

Antibióticos betalactámicos

Mar Marín y Francesc Gudiol

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Los betalactámicos, que actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Aun así, la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones clásicas, las cefalosporinas lo son en la profilaxis quirúrgica y en infecciones comunitarias graves, las carbapenemas en infecciones nosocomiales mixtas y por bacterias multirresistentes y los inhibidores de betalactamasas permiten el uso eficaz de las amino y ureido penicilinas en infecciones de gran relevancia.

Palabras clave: Betalactámicos. Indicaciones clínicas. Antimicrobianos.

Betalactam antibiotics

Betalactams, which act by inhibiting the last phase of bacterial cell wall synthesis, constitute the largest family of antimicrobial agents and the most extensively used in current clinical practice. These drug have a slow bactericidal action that is relatively independent of plasma concentrations, little toxicity and a broad therapeutic margin. Their spectrum has increased over the years with the incorporation of new molecules having greater activity against gram-negative bacilli. Nevertheless, the progressive emergence of acquired resistance has limited the empirical use of betalactams and their efficacy in certain situations. Despite this problem, penicillin is still the treatment of choice for a large number of classic infections, cephalosporins are widely used in surgical prophylaxis and severe community-acquired infections, carbapenems are the choice for mixed nosocomial and multiresistant bacterial infections

and betalactamase inhibitors permit the effective use of amino- and ureido-penicillins in highly significant infections.

Key words: Betalactams. Clinical use. Antimicrobial agents.

Introducción

Tras 70 años de uso clínico, que se iniciaron con la administración de penicilina a un paciente con sepsis estafilocócica en 1941¹, los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales (figs. 1 y 2). A pesar de que no se dispone de ningún betalactámico realmente nuevo desde hace más de dos décadas, el aumento incesante de las resistencias y los avances en el conocimiento de sus mecanismos moleculares han condicionado que exista una gran cantidad de información en la literatura sobre cada uno de los componentes de esta familia de antibióticos. El objetivo del presente artículo es ofrecer una visión conceptual del conjunto de ellos, de orientación básicamente clínica y adaptada a la realidad de nuestro medio. La propia ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA ha publicado recientemente excelentes revisiones sobre mecanismos de resistencia y lectura interpretada del antibiograma²⁻⁴, que han facilitado en gran medida nuestra labor, al proporcionarnos las bases racionales para el establecimiento de las distintas indicaciones clínicas.

Clasificación y estructura química

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas (tabla 1) (fig. 3).

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades.

Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas.

En el momento actual únicamente se emplean en clínica inhibidores de las betalactamasas de estructura química

Correspondencia: Dr. F. Gudiol.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: fgudiol@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 20-11-2002; aceptado el 20-11-2002.

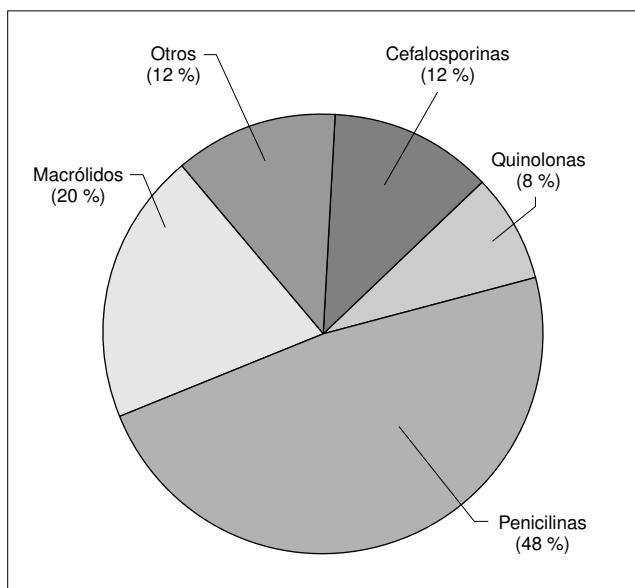


Figura 1. Ventas de antibióticos en atención primaria en un período de 12 meses (septiembre 2001-septiembre 2002) en España. Los betalactámicos representan el 60% del total. Total mercado (comunidad) = 64.776.100 U.

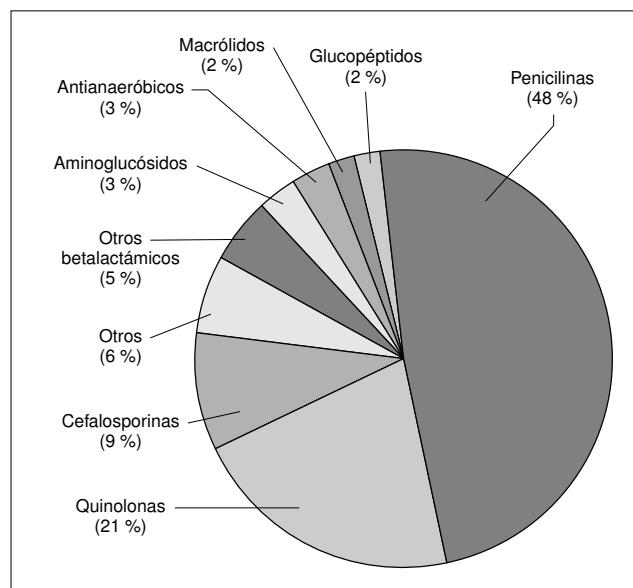


Figura 2. Consumo proporcional de antibióticos, ajustado por DDD/100 estancias, en el hospital universitario de Bellvitge en un período de 12 meses. Los betalactámicos representan el 62% del total.

TABLA 1. Clasificación de los antibióticos betalactámicos

Grupo	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
<i>Penicilinas</i>		
Sensibles a las betalactamasas		
Espectro reducido	Bencilpenicilina	Fenoxibencilpenicilina
Activas frente a enterobacterias	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Activas frente a enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>	Carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, azlocilina, piperacilina	Indanil-carbenicilina
Resistentes a las betalactamasas		
Antiestafilocólicas	Meticilina, oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinadas con inhibidores de las betalactamasas	Ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico	Amoxicilina-ácido clavulánico
<i>Cefalosporinas</i>		
Primera generación	Cefazolina, cefalotina, cefradina	Cefalexina, cefradina, cefadroxilo
Segunda generación	Cefamandol, cefuroxima, cefonicida, ceforanida	Cefaclor, axetyl cefuroxima, cefprozilo
Activas frente a <i>Haemophilus</i>	Cefoxitina, cefotetán, cefmetazol	
Activas frente a <i>Bacteroides</i>	Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima	Ceftibuteno, cefdinir, cefixima, cefpodoxima
Tercera generación	Ceftacidima, cefoperazona, cefepima	Ninguna
Espectro ampliado	Imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem	Ninguno
Espectro ampliado y anti- <i>Pseudomonas</i>	Aztreonam	Ninguno
<i>Carbapenémicos</i>		
<i>Monobactámicos</i>		

betalactámica. El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en posición 3 por un átomo de oxígeno (que incrementa la reactividad de la molécula y proporciona una afinidad mayor por las betalactamasas), y la falta de la cadena lateral acilamino en posición 6. El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam se

diferencia del sulbactam por la presencia de un grupo triazol en posición 3.

La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condiciona la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de

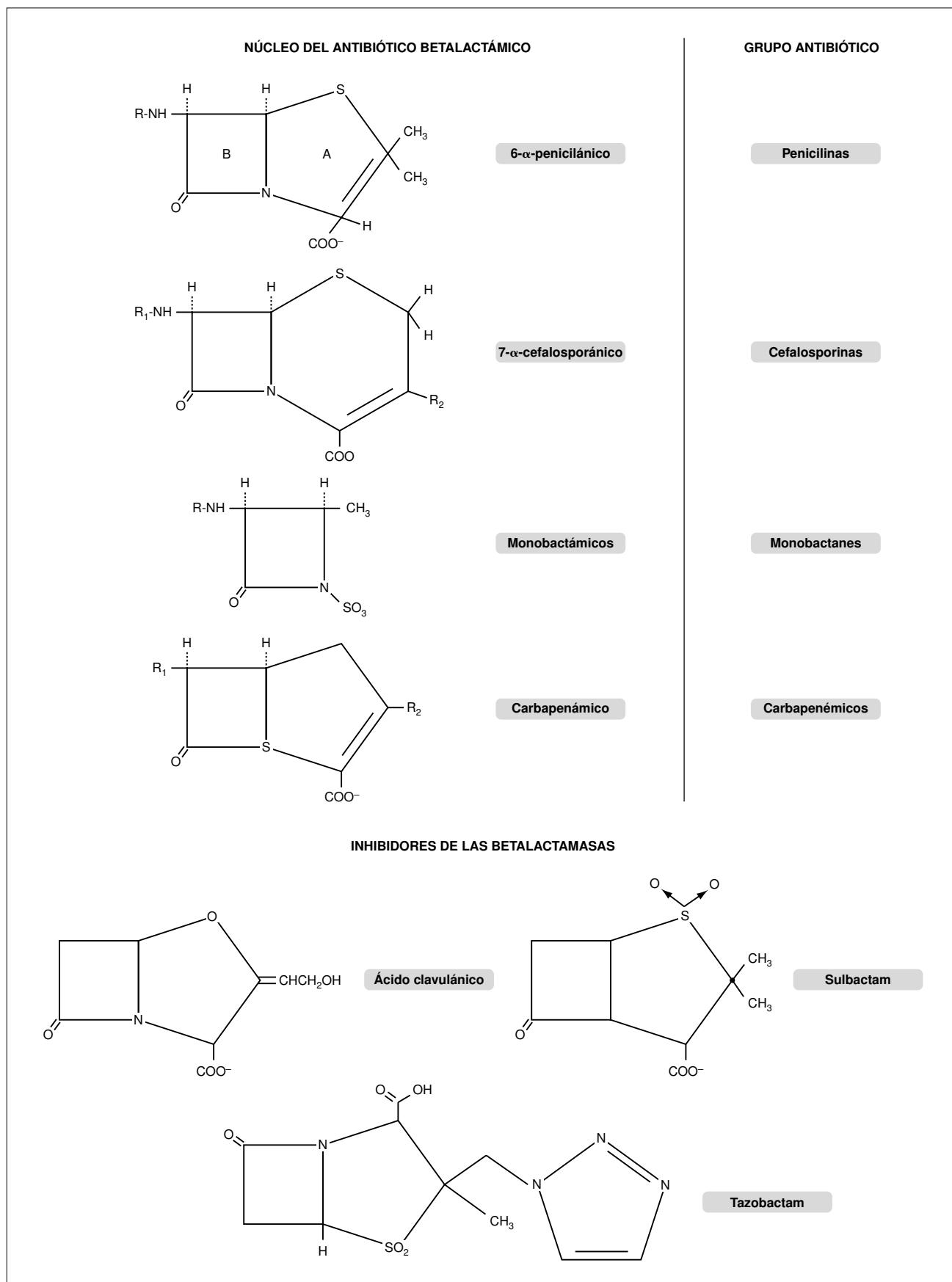


Figura 3. Estructura química de los betalactámicos.

penicilina (PBP) diana, un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad.

Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario.

Farmacocinética y farmacodinámica

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos, que varían según los compuestos, se resumen en la tabla 2. Mediante la administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas. Las penicilinas procaína y benzatina se depositan a nivel muscular y se reabsorben lentamente; la administración

intramuscular de ceftriaxona consigue concentraciones plasmáticas elevadas, con niveles terapéuticos durante 24 h. Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva, mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos es mejor (amoxicilina, cloxacilina, cefalosporinas orales). En la sangre circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; sólo la fracción libre es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Poseen una amplia distribución corporal, con valores séricos y tisulares adecuados, incluyendo bilis y líquido sinovial; cuando existe inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR), la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta hasta el 10-30%, siendo especialmente elevada para la cloxacilina y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25-50% de las concentraciones plasmáticas.

TABLA 2. Propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos

Antibiótico	Dosis	Concentración pico de dosis	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar
<i>Penicilinas naturales</i>						
Bencipenicilina	2 mU	20 µg/ml	0,5	50-60	70	Sí
Penicilina V	250 mg	3 µg/ml	0,5	75-85	20-40	Sí
Penicilina procaína	300.000 U	0,9 µg/ml				
Penicilina benzatina	1,2 mU	0,09 µg/ml				
<i>Penicilinas resistentes a penicilinasas</i>						
Cloxacilina oral	500 mg	7,5-14 µg/ml	0,5	95	80	Sí
<i>Aminopenicilinas</i>						
Ampicilina IV	1 g	40 µg/ml	1-1,3	20	70	Sí
Amoxicilina oral	1 g	7,5 µg/ml	1-1,3	20	70	Sí
<i>Penicilinas de amplio espectro</i>						
Ticarcilina	3,5 g	210 µg/ml	1,2	45	80	Sí
Piperacilina	4 g	240 µg/ml	1,0	16	60-90	Sí
<i>Cefalosporinas de primera generación</i>						
Cefazolina	1 g	180 mg/l	1,8	80	95	Sí
Cefalotina	1 g	50 mg/l	0,7	70	70	Sí
<i>Cefalosporinas de segunda generación</i>						
Cefamandol	1 g	90 mg/l	0,8-1	75	> 90	Sí
Cefuroxima oral	0,5 g	7 mg/l	1,4	40	90	Sí
Cefoxitina	1 g	110 mg/l	0,8	7085	Sí	
Cefonicid	2 g	260 mg/l	4,5	98	95	Sí
Cefmetazol	2 g	140 mg/l	1-1,5	85	75	Sí
Cefotetán	0,75 g	40-130 mg/l	1,7	90	95	No
<i>Cefalosporinas de tercera generación</i>						
Cefoperazona	1 g	74-152 mg/l	2,1	87	30	Sí (notable)
Cefotaxima	1 g	80 mg/l	1	40	80	Sí
Ceftazidima	1 g	80 mg/l	1,8	20	85	Sí
Ceftizoxima	1 g	80 mg/l	1,8	30	90	Sí
Ceftriaxona	1 g	150 mg/l	8	90	50	Sí (notable)
<i>Cefalosporinas de cuarta generación</i>						
Cefepime	2 g	130 mg/l	2	< 20	85	No
<i>Carbapenémicos</i>						
Imipenem	1 g	70 mg/l	1	10	75	Sí
Meropenem	1 g	55 mg/l	1	< 20	70	Sí
<i>Monobactámicos</i>						
Aztreonam	1 g	100 mg/l	1,7	60	70	Sí

El metabolismo de la mayoría de betalactámicos es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal. En algunos preparados predomina la excreción por vía biliar (cefoperazona, ceftriaxona). Muy pocos sufren metabolismo, como la desacetilación (cefalotina, cefotaxima) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales (imipenem).

Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta excede la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal⁵. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la CIM ($T > CIM$)⁶. Para la mayoría de infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM. El efecto postantibiotico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la CIM. En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la excepción de los carbapenémicos, que presentan un EPA apreciable tanto sobre grampositivos como sobre gramnegativos⁷. Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida muy prolongada, que se administran cada 24 h, como la ceftriaxona (parenteral) o la cefixima (oral). La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inóculo bacteriano; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. En infecciones con un gran inóculo, como la neumonía nosocomial causada por bacilos gramnegativos (BGN) es también más fácil seleccionar mutantes resistentes, por lo que puede no ser adecuado el empleo de los betalactámicos en monoterapia. La combinación de penicilinas y aminoglucósidos es sinérgica frente a estreptococos y enterococos y la de penicilinas y cefalosporinas lo es también frente a ciertos BGN, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*⁸. Este hecho tiene especial relevancia en el tratamiento de la endocarditis bacteriana, de las infecciones por *Pseudomonas* y de las infecciones en pacientes neutropénicos.

Mecanismo de acción

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. En las bacterias grampositivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es dicha proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas y de una delgada capa interna de peptidoglicano. Las bacterias ácido-alcohol resistentes tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de

peptidoglicano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos.

El peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glucidos (-glucano), formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos (péptido-) que se unen entre sí para formar una malla, bien directamente (gramnegativos) o mediante un pentapéptido de glicina (grampositivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular.

Los componentes del peptidoglicano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que existe entre ésta y la pared celular. A este nivel existen unas proteínas con actividad enzimática (transpeptidases y carboxipeptidases), que son las encargadas de formar los tetrapéptidos unidos. Estas enzimas fijan a las penicilinas y otros betalactámicos, por lo que se llaman PBP. La función de las PBP es alargar, dar forma y dividir la bacteria. Los anillos de los betalactámicos poseen una estructura similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) y eso permite una unión covalente en el lugar activo de la transpeptidasa. También pueden inhibir a las carboxipeptidases y algunas endopeptidases.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana.

Espectro antibacteriano

El espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque éstos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas probablemente unido a una lenta penetración por las características de la pared.

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos y gramnegativos y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas, las penicilinas antiestafilocócicas y las penicilinas anti-*Pseudomonas*.

Los inhibidores de betalactamasas son moléculas con una elevada afinidad frente a las betalactamasas (mayor que la

de los antimicrobianos a los que se asocian) a las que se unen irreversiblemente protegiendo de su acción a los betalactámicos. Todos poseen una baja actividad antibacteriana, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii* y a otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Su aportación fundamental es que restauran al betalactámico con el que se asocian su actividad inicial sobre organismos que se han hecho resistentes por producción de betalactamasas (*S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp.) y amplían el espectro a bacterias que no eran sensibles intrínsecamente por producción natural de estas enzimas (*K. pneumoniae*).

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos gramnegativos, con notables excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*.

Las carbapenémicos son los betalactámicos de más amplio espectro. Sólo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, algunas especies de *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, y son poco activos frente a *Clostridium difficile*. Ertapenem es poco activo frente a *P. aeruginosa*.

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

En las tablas 3, 4 y 5 se detalla el espectro antibacteriano de los principales betalactámicos disponibles en España, así como sus indicaciones clínicas y su dosificación habitual.

Mecanismos de resistencia

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los betalactámicos por varios mecanismos, que en ocasiones se asocian⁹. El control genético de estos mecanismos puede ser cromosómico, plasmídico o por transposones. La resistencia cromosómica aparece por mutación, mientras que los plasmidos y los transposones pueden ser autotransferibles entre bacterias. No es objetivo de este artículo profundizar en este tema, revisado recientemente en esta misma sección³⁻⁴. Los mecanismos implicados son los siguientes:

1. *Alteraciones de la permeabilidad*. La presencia de membrana externa en los bacilos gramnegativos dificulta la penetración de sustancias hidrofílicas, como los betalactámicos, que necesitan utilizar los poros proteicos (porinas) para tal fin. La resistencia es secundaria a alteraciones en dichas porinas.

2. *Modificación de las dianas*. Los betalactámicos deben unirse a las PBP para ejercer su efecto bactericida. Cambios a nivel de las PBP implican una pérdida de afinidad de los betalactámicos por ellas, con la consiguiente disminución de su actividad. Este mecanismo afecta fundamentalmente a cocos grampositivos¹⁰⁻¹¹.

3. *Producción de enzimas*. Actualmente constituye el principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos, sobre todo en las bacterias gramnegativas. Las

betalactamasas son enzimas catalíticas de naturaleza proteica cuya producción está controlada por un gen, bien cromosómico o bien transferido por plásmidos o transposones¹². Actúan rompiendo el enlace amídico del anillo betalactámico, previa unión al grupo carboxilo, con lo que éste pierde la capacidad de unirse a las PBP. El grado de resistencia que determinan se correlaciona con su concentración, afinidad por los diferentes betalactámicos y propiedades hidrolíticas. La producción de betalactamasas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo en presencia de un betalactámico). En este sentido no todos los betalactámicos tienen el mismo poder de inducción, pudiendo ser desde poco a altamente inductores. En los microorganismos gramnegativos, las betalactamasas plasmídicas son constitutivas y su grado de producción está en relación con el número de copias del plásmido, mientras que en los estafilococos suelen ser inducibles. Las betalactamasas cromosómicas, que son producidas fundamentalmente por bacterias gramnegativas, pueden ser constitutivas o inducibles.

4. *Expresión de bombas de eliminación activa*. Los mecanismos de expulsión consisten en bombas de flujo, dependientes de energía, que bombean al antimicrobiano al exterior. Este mecanismo se ha demostrado en ciertos bacilos gramnegativos, especialmente en *P. aeruginosa*.

Prevalencia local de la resistencia

En la práctica clínica, además del espectro antibacteriano, perfil farmacocinético y propiedades farmacodinámicas, es esencial conocer la prevalencia local de las resistencias de las principales bacterias frente a los antibióticos teóricamente indicados en su tratamiento. En el caso de los betalactámicos, la situación en España es la siguiente:

– *S. aureus* sensibles a la meticilina: más del 95% son resistentes a las penicilinas, pero sensibles a cloxacilina, cefalosporinas, carbapenémicos e inhibidores de betalactamasas.

– *S. aureus* resistentes a meticilina: son resistentes a todos los betalactámicos. Su prevalencia en hospitales y residencias varía entre el 10 y el 40%. Son bacterias emergentes en la comunidad.

– *S. epidermidis*. Alrededor del 75% son resistentes a todos los betalactámicos.

– *S. pneumoniae*. Alrededor del 40% de resistencia a la penicilina, estable en los últimos 10 años, que afecta en distinto grado a todos los betalactámicos. Resistencias de alto nivel (criterios del National Committee for Clinical Laboratory [NCCLS] 2002): penicilina, 15-20%; amoxicilina, 5%; ceftriaxona-cefotaxima, hasta 10%; ceftazidima, 50%; carbapenémicos, 0%¹³⁻¹⁵.

– *Enterococcus faecalis*. Resistencia a ampicilina menor del 5%, estable¹⁶.

– *Neisseria gonorrhoeae*. Resistencia a penicilinas alrededor del 40-50%, estable¹⁷.

– *N. meningitidis*. Resistencia de bajo nivel a penicilinas del 30-40%, en ligero aumento.

– *Haemophilus influenzae*. Resistencia a amoxicilina alrededor del 30%; menos del 5% de estas cepas son resistentes a inhibidores de betalactamasas pero sensibles a cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y

TABLA 3. Características y aplicaciones de las penicilinas

Antibiótico	Administración	Dosificación habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Bencílpénicilina	IV	1-4 MU/6 h	Grampositivos, anaerobios, algunos gramnegativos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones invasivas por estreptococos betahemolíticos 2. Neumonía, artritis, bacteriemia por neumococo 3. Endocarditis estreptocócicas 4. Tétanos, gangrena gaseosa, botulismo 5. Sífilis, borreliosis 6. Leptospirosis 7. Actinomiosis
Bencílpénicilina procaina				<ol style="list-style-type: none"> 1. Sífilis primaria o secundaria 2. Celulitis estreptocócica, impétigo, erisipela
Bencílpénicilina benzatina				<ol style="list-style-type: none"> 1. Sífilis primaria, secundaria o terciaria sin afectación del sistema nervioso central 2. Profilaxis de la fiebre reumática
Cloxacilina	Oral, IV	Oral 0,5 g/6 h IV: 250 mg/6 h-2 g/4 h	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> penicilin-resistentes. Estreptococos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones estafilocócicas sistémicas y locales
Amoxicilina	Oral	40 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 250-500 mg /6-8 h (adultos)	Igual que benzílpénicilina; ampliando el espectro a cocos gramnegativos, <i>Haemophilus influenzae</i> y enterobacterias (<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Proteus</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Faringoamigdalitis estreptocócica 2. Infecciones otorrinolaringológicas (otitis media aguda, sinusitis) 3. Neumonía pneumocócica de bajo riesgo 4. Infecciones por <i>Listeria monocytogenes</i> (ampicilina) 5. Infección urinaria por enterococo 6. Endocarditis, meningitis por enterococos (ampicilina, asociada a aminoglucosidos) 7. Profilaxis endocarditis
Ampicilina	IV	50-100 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 0,5-2 g/ 6-8 h (adultos)	Igual que benzílpénicilina; ampliando el espectro a bacilos gramnegativos y algunos aerobios resistentes a ampicilina, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> . Ticarcilina no es activa frente a <i>Klebsiella</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones documentadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y en ocasiones otros bacilos gramnegativos no fermentadores, como <i>Acinetobacter</i> spp. (asociadas a aminoglucoSIDO)
Ticarcilina	IV	300-400 mg/kg/día en 4-6 dosis (niños) 3 g/4-6 h (adultos)	Igual que las aminopenicilinas ampliando el espectro a bacilos gramnegativos y algunos aerobios resistentes a ampicilina, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> . Ticarcilina no es activa frente a <i>Klebsiella</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones documentadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y en ocasiones otros bacilos gramnegativos no fermentadores, como <i>Acinetobacter</i> spp. (asociadas a aminoglucoSIDO)
Piperacilina	IV	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 1-3 g/6 h (adultos)		

TABLA 4. Características y aplicaciones de las principales cefalosporinas

Antibiótico	Administración	Dosisificación habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Cefalexina	Oral	25-50 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 0,5-1 g/6-8 h	Cocos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos de la comunidad	1. Infecciones de piel y tejidos blandos (impétigo, furunculosis, celulitis) 2. Faringitis estreptocócica (alternativa)
Cefazolina	Parenteral (IM, IV)	25-100 mg/kg/día en 2-3 dosis (niños) 0,5-2/6-8 h (adultos)		1. Infecciones sistémicas por <i>Staphylococcus pyogenes</i> en alérgicos a la penicilina (excepción anafilaxia y reacciones graves) 2. Profilaxis quirúrgica
Cefuroxima	Oral (cefuroxima-axetilo) Parenteral (IM, IV)	Oral: 250-500 mg/8-12 h (adultos) 30-40 mg/kg/día en 2-3 dosis (niños) Parenteral: 0,75-3 g/8 h (adultos) 100-150 mg/kg/día en 3 dosis (niños)	Respecto a cefalosporinas de primera generación, espectro similar pero más activas contra bacilos gramnegativos Cefuroxima es más activa que cefaclor sobre <i>H. influenzae</i> y <i>S. aureus</i>	1. Infecciones del tracto respiratorio (sinusitis, otitis media aguda, epiglotitis, exacerbación de la EPOC) 2. Infecciones urinarias 3. Profilaxis quirúrgica
Cefoncid	Parenteral (IM, IV)	20-50 mg/kg/día en dosis única (niños) 0,5-2 g/24 h (adultos)	Similar al de las otras cefalosporinas de segunda generación, pero también activa frente a anaerobios	1. Infecciones intraabdominales aunque la elevada tasa de resistencias a <i>Bacteroides fragilis</i> contraindica su utilización empírica
Cefotixina	Parenteral (IM, IV)	80-160 mg/kg/día en 4-6 dosis (niños) 1-2 g/6-8 h (adultos)		
Ceftaxima	IV	100-150 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 0,5-2 g/6-8 h (adultos)*	Respecto a cefalosporinas de segunda generación, más activa frente bacilos gramnegativos. Excelente actividad frente neumococo. Regular actividad frente estafilococos	1. Neumonía comunitaria grave 2. Meningitis bacteriana de la comunidad, absceso cerebral 3. Sepsis de la comunidad (casos concretos) 4. Infección gonocócica 5. Peritonitis primaria 6. Enfermedad de Lyme 7. Endocarditis por <i>Streptococcus viridans</i> no complicada
Ceftazidima	IV	100-150 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 1-2 g/8-12 h (adultos)	Discreta actividad sobre grampositivos. Excelente cobertura de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1. Infecciones documentadas por <i>P. aeruginosa</i>
Cefepima	Parenteral	100-150 mg/kg/día en 3 dosis (niños) 1-2 g/12 h (adultos)	Excelente cobertura de grampositivos y gramnegativos (incluyendo <i>P. aeruginosa</i>) Más activo que otras cefalosporinas frente a <i>Enterobacter</i>	1. Neumonía grave de la comunidad con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> 2. Tratamiento empírico de la sepsis nosocomial 3. Tratamiento empírico de la neutropenia febril

*En meningitis, dosis de 300 mg/kg/día IV en 4-6 dosis.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA 5. Características y aplicaciones de carbapenemas, monobactams y combinaciones betalactámico/inhibidor de betalactamasas

Antibiótico	Administración	Dosificación habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Imipenem	IV	40-60 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 0,5-1 g/6-8 h (adultos)	Excelente actividad frente a grampositivos, gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios	1. Síndrome febril en paciente neutropénico 2. Meningitis por bacilos gramnegativos (sólo meropenem) 3. Infecciones nosocomiales por organismos multirresistentes 4. Infecciones graves polimicrobianas 5. Infecciones por <i>Acinetobacter</i> spp.
Meropenem	IV	40-80 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 0,5-1 g/6-8 h (adultos)		
Aztreonam	IV	100-150 mg/kg/día en 3-4 dosis (niños) 1-2 g/6-8 h (adultos)	Gramnegativos incluyendo <i>P. aeruginosa</i> pero no cubre grampositivos ni anaerobios	1. Sepsis documentadas por bacilos gramnegativos (especialmente en pacientes con riesgo de deterioro de la función renal) 2. Sepsis nosocomial, asociada a vancomicina 3. Casos seleccionados de alergia a los betalactámicos 4. Infecciones del tracto urinario por bacilos gramnegativos
Amoxicilina-ácido clavulánico	Oral, IV	Oral: 40-80 mg/kg/día (amoxi) + 10 mg/kg/día (clav) en 3 dosis (niños) 500/125 o 875/125 mg/8 h (adultos) IV: 100 mg/kg/día en 4 dosis (niños) 500/100 mg o 1000-2000/200 mg/6-8 h (adultos)	Respecto a amoxicilina, amplia el espectro contra bacterias productoras de betalactamasas, cubriendo cocos grampospositivos y gramnegativos, bacilos gramnegativos y anaerobios	1. Otitis media (niños) 2. Reagudización EPOC y neumonía bacteriana EPOC 3. Infecciones de boca y dientes 4. Infecciones del aparato urinario 5. Infecciones intraabdominales y ginecológicas 6. Profilaxis en cirugía 7. Sepsis de la comunidad sin foco aparente (adultos)
Ampicilina-sulbactam	Oral, IV	Oral (sultamicilina): 50 mg/kg/día (ampi) en 2-3 dosis (niños) 375-750 mg*/8 h (adultos) IV: 150 mg/kg/día (ampi) en 3-4 dosis (niños) 1-2 g (ampi) + 0,5-1 g (sulb) /6 h (adultos)		
Piperacilina-tazobactam	IV	300/37,5 mg/kg/día en 3 dosis (niños), 4/0,5 g/6-8 h (adultos)	Similar a amoxicilina-ácido clavulánico pero mayor espectro contra bacilos gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i>	1. Infecciones intraabdominales nosocomiales (peritonitis secundarias) 2. Colangitis (tras instrumentación) 3. Infecciones graves de piel y tejidos blandos 4. Síndrome febril en paciente neutropénico 5. Neumonía y sepsis nosocomial

*Por vía oral se emplea en forma de éster de sulbactam con ampicilina (sultamicilina). A nivel intestinal se hidroliza y se liberan los 2 componentes en proporción equimolecular. Por vía parenteral se emplea la asociación en proporción 2:1.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y aztreonam.

– *Salmonella enterica*. Resistencia a amoxicilina del 20-40%; resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico del 1-5%.

– *Shigella sonnei*. Resistencia a ampicilina del 15-20%; ausencia de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico¹⁸.

– *Escherichia coli*: resistencia a amoxicilina y piperacilina alrededor del 40%; aproximadamente el 10% de estas cepas son resistentes a los inhibidores de las betalactamasas, pero casi siempre sensibles a cefalosporinas de segunda y tercera generación. Una pequeña proporción de cepas (< 5%), emergentes en la comunidad y en el hospital son resistentes a cefalosporinas y aztreonam, pero sensibles a cefoxitina y carbapenémicos¹⁹.

– *Klebsiella pneumoniae*. La resistencia a inhibidores de las betalactamasas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aztreonam varía ampliamente entre centros y unidades, dependiendo de las clonas prevalentes; se sitúa entre el 10 y el 30% y siempre es mayor en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La resistencia a carbapenémicos es prácticamente nula¹⁹.

– *Enterobacter* spp. La resistencia a piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de tercera generación y aztreonam varía ampliamente dependiendo de las clonas prevalentes; se sitúa entre el 15-50% y siempre es mayor en las UCI. La resistencia a ceftazidima es de alrededor del 12% y prácticamente nula a carbapenémicos²⁰.

– *P. aeruginosa*. Resistencia a piperacilina, ceftazidima, cefepima, aztreonam y carbapenémicos entre el 15-35%, dependiendo de la epidemiología local⁹.

– *Prevotella* spp. Resistencia a inhibidores de las betalactamasas y carbapenémicos inferior al 5%.

– *Bacteroides* spp. Resistencia a inhibidores de las betalactamasas y carbapenémicos inferior al 5%.

Indicaciones clínicas y dosificación

En las tablas 3, 4 y 5, junto con el espectro antimicrobiano, se muestran las indicaciones clínicas de los distintos betalactámicos, siempre que constituyan el tratamiento de elección o una opción terapéutica de primera línea, así como las dosis habituales en pacientes adultos con función renal normal.

El amplio margen terapéutico de los betalactámicos permite la utilización de dosis elevadas en infecciones graves o producidas por organismos con sensibilidad disminuida, con buena tolerancia. La gran mayoría requieren ajustes moderados de dosis en pacientes con insuficiencia renal, mientras que sólo la mezlocilina y la cefoperazona requieren ajustes en pacientes con insuficiencia hepática. Las guías de uso práctico, en especial si recogen datos locales, son muy útiles en el manejo diario de pacientes²¹.

Papel potencial de los betalactámicos en el tratamiento de los principales síndromes infecciosos del adulto

Infección de piel y partes blandas²²

1. La amoxicilina (500 mg/8 h) es de elección para las infecciones producidas por *S. pyogenes* (celulitis, erisipela,

impétigo). En infecciones invasoras (sepsis, fascitis) debe utilizarse penicilina G; en presencia de un síndrome de shock tóxico debe añadirse clindamicina.

2. Las celulitis estafilocócicas pueden tratarse con una cefalosporina oral de primera generación. El mismo tratamiento, o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico, es válido si se desean cubrir las dos etiologías simultáneamente (estafilocócica y estreptocócica).

3. Las infecciones graves de partes blandas, nosocomiales y a menudo polimicrobianas, pueden tratarse inicialmente con un carbapenémico.

Infecciones de las vías respiratorias²³⁻²⁶

1. La penicilina benzatina por vía intramuscular en dosis única y la amoxicilina oral (500 mg/12 h) durante una semana constituyen el tratamiento de elección de la faringitis estreptocócica.

2. La amoxicilina-ácido clavulánico (875-125 mg/8 h) es un buen tratamiento empírico de la otitis media aguda (neumococo, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). La amoxicilina (1 g/8 h) es el mejor betalactámico oral para la otitis media aguda neumocócica. La ceftriaxona (1 g/día), IM es la alternativa parenteral más razonable.

3. La amoxicilina-ácido clavulánico (875-125 mg/8 h) es un buen tratamiento empírico de los episodios de reagudización de la bronquitis crónica.

4. La penicilina G (2 mV/6 h) y la amoxicilina oral (1 g/8 h, pacientes de bajo riesgo) son los antibióticos de elección para el tratamiento de la neumonía neumocócica producida por cepas con CIM inferior o igual a 4 µg/ml, que son la inmensa mayoría en nuestro país. Tanto amoxicilina-ácido clavulánico (1-2 g/8 h) como ceftriaxona (1 g/día), asociadas a un macrólido o a una quinolona, constituyen buenos tratamientos empíricos de la neumonía comunitaria que precisa ingreso hospitalario. Amoxicilina-ácido clavulánico es preferible en casos de neumonía aspirativa, mientras que ceftazidima es una buena opción si se desea ampliar el espectro a *P. aeruginosa*.

5. Cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico son buenas opciones terapéuticas para la neumonía nosocomial precoz en pacientes intubados (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*).

6. En el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial tardía se emplea generalmente una combinación de antibióticos, en la que suele figurar un betalactámico de amplio espectro con actividad frente a *P. aeruginosa*; entre ellos, imipenem/meropenem, piperacilina-tazobactam y cefepima son los más utilizados. En ocasiones se emplean esquemas rotatorios. La epidemiología local debe determinar la pauta más adecuada. La ceftazidima es una buena elección en casos producidos por *P. aeruginosa* sensible. El imipenem suele ser de elección en casos causados por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y por *A. baumannii*.

Endocarditis bacteriana²⁷⁻²⁹

1. La penicilina es el antibiótico de elección en la endocarditis causada por estreptococos del grupo *viridans*; la ceftriaxona es una buena alternativa. La utilización simultánea de gentamicina permite acortar el tratamiento de 4 a 2 semanas en muchos casos.

2. La endocarditis enterocócica requiere la administración de ampicilina y gentamicina durante un período mayor, de hasta 6 semanas.

3. La cloxacilina (con o sin gentamicina al principio) es el tratamiento de elección de la endocarditis estafilocócica producida por cepas sensibles.

4. Las endocarditis causadas por organismos del grupo Hacek se tratan habitualmente con una combinación de ampicilina y gentamicina durante 4 semanas.

5. La combinación de ampicilina y ceftriaxona (cefotaxima) es una alternativa eficaz en el tratamiento de endocarditis por enterococos con alta resistencia a los aminoglucósidos.

Infecciones del sistema nervioso central³⁰⁻³²

1. En la actualidad, la ceftriaxona y la cefotaxima son los antibióticos de elección en el tratamiento, tanto empírico como dirigido, de la mayoría de pacientes con meningitis bacteriana de la comunidad. Una dosis diaria de 4 g de ceftriaxona es adecuada para la meningitis meningocócica, por *H. influenzae*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae* (CIM ≤ 0,5 µg/ml). Para meningitis producidas por neumococos más resistentes o con sensibilidad no conocida, deben emplearse dosis elevadas de cefotaxima (300 mg/kg/día), asociada inicialmente a vancomicina. *Listeria monocytogenes* es resistente a las cefalosporinas; la ampicilina es el antibiótico más adecuado para tratar las infecciones por este organismo.

2. El meropenem (2 g/8 h) es la mejor opción para tratar meningitis por bacilos gramnegativos, en el contexto nosocomial. Si se usa empíricamente, es más prudente asociarlo con vancomicina. La ceftazidima, con amikacina por vía sistémica o intraventricular, es adecuada para la meningitis por *P. aeruginosa* producida por cepas sensibles.

3. La asociación de cefotaxima y metronidazol es la más utilizada para el tratamiento del absceso cerebral. La cloxacilina (probablemente asociada a rifampicina) es de elección en el tratamiento de los abscesos producidos por *S. aureus*.

Infección intraabdominal^{33,34}

1. La cefotaxima es una buena opción para el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea, que suele presentarse en pacientes cirróticos con ascitis y estar producida por enterobacterias (*E. coli*) o estreptococos del grupo viridans.

2. La peritonitis secundaria es una infección polimicrobiana que suele incluir anaerobios y aerobios facultativos. La monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico constituye una opción terapéutica muy razonable en los casos de inicio en la comunidad. La elevada tasa de resistencias de *Bacteroides fragilis* a la cefoxitina contraindica su uso actual en monoterapia. Como alternativas puede utilizarse cefotaxima/ceftriaxona o aztreonam, en combinación con metronidazol o clindamicina.

3. Tanto los carbapenémicos como la piperacilina-tazobactam se reservan habitualmente para la peritonitis postoperatoria (nosocomial).

4. Piperacilina-tazobactam es un antibiótico muy adecuado para la colangitis, causada habitualmente por enterobacterias, estreptococos, enterococos y ocasionalmente por *P. aeruginosa*, en pacientes con instrumentación previa.

Infección urinaria^{35,36}

1. La cefuroxima axetil (500 mg/12 h) constituye una buena opción terapéutica de la cistitis no complicada.

2. El tratamiento definitivo de la pielonefritis aguda debe guiarse por el antibiograma. La cefixima oral (400 mg/día) y la ceftriaxona intramuscular (1 g/día) son adecuadas como tratamiento ambulatorio. Si existen criterios de ingreso, puede administrarse aztreonam (1 g/8 h) combinado inicialmente con ampicilina o una quinolona.

Infección osteoarticular²²

1. Los betalactámicos son el tratamiento de elección de un buen número de artritis sépticas: cloxacilina en las artritis estafilocócicas, penicilina en las estreptocócicas y ceftriaxona en la gonocócica.

2. Asimismo la cloxacilina es el tratamiento estándar, por vía intravenosa, de la osteomielitis estafilocócica; en la actualidad existen mejores alternativas (rifampicina, quinolonas, cotrimoxazol) si se quiere utilizar la vía oral.

3. En la fase inicial de la osteomielitis por *P. aeruginosa* es conveniente administrar un betalactámico con actividad anti-*Pseudomonas* (ceftazidima) y un aminoglucósido, aunque una vez estabilizada la infección se continúe con otra pauta (por lo general ciprofloxacino).

Sepsis de origen no clasificado³⁷

1. Los pacientes con sepsis de la comunidad sin foco de origen aparente, deben recibir un tratamiento antibiótico activo como mínimo frente a *E. coli* y *S. aureus*, que son los microorganismos de más capacidad patógena que se aíslan con mayor frecuencia en esta situación. La amoxicilina-ácido clavulánico y la cefuroxima constituyen buenas opciones, aunque la primera ofrece una mayor cobertura por su mejor actividad frente a estreptococos y bacterias anaerobias. En sepsis graves es conveniente añadir un aminoglucósido.

2. En los pacientes con sepsis nosocomial el tratamiento empírico debe abarcar también *P. aeruginosa*, estafilococos resistentes a la meticilina (en especial en presencia de catéteres) y otras bacterias multirresistentes, según la epidemiología local. La mayoría de pautas incluyen un betalactámico con actividad anti-*Pseudomonas* como piperacilina-tazobactam o un imipenem, asociado a amikacina y en ocasiones a vancomicina.

Neutropenia febril³⁸⁻⁴¹

1. Los betalactámicos son un componente fundamental del tratamiento empírico de los episodios febriles en el paciente neutropénico. La pauta estándar consiste en la asociación de un betalactámico con actividad anti-*Pseudomonas* y un aminoglucósido, pero se han utilizado también betalactámicos en monoterapia (ceftazidima, imipenem) y asociaciones de 2 betalactámicos (ceftazidima más piperacilina). En la actualidad, debido al aumento de las infecciones estreptocócicas documentado en estos pacientes, se prefiere utilizar compuestos con buena actividad frente a grampositivos y *P. aeruginosa*, como cefepima, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos.

Efectos adversos

Los efectos adversos son poco frecuentes (tabla 6) y generalmente de poca importancia clínica, ya que estos

TABLA 6. Reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos

Reacción	Efecto
Local	Dolor, induración, miosis, flebitis
Hipersensibilidad	Exantema, prurito, urticaria, fiebre, escalofríos, exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia, enfermedad del suero, edema laríngeo, angioedema, dermatitis
Gastrointestinal	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, colitis por <i>Clostridium difficile</i>
Hematológica	Anemia, prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, linfopenia, eosinofilia, trombocitopenia, trastornos de la agregación plaquetaria, alargamiento de los tiempos de coagulación, hemorragia
Hepática	Elevación de las transaminasas (ALT/AST), hepatitis, elevación de la fosfatasa alcalina y/o bilirrubina
Sistema nervioso central	Cefalea, mareo, somnolencia, confusión, temblor, mioclonías, convulsiones, encefalopatía
Genitourinario	Vaginitis, nefritis intersticial
Sobreinfección	Muguet, candidiasis vaginal, infecciones por bacterias resistentes

ALT/AST: alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa.

fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales. Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miosis. En cambio, su especial estructura favorece la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad: exantemas, edemas, hemólisis, hemocitopenias y raros accidentes generales graves como el shock anafiláctico⁴². Se ha calculado en 1/10⁴-1/10⁵ los accidentes graves por hipersensibilidad, en especial con la administración vía parenteral de penicilina. La hipersensibilidad puede ser cruzada entre los betalactámicos, particularmente entre las penicilinas con carbapenemas y cefalosporinas (5-15%), pero no está demostrada entre las penicilinas y los monobactanos.

Pueden causar acciones adversas por disbacteriosis, con colonización y superinfección por bacterias endógenas resistentes u hongos, pudiendo manifestarse por trastornos digestivos o vaginales. Las disbacteriosis están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y la piel, colonizadas por flora normal⁴³.

Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclonicas si se utilizan dosis elevadas, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. En este sentido, el imipenem posee una mayor capacidad irritativa sobre el sistema nervioso central que el resto de betalactámicos.

Bibliografía

- Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941;2:177-89.
- Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? Enferm Infect Microbiol Clin 2002;20:176-86.
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infect Microbiol Clin 2002;20:225-34.
- Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. Enferm Infect Microbiol Clin 2002;20:354-64.
- Drusano GL. Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:289-97.
- Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis 1988;158:831-47.
- Spivey JM. The postantibiotic effect. Clin Pharm 1992;11:865-75.
- Davis BD. Bactericidal synergism between beta-lactams and aminoglycosides: Mechanisms and possible therapeutic implications. Rev Infect Dis 1982;4:237-45.
- Poole K. Multidrug resistance in gram-negative bacteria. Curr Opin Microbiol 2001;4:500-8.
- Smith AM, Klugman KP, Coffey TJ, Spratt BG. Genetic diversity of penicillin-binding protein 2B and 2X genes from *Streptococcus pneumoniae* in South Africa. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1938-44.
- De Lencastre H, Sa Figueiredo AM, Urban C, Rahal J, Tomasz A. Multiple mechanisms of methicillin resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:632-9.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classifications scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibility of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationship. Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3334-40.
- Liñares J, Tubau F, Domínguez MA. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain: An overview of the 1990s. En: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae: Molecular biology and mechanisms of disease*. New York: Mary Ann Liebert, 1999; p. 399-409.
- Liñares J, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Domínguez MA, Pallarés R, et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1992;30:279-88.
- Cercenado E, García-Leoni ME, Rodeño P, Rodríguez-Creixems M. Ampicillin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1990;28:829.
- Schwarz SK, Zenilman JM, Schenell D, Knapp JS, Hook EW, Thompson S, et al. National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. JAMA 1990;264:1413-7.
- Prats G, Mirelis B, Llovet T, Muñoz C, Miro E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000; 44: 1140-5.
- Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterisation, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.
- Sanders WE Jr, Tenney JM, Kessler RE. Efficacy of ceftazidime in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. Clin Infect Dis 1996;23:454-61.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana, 12^a ed. Barcelona: Masson, 2002.
- Ariza J, Sánchez C, Gomis M, Barberán J, Barros C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;6:3-26.
- Rodrigo C, Del Castillo F, García Martín F, Moreno D, Ruiz Contreras J. Infecciones de las vías respiratorias superiores. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;3:3-30.
- Falgüera M, Gudiol F, Sabriá M, Alvarez-Lerma E, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;3:3-42.

25. Roson B, Carratalá J, Tubau F, Dorca J, Liñares J, Pallarés R, et al. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microbiol Drug Resistance* 2001;7: 85-96.
26. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JI, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: Understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl 1):S61-S76.
27. Fernández Guerrero M, Alarcón A, Fortún J, Llinares P. Endocarditis e infecciones cardiovasculares. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC 2002*;5:3-31.
28. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274: 1706-13.
29. Gavalda J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:639-46.
30. Cabellos C, Navas E, Martínez-Lacasa J, Gatell JM. Infecciones del sistema nervioso central. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC 2002*;2:3-26.
31. Cabellos C, Fernández-Viladrich P, Verdaguer R, Pallarés R, Liñares J, Gudiol F. A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults: Experience with 84 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995;20:1164-8.
32. Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:218-20.
33. Gurgui M, Moreno A, Sitges-Serra A, Blanes M. Peritonitis y otras infecciones intraabdominales. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC 2002*;9:3-40.
34. Ariza J, Xiol J, Esteve M, Fernández-Bañeres F, Liñares J, Alonso T, et al. Aztreonam versus cefotaxime in the treatment of Gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:91-8.
35. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Infección urinaria. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC 2002*;4:3-30.
36. Gudiol F, Pallarés R, Ariza J, Viladrich PF, Rufi G, Liñares J. Comparative clinical evaluation of aztreonam versus aminoglycosides in Gram-negative septicemia. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:661-71.
37. Pujol M, Gudiol F. Evidence of antibiotic cycling in control of resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:711-5.
38. Berenguer J, Lizasoain M, Carratalá J, Capdevila JA. Infecciones en el paciente neutropénico. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC 2002*;11:5-33.
39. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-6.
40. Carratalá J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Corbella X, Liñares J, Gudiol F. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: Increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1995;20: 1169-73.
41. Alcaide F, Liñares J, Pallarés R, Benítez MA, Gudiol F, Martín R. *In vitro* activities of 22 β-lactam antibiotics against penicillin resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2243-7.
42. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;15:930-7.
43. Pallarés R, Pujol M, Peña C, Ariza J, Gudiol F, Martín R. Cephalosporins as a risk factor for Nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia: A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1993;153:1581-6.

ANEXO 1. Formación médica continuada en antibióticos betalactámicos**1. Las penicilinas son antibióticos formados por un anillo betalactámico y:**

- a) Un anillo dihidrotiácínico.
- b) Un anillo tiazolidínico.
- c) Una cadena de peptidoglicano.
- d) Un anillo pirrolidínico.
- e) Un núcleo cefem.

2. El perfil farmacodinámico de las penicilinas se caracteriza por:

- a) Actividad bactericida muy dependiente de la concentración plasmática.
- b) Efecto postantibiótico de corta duración.
- c) Actividad bactericida muy rápida.
- d) Actividad bactericida independiente del tamaño del inóculo.
- e) Actividad bactericida muy dependiente de concentración de CO₂.

3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el mecanismo de acción de los betalactámicos es cierta?

- a) Actúan en la fase inicial de la síntesis de la pared bacteriana.
- b) Producen una lisis osmótica en las bacterias intracelulares.
- c) Actúan inhibiendo la transpeptidación e impidiendo la formación del peptidoglucano.
- d) Son inhibidores del ADN girasa.
- e) Actúan inhibiendo la síntesis proteica de los bacilos gramnegativos.

4. Respecto a la resistencia por modificación de las dianas, es cierto que:

- a) Este mecanismo es el más importante en las bacterias grampositivas.
- b) Este mecanismo de resistencia no puede darse en los bacilos gramnegativos.
- c) Este mecanismo causa resistencia de alto nivel en el 50% de cepas de *Neisseria gonorrhoeae*.
- d) Este mecanismo de resistencia no afecta a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.
- e) Este mecanismo de resistencia explica la elevada tasa de prevalencia de *Shigella sonnei* a la ampicilina.

5. Las betalactamasas:

- a) Constituyen un mecanismo importante pero poco frecuente de resistencia a los betalactámicos.
- b) La producción de betalactamasas está controlada exclusivamente por un gen cromosómico.
- c) Actúan rompiendo el enlace amídico del anillo betalactámico.
- d) El grado de resistencia que determinan es independiente de su concentración.
- e) En los microorganismos gramnegativos las betalactamasas plasmídicas son inducibles.

6. ¿Cuál de estas afirmaciones respecto al espectro de los betalactámicos es cierta?

- a) La mayoría de bacilos grampositivos son intrínsecamente resistentes a la penicilina.
- b) Los inhibidores de las betalactamasas poseen una notable actividad antibacteriana.
- c) Cefepima es más activa que otras cefalosporinas frente a *Enterobacter* spp.
- d) Cefaclor es más activa que cefuroxima axetil sobre *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*.
- e) Ceftazidima tiene una actividad excelente sobre los microorganismos grampositivos.

7. ¿Cuál de estas afirmaciones es cierta?

- a) La resistencia de los estreptococos del grupo A a la penicilina supera ya el 5%.
- b) La penicilina benzatina intramuscular en dosis única es el tratamiento de elección de la erisipela.
- c) En la neumonía neumocócica, la ceftriaxona es ineficaz frente a cepas con CIM de 2 µg/ml.
- d) La amoxicilina-ácido clavulánico es una buena opción terapéutica para la neumonía nosocomial precoz en pacientes intubados.
- e) La resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a ceftacidima supera ya el 50% en muchos hospitales.

8. ¿Cuál de estas patologías no sería correctamente tratada con bencilpenicilina?

- a) Erisipela.
- b) Gangrena gaseosa.
- c) Sífilis secundaria.
- d) Leptospirosis.
- e) Epiglotitis.

9. Respecto a la sepsis sin foco de origen aparente, es falso que:

- a) Los pacientes con sepsis de la comunidad sin foco deben recibir un tratamiento antibiótico empírico activo como mínimo frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- b) El tratamiento antibiótico debe instaurarse inmediatamente tras la extracción de hemocultivos.
- c) En los pacientes con sepsis nosocomial el tratamiento empírico debe abarcar *P. aeruginosa*.
- d) La elevada tasa de resistencia de los estreptococos a ceftazidima desaconseja su uso empírico en el paciente neutropénico febril.
- e) La amoxicilina-ácido clavulánico constituye una buena opción terapéutica para la sepsis de la comunidad sin foco.

10. Las siguientes afirmaciones sobre los efectos adversos de los betalactámicos son ciertas excepto una:

- a) Los efectos adversos son poco frecuentes.
- b) La estructura de los betalactámicos favorece la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad.
- c) La hipersensibilidad cruzada entre los diferentes betalactámicos es de alrededor del 30%.
- d) Los trastornos disbacterióticos están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico.
- e) El imipenem tiene una superior actividad irritativa del sistema nervioso central (SNC) que los demás betalactámicos.

Nota. Las respuestas de las preguntas están en la página 66.