | 6 | 6,25-12,5 mg | 6 | Oral |
| Meticilina | 1-2 | 4-6 | 25-33,3 | 4-6 | IV/IM |
| Cloxacilina | 0,5-1 | 6 | 12,5-25 | 6 | Oral |
| Ampicilina | 1-2 | 4-6 | 12,5-25 | 6 | Oral |
| Ampicilina + sulbactam | 0,5-1 | 6 | 12,5-25 | 6 | Oral |
| | 1,5-3,0 | 6 | 25-50 | 6 | IV/IM |
| Amoxicilina | 0,25-0,5 | 8 | 6,6-13,3 | 8 | Oral |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | 0,25-0,5 | 8 | 6,6-13,3 | 8 | Oral |
| Carbenicilina | 5-6 | 4-6 | 25-100 | 4-6 | IV |
| Ticarcilina | 3 | 4-6 | 50 | 4-6 | IV/IM |
| Mezlocilina | 3-4 | 4-6 | 50 | 4-6 | IV/IM |
| Azlocilina | 2-4 | 4-6 | 50-75 | 4-6 | IV/IM |
| Piperacilina | 3-4 | 4-6 | 50 | 4-6 | IV/IM |
| B. *Monobactámicos* | | | | | |
| Aztreonam | 1-2 | 6-8 | 18,75-37,5 | 6 | IV/IM |
| Carumonam | 0,5-2 | 8 | — | — | IV |
| C. *Cefalosporinas* | | | | | |
| Cefalotina | 0,5-2 | 4-6 | 20-40 | 6 | IV/IM |
| Cefazolina | 0,5-1,5 | 6-8 | 8,3-25 | 6-8 | IV/IM |
| Cefalexina | 0,25-1 | 6 | 5-25 | 6 | Oral |
| Cefradina | 0,25-1 | 6 | 5-25 | 6 | Oral |
| | 0,5-2 | 6 | 10-25 | 6 | IV |
| Cefuroxima | 0,75-1,5 | 8 | 30-60 | 6-8 | IV/IM |
| Cefamandol | 1-2 | 4-6 | 15-50 | 4-8 | IV/IM |
| Cefoxitina | 1-2 | 4-6 | 20-26,6 | 4-6 | IV/IM |
| Cefmetazol | 2 | 6-12 | 6-50 | 6-8 | IV |
| Cefadroxilo | 0,5-1 | 12-24 | 15 | 12 | Oral |
| Cefaclor | 0,25-0,5 | 8 | 6,6-13,3 | 8 | Oral |
| Cefonicid | 0,5-2 | 24 | — | — | IV/IM |
| Ceforanida | 0,5-1 | 12 | 10-20 | 12 | IV/IM |
| Cefprozilo | 0,25-0,5 | 12-24 | 15 | 12 | Oral |
| Loracarbef | 0,2-0,4 | 12 | 7,5-15 | 12 | Oral |
| Cefotaxima | 1-2 | 4-12 | 12,5-45 | 4-6 | IV/IM |
| Ceftizoxima | 1-4 | 8-12 | 50 | 6-8 | IV/IM |
| Ceftazidima | 0,5-2 | 8-12 | 30-50 | 8 | IV/IM |
| Cefsulodina | 1-2 | 6-8 | 15-25 | 6 | IV/IM |
| Cefoperazona | 1-4 | 8 | 25-100 | 12 | IV/IM |
| Ceftriaxona | 1-2 | 12-24 | 25-50 | 12-24 | IV/IM |
| Cefotetán | 1-2 | 12 | 20-30 | 8-12 | IV/IM |
| Cefmenoxima | 0,5-2 | 4-6 | 10-20 | 6 | IV/IM |
| Cefixima | 0,2-0,4 | 12-24 | 4 | 12-24 | Oral |
| Cefpodoxima | 0,2-0,4 | 12 | 5 | 12 | Oral |
| Cefepima | 1-2 | 8-12 | — | — | IV/IM |
| Cefpiroma | 1-2 | 12 | — | — | IV |
| D. *Carbapenemes* | | | | | |
| Imipenem | 0,5-1 | 6-8 | 12-25 | 6 | IV/IM |
| Meropenem | 0,5-1 | 8 | 40[b] | 8 | IV |

[a] Dosis única o una dosis/semana.
[b] En meningitis.

reacciones a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas. Las manifestaciones clínicas son idénticas a las producidas por penicilinas.

*b)* Nefrotoxicidad: necrosis tubular producida por cefaloridina con dosis mayores de 4 g/día; puede ser provocada, aunque menos frecuentemente y con dosis más altas, por cefalotina, pero las restantes cefalosporinas prácticamente carecen de nefrotoxicidad, si bien hay que tener en cuenta la posible potenciación de este efecto adverso cuando se asocian a aminoglucósidos.

*c)* Por vía parenteral pueden producir dolor localizado en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa.

*d)* Intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefamandol, moxalactam y cefoperazona.

*e)* Fenómenos hemorrágicos, relacionados con la producción de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria; este efecto es más frecuente y grave con cefoperazona, moxalactam y cefamandol, especialmente si se administran a pacientes debilitados o desnutridos porque la presencia de un grupo metiltetrazoltiol en la cadena lateral altera la coagulación por un mecanismo similar al de los anticoagulantes orales. Puede evitarse parcialmente mediante la administración simultánea de vitamina K, aunque algunos autores, considerando las importantes alteraciones de las plaquetas originadas, que participan en la producción de hemorragias de forma activa, recomiendan el control rutinario del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con estos antibióticos y la suspensión del tratamiento cuando el tiempo de hemorragia esté prolongado.

*f)* Además, las cefalosporinas pueden producir sobreinfecciones, aumento de las transaminasas, eosinofilina, test de Coombs positivo (en ocasiones asociado a anemia hemolítica), habiéndose descrito algún caso de encefalopatía semejante a la producida por penicilinas.

### *7.3. Carbapenemes*

Como los restantes β-lactámicos, los carbapenemes producen escasas reacciones adversas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este grupo de antibióticos puede originar reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con penicilinas o cefalosporinas. Tras la administración intravenosa rápida de imipenem aparecen náuseas o vómitos en el 1 % de los pacientes aproximadamente. El imipenem puede producir, con mayor frecuencia que otros β-lactámicos, convulsiones; este efecto adverso es más frecuente tras la administración de dosis elevadas (algunos autores señalan cifras de hasta el 10 % en pacientes tratados con dosis de 1 g/6 h), en pacientes con insuficiencia renal fundamentalmente si son ancianos, pero sobre todo en pacientes con patología cerebrovascular previa, epilepsia o cualquier otro tipo de enfermedad del sistema nervioso central. La incidencia de convulsiones tras la administración de meropenem al parecer es mucho más baja.

### *7.4. Monobactámicos*

La diferencia en la estructura química de estos antibióticos y los otros β-lactámicos disminuye la posibilidad de hipersensibilidad cruzada, no habiéndose descrito hasta este momento ni reacciones anafilácticas ni alteraciones cutáneas tras la administración de aztreonam en pacientes con test cutáneos positivos a la penicilina.

## 8. Aplicaciones terapéuticas

### *8.1. Principios generales*

Como grupo, los β-lactámicos constituyen el conjunto de antibióticos más importante de la terapéutica antiinfecciosa. A pesar de que su número sobrepasa el medio centenar, la penicilina G continúa siendo el tratamiento de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles (tabla 64-3). En este sentido es importante señalar el aumento de resistencias a penicilina del *Streptococcus pneumoniae,* bacteria clásicamente muy sensible a este antibiótico. El porcentaje de resistencias varía de unos sitios a otros, incluso dentro de un mismo país, por lo que es importante conocer los datos de sensibilidad locales antes de tomar la decisión de modificar el criterio general de tratamiento. Entre los neumococos «resistentes a penicilina», hay que distinguir dos grupos: los *altamente resistentes,* cuya CMI para la penicilina es ≥ 2 μg/ml y los neumococos con sensibilidad intermedia a penicilina *(o moderadamente resistentes)* cuya CMI es 1-1,9 μg/ml; estos últimos responden a dosis altas de penicilina. Su resistencia no está relacionada con la producción de β-lactamasas (v. 4).

También se ha producido un aumento considerable en el número de cepas resistentes a penicilinas en otras especies bacterianas; ejemplos de ellas son las resistencias de *E. coli* a ampicilina o amoxicilina, de *N. gonorrhoeae* a penicilina o *S. aureus* a cloxacilina.

Este problema complica el tratamiento de las infecciones bacterianas con mayor repercusión en el medio hospitalario, donde hay que buscar nuevas alternativas terapéuticas: asociación con inhibidores de β-lactamasas o antibióticos más activos.

En cuanto a los inhibidores de β-lactamasas, las asociaciones ácido clavulánico-amoxicilina, ácido clavulánico-ticarcilina, sulbactam-ampicilina y tazobactam-piperacilina son alternativas terapéuticas muy útiles en el tratamiento de infecciones producidas por determinadas bacterias cuya resistencia a los β-lactámicos tiene su origen en la síntesis de β-lactamasas; su utilización dependerá del índice de resistencias que exista en la zona, pero en ningún caso deben sustituir a las penicilinas en aquellos procesos en los que las penicilinas solas son todavía el tratamiento de primera elección.

Es necesario insistir en que la aparición de resistencias no invalida el principio de que las penicilinas deben constituir el tratamiento de primera elección en gran número

**Tabla 64-10. Dosificación de los β-lactámicos en la insuficiencia renal**

| | | Para aclaramiento de creatinina (ml/min) | | | | | Dosificación en diálisis | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Dosis | > 80 | 80-50 | 50-10 | < 10 (anuria) | Dosis tras hemodiálisis (HD) | Dosis/día durante DP |
| A. | *Penicilinas* | | | | | | | |
| | Penicilina G | 1,2-24 × $10^6$ U | 2-12 h | 2-12 h | 2-12 h | 1/3-1/2 dosis/día | 0,5 × $10^6$ U | |
| | Penicilina V | 0,25-0,5 g | 6 h | 6 h | 8 h | 12 h | 0,25 g | |
| | Meticilina | 1-2 g | 4-6 h | 6 h | 8 h | 12 h | 2 g | |
| | Cloxacilina | 0,5-1 g | 6 h | 6 h | 6 h | 6 h | | |
| | Ampicilina | 1-2 g | 4-6 h | 6 h | 8 h | 12 h | 0,5 g | |
| | Ampicilina + + sulbactam | 1-2 g | 4-6 h | 6 h | 8 h | 12 h | 0,5 g | |
| | Amoxicilina | 0,25-0,5 g | 8 h | 8 h | 12 h | 12-24 h | 0,25 g | |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico | 0,25-0,5 g | 8 h | 8 h | 12 h | 12-24 h | 0,25 g | |
| | Ticarcilina | 3 g | 4-6 h | 4-6 h | 2-3 g/6-8 h | 2 g/12 h | 3 g | 3 g/12 h |
| | Mezlocilina | 3-4 g | 4-6 h | 4-6 h | 6-8 h | 8-12 h | 2-3 g | |
| | Azlocilina | 2-4 g | 4-6 h | 4-6 h | 8 h | 12 h | 3 g | |
| | Piperacilina | 3-4 g | 4-6 h | 4-6 h | 6-12 h | 12 h | 2 g/8 h + 1 g tras HD | |
| B. | *Monobactámicos* | | | | | | | |
| | Aztreonam | 1-2 g | 6-12 h | 8-12 h | 12-24 h | 24-36 h | 15 mg/kg | 30 mg/kg/ 24 h |
| | Carumonam | 0,5-2 g | 8 h | 8-12 h | 12-24 h | 0,25-1 g/24 h | | |
| C. | *Cefalosporinas* | | | | | | | |
| | Cefalotina | 0,5-2 g | 4-6 h | 4-6 h | 1-1,5 g/6 h | 0,5/8 h | 0,5-2 g | |
| | Cefazolina | 0,5-1,5 g | 6-8 h | 8 h | 0,5-1 g/8-12 h | 0,5-1 g/24 h | 0,25-0,5 g | |
| | Cefalexina | 0,25-1 g | 6 h | 6 h | 8-12 h | 24-48 h | 0,25-1 g | |
| | Cefradina | 0,25-1 g | 6 h | 6 h | 0,5 g/6 h | 0,25 g/12 h | — | 0,5 g/6 h |
| | Cefuroxima | 0,75-1,5 g | 8 h | 8 h | 8-12 h | 24 h | — | |
| | Cefamandol | 0,5-2 g | 4-6 h | 1-2 g/6 h | 1-2 g/8 h | 0,5-1 g/12 h | — | |
| | Cefoxitina | 1-3 g | 4-6 h | 1-2/8 h | 1-2 g/12 h | 0,5-1 g/12-24 | 1-2 g | |
| | Cefmetazol | 2 g | 8 h | 8 h | 16 h | 48 h | | |
| | Cefadroxilo | 1 g | 12-24 h | 12-24 h | 24 h | 36-48 h | 0,5-1 g | |
| | Cefaclor | 0,25-0,5 g | 8 h | 8 h | 8 h (50-100 % dosis) | 8 h (25-33 % dosis) | 0,25-0,5 g | |
| | Cefonicid | 0,5-2 g | 24 h | 0,5-1,5 g/ 24 h | 0,25-1 g/ 24-48 h | 0,25-1 g/ 3-5 d | No necesita | |
| | Cefprozilo | 0,25-0,5 g | 12-24 h | 12-24 h | 1/2 dosis/ 12-24 h | 1/2 dosis/ 12-24 h | 1/2 dosis | |
| | Loracarbef | 0,2-0,4 g | 12 h | 12 h | 24 h | 3-5 días | | |
| | Cefotaxima | 1-2 g | 4-8 h | 4-8 h | 6-12 h | 12 h | 50 % dosis | |
| | Ceftizoxima | 1-4 g | 8-12 h | 0,5-1,5 g/ 8 h | 0,25-1 g/ 12 h | 0,25-1 g/ 24-48 h | 1-4 g | 3 g/48 h |
| | Ceftazidima | 0,5-2 g | 8-12 h | 8-12 h | 1-1,5 g/ 12-24 h | 0,5-0,75 g/ 24-48 h | 1 g | |
| | Cefsulodina | 0,5-3 g | 6 h | 8 h | 1 g/12 h | 1 g/24 h | 0,25 g | 1 g/18-24 h |
| | Cefoperazona | 1-4 g | 6-8 h | 6-8 h | 6-8 h | 6-8 h | | |
| | Ceftriaxona | 0,5-1 g | 12-24 h | 12-24 h | 12-24 h | 12-24 h | No necesita | |
| | Cefotetán | 1-2 g | 12 h | 12 h | 24 h | 48 h | 1-2 g | |
| | Cefmenoxima | 0,5-2 g | 4-6 h | 6-8 h | 12-24 h | 24 h | 30-50 % dosis | |
| | Cefixima | — | — | — | — | 0,2 g/24 h | No necesita | No necesita |
| | Cefpodoxima | 0,2-0,4 g | 12 h | 12 h | 24 h | 24 h | — | — |
| D. | *Carbapenemes* | | | | | | | |
| | Imipenem | 0,5-1 g | 6-8 h | 0,5 g/ 6-8 h | 0,5 g/ 6-12 h | 0,25-0,5 g/ 24 h | 0,5-1 g | |

DP: diálisis peritoneal.

de infecciones bacterianas que a continuación se describen. En ellas se señalan, además, los β-lactámicos y, en su caso, otros antibióticos recomendados como alternativa cuando fracasa o no se puede utilizar el antibiótico de primera elección. La dosificación general o habitual de cada antibiótico se indica en la tabla 64-9 cuando esta dosis deba ser modificada por la naturaleza de la infección, se indicará en el epígrafe correspondiente. En la tabla 64-10 se indica la dosificación si existe insuficiencia renal.

### 8.2. *Infecciones ORL*

*a)* Amigdalitis bacterianas. Si son producidas por *Streptococcus pyogenes,* penicilina G benzatina IM a la dosis de 1.200.000 U en adultos y 600.000 U en niños como dosis única, o penicilina V oral a la dosis de 50 mg/kg/día repartidas en 4 tomas diarias durante 7-10 días. Pueden utilizarse la amoxicilina o la ampicilina orales una vez descartada la existencia de mononucleosis infecciosa, ya que en este caso la incidencia de exantemas cutáneos es mayor.

*b)* Profilaxis de la fiebre reumática. Las personas que tras una amigdalitis por estreptococo del grupo A *(S. pyogenes)* han tenido un primer episodio de fiebre reumática están especialmente predispuestas a las recurrencias. Por lo tanto, se recomienda la siguiente profilaxis con antibióticos: penicilina G benzatina (1.200.000 U) o penicilina V (200.000 U/12 horas) y en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/12 horas) o sulfisoxazol (1 g). Cualquiera de estas pautas debe repetirse cada 4 semanas y, en general, mantenerse durante toda la vida, aunque, teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencias disminuye con la edad, algunos aceptan suspender la profilaxis, si no existe lesión cardíaca, en mayores de 18 años.

*c)* Otitis media y sinusitis aguda. El neumococo es la bacteria responsable más frecuente, pero no hay que descartar la existencia de *H. influenzae.* Por lo tanto, es de primera elección la amoxicilina a la dosis de 250-500 mg cada 8 horas durante 7-10 días, admitiéndose como alternativa las cefalosporinas de segunda generación por vía oral.

*d)* Sinusitis crónica. Se recomienda la penicilina G puesto que a las bacterias aerobias más frecuentes suelen asociarse anaerobios *(Peptostreptococcus,* bacteroides), que son sensibles a ella.

### 8.3. *Infecciones respiratorias*

*a)* Neumonía extrahospitalaria. El germen más frecuente es el *S. pneumoniae,* por lo que el tratamiento de elección es la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 horas, IM durante 5 días, seguida de penicilina oral, 400.000-600.000 U cada 6 horas durante 5 días más. Si no hay respuesta al tratamiento, hay que pensar en la posibilidad de resistencias o en otra etiología. Como alternativa se pueden utilizar cefalosporinas de primera o segunda generación: cefazolina, cefamandol o cefuroxima, que son activas frente a *H. influenzae* y *K. pneumoniae,* o bien emplear antibióticos de otros grupos terapéuticos como los macrólidos y las tetraciclinas que, además, cubren *Legionella* y *Mycoplasma pneumoniae,* gérmenes insensibles a los β-lactámicos.

*b)* Neumonía intrahospitalaria. Con frecuencia, los gérmenes responsables son *P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Serratia* y *E. coli;* en este caso deben administrarse penicilinas antipseudomonas, como carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas, o cefalosporinas de tercera generación; en el caso de las *Pseudomonas,* se recomienda la asociación con aminoglucósidos.

*c)* Neumonías por aspiración. Es frecuente la existencia de anaerobios, en cuyo caso está indicada la penicilina G; pueden considerarse como alternativa las penicilinas antipseudomonas con o sin inhibidores de β-lactamasas.

*d)* Bronquitis. En las bronquitis agudas por lo general es suficiente el tratamiento sintomático porque suelen ser de etiología vírica; sin embargo, en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica puede estar justificada la administración de amoxicilina (500 mg cada 8 horas durante 7-10 días) o como alternativa el cotrimoxazol. Si se sospecha infección por *M. pneumoniae,* debe tratarse con macrólidos o con tetraciclinas.

### 8.4. *Infecciones óseas y articulares*

La bacteria responsable más frecuente es *S. aureus,* por lo que la primera elección recae sobre las penicilinas resistentes a las β-lactamasas: las isoxazolilpenicilinas. Las cefalosporinas de primera generación y, en caso de resistencia, la vancomicina, constituyen alternativas válidas. Si la infección se debe a enterobacterias o *Pseudomonas,* son útiles las cefalosporinas de tercera generación, especialmente la ceftazidima y la cefsulodina, si bien no hay datos clínicos concluyentes. Como alternativa se pueden utilizar el ciprofloxacino y los carbapenemes.

### 8.5. *Infecciones cutáneas y de tejidos blandos*

Habitualmente son producidas por *S. pyogenes o* por *S. aureus,* por lo que el tratamiento de elección es penicilina G o penicilina oral en la erisipela y la linfangitis estreptocócica o isoxazolilpenicilinas en la celulitis y la forunculosis estafilocócicas. En las infecciones por *Bacillus anthracis* es de elección la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 horas IM. En las infecciones asociadas a úlceras por decúbito y en las celulitis secundarias a vasculopatías periféricas, en las que hay que considerar la existencia de bacterias gramnegativas y de bacterias anaerobias, puede administrarse cefoxitina, cefmetazol o penicilinas antipseudomonas. En las infecciones secundarias a mordeduras se recomiendan los siguientes antibióticos: ampicilina en la mordedura de perro y rata, cloxacilina en la de gato y cefoxitina en la humana.

### 8.6. *Infecciones del sistema nervioso*

*a)* Meningitis. Por la necesidad de iniciar el tratamiento precozmente, sin esperar a estudios bacteriológicos muy precisos, es necesario conocer las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en las distin-

tas edades de la vida. En el *período neonatal,* los gérmenes más frecuentes son los bacilos gramnegativos *(E. coli, Proteus, Klebsiella),* aunque también pueden encontrarse estreptococos del grupo B y *Listeria monocytogenes.* Por ello, el tratamiento de primera elección, de eficacia demostrada, es la ampicilina (100-200 mg/kg/día en 2-4 dosis) asociada a aminoglucósidos. En las meningitis por enterobacterias el tratamiento debe mantenerse durante 20-30 días, mientras que en las producidas por estreptococo del grupo B suelen bastar 10 días. En niños *mayores de 3 meses y hasta los 7 años* son más frecuentes las meningitis por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae,* siendo tratadas en la actualidad con cefotaxima o ceftriaxona. Aunque ambas cefalosporinas de tercera generación cubren los tres microorganismos señalados anteriormente y poseen una actividad antibacteriana similar, la cefotaxima alcanza concentraciones eficaces en LCR con mayor rapidez, lo que debe ser valorado, teniendo en cuenta la urgencia del tratamiento.

En *niños mayores de 7 años y en adultos* las bacterias más frecuentes son el meningococo y el neumococo, siendo tratadas también actualmente con cefotaxima o ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7-10 días en el caso del meningococo y 15 días aproximadamente para el neumococo. En pacientes alérgicos a los β-lactámicos, debe utilizarse como alternativa el cloranfenicol, asociado o no a cotrimoxazol (v. cap. 67). Los antibióticos β-lactámicos no se deben utilizar en la profilaxis de la meningitis meningocócica; para ello se deben emplear, y sólo en personas en contacto directo con el paciente, rifampicina o minociclina.

*b)* Absceso cerebral. Las penicilinas están indicadas sólo en los casos en que la etiología más probable sea el estreptococo (abscesos cuyo origen sea una sinusitis) o el estafilococo (en general, postraumáticos). En los estreptocócicos, penicilina G a dosis máximas en los estafilocócicos, penicilinas resistentes a β-lactamasas: nafcilina, 2 g cada 4 horas; cloxacilina, 2 g cada 4 horas; flucloxacilina, 1-2 g cada 4 horas. Algunos autores consideran la cefotaxima fármaco de primera elección, recomendándose asociarla con metronidazol en la mayoría de los casos. En caso necesario, puede recurrirse a vancomicina y cloranfenicol.

## 8.7. *Infecciones urinarias*

*a)* Extrahospitalarias, tracto inferior. En la mayoría de los casos es eficaz la amoxicilina, en dosis única de 3 g o 500 mg cada 8 horas durante 3-5 días. Son también útiles los derivados de la ampicilina cuya semivida es algo más prolongada que la de ésta, aunque suelen ser más caros, pero el aumento en el número de resistencias de enterobacterias (fundamentalmente *E. coli)* a la ampicilina hace necesario recurrir a otros antibióticos β-lactámicos o a antibióticos de otros grupos (cotrimoxazol y quinolonas). En infecciones por bacterias productoras de β-lactamasas puede ser útil la asociación de ampicilina con inhibidores de β-lactamasas, aunque no es imprescindible por existir otras muchas posibilidades.

*b)* Intrahospitalarias, tracto inferior. Son infecciones multirresistentes en las que está justificada la asociación de ampicilina o amoxicilina con inhibidores de β-lactamasas. También pueden emplearse aquellas cefalosporinas cuya eliminación urinaria en forma activa sea elevada, o las fluorquinolonas.

*c)* Pielonefritis. Se emplean los mismos antibióticos recién indicados, pero prolongando el tratamiento durante 10-14 días.

## 8.8. *Infecciones ginecológicas*

En las infecciones del aparato genital femenino (endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica), exceptuando las de transmisión sexual, las bacterias más frecuentes son las enterobacterias, algunas especies de estreptococos y bacteroides. Este espectro es bien cubierto por las cefalosporinas cefmetazol, cefoxitina y moxalactam, y por las penicilinas con actividad antipseudomonas. Cualquiera de éstas puede sustituir a la asociación clindamicina-aminoglucósidos, que sería de elección en pacientes alérgicas a los β-lactámicos.

## 8.9. *Infecciones de transmisión sexual*

La penicilina es el antibiótico de elección tanto en la sífilis como en la gonorrea, a pesar del aumento en las resistencias que presentan los gonococos.

En la *sífilis primaria y secundaria* se debe administrar penicilina G benzatina, 2,4 millones de U IM en dosis única. En caso de hipersensibilidad se puede utilizar doxiciclina (100 mg cada 12 horas por vía oral durante 15 días) o eritromicina (500 mg cada 6 horas durante 15 días). En la *sífilis latente* o *tardía,* penicilina G benzatina a las mismas dosis, 1 vez por semana durante 3 semanas. En la *neurosífilis* se recomienda comenzar el tratamiento con penicilina G sódica, 12 millones de U/día durante 10 días, seguida de penicilina G benzatina, 2,4 millones de U IM por semana durante 3 semanas.

En las infecciones por *N. gonorrhoeae* se recomienda la penicilina G procaína, 4,8 millones de U en dosis única IM, asociada a 1 g de probenecida por vía oral, o amoxicilina, 3 g por vía oral + 1 g de probenecida. Como la probenecida no está comercializada en España en forma independiente y en caso de resistencia o de alergia a las penicilinas se puede utilizar la espectinomicina, 2 g IM en dosis única, o la ceftriaxona, 250 mg IM en dosis única. La posibilidad de que en una uretritis, potencialmente gonocócica, exista *Chlamydia trachomatis,* no sensible a ningún β-lactámico, hace que actualmente se admita el tratamiento con doxiciclina, que también es activa sobre *Treponema pallidum* (v. cap. 67).

## 8.10. *Infecciones intestinales*

Aunque en principio las diarreas no deben tratarse con antibióticos, en las producidas por *Shigella, Salmonella* o *E. coli* excepcionalmente puede estar justificada su admi-

nistración (v. cap. 44). La ampicilina es una alternativa válida, mientras que la amoxicilina no es eficaz en las shigelosis. La actividad del mecilinam o del pivmecilinam sobre salmonelas es mayor que la de la ampicilina o amoxicilina, pudiendo utilizarse incluso en la fiebre tifoidea.

### *8.11. Infecciones de vías biliares*

Los gérmenes más frecuentes son enterobacterias, enterococos y, a veces, anaerobios *(Clostridium spp.).* Por lo tanto, los antibióticos recomendados por alcanzar concentraciones elevadas en bilis en forma activa son el cefamandol, la cefoxitina, el cefotetán, la cefoperazona y la ceftriaxona, a las que se puede asociar un aminoglucósido. Si la infección es producida por *Pseudomonas* o enterococo, deben administrarse preferentemente penicilinas antipseudomonas, fundamentalmente mezlocilina y piperacilina, y como alternativa los carbapenemes.

### *8.12. Endocarditis bacteriana*

Los gérmenes más frecuentes en la población normal son los estreptococos (60-80 %): *S. viridans, E. faecalis* y, con menor incidencia, otras especies. El segundo lugar lo ocupan los estafilococos (20-30 %): *S. aureus* y, especialmente cuando existen prótesis valvulares, *S. epidermidis.* Excepcionalmente se cultivan bacilos gramnegativos, otras bacterias y hongos. En consecuencia, el tratamiento será:

*a)* Endocarditis estreptocócica: todas las especies bacterianas responsables de este tipo son normalmente muy sensibles a la penicilina G, que se administra a dosis de 2 millones de U cada 4 horas durante 4 semanas, asociada a un aminoglucósido; éste puede ser la estreptomicina (500 mg IM cada 12 horas) o la gentamicina (5 mg/kg/día), que se administrarán durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

*b)* Endocarditis por *Enterococcus faecalis:* se recomienda ampicilina y gentamicina.

c) Endocarditis por *S. aureus:* cloxacilina a la dosis de 2 g IV cada 4 horas durante 6 semanas; algunos autores recomiendan asociar gentamicina durante las dos primeras semanas.

En caso de hipersensibilidad o de resistencia bacteriana a la penicilina se debe administrar vancomicina, 500 mg cada 6 horas por vía IV durante 6 semanas.

*d)* Endocarditis por *S. epidermidis:* son frecuentes las resistencias a la cloxacilina, por lo que se recomienda vancomicina, durante 6 semanas, a la que puede asociarse gentamicina y/o rifampicina si la endocarditis se desarrolla en pacientes con una prótesis valvular. El riesgo de nefrotoxicidad producida por la asociación de gentamicina y vancomicina será menor si se ajusta la dosificación mediante monitorización de los niveles plasmáticos de ambos antibióticos.

*e) Profilaxis* de la endocarditis bacteriana. En pacientes con riesgo (por lesión valvular previa, portadores de prótesis valvular o con otras patologías cardíacas bien definidas), se debe prevenir la endocarditis bacteriana mediante la administración profiláctica de antibióticos según las siguientes pautas: *α)* en intervenciones odontológicas con riesgo de hemorragia gingival y en las del aparato respiratorio superior: penicilina V, 2 g 1 hora antes de la intervención y 500 mg cada 6 horas durante 24 horas; si los pacientes son alérgicos a la penicilina, eritromicina 1 g por vía oral 1 hora antes de la intervención y 500 mg cada 6 horas durante 24 horas; *β)* intervenciones o manipulaciones instrumentales del tracto gastrointestinal y genitourinario: ampicilina (2 g IM o IV) más gentamicina (1,5 mg/kg IM o IV) 30 min antes de la intervención y 8 horas después, y *γ)* en manipulaciones de escasa importancia puede ser suficiente la amoxicilina, 3 g por vía oral 1 hora antes y 1,5 g a las 6 horas.

### *8.13. Infecciones dentarias*

Los microorganismos más frecuentes son estreptococos (*mutans, salivarius* y *sanguis), lactobacillus* y anaerobios que forman parte de la flora habitual de la cavidad oral. Todos ellos son sensibles a la penicilina por lo que el antibiótico de elección, tanto en las infecciones secundarias a caries como en el absceso periapical, es la penicilina G o V (250-500 mg/6 horas) y, como alternativas en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/8 horas) o tetraciclina (250 mg/6 horas).

### *8.14. Profilaxis quirúrgica*

Los β-lactámicos son antibióticos también de gran interés en la profilaxis quirúrgica, en cuyo caso la selección del antibiótico debe basarse en los gérmenes que con mayor frecuencia contaminan la zona de la intervención. Este tema fue abordado en el capítulo 63.

### *8.15. Otras infecciones*

La penicilina G es también el antibiótico de elección en las infecciones producidas por los siguientes gérmenes:

*a) Corynebacterium diphtheriae:* penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 horas en adultos y 300.000 U cada 6 horas en niños durante 10 días (más la antitoxina diftérica).

*b) Clostridium tetani:* penicilina G, 2 millones de U cada 6 horas por vía IV, junto con las medidas terapéuticas específicas.

*c) Clostridium perfringens:* penicilina G, 10-20 millones de U/día por vía IV.

*d) Listeria monocytogenes:* penicilina G, 15-20 millones de U/día por vía IV durante 2 semanas por lo menos; en caso de endocarditis el tratamiento se prolonga 4 semanas como mínimo. Su sensibilidad es semejante para la ampicilina y, en caso de alergia a los β-lactámicos, se

puede administrar tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.

*e) Actinomyces israeli:* penicilina G, 12 millones de U/día por vía IV durante 2 semanas, seguida de penicilina V, 1 g/6 horas oral hasta la curación.

*f)* Finalmente hay que tener en cuenta que, además de las indicaciones concretas señaladas, los β-lactámicos son antibióticos de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles. La decisión de utilizar un derivado u otro se tomará teniendo en cuenta la clínica del paciente y los correspondientes estudios bacteriológicos (cultivo, antibiograma, etc.) siempre que sea posible.

En la actualidad, asociados a otros antibióticos, son sistemáticamente incluidos en los protocolos para el tratamiento empírico de infecciones en *pacientes inmunodeprimidos.*

## BIBLIOGRAFÍA


Adu A, Armour CL. Drug utilization review of the third generation cephalosporins. *Drugs* 1995; 50: 423-439.

Balant L, Dayer P, Auckentaler R. Clinical pharmacokinetic of the third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 101-143.

Bang NU, Kammer RB. Hematologic complications associated with beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983; 5(supl 2): 380-393.

Barradell LB, Brysson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 471-505.

Bauerfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs* 1985; 29(supl 5): 9-14.

Bauerfeind A, Acar JF, Greenwood D. Beta-lactamases and betalactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 5).

Bint AJ, Sepeller DCE, Williams RJ, eds. Imipenem, assessing its clinical role. *JAntimicrob Chemother* 1986; 18(supl E).

Brogden RN, Heel RC. Aztreonam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1986; 31: 96-130.

Brogard JM, Jahl F, Willemin B, Lamalle AM, Blickle JF, Montail H. Clinical pharmacokinetics of cefotiam. *Clin Pharmacokinet* 1990; 17: 163-174.

Brysson HM, Brogden RN. Piperacillin/Tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994; 47: 506-539.

Bush K, Jaccoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 1211-1233.

Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam-Ampicillin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 33: 577-609.

Campoli-Richards DM, Todd PA. Cefmenoxime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 188-221.

Childs SJ, Bodey GP. Aztreonam. *Pharmacotherapy* 1986; 6 (4): 138-152.

Clissold SP, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem-Cilastatin; A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic activity. *Drugs* 1987; 33: 183-241.

DeSante KA, Zeckel ML. Pharmacokinetic profile of loracarbef. *Am J Med* 1992; 92(supl 6A): 16-19.

Donowitz GR, Mandell GL. Beta-Lactam antibiotics. *N Engl J Med* 1988; 318: 490-500.

Foulds G. Pharmacokinetics af Sulbactam-Ampicillin in humans: a review. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 5): 503-511.

Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 889-917.

Geenwood D, Finch RG. Piperacillin/Tazobactam A new β-lactam/β-lactamase inhibitor combination. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(supl A): 1-124.

Hence UU Berger-Baci B. Staphylococcus aureus penicillin-Binding protein 4 and intrinsic β-lactam resistance. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 2415-2422.

Holm SE. Interaction between beta-lactam and other antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 3): 305-314.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *NEngl JMed* 1991; 324: 601-612.

Kearns GL, Young RA, Jacobs RF. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 284-297.

Kobayashi S et al. In vitro effects of beta-Lactams combined with beta-lactamase inhibitors against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Ag Chemother* 1989; 33: 331-335.

Marklan A, Brogden RN. Cefixime: A review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1995; 49: 1007-1022.

Mattie H. Clinical pharmacokinetic of Aztreonam. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 148-155.

McNulty CAM, Garden GMF, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of carumonam, a new synthetic monobactam. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 28: 425.

Mediavilla A. Perfil farmacológico de Sultamicilina y Sulbactam-Ampicilina. *Rev Esp Quimioter* 1991; 4(supl 1): 19-24.

Medical Letter. Cefixima 1989; 31: 73-74.

Munor-Ques M. Encefalopatía por beta-lactámicos. *Med Clin* 1984; 82: 507-513.

Neu H. Carbapenems. Special properties contributing to their activity. *Am JMed* 1985; 78(supl 2A): 33-40.

Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 27: 197-231.

Norrby SR. Problems in evaluation of adverse reactions to betalactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986; 8(supl 3): 358-370.

Odenholt I et al. Postantibiotic and bactericidal effect of Imipenem against Pseudomonas aeruginosa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 136.

Pechere JC. Emergence of resistance during beta-lactam therapy of gram-negative infections: bacterial mechanisms and medical responses. *Drugs* 1988; 35(supl 2): 22-28.

Richmond MH. Factors influencing the antibacterial action of beta-lactam antibiotics. *JAntimicrob Chemother* 1979; 4: 1-14.

Rodriguez WJ, Widermann BL. The role of newer oral cephalosporins, fluorquinolones and macrolides in the treatment of pediatric infections 1994. En: Aronoff SC, ed. *Advances in pediatric infectious diseases.* San Luis: Mosby Year Book.

Sabath LD. Reapraissal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) cephalosporins. *Antimicrob Ag Chemother* 1989; 33: 407-411.

Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: A concern. *J Infect Dis* 1983; 147: 585-589.

Smith GM, Boom RJ, Beale AS. Influence of Clavulanic acid on the activity of Amoxicillin against an experimental Streptococcus pneumoniae - Staphylococcus aureus mixed respiratory infection. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34: 210-214.

Sykes RB, Bonner DP, Swabb EA. Modern beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 29: 321-352.

Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 27: 1-35.

Williams JD ed. The Cephalosporins antibiotics (Seminar in print). *Drugs* 1987; 34(supl 2): 1-258.

Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Brysson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101.

Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. *Clin Pharmacokinet* 1990; 17: 223-235.


Véanse también referencias del capítulo 63.