

53

capítulo

Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos β

William A. Petri, Jr.

Los antibióticos lactámicos β son antimicrobianos útiles recetados y administrados a menudo que comparten una estructura y un mecanismo de acción comunes: la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular bacteriana. En este grupo están las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos.

El grupo de las penicilinas comprende las penicilinas G y V, extraordinariamente activas contra cocos grampositivos susceptibles; están también las penicilinas resistentes a la penicilinasa, como la nafcilina, activa contra *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasa; la ampicilina y otros fármacos con más amplio espectro contra gramnegativos, en particular cuando se combinan con un inhibidor de lactamasa β ; y por último, las penicilinas de espectro extendido, activas contra *Pseudomonas aeruginosa* como la piperacilina.

Los lactámicos β también incluyen al grupo de las cefalosporinas que se clasifican por generaciones: en la primera están fármacos con excelente actividad contra grampositivos y poca actividad contra gramnegativos; en la segunda generación están fármacos con una actividad un poco mayor contra los gramnegativos, e incluyen algunos agentes con actividad contra anaerobios; en la tercera generación están antimicrobianos con actividad contra grampositivos y una actividad mucho mayor contra las Enterobacteriaceae, y un subgrupo con actividad contra *P. aeruginosa*; y la cuarta generación que comprende el espectro antimicrobiano de todos los fármacos de la tercera generación, con una mayor estabilidad contra la hidrólisis, por parte de lactamasas β cromosómicas inducibles.

Los antimicrobianos carbapenémicos, que incluyen imipenem, doripenem, ertapenem y meropenem, poseen el máximo espectro antimicrobiano de cualquier producto de esta categoría, en tanto que el monobactámico aztreonam tiene un espectro contra gramnegativos que se asemeja al de los aminoglucósidos.

Los inhibidores de la lactamasa β como el clavulanato se usan para ampliar el espectro de las penicilinas contra los microorganismos productores de β -lactamasa. La resistencia bacteriana contra los lactámicos β sigue en aumento con un ritmo impresionante. Los mecanismos de resistencia

comprenden no sólo la generación de lactamasas β , que en algunos casos destruyen todos los antibióticos lactámicos β , sino también alteraciones o la adquisición de nuevas proteínas de unión a la penicilina (PBP; *penicillin-binding proteins*) y disminución de la penetración del antibiótico, de la expulsión activa del mismo o ambas características. No es exagerado señalar que hemos retorna a la época previa a la de los antibióticos, en que innumerables infecciones intrahospitalarias por bacterias gramnegativas son resistentes a todos los fármacos de esta clase.

LAS PENICILINAS

A pesar de que existe la resistencia por parte de microorganismos, las penicilinas constituyen todavía uno de los grupos de antibióticos más importantes. Muchas de ellas poseen ventajas peculiares y propias, al grado que los miembros de esta categoría constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de cuadros infecciosos.

Historia. Se han hecho relatos de la historia de las investigaciones destacadas que culminaron en el descubrimiento y obtención de la penicilina. En 1928, en tanto estudiaba variantes de *Staphylococcus* en el laboratorio del Hospital St. Mary's en Londres, Alexander Fleming observó que un moho que contaminaba uno de los cultivos ocasionaba la lisis de las bacterias vecinas. El caldo en que proliferaba el hongo mostraba una enorme capacidad de inhibición de muchos microorganismos. Dicho moho pertenecía al género *Penicillium*, razón por la cual Fleming llamó a la sustancia antibacteriana *penicilina*.

Diez años más tarde, se sintetizó la penicilina como agente terapéutico con acción sistémica gracias a la investigación concertada de un grupo de científicos de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham. En mayo de 1940 se observó que una formulación burda producía efectos terapéuticos extraordinarios cuando se administraba por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas. Para 1941 se logró acumular suficiente antibiótico para realizar estudios en algunos pacientes con infecciones estafilocócicas y estreptocócicas abrumadoramente graves refractarias a otros tratamientos. En esa etapa la penicilina amorfa burda tenía una pureza de 10%, solamente y se necesitaban casi 100 litros de caldo en que había proliferado el moho para obtener antibiótico suficiente para tratar a un paciente durante 24 h. Los miem-

bros del grupo de Oxford tuvieron que utilizar orina de orinales, para cultivar *Penicillium notatum*. El caso núm. 1 en la notificación de 1941 en Oxford, fue el de un policía que tenía una infección mixta grave por estafilococos y estreptococos. Se le aplicó la penicilina que había sido obtenida de la orina de otros pacientes que habían recibido el fármaco. Se dice que un profesor de Oxford calificó a la penicilina como la sustancia extraordinaria que se obtenía de orinales y que se purificaba por su paso por la policía de Oxford.

En 1942 en Estados Unidos se emprendió un programa de investigación y se pudo contar con 122 millones de unidades de penicilina y los primeros estudios en seres humanos se realizaron en la Universidad de Yale y la Clínica Mayo con resultados impresionantes. Para la primavera de 1943, 200 pacientes habían recibido el fármaco. Los resultados fueron tan impresionantes que el director general de la US Army autorizó una investigación del antibiótico en un hospital militar. Poco después, el antimicrobiano fue adoptado en las US Armed Forces.

La fermentación profunda para la biosíntesis de penicilina constituyó un progreso trascendental en la producción a gran escala del antibiótico. De un total de unos cuantos millones de unidades al mes, en el comienzo, la cantidad elaborada aumentó a más de 200 trillones de unidades (casi 150 toneladas) para 1950. La primera dosis distribuida en el mercado costó varios dólares por 100 000 unidades y en la actualidad la misma dosis cuesta sólo unos cuantos centavos.

Aspectos químicos. La estructura básica de las penicilinas, como se muestra en la figura 53-1, consiste en un anillo de tiazolidina (A), unido a otro anillo lactámico β (B), al cual está unida una cadena lateral (R). El propio núcleo de penicilina constituye el elemento estructural básico para la actividad biológica, y la transformación metabólica o las alteraciones químicas de esta parte de la molécula hacen que pierda toda actividad antibacteriana importante. La cadena lateral (cuadro 53-1) es la estructura de la cual dependen muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de cada tipo particular de penicilina. Es posible producir algunas penicilinas naturales, según la composición química del medio de fermentación utilizado para cultivar *Penicillium*. La penicilina G (penicilina benzatínica o bencilpenicilina) es la que tiene la mayor actividad antimicrobiana de esa clase y la única penicilina natural utilizada en seres humanos. En el caso de dicha penicilina, la cadena lateral (R en la fig. 53-1) es un sustituto fenil-metilo (cuadro 53-1).

Penicilinas semisintéticas. El descubrimiento de que el ácido 6-aminopenicilánico podía obtenerse de cultivos de *P. chrysogenum*

que carecía de los precursores de la cadena lateral, permitió la obtención de las penicilinas semisintéticas. Es posible añadir cadenas laterales que modifiquen la susceptibilidad de los compuestos resultantes a enzimas inactivadoras (lactamasas β) y que cambian la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas del medicamento. En la actualidad se produce en grandes cantidades el ácido 6-aminopenicilánico con el auxilio de una amidasa obtenida de *P. chrysogenum* (fig. 53-1). La enzima en cuestión rompe el enlace péptido, que une la cadena lateral de la penicilina al ácido 6-aminopenicilánico. En el cuadro 53-1 se señala la variedad de cadenas laterales que se han agregado a dicho ácido para producir las penicilinas medicinales que se usan en la actualidad; en el cuadro también se resumen sus principales propiedades terapéuticas (como absorción después de su ingestión; resistencia a la penicilinasa y espectro antimicrobiano).

Cuantificación de las penicilinas. La unidad internacional de penicilina es la actividad específica contenida en 0.6 μg de la sal sódica cristalina de penicilina G. De este modo, 1 mg de penicilina pura G sódica equivale a 1667 unidades; 1.0 mg de penicilina G potásica pura representa 1595 unidades. La dosis y la potencia antibacteriana de las penicilinas semisintéticas se expresan en términos ponderales.

Mecanismo de acción de las penicilinas y las cefalosporinas. Los antibióticos lactámicos β destruyen bacterias susceptibles. Es incompleto el conocimiento de sus mecanismos de acción, pero innumerables investigadores han aportado datos que permiten entender el fenómeno básico (Bayles, 2000; Ghysen, 1991).

La pared de la bacteria es esencial para su crecimiento y desarrollo normales. Los peptidoglucanos son componentes heteropoliméricos de dicha pared que le confieren estabilidad mecánica rígida, gracias a su estructura enrejada con innumerables enlaces cruzados (fig. 53-2). En los microorganismos grampositivos la pared tiene 50 a 100 moléculas de espesor, pero en las bacterias gramnegativas solamente tiene una o dos moléculas de grosor (fig. 53-3A). El peptidoglucano está compuesto de cadenas de glucano que son cordones lineales con dos aminoazúcares alternantes (*N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico) que establecen enlaces cruzados con cadenas de péptidos.

La biosíntesis de los peptidoglucanos comprende unas 30 enzimas bacterianas y se le puede dividir en tres etapas. La primera o de precursor ocurre en el citoplasma. El producto, difosfato de uridina (UDP)-acetilmuramilo-pentapéptido se acumula en las cé-

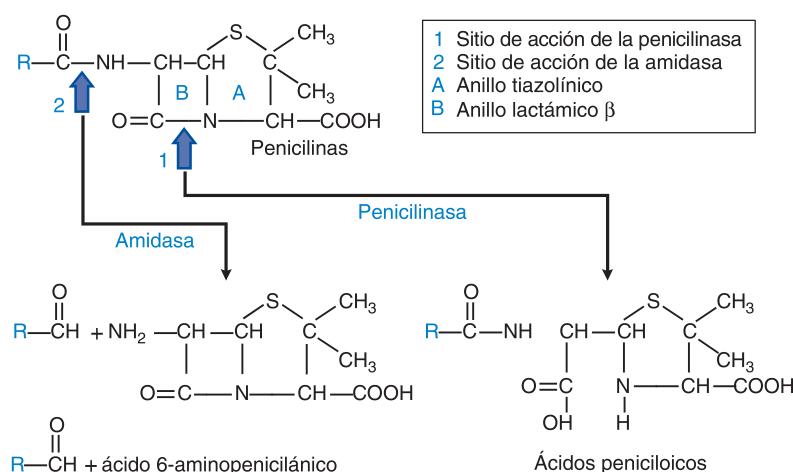


Figura 53-1. Estructura de las penicilinas y productos de su hidrólisis enzimática.

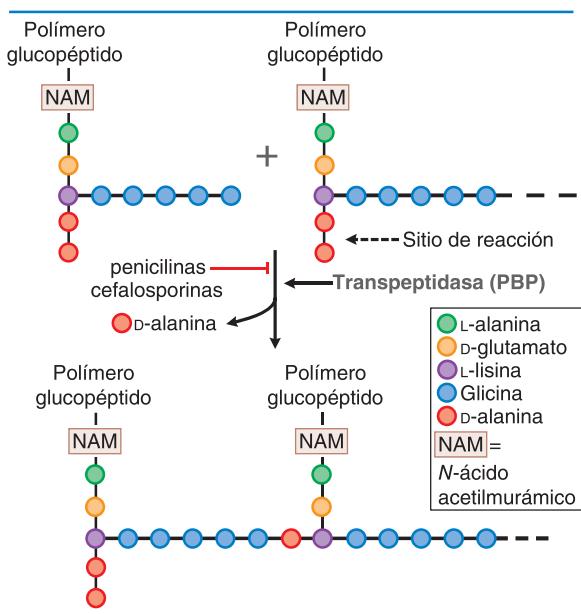


Figura 53-2. Acción de los antibióticos lactámicos β en *Staphylococcus aureus*. La pared bacteriana consiste en polímeros glucopéptidos (un esqueleto aminohexosa NAM-NAG) unido con puentes entre las cadenas laterales de aminoácidos. En el caso de *S. aureus*, el puente lo constituyen (Gli)₅-D-Ala entre las lisinas. El enlace cruzado es catalizado por la transpeptidasa, enzima que inhibe las penicilinas y las cefalosporinas; NAM, ácido *N*-acetilmurámico; NAG, *N*-acetil-glucosamina.

lulas cuando se inhiben las siguientes etapas de síntesis. La última reacción en la síntesis de dicho compuesto es la adición de un dípéptido, la D-alanil-D-alanina. La síntesis de este último incluye la racemización previa de la L-alanina y la condensación catalizada por la D-alanil-D-alanina sintasa. La D-cicloserina es un análogo estructural de D-alanina y actúa como inhibidor competitivo de la racemasa y la sintasa (cap. 56).

Durante las reacciones de la segunda etapa, UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina se unen (con la separación y liberación de nucleótidos uridínicos) para formar un largo polímero. La tercera etapa final consiste en completar los enlaces cruzados, cosa que se obtiene por medio de las peptidoglucano glucosiltransferasas fuera de la membrana de las bacterias grampositivas y dentro del espacio periplásmico en las gramnegativas (fig. 53-3B). El residuo glicínico terminal del puente de pentaglicina se une al cuarto residuo del pentapéptido (D-alanina) y libera el quinto residuo (también D-alanina) (fig. 53-2). Precisamente esta última etapa de la síntesis de peptidoglucano es la que inhiben los antibióticos lactámicos β y antibióticos glucopéptidos como la vancomicina (por un mecanismo diferente del de los lactámicos β ; cap. 54). Los modelos estereoscópicos indican que la conformación de la penicilina es muy similar a la de D-alanil-D-alanina. La transpeptidasa probablemente es acilada por la penicilina, es decir, al parecer se forma la enzima peniciloil, con rotura del enlace —CO—N— del anillo lactámico β . A pesar de que la actividad de transpeptidasa ha sido el elemento en el que actúan los lactámicos β y la vancomicina, la glucosiltransferasa es un sitio relativamente no explorado de acción de antibióticos (Lovering et al., 2007).

La inhibición de la transpeptidasa descrita es innegablemente importante, pero hay sitios de acción adicionales, vinculados con las acciones de las penicilinas y las cefalosporinas co-

lectivamente llamados *proteínas de unión a la penicilina* (PBP, penicillin-binding-proteins). Todas las bacterias poseen algunas de las entidades en cuestión; por ejemplo, *S. aureus* tiene cuatro PBP, en tanto *Escherichia coli* tiene siete cuando menos. Las PBP varían en su afinidad por diversos antibióticos lactámicos β , a pesar de que las interacciones finalmente se tornan covalentes. Las PBP de mayor peso molecular de *E. coli* (PBP 1a y 1b) incluyen las transpeptidadas encargadas de la síntesis del peptidoglucano. Otras PBP en el mismo microorganismo incluyen las necesarias para conservar la forma bacilar de la bacteria y para la formación de un tabique en el momento de la división. La inhibición de las transpeptidadas hace que se formen esferoplastos y que surja la lisis rápida. Sin embargo, la inhibición de las actividades de otras PBP puede hacer que se retrase la lisis (PBP 2) o se produzcan formas filamentosas largas de la bacteria (PBP 3). La letalidad de la penicilina contra la bacteria al parecer comprende los mecanismos lítico y no lítico. La pérdida del equilibrio entre el ensamblado de peptidoglucano mediado por PBP y la actividad de la hidrolasa mureína (todo causado por la penicilina) ocasiona autólisis. La destrucción no lítica por parte de la penicilina puede abarcar proteínas similares a la holina en la membrana bacteriana, que colapsan el potencial de membrana (Bayles, 2000).

Mecanismos de resistencia bacteriana a las penicilinas y las cefalosporinas. A pesar de que todas las bacterias con pared celular contienen PBP, los antibióticos β -lactámicos no pueden matar y ni siquiera inhibir a todas las bacterias, porque éstas pueden ser resistentes por muchos mecanismos, a estos agentes. El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente, por intervención de diferencias estructurales en las PBP que son el punto de acción de dichos fármacos. Además, una cepa sensible puede adquirir resistencia de este tipo, por generación de PBP de alto peso molecular que muestran menor afinidad por el antibiótico. Los antibióticos lactámicos β inhiben muchas PBP diferentes en una sola bacteria, razón por la cual la afinidad de varias PBP por los antibióticos mencionados debe disminuir para que el microorganismo sea resistente. Las PBP alteradas con menor afinidad por los antibióticos lactámicos β son adquiridas por recombinación homóloga entre los genes de PBP de diferentes especies bacterianas. Cuatro de las cinco PBP de alto peso molecular de las cepas *Streptococcus pneumoniae* más resistentes a la penicilina poseen menor afinidad por antibióticos lactámicos β como consecuencia de recombinación homóloga entre las especies (fig. 53-4). A diferencia de ello, microorganismos con un alto nivel de resistencia a la tercera generación de cefalosporinas contienen alteraciones solamente de dos de las cinco PBP de alto peso molecular, porque las demás PBP muestran inherentemente poca afinidad por la tercera generación de tales antibióticos. La resistencia de *Streptococcus sanguis* y otros estreptococos *viridans* a la penicilina surgió al parecer como consecuencia de reposición de sus PBP por PBP resistentes provenientes de *S. pneumoniae* (Carratalá et al., 1995; Spratt, 1994). *S. aureus* resistente a la meticilina lo es porque adquirió una PBP de alto peso molecular adicional (a través de un transposón de un organismo desconocido) con muy poca afinidad por todos los antibióticos lactámicos β . También aparece el gen (*MecA*) que codifica esta PBP nueva y es el causante de la resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa negativos (Moran et al., 2006).

Otros casos de resistencia bacteriana a los antibióticos lactámicos β provienen de la incapacidad del agente terapéutico para penetrar en su sitio de acción (Jacoby y Munoz-Price, 2005) (fig. 53-5). En el caso de las bacterias grampositivas el polímero peptidoglucano está muy cerca de la superficie celular (fig. 53-3). Algunas bacterias grampositivas tienen cápsulas de polisacárido que están por fuera de la pared, pero tales estructuras no constituyen

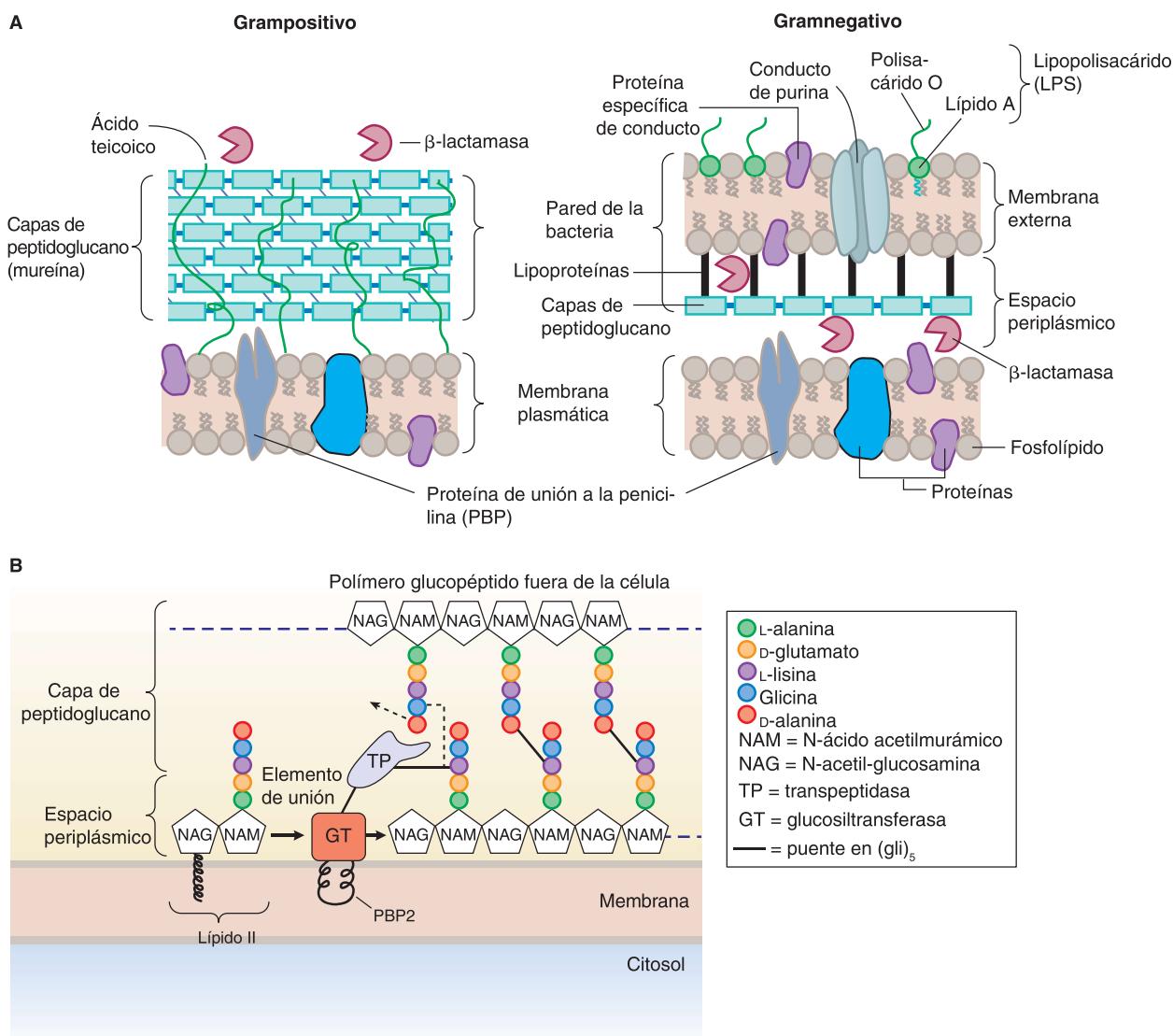


Figura 53-3. A. Comparación de la estructura y la composición de las paredes de grampositivos y gramnegativos. (Fig. 4-11, pág. 83 de *Microbiology: An Introduction*, 3rd ed. By Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, and Christine L. Case Copyright © 1989, 1986, 1982 by the Benjamin/Cummings Company, Inc. Con autorización de Pearson Education, Inc.) B. Esquema de la proteína 2 de unión a la penicilina (PBP2) de *S. aureus*. PBP2 posee dos actividades enzimáticas que son indispensables para la síntesis de las capas de peptidoglucano de las paredes bacterianas: una transpeptidasa que establece enlaces cruzados con cadenas laterales de aminoácidos y una glucosiltransferasa que une subunidades del polímero glucopéptido (fig. 53-2). Los dominios de la transpeptidasa y la glucosiltransferasa están separados por una región de unión. Se supone que la glucosiltransferasa está incluida parcialmente dentro de la membrana.

una barrera para la difusión de los lactámicos β ; las pequeñas moléculas de antibióticos lactámicos β pueden penetrar fácilmente la capa exterior de la membrana citoplásmica y las PBP, en donde se llevan a cabo las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano. La situación es diferente con las bacterias gramnegativas. Su estructura superficial es más compleja y su membrana interna, semejante a la membrana citoplásmica de las bacterias grampositivas, está cubierta de una membrana externa, lipopolisacáridos y la cápsula (fig. 53-3). La membrana externa actúa como una barrera impenetrable para algunos antibióticos (Nakae, 1986). Sin embargo, algunos antibióticos hidrófilos de molécula pequeña se difunden a través de conductos acuosos en la membrana externa, formados por proteínas denominadas *porinas*. Las penicilinas

de espectro más amplio como la ampicilina y amoxicilina y la mayoría de las cefalosporinas difunden a través de los poros de la membrana exterior de *E. coli* con mucha mayor rapidez que la penicilina G. El número y el tamaño de los poros en la membrana externa varían de una bacteria gramnegativa a otra. Un ejemplo extremo lo sería *P. aeruginosa*, que es intrínsecamente resistente a diversos antibióticos porque no posee las clásicas porinas de gran permeabilidad (Nikaido, 1994). Las bombas de expulsión activas constituyen otro mecanismo de resistencia en el cual expulsan al antibiótico de su sitio de acción antes de que actúe (Nikaido, 1998) (fig. 53-5); se trata de un mecanismo importante de la resistencia de *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Neisseria gonorrhoeae* a lactámicos β .

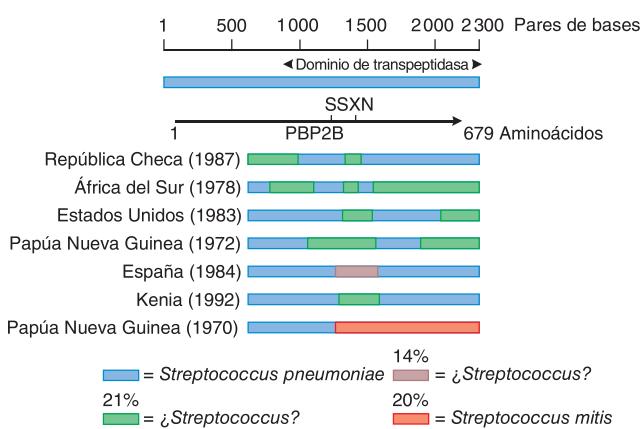


Figura 53-4. Genes 2B de mosaico de la proteína de unión a la penicilina (PBP) en los neumococos resistentes a la penicilina. Se señalan las regiones divergentes en los genes PBP2B de siete neumococos resistentes obtenidos de diferentes países. Las regiones fueron introducidas a partir de al menos tres fuentes, una de ellas al parecer es *Streptococcus mitis*. Se señala la divergencia porcentual aproximada de las secuencias de las diferentes regiones provenientes de genes PBP2B de neumococos susceptibles. (Con autorización de Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 1994, 264:388-393 y de AAAS.)

Las bacterias también destruyen los antibióticos lactámicos β por mecanismos enzimáticos. Las lactamasas β pueden inactivar algunos de tales fármacos y aparecer en grandes cantidades (figs. 53-1 y 53-3). Microorganismos diversos elaboran diferentes lactamasas β , si bien muchas bacterias producen sólo una forma de la enzima. Las especificidades por sustratos de algunas de las enzimas son relativamente pocas, y a menudo se describen bajo el rubro de penicilinas o cefalosporinas. Otras enzimas de “espectro extendido” son menos discriminantes e hidrolizan diversos

antibióticos lactámicos β . Las lactamasas β se agrupan en cuatro clases: de A a D. Las de la clase A incluyen las lactamasas β de espectro ampliado (ESBL, *extended-spectrum β -lactamases*) que degradan las penicilinas, algunas cefalosporinas y en contadas situaciones, carbapenémicos. Quizá la entidad que mayor preocupación genera, entre las enzimas de clase A, sea la *carbapenemasa de KPC* que ha aparecido rápidamente entre las Enterobacteriaceae; dicha enzima confiere resistencia a carbapenémicos, penicilinas y todas las cefalosporinas de espectro ampliado (Jones et al., 2008). Algunas enzimas de clases A y D son anuladas por los inhibidores de β -lactamasa que se pueden obtener en el comercio como el clavulanato y el *tazobactam*. Las lactamasas β de clase B son enzimas que dependen del cinc y que destruyen todos los lactámicos β , excepto el aztreonam, en tanto que las β -lactamasas de clase C son activas contra las cefalosporinas. La clase D comprende enzimas que degradan la cloxacilina (Bush, 2001; Jacoby y Munoz-Price; Walsh, 2008).

En términos generales, las bacterias grampositivas producen y secretan una gran cantidad de lactamasa β (fig. 53-3A). Muchas de las enzimas en cuestión son penicilinasas. La información de la penicilinasa estafilocócica está codificada dentro de un plásmido que puede ser transferido por medio de un bacteriófago a otra bacteria. La enzima es inducible por sustratos y 1% del peso seco de ella puede ser una penicilinasa. En las bacterias gramnegativas aparecen las lactamasas β en cantidades relativamente pequeñas, pero están situadas en el espacio periplásmico entre las membranas interna y externa del microorganismo (fig. 53-3A). Las enzimas para la síntesis parietal están en la cara externa de la membrana interna, razón por la cual estas β -lactamasas están situadas estratégicamente para protección máxima del microorganismo. Las β -lactamasas de bacterias gramnegativas están codificadas en cromosomas o en plásmidos, y pueden ser de tipo constitutivo o inducible. Los plásmidos se pueden transferir entre una y otra bacterias por medio de conjugación. Las enzimas en cuestión hidrolizan penicilinas, cefalosporinas o ambos fármacos (Bush, 2001; Jacoby y Munoz-Price, 2005; Walsh, 2008). Sin embargo, no hay una relación constante entre la susceptibilidad de un antibiótico a la inactivación por una lactamasa β , y la capacidad de dicho fármaco para destruir al microorganismo.

Otros factores que influyen en la actividad de los antibióticos lactámicos β . Los microorganismos que se adhieren a las prótesis implantadas (como catéteres, articulaciones artificiales o prótesis valvulares del corazón, etc.) producen biocapas. Las bacterias en ellas generan polisacáridos extracelulares, y en parte, a causa de la disminución del crecimiento y proliferación, son mucho menos sensibles a los antibióticos (Donlan, 2001). El número de bacterias y la duración de una infección, son los factores que influyen en la actividad de los antibióticos lactámicos β . Los medicamentos pueden ser miles de veces más potentes cuando se les evalúa con pequeños inóculos bacterianos que cuando se les estudia contra un cultivo con innumerables microorganismos. Intervienen muchos factores; entre ellos están el mayor número de microorganismos relativamente resistentes en una gran población, la cantidad de β -lactamasa producida y la fase de crecimiento del cultivo. No hay certeza de la importancia clínica de este efecto del tamaño del inóculo. La intensidad y la duración del tratamiento con penicilina necesaria para abortar o curar infecciones experimentales en animales aumentan con la duración de la infección. La causa primaria es que las bacterias dejan de multiplicarse con la misma rapidez como lo hacen en la infección reciente. Dichos antibióticos son más activos contra bacterias en la fase logarítmica de crecimiento y muestran escasos efectos en los microorganismos, en la fase estacionaria, cuando no se necesitan sintetizar compuestos de la pared celular.

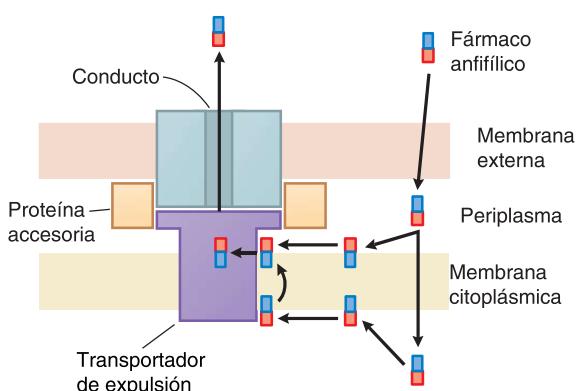


Figura 53-5. Bombas de expulsión de antibióticos de las bacterias gramnegativas. Las bombas de expulsión de múltiples fármacos abarcan las membranas interna y externa de las bacterias gramnegativas. Las bombas mencionadas están compuestas de al menos tres proteínas y reciben su energía de la fuerza motora de protones. Una causa importante de resistencia a antibióticos es la mayor expresión de tales bombas. (Con autorización de University of Chicago Press. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(suppl 1):S32-S41. © 1998 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.)

La presencia de proteínas u otros componentes del pus, el pH ácido y la baja tensión de oxígeno no disminuyen en grado apreciable la capacidad de los antibióticos lactámicos β para destruir bacterias. Sin embargo, las bacterias que sobreviven en el interior de las células viables del hospedador por lo común están protegidas de la acción de este tipo de antibióticos.

Clasificación de las penicilinas y resumen de sus propiedades farmacológicas

Es útil clasificar a las penicilinas según su espectro de actividad antimicrobiana (cuadro 53-1) (Chambers, 2005).

- La penicilina G y su congénere cercana la penicilina V son muy activas contra las cepas sensibles de cocos grampositivos, pero son hidrolizadas fácilmente por la penicilinasa. De ese modo, no son eficaces contra muchas de las cepas de *S. aureus*.
- Las penicilinas resistentes a la penicilinasa (meticilina, que ya no se distribuye en Estados Unidos), nafcilina, oxacilina, cloxacilina (no se distribuye actualmente en Estados Unidos) y la dicloxacilina, poseen menor actividad antimicrobiana contra microorganismos sensibles a la penicilina G, pero son los fármacos de primera línea para tratar *S. aureus* y *S. epidermidis* productores de penicilinasa, que no sean resistentes a la meticilina.
- La ampicilina, la amoxicilina y otros fármacos comprenden un grupo de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se extiende para incluir microorganismos gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *E. coli* y *Proteus mirabilis*. A menudo los fármacos mencionados se administran junto con un inhibidor de la β -lactamasa como el clavulanato o el sulbactam para evitar la hidrólisis por lactamasas β de clase A.
- La actividad antimicrobiana de la carbenicilina (no disponible en Estados Unidos), su éster indanilo (carbenicilina indanilo) y la ticarcilina (se distribuye sólo en combinación con clavulanato en Estados Unidos), se extiende para incluir *Pseudomonas*, *Enterobacter* y especies de *Proteus*. Los agentes mencionados son menos útiles que la ampicilina contra los cocos grampositivos y *Listeria monocytogenes*, y menos activos que la piperacilina contra *Pseudomonas*.
- La mezlocilina, la azlocilina (ambos fuera del comercio en Estados Unidos) y la piperacilina poseen excelente actividad antimicrobiana contra muchas cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* y otros gramnegativos más. Sin embargo, la aparición de lactamasas β de amplio espectro amenaza con aminorar la utilidad de tales agentes (Jacoby y Munoz-Price, 2005; Walsh, 2008). La piperacilina conserva la actividad de la ampicilina contra cocos grampositivos y *L. monocytogenes*.

Más adelante en este capítulo nos ocuparemos en detalle de las propiedades farmacológicas de cada uno de los compuestos, pero algunas generalidades son útiles. Después de que las penicilinas ingeridas se absorben, se distribuyen

ampliamente en todo el organismo. Se alcanzan concentraciones terapéuticas fácilmente en tejidos y secreciones como el líquido sinovial, el pleural, el pericárdico y la bilis. Estos agentes no penetran en células fagocíticas vivas en grado significativo y se detectan concentraciones pequeñas de las mismas en secreciones prostáticas, tejido encefálico y líquido intraocular. Las concentraciones de las penicilinas en líquido cefalorraquídeo (LCR) son variables, pero comprenden $<1\%$ de las correspondientes al plasma, si las meninges son normales. En caso de inflamación, las concentraciones en LCR pueden aumentar incluso a 5% de la cifra que existe en el plasma. Las penicilinas son eliminadas en forma rápida, en particular por filtración glomerular y secreción tubular renal, de modo que sus semividas en el cuerpo son breves, de 30 a 90 min, típicamente. Como consecuencia, son altas sus concentraciones en la orina.

Penicilinas G y V

Actividad antimicrobiana. El espectro antimicrobiano de las penicilinas G (penicilina benzatínica) y V (derivado fenoximetílico), son muy similares en lo que toca a los microorganismos grampositivos aerobios. Sin embargo, la penicilina G tiene una actividad cinco a 10 veces mayor que la V contra especies de *Neisseria* sensibles a las penicilinas y contra algunos anaerobios.

La penicilina G es activa contra diversas especies de cocos grampositivos y gramnegativos, aunque muchas bacterias que habían sido sensibles a dicho agente ahora son resistentes. La mayoría de estreptococos (pero no enterococos) es muy susceptible a dicho antibiótico y concentraciones $<0.01\ \mu\text{g/ml}$ suelen ser eficaces. Sin embargo, es cada vez más frecuente detectar estreptococos *viridans* resistentes a penicilina (Carratalá et al., 1995) y de *S. pneumoniae*. Los neumococos resistentes a penicilina son especialmente frecuentes en poblaciones de niños, como aquellos que acuden a guarderías. Muchos de los neumococos también son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

Muchas cepas de *S. aureus* fueron muy sensibles a la penicilina G cuando se utilizó por primera vez en forma terapéutica, pero en la actualidad es resistente $>90\%$ de las cepas de estafilococos aisladas de individuos dentro y fuera de hospitales (y casi la mitad es resistente a meticilina). Muchas de las cepas de *S. epidermidis* también son resistentes a la penicilina. Por desgracia, las cepas de gonococos productores de penicilinasa muy resistentes a la penicilina G, se han multiplicado. Con raras excepciones, los meningococos son muy sensibles a la penicilina G.

La gran mayoría de las cepas de *Corynebacterium diphtheriae* es sensible a la penicilina G, pero algunas son muy resistentes. La presencia de β -lactamasa codificada cromosómicamente en *Bacillus anthracis* ha sido la causa de que no se use la penicilina para profilaxis contra la exposición al carbunco, aunque muchos microorganismos de este tipo son susceptibles. Muchos microorganismos anaerobios incluidas especies de *Clostridium*, son muy sensibles. *Bacteroides fragilis* constituye la excepción pues muestra resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas, porque expresa una cefalosporinasa de amplio espectro. Algunas cepas de *Prevotella*

tella melaninogenicus también han adquirido dicho rasgo. La penicilina G inhibe a *Actinomyces israelii*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella multocida* y *L. monocytogenes*. Muchas especies de *Leptospira* son moderadamente susceptibles al fármaco. Uno de los microorganismos más sensibles es *Treponema pallidum*. También es susceptible *Borrelia burgdorferi*, el microorganismo que causa la borreliosis de Lyme. Ninguna de las penicilinas es eficaz contra amibas, plasmodios, rickettsias, hongos o virus.

Absorción

Administración oral de penicilina G. En promedio, la tercera parte de una dosis de penicilina G ingerida se absorbe del tubo digestivo en situaciones adecuadas. El jugo gástrico con pH de 2 destruye rápidamente el antibiótico. La disminución de la producción de ácido gástrico con el envejecimiento explica la mejor absorción de penicilina G desde las vías gastrointestinales en ancianos. La absorción es rápida y en un plazo de 30 a 60 minutos se alcanzan concentraciones máximas en la sangre. La cifra máxima es de casi 0.5 unidades/ml (0.3 μ g/ml) después de una dosis oral de 400 000 unidades (en promedio, 250 mg) en el adulto. La ingestión de alimentos puede interferir en la absorción de todas las penicilinas por el intestino, posiblemente por adsorción del antibiótico en las partículas de alimento. Por esa razón, la penicilina G oral debe administrarse cuando menos 30 min antes de una comida o 2 h después. A pesar de la comodidad de administrar la penicilina G por vía oral, esta opción debe utilizarse solamente en infecciones en que se ha corroborado su eficacia gracias a la experiencia clínica.

Administración oral de penicilina V. Una de las ventajas de la penicilina V, en comparación con la variante G, es que es más estable en un medio ácido y por ello se absorbe mejor del tubo digestivo. Con base en dosis orales equivalentes, con la penicilina V (sal potásica) se obtienen concentraciones plasmáticas dos a cinco veces mayores que las que se logran con penicilina G. La concentración máxima en la sangre de un adulto después de ingerir una dosis de 500 mg es de 3 μ g/ml, en promedio. Una vez absorbida, la penicilina V se distribuye en el cuerpo y se excreta por los riñones en una forma semejante a la que ocurre con la penicilina G.

Administración parenteral de penicilina G. Después de la inyección intramuscular, en cuestión de 15 a 30 minutos se alcanzan concentraciones máximas en plasma, cifra que disminuye con rapidez porque la semivida de dicho antibiótico es de 30 minutos.

Se han estudiado diversos medios para prolongar la permanencia del antibiótico en el cuerpo y con ello disminuir la frecuencia de inyecciones. *Probenecid* bloquea la secreción de penicilina por túbulos renales, pero se utiliza rara vez para tal fin. Más a menudo, se utilizan preparaciones de depósito de penicilina G. El compuesto más utilizado es la penicilina G benzatínica que libera lentamente penicilina G desde la zona en que se inyecta y que genera concentraciones relativamente pequeñas pero persistentes del antibiótico en la sangre. La suspensión de penicilina G benzatínica es la preparada con una solución acuosa, con la sal obtenida por la combinación de 1 mol de amonio base y 2 mol de penicilina G para que se obtenga *N,N'*-dibenziletilendiamina dipenicilina G. La propia sal tiene una solubilidad solamente de 0.02% en agua. La persistencia larga de la penicilina en la sangre después de una dosis intramuscular adecuada reduce los costos, la necesidad de inyecciones repetidas y el traumatismo local. El efecto anestésico local de la penicilina G benzatínica es similar al de la penicilina G procaínica.

La penicilina G benzatínica se absorbe con gran lentitud desde los depósitos intramusculares y de todas las penicilinas de depósito con que se cuenta, genera el lapso más duradero del antibiótico detectable. Por ejemplo, en los adultos, la dosis de 1.2

millones de unidades por vía intramuscular genera una concentración en plasma de 0.09 μ g/ml en el primer día; 0.02 μ g/ml en el decimocuarto día y 0.002 μ g/ml en el trigesimosegundo día después de la inyección. La duración promedio de actividad antimicrobiana demostrable en el plasma es de unos 26 días. Se administra una vez cada mes en la profilaxis de la fiebre reumática y puede aplicarse una sola inyección para tratar la faringitis estreptocócica.

Distribución. La penicilina G se distribuye extensamente en todo el cuerpo, pero difieren ampliamente las concentraciones en los líquidos y en los tejidos corporales. Su volumen aparente de distribución es de 0.35 L/kg, aproximadamente. En promedio, 60% de la penicilina G en plasma está unida en forma reversible a la albúmina y aparecen cantidades significativas en el hígado, la bilis, los riñones, el semen, el líquido sinovial, la linfa y el intestino.

Probenecid disminuye extraordinariamente la secreción tubular de las penicilinas, pero no constituye el único factor que explica las elevadas concentraciones plasmáticas del antibiótico después de administrado. El fármaco en cuestión también hace que disminuya significativamente el volumen aparente de distribución de las penicilinas.

Penetración en el líquido cefalorraquídeo. La penicilina no penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando las meninges son normales. Sin embargo, si hay inflamación aguda de dichas capas la penicilina penetra con mayor facilidad. Las concentraciones alcanzadas son variables e impredecibles, pero por lo común se sitúan en límites de 5% del valor en plasma y son terapéuticamente eficaces contra microorganismos susceptibles.

La penicilina y otros ácidos orgánicos son secretados rápidamente del LCR, y pasan al torrente sanguíneo por un proceso de transporte activo. *Probenecid* inhibe competitivamente dicho transporte y con ello incrementa la concentración de penicilina en el LCR. En la uremia, se acumulan otros ácidos orgánicos en el LCR y compiten con la penicilina por la secreción; en ocasiones el fármaco alcanza concentraciones tóxicas en el cerebro y produce convulsiones.

Excreción. En circunstancias normales, la penicilina G es eliminada rápido del cuerpo, en su mayoría por los riñones, pero una pequeña fracción se excreta por la bilis y por otras vías. Se sabe que 60 a 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa es eliminada por la orina, predominantemente en la primera hora después de inyectada. El resto es metabolizado hasta la forma de ácido peniciloico. La semivida de eliminación de la penicilina G es de unos 30 minutos en adultos normales. En promedio, 10% del medicamento es eliminado por filtración glomerular y 90%, por secreción tubular. La depuración renal se acerca al flujo plasmático total por riñones. La capacidad secretora tubular máxima de la penicilina en el varón adulto normal es de unos 3 millones de unidades (1.8 g) por hora.

Las cifras de depuración son considerablemente menores en recién nacidos y lactantes por el desarrollo incompleto de la función renal; como consecuencia, después de dosis proporcionales al área de superficie, la persistencia de la penicilina en la sangre es varias veces más prolongada en prematuros que en niños y adultos. La semivida del antibiótico en niños menores de una semana de vida es de 3 h. A los 14 días de vida es de 1.4 h. Después de que se establece plenamente la función renal en niños de corta edad, la excreción renal de la penicilina G es considerablemente más rápida que en los adultos.

La anuria incrementa la semivida de la penicilina G, de una cifra normal de 0.5 h a ~10 h. Si hay trastornos de la función renal, 7 a 10% del antibiótico se inactiva cada hora por el hígado. Los sujetos con oclusión renal que necesitan dosis de penicilina altas pueden ser tratados de manera adecuada con 3 millones de unidades de penici-

lina G acuosa, seguidos de 1.5 millones cada 8 a 12 h. La dosis debe readjustarse durante las diálogos y el periodo de recuperación progresiva de la función renal. Si además de la insuficiencia renal también existe insuficiencia hepática se prolongará todavía más la semivida.

Usos terapéuticos

Infecciones por neumococos. La penicilina G sigue siendo el agente más indicado para tratar las infecciones causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae*. Sin embargo, las cepas de neumococos resistentes a las dosis usuales de penicilina G han sido aisladas con mayor frecuencia en algunos países, incluido Estados Unidos (Fiore et al., 2000).

Neumonía por neumococos. Mientras no se defina o sea muy probable que el neumococo infectante aislado sea sensible a penicilina, la neumonía por neumococos debe ser tratada con una cefalosporina de tercera generación o con 20 a 24 millones de unidades de penicilina G diariamente por goteo intravenoso constante. Si el microorganismo es sensible a la penicilina, se podrá disminuir la dosis (Medical Letter, 2007). En el caso de la terapia parenteral de neumococos sensibles aislados, se prefiere la penicilina G. La administración oral de 500 mg de penicilina V cada 6 h para tratar la neumonía por cepas sensibles a penicilina se ha utilizado con buenos resultados en dicha enfermedad, pero no se puede recomendar como procedimiento sistemático inicial por la resistencia existente. La terapia debe continuarse durante siete a 10 días, incluidos tres a cinco días después de que se haya normalizado la temperatura del paciente.

Meningitis por neumococos. Mientras no se corrobore que el neumococo infectante es sensible a la penicilina, habrá que tratar la meningitis por neumococos con una combinación de vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (Catalan et al., 1994; John, 1994). La administración simultánea de dexametasona y antibióticos produjo un resultado mejor (de Gans y van de Beek, 2002). Antes de que surgiera la resistencia a la penicilina, el tratamiento con este agente disminuía el índice de mortalidad por dicha enfermedad de ~100% a ~25%. El esquema recomendado es 20 a 24 millones de unidades de penicilina G al día por goteo intravenoso constante o fraccionado en bolos intravenosos cada 2 a 3 h. La duración usual es de 14 días.

Infecciones por estreptococos. *Faringitis estreptocócica (incluida la escarlatina).* Constituye la enfermedad más común producida por *S. pyogenes* (estreptococo β-hemolítico del grupo A). En el caso de *S. pyogenes* no se han observado microorganismos resistentes a la penicilina. El esquema preferido es la ingestión de penicilina V, 500 mg cada 6 h durante 10 días. El tratamiento con penicilina para la faringitis por estreptococos aminorá el peligro de que más adelante surja fiebre reumática aguda; sin embargo, las pruebas disponibles sugieren que la incidencia de glomerulonefritis después de infecciones por estreptococos no disminuye en grado significativo con este tratamiento.

Choque tóxico y fascitis necrosante por estreptococos. Son infecciones mortales que aparecen por la producción de toxina y se tratan en forma óptima con la combinación de penicilina y clindamicina (para disminuir la síntesis de toxinas) (Bisno y Stevens, 1996; Brown, 2004).

Neumonía, artritis, meningitis y endocarditis por estreptococos. Los trastornos mencionados, a pesar de ser poco comunes, deben ser tratados con penicilina G si son causados por *S. pyogenes*; todos los días por la vena se administran dosis de 12 a 20 millones de unidades durante dos a cuatro semanas. El tratamiento de la endocarditis debe continuar durante cuatro semanas completas.

Infecciones causadas por otros estreptococos. La causa más frecuente de endocarditis infecciosa son los estreptococos del gru-

po *viridans*. Son microorganismos α-hemolíticos no agrupables, con una resistencia cada vez mayor a la penicilina G (concentración inhibidora mínima [MIC; *minimum inhibitory concentration*] >0.1 µg/ml). Los enterococos también pueden ser α-hemolíticos y por ello algunas cepas α-hemolíticas pueden ser relativamente resistentes a la penicilina, por ello es importante conocer las sensibilidades cuantitativas de los gérmenes a la penicilina G en sujetos con endocarditis. Los individuos con endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* sensibles a penicilina se pueden tratar con buenos resultados con dosis diarias de 12 a 20 millones de unidades de penicilina G por vía endovenosa durante dos semanas en combinación con gentamicina 1 mg/kg cada 8 h. Algunos médicos prefieren un ciclo de cuatro semanas de tratamiento con penicilina G sola.

La endocarditis por enterococos es una de las pocas enfermedades tratadas óptimamente con dos antibióticos. La terapia recomendada contra la endocarditis por enterococos sensibles a penicilina y un aminoglucósido, incluye 20 millones de unidades de penicilina G o 12 g de ampicilina diariamente administrados por vía intravenosa, en combinación con una dosis baja de gentamicina. El tratamiento debe continuar durante seis semanas, pero algunos pacientes escogidos cuya enfermedad ha durado menos de tres meses han sido tratados con buenos resultados durante cuatro semanas (Wilson et al., 1984).

Infecciones por anaerobios. Muchas infecciones por anaerobios son causadas por mezclas de microorganismos. Muchos son sensibles a la penicilina G. La excepción sería el grupo de *B. fragilis*, en el cual incluso 75% de las cepas puede ser resistente a elevadas concentraciones del antibiótico. Las infecciones pulmonares y periodontales (con excepción de *Prevotella melaninogenicus* productora de β-lactamasa) por lo común reaccionan satisfactoriamente a la penicilina G, aunque los datos de un estudio multicéntrico indicaron que la clindamicina es más eficaz que la penicilina para tratar los abscesos pulmonares (Levison et al., 1983). Las infecciones leves o moderadas en los sitios en cuestión pueden ser tratadas con 400 000 (250 mg) unidades de penicilina G o V por vía oral cuatro veces al día. Las infecciones más graves deben ser tratadas con 12 a 20 millones de unidades de penicilina G intravenosa. Los abscesos cerebrales a menudo contienen varias especies de anaerobios y muchas autoridades prefieren tratar dichos trastornos con dosis altas de penicilina G (20 millones de unidades al día) más metronidazol o cloranfenicol. Algunos médicos también agregan una cefalosporina de tercera generación que tenga actividad contra bacilos aerobios gramnegativos.

Infecciones por estafilococos. La mayor parte de las infecciones por estafilococos proviene de microorganismos que producen penicilinasa (Swartz, 2004). Los estafilococos resistentes a meticilina adquiridos en hospital son resistentes a la penicilina G, a todas las penicilinas resistentes a penicilinas y a las cefalosporinas. En ocasiones pueden identificarse microorganismos que al parecer son sensibles a diversas cefalosporinas *in vitro*, pero durante el tratamiento se identifican poblaciones resistentes, situación que puede culminar en ineficacia. La vancomicina, la linezolid, la quinupristina-dalfopristina y la daptomicina son activas contra infecciones causadas por las bacterias mencionadas, aunque se ha observado una menor susceptibilidad a la vancomicina. En muchos casos de infección extrahospitalaria por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA; *methicillin-resistant S. aureus*) retiene su susceptibilidad a trimetoprim-sulfametoaxazol, doxiciclina y clindamicina (Medical Letter, 2007).

Infecciones por meningococos. La penicilina G sigue siendo el fármaco conveniente contra la enfermedad por meningococos. Los pacientes deben recibir por vía intravenosa grandes dosis de penicilina, como se describió en el caso de la meningitis neumocócica. En Inglaterra y España se ha señalado la aparición de cepas de *N. meningitidis* resistentes a penicilina, pero son poco frecuentes hoy

día. Hay que pensar que aparecen cepas resistentes a penicilina en sujetos que reaccionan lentamente al tratamiento. La penicilina G no elimina el estado de portador por meningococos y su administración ha sido ineficaz como medida profiláctica.

Infecciones por gonococos. Los gonococos poco a poco se han tornado más resistentes a la penicilina G y estos fármacos ya no son el tratamiento de elección, salvo que se sepa que son susceptibles las cepas de estos microorganismos en un área geográfica particular. La uretritis gonocócica no complicada es la infección más frecuente y el tratamiento recomendado es una sola inyección intramuscular de 250 mg de ceftriaxona (Handsfield y Sparling, 2005).

La artritis gonocócica, las infecciones gonocócicas diseminadas, con lesiones cutáneas, y la gonococcemia, deben ser tratadas con 1 g de ceftriaxona al día, por vía intramuscular o intravenosa durante siete a 10 días. La oftalmía del recién nacido también debe ser tratada con ceftriaxona durante siete a 10 días (25 a 50 mg/kg al día por vía intramuscular o intravenosa).

Sífilis. La terapia de la sífilis con penicilina G es muy eficaz. Las sífilis primaria, secundaria o latente que han durado menos de un año pueden ser tratadas con penicilina G procaínica (2.4 millones de unidades al día por vía intramuscular) más probenecid (1.0 g/día por vía oral) durante 10 días o con una a tres dosis intramusculares semanales de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica (tres dosis en personas con infección por VIH). Los sujetos con sífilis latente tardía, neurosífilis o sífilis cardiovascular pueden ser tratados con diversos regímenes. En el caso de estos últimos dos trastornos que son potencialmente letales, y cuya evolución se puede frenar (pero no revertir) se recomienda la terapia intensiva con 20 millones de unidades de penicilina G al día durante 10 días. No hay alternativas corroboradas para tratar la sífilis en embarazadas, de tal forma que las personas alérgicas a la penicilina deben ser desensibilizadas en forma inmediata e intensiva para evitar la anafilaxia (Centers for Disease Control and Prevention, 2006).

Los lactantes con sífilis congénita identificada al nacer o durante el periodo posnatal deben recibir durante 10 días, como mínimo, 50 000 unidades/kg diariamente de penicilina G acuosa en dos fracciones o 50 000 unidades/kg de penicilina G procaínica en una sola dosis diaria (Tramont, 2005).

Muchos enfermos (70 a 90%) de sífilis secundaria terminan por mostrar la reacción de Jarish-Herxheimer; lo anterior también se puede observar en sujetos con otras formas de sífilis. Horas después de la primera inyección de penicilina pueden aparecer escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias y artralgias. Las lesiones sifilíticas cutáneas pueden tornarse más notables, edematosas y de color brillante. Las manifestaciones suelen persistir varias horas y en término de 48 h comienza a desaparecer la erupción. No reaparece con la segunda inyección de penicilina o las siguientes. Según expertos, esta reacción depende de la liberación de antígenos de espiroquetas, con las consecuentes reacciones del hospedador a los productos. Con ácido acetilsalicílico se obtiene alivio sintomático y hay que interrumpir la administración de penicilina.

Actinomicosis. La penicilina G es el agente más indicado para tratar todas las formas de actinomicosis. La dosis debe ser de 10 a 20 millones de unidades de penicilina G por vía intravenosa al día durante seis semanas. Algunos médicos continúan la terapia durante dos a tres meses con penicilina V oral (500 mg cuatro veces al día). Para obtener la cura se necesita a veces el drenaje quirúrgico o escisión de la lesión.

Difteria. No hay pruebas de que la penicilina u otros antibióticos modifiquen la incidencia de complicaciones o las consecuencias de la difteria; el único tratamiento eficaz es la antitoxina específica. Sin embargo, con la penicilina G se elimina el estado de por-

tador. La administración parenteral de dos a tres millones de unidades al día en fracciones durante 10 a 12 días elimina los bacilos de difteria, de la faringe y otros sitios, prácticamente en todos los pacientes. Se obtienen resultados similares con una sola inyección diaria de penicilina G procaínica durante el mismo lapso.

Carbunco. De infecciones en seres humanos se han recuperado cepas de *Bacillus anthracis* resistentes a penicilina. Si se utiliza la penicilina G la dosis debe ser de 12 a 20 millones de unidades al día.

Infecciones por clostridios. La penicilina G es el agente más indicado contra la gangrena gaseosa; su dosis varía de 12 a 20 millones de unidades al día por vía parenteral, como un complemento de la antitoxina. Es esencial el desbridamiento adecuado de las zonas infectadas. Con los antimicrobianos probablemente no se modifican los resultados finales del tétanos. Pueden estar indicados el desbridamiento y la administración de inmunoglobulina antitetánica humana. Sin embargo, se administra penicilina para erradicar las formas vegetativas de la bacteria, que pueden persistir.

Infecciones por fusospiroquetas. La gingivoestomatitis producida por la acción sinérgica de *Leptotrichia buccalis* y las espiroquetas presentes en la boca se puede tratar fácilmente con penicilina. En el caso de la “boca de trinchera” simple, por lo común bastan para eliminar la enfermedad 500 mg de penicilina V cada 6 h durante varios días.

Fiebre por mordedura de rata. Los dos microorganismos que causan la infección mencionada *Spirillum minor* en el Lejano Oriente y *Streptobacillus moniliformis* en América y Europa, son sensibles a la penicilina G, que es el agente terapéutico más indicado. Muchos casos causados por *Streptobacillus* se complican por bacteriemia y en muchos casos por infecciones metastásicas, especialmente en la membrana sinovial y el endocardio; la dosis debe ser alta; se ha recomendado una dosis diaria de 12 a 15 millones de unidades por vía parenteral durante tres a cuatro semanas.

Listeriosis. La ampicilina (con gentamicina en el sujeto inmunodeprimido, con meningitis) y la penicilina G son los fármacos más indicados para tratar las infecciones causadas por *L. monocytogenes*. La dosis recomendada de ampicilina es de 1 a 2 g por vía intravenosa cada 4 h. La dosis recomendada de penicilina G es de 15 a 20 millones de unidades por vía parenteral al día, durante dos semanas como mínimo. Cuando la endocarditis constituye un problema, la dosis es la misma, pero el tratamiento no debe ser menor de cuatro semanas.

Borreliosis de Lyme. Una tetraciclina es el fármaco usual más indicado para enfermedad en sus comienzos, pero la amoxicilina es eficaz y su dosis es de 500 mg tres veces al día durante 21 días. La enfermedad grave se trata con una cefalosporina de tercera generación o incluso 20 millones de unidades de penicilina G intravenosa todos los días durante 10 a 14 días.

Erysipelode. El agente causal de la enfermedad, *Erysipelothrix rhusiopathiae* es sensible a la penicilina. La infección no complicada reacciona satisfactoriamente a una sola inyección de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica. Cuando coexiste con endocarditis, han sido eficaces 12 a 20 millones de unidades de penicilina G al día, y la terapia se continuará durante cuatro a seis semanas.

Pasteurella multocida. El microorganismo mencionado es la causa de infecciones en heridas después de mordeduras de gatos o perros. Es uniformemente susceptible a la penicilina G y a la ampicilina y es resistente a las penicilinas resistentes a la penicilinasa y a las cefalosporinas de primera generación (Goldstein et al., 1988). Cuando la infección causa meningitis, se prefieren las cefalosporinas de tercera generación, porque sus MIC son un poco menores que las de la penicilina.

Usos profilácticos de las penicilinas. La eficacia demostrada de la penicilina para erradicar microorganismos pronto fue seguida de manera natural por intentos de corroborar que también era eficaz para evitar infecciones en hospedadores susceptibles. Como resultado, se ha utilizado el antibiótico prácticamente en todas las situaciones en que existe el riesgo de infección bacteriana. A medida que se ha investigado la profilaxis en situaciones controladas, se ha podido advertir que la penicilina es muy eficaz en algunas situaciones, inútil y potencialmente peligrosa en otras y de utilidad cuestionable en otras más (capítulo 48).

Infecciones por estreptococos. La administración de penicilina a personas expuestas a *S. pyogenes* protege de la infección. La ingestión de 200 000 unidades de penicilina G o V dos veces al día o una inyección de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica es eficaz. Entre las indicaciones para usar este tipo de profilaxis están los brotes de enfermedad por estreptococos en poblaciones cerradas como internados o bases militares. Los individuos con quemaduras extensas y profundas están expuestos a un gran riesgo de infecciones graves en sus heridas, por *S. pyogenes*; la profilaxis con “dosis bajas” durante algunos días al parecer es eficaz para disminuir la incidencia de dicha complicación.

Recidivas de fiebre reumática. La ingestión de 200 000 unidades de penicilina G o V cada 12 h hace que disminuya de manera sorprendente la incidencia de recidivas de fiebre reumática en personas susceptibles. Ante las dificultades del cumplimiento de órdenes médicas es preferible la administración parenteral, especialmente en niños. La inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica una vez al mes brinda resultados excelentes. En casos de hipersensibilidad a la penicilina también son eficaces el sulfisoxazol o la sulfadiazina en dosis de 1 g dos veces al día en adultos; para niños que pesan <27 kg se disminuye a la mitad la dosis. La profilaxis debe continuar todo el año; la duración de tal tratamiento es una situación no resuelta. Se ha sugerido continuar la profilaxis durante toda la vida, pues se han observado casos de fiebre reumática aguda en la quinta y la sexta décadas de la vida. Sin embargo, no se ha definido la necesidad de una profilaxis prolongada de este tipo y tal vez no sea necesaria en adultos jóvenes, que estén catalogados como expuestos a un riesgo bajo de recidiva (Berrios et al., 1993).

Sífilis. La profilaxis en un contacto con sífilis consiste en un ciclo de tratamiento igual al descrito en la sífilis primaria. A intervalos mensuales se practicará un estudio serológico para detectar sífilis durante al menos cuatro meses después.

Métodos quirúrgicos en personas con valvulopatía. En promedio, 25% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda aparece después de extracciones dentales. Dicha observación, junto con el hecho de que incluso 80% de las personas en las que se extrajeron piezas dentales muestra bacteriemia transitoria, destaca la importancia posible del tratamiento profiláctico para individuos que tienen valvulopatía congénita o adquirida de cualquier tipo y necesitan someterse a técnicas odontológicas. Después de métodos quirúrgicos como amigdalectomía y procedimientos en vías genitourinarias y gastrointestinales a veces hay invasión bacteriana transitoria del torrente sanguíneo y también durante el parto; las anteriores también constituyen indicaciones para profilaxis en personas con valvulopatía. No se ha dilucidado si la incidencia de endocarditis bacteriana en realidad es modificada por este tipo de farmacoprofilaxis.

Se han planteado recomendaciones detalladas para adultos y niños con valvulopatía (Wilson et al., 2007).

Penicilinas resistentes a la penicilinasa

Las penicilinas descritas en esta sección son resistentes a la hidrólisis por parte de la penicilinasa de estafilococos. Su empleo apropiado debe limitarse a tratamiento de infecciones en las que se corrobora o sospecha la participación causal de estafilococos que elaboran dicha enzima, que en la actualidad incluye la mayor parte de las cepas de esta bacteria que se observa en seres humanos. Los fármacos son mucho menos activos que la penicilina G contra otros microorganismos sensibles a la penicilina que incluyen estafilococos que no producen penicilinasa.

La utilidad de las penicilinas resistentes a penicilinasa como los agentes más indicados contra casi todas las enfermedades por estafilococos ha cambiado con la incidencia cada vez mayor de los llamados *microorganismos resistentes a meticilina*. Como suele utilizarse, dicho término denota resistencia de tales bacterias a todas las penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinasa. Las cepas adquiridas en hospitales por lo regular son resistentes también a los aminoglucósidos, las tetraciclinas, la eritromicina y la clindamicina. En el caso de dichas infecciones se considera que la vancomicina es el fármaco más indicado, aunque también ha comenzado a aparecer resistencia de nivel intermedio (Centers for Disease Control and Prevention, 2004). Algunos médicos usan una combinación de vancomicina y rifampicina, en particular en el caso de infecciones mortales y las que abarcan cuerpos extraños. Existe menor posibilidad de que las cepas resistentes a meticilina adquiridas fuera del hospital sean resistentes a otros tipos de antibióticos, con la excepción de los macrólidos (Okuma et al., 2002). Las cepas resistentes mencionadas (MRSA) contienen una PBP adicional de alto peso molecular con muy poca afinidad por antibióticos lactámicos β (Spratt, 1994). Se sabe que de 40 a 60% de las cepas de *S. epidermidis* también es resistente a las penicilinas resistentes a la penicilinasa, por el mismo mecanismo. Como ocurre con MRSA, las cepas en cuestión pueden ser susceptibles a las cefalosporinas en antibioticogramas, pero por lo común existe una población notable de microbios que son resistentes a las cefalosporinas y emergen durante el tratamiento. La vancomicina también es el fármaco más indicado contra la infección grave causada por *S. epidermidis* resistente a meticilina; si participa un cuerpo extraño en la actualidad se administra conjuntamente la rifampicina.

Las isoxazolilpenicilinas: oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina. Las tres penicilinas semisintéticas, que son congéneres, muestran semejanza farmacológica y por ello conviene estudiarlas juntas. Sus fórmulas estructurales se incluyen en el cuadro 53-1. Todas son relativamente estables en un medio ácido y después de ingeridas se absorben adecuadamente. Todas son muy resistentes a la degradación por penicilinasa. Las penicilinas mencionadas no sustituyen a la penicilina G en el tratamiento de enfermedades que son susceptibles a ella, ni son activas contra enterococos ni *Listeria*. Además, ante la variabilidad de su absorción en vías intestinales, la ingestión de tales fármacos no sustituye a la vía parenteral en el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves que necesitan una penicilina que no sea afectada por la penicilinasa.

Propiedades farmacológicas. Las isoxazolilpenicilinas son inhibidoras potentes del crecimiento de muchos estafilococos productores de penicilinasa y ello constituye su uso clínico válido. La dicloxacilina es la más activa y muchas cepas de *S. aureus* son inhibidas por concentraciones de 0.05 a 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Las cifras similares correspondientes a la cloxacilina (dejó de estar en el mercado estadounidense) y la oxacilina son 0.1 a 3 y 0.4 a 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Sin embargo, dichas diferencias pueden tener escasa importancia práctica, porque con base en ellas se hacen ajustes en su dosis. Los agentes mencionados, en términos generales, son menos eficaces contra microorganismos susceptibles a la penicilina G y no son útiles contra bacterias gramnegativas.

Los agentes mencionados se absorben con rapidez, pero de modo incompleto (30 a 80%) en el tubo digestivo. La absorción es más eficaz cuando se les ingiere con el estómago vacío; de preferencia se les administra 1 h antes o 2 h después de las comidas para asegurar una mayor absorción. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan en término de 1 h y son de ~5 a 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de ingerir 1 g de oxacilina. Después de administrar 1 g de cloxacilina se alcanzan concentraciones un poco mayores, en tanto que la misma dosis ingerida de dicloxacilina produce concentraciones plasmáticas máximas de 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Existen pocas pruebas de que las diferencias comentadas tengan alguna importancia clínica. Todos estos congéneres se ligan en forma importante a la albúmina plasmática (~90 a 95%); en la hemodiálisis ninguno de ellos es eliminado de la circulación en grado importante.

Las isoxazolilpenicilinas son excretadas rápidamente por los riñones. En circunstancias normales, aproximadamente la mitad de la dosis de tales fármacos es excretada por la orina en las primeras 6 h después de ingerida. Se advierte también una notable eliminación de los agentes por la bilis. Las semividas de todas ellas son de 30 a 60 min. Los intervalos entre una y otra dosis de oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina no son modificados en el caso de insuficiencia renal. Las diferencias comentadas en las concentraciones plasmáticas producidas por las isoxazolilpenicilinas dependen más bien de diferencias en la velocidad de excreción por orina y el grado de resistencia a la degradación por el hígado.

Nafcilina. Es una penicilina semisintética muy resistente a la penicilinasa y eficaz contra infecciones causadas por cepas de *S. aureus* productoras de dicha enzima. Su fórmula estructural se incluye en el cuadro 53-1.

Propiedades farmacológicas. La nafcilina es un poco más activa que la oxacilina contra *S. aureus* resistente a penicilina G (casi todas las cepas son inhibidas por 0.06 a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Es la más activa de las penicilinas resistentes a penicilinasa contra otros microorganismos, pero no tiene la misma potencia que la penicilina G. Las concentraciones máximas en plasma son de ~8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 60 minutos después de aplicar 1 g por vía intramuscular. La nafcilina se liga a proteínas plasmáticas en un porcentaje aproximado de 90%. Las concentraciones máximas del antibiótico en la bilis son muy superiores a las presentes en el plasma. Las concentraciones del fármaco en el LCR al parecer son adecuadas para tratar la meningitis estafilocócica.

Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina y sus congéneres

Los fármacos de esta categoría poseen actividad antibacteriana similar y espectro más amplio que el de los antibióticos que se han expuesto. Todos son destruidos por la β -lactamasa (proveniente de bacterias grampositivas y gramnegativas).

Actividad antimicrobiana. La ampicilina y aminopenicilinas similares son bactericidas contra grampositivas y gramnegativas. Los meningococos y *L. monocytogenes* son sensibles a esta clase de fármacos. Muchos neumococos aislados muestran niveles variables de resistencia a la ampicilina. Es importante considerar a las cepas resistentes a la penicilina como resistentes a la ampicilina/amoxicilina. *H. influenzae* y el grupo *viridans* de estreptococos muestran grados variables de resistencia. Los enterococos tienen una sensibilidad a la ampicilina aproximadamente del doble, sobre bases ponderales, a la de penicilina G (MIC de la ampicilina, en promedio es de 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Cuando la ampicilina se utilizó por primera vez en los comienzos del decenio de 1960 eran muy susceptibles muchas de las cepas de *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*, pero en la actualidad un porcentaje cada vez mayor de tales especies es resistente. No son sensibles 30 a 50% de *E. coli*, un número importante de *P. mirabilis* y prácticamente todas las especies de *Enterobacter*. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor en diversas zonas del mundo cepas de *Salmonella* resistentes (mediadas por plásmido). En la actualidad muchas cepas de *Shigella* son resistentes. También lo son a este grupo de penicilinas muchas *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus* indol-positivo; tales antibióticos son menos activos contra *B. fragilis*, que la penicilina G. Sin embargo, la administración concomitante de un inhibidor de β -lactamasa como el clavulanato o el *sulbactam* amplía notablemente el espectro de actividad de tales fármacos.

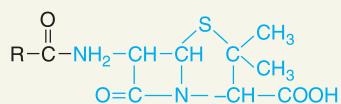
Ampicilina. Es el prototipo de este grupo. Su fórmula estructural se incluye en el cuadro 53-1.

Propiedades farmacológicas. La ampicilina es estable en un medio ácido y se absorbe perfectamente después de ingerida. La dosis oral de 0.5 g genera concentraciones plasmáticas máximas de ~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a las 2 h. La ingestión de alimentos antes de la administración de ampicilina disminuye su absorción. Con la inyección intramuscular de 0.5 o de 1 g de ampicilina sódica las concentraciones plasmáticas máximas son de ~7 o 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente, a la hora, pero disminuyen en forma exponencial con una semivida aproximada de ~80 minutos. La deficiencia renal grave prolonga en grado extraordinario la persistencia de la ampicilina en el plasma. La diálisis peritoneal no es eficaz para eliminar el fármaco de la sangre, pero con la hemodiálisis se extrae en promedio 40% de la reserva corporal en unas 7 h. En presencia de disfunción renal se necesita ajustar las dosis de ampicilina. El antibiótico aparece en la bilis, es transportado por la circulación enterohepática y es excretado en cantidades apreciables en las heces.

Amoxicilina. El fármaco en cuestión, una penicilina semisintética susceptible a penicilinasa, es un pariente cercano de la ampicilina en los aspectos químicos y farmacológicos (cuadro 53-1). La amoxicilina es estable en un medio ácido y se le ha elaborado para uso oral. Es absorbida con mayor rapidez y de manera más completa del tubo digestivo que la ampicilina, lo cual constituye la principal diferencia entre las dos. El espectro antimicrobiano de la amoxicilina es esencialmente idéntico al de la ampicilina, con la excepción importante de que la amoxicilina al parecer es menos eficaz que la ampicilina contra la shigellosis.

Cuadro 53-1

Estructuras químicas y principales propiedades de varias penicilinas



Las penicilinas son **ácidos 6-aminopenicilánicos** sustituidos

PRINCIPALES PROPIEDADES

R	NOMBRE GENÉRICO	Absorción después de la administración oral	Resistencia a la penicilinasa	Espectro antimicrobiano útil
	Penicilina G	Variable (escasa)	No	
		Especies de <i>Streptococcus</i> , ^a Enterococos, ^a <i>Listeria</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , muchos anaerobios (no <i>Bacteroides fragilis</i>), ^b espiroquetas, <i>Actinomyces</i> , especies de <i>Erysipelothrix</i> , <i>Pasteurella multocida</i> ^b		
	Penicilina V	Satisfactoria	No	
	Meticilina	Escasa (no se administra por vía oral)	Sí	
	Oxacilina (R ₁ = R ₂ = H) Cloxacilina (R ₁ = Cl; R ₂ = H) Dicloxacilina (R ₁ = R ₂ = Cl)	Satisfactoria	Sí	Indicada solamente contra cepas que no son resistentes a la meticilina de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i> . En comparación con otras penicilinas resistentes a penicilinasa, no son activas contra <i>Listeria monocytogenes</i> y especies de <i>Enterococcus</i>
	Nafcicina	Variable	Sí	
	Ampicilina ^c (R ₁ = H)	Satisfactoria	No	
	Amoxicilina (R ₁ = OH)	Excelente		
		Se extiende el espectro de la penicilina para incluir cepas sensibles de Enterobacteriaceae, ^b <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ^b y <i>Helicobacter pylori</i> . Superior a la penicilina para tratar infección por <i>Listeria monocytogenes</i> y enterococos sensibles. La amoxicilina es la más activa de todos los lactámicos β orales contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina		

(Continúa)

Cuadro 53-1

Estructuras químicas y principales propiedades de varias penicilinas (Continuación)

R	NOMBRE GENÉRICO	PRINCIPALES PROPIEDADES		
		Absorción después de la administración oral	Resistencia a la penicilinasa	Espectro antimicrobiano útil
	Carbenicilina (R ₁ = H) Carbenicilina indanilo (R ₁ = 5-indanol)	Escasa (no se administra por vía oral) Satisfactoria	No	Menos activa que la ampicilina contra especies de <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Listeria monocytogenes</i> . Su actividad contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es inferior a la de la mezlocilina y la piperacilina
	Ticarcilina	Escasa (no se administra por vía oral)	No	
	Mezlocilina	Escasa (no se administra por vía oral)	No	
	Piperacilina	Escasa (no se administra por vía oral)	No	Extiende el espectro de la ampicilina para incluir <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ^d Enterobacteriaceae ^b y especies de Bacteroides

^a Muchas cepas son resistentes por alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina. ^b Muchas cepas son resistentes a causa de la producción de β -lactamasas. ^c Existen otros congéneres de la ampicilina; consultar el texto. ^d Algunas cepas son resistentes por disminución de la penetración o expulsión activa.

Las concentraciones máximas de amoxicilina en plasma es 2 a 2.5 veces mayor en el caso de amoxicilina que en el de ampicilina después de ingerir la misma dosis; se alcanzan a las 2 h y son en promedio \sim 4 μ g/ml cuando se administran 250 mg. El alimento no interfiere en la absorción. Es posible que dada la absorción más completa de este congénere, la incidencia de diarrea con la amoxicilina sea menor que la que surge después de administrar ampicilina. Al parecer es similar la incidencia de otros efectos adversos. A pesar de que la semivida de la amoxicilina es similar a la de la ampicilina, las concentraciones eficaces de amoxicilina ingerida son detectables en el plasma por un lapso dos veces mayor que con la ampicilina, una vez más, por su absorción más completa. En promedio, 20% de la amoxicilina se liga a proteínas en el plasma, cifra similar a la de la ampicilina. Gran parte de una dosis del antibiótico se excreta en su forma activa en la orina. Probenecid retrasa la excreción del fármaco.

Indicaciones terapéuticas de las aminopenicilinas

Infecciones de vías respiratorias altas. La ampicilina y la amoxicilina son activas contra *S. pyogenes* y muchas cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* que constituyen los principales patógenos

bacterianos de vías respiratorias altas. Los dos antibióticos son eficaces contra la sinusitis, la otitis media, y las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y de la epiglotitis causada por cepas sensibles de los microorganismos mencionados. La amoxicilina es la más activa de todos los lactámicos β orales contra *S. pneumoniae* sensible o resistente a la penicilina. Con base en el hecho de que cada vez es mayor la prevalencia de resistencia de los neumococos a la penicilina, se recomienda aumentar la dosis de amoxicilina oral (de 40 a 45 hasta 80 a 90 mg/kg al d^{ía}) para el tratamiento empírico de la otitis media aguda en niños (Dowell et al., 1999). En muchas zonas puede constituir un problema la infección por *H. influenzae* resistente a ampicilina. La adición de un inhibidor de β -lactamasa (amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactam) amplía el espectro contra *H. influenzae* productor de β -lactamasa y Enterobacteriaceae. La faringitis bacteriana debe ser tratada con penicilina G o V porque *S. pyogenes* constituye el patógeno más frecuente.

Infecciones de vías urinarias. Muchas infecciones no complicadas de vías urinarias son causadas por Enterobacteriaceae, y *E. coli* es la especie más frecuente; la ampicilina suele ser un agente eficaz,

aunque cada vez es más frecuente la resistencia a ella. Las infecciones de vías urinarias por enterococos se tratan eficazmente con la ampicilina sola.

Meningitis. La meningitis bacteriana aguda en los niños suele ser causada por *S. pneumoniae* o *N. meningitidis*. Se sabe que 20 a 30% de las cepas de *S. pneumoniae* puede ser resistente a la ampicilina y por esa razón no está indicada como agente único para tratar la meningitis. Dicho antibiótico tiene excelente actividad contra *L. monocytogenes*, causa de meningitis en personas inmunoodeprimidas. Por esa razón, un régimen racional empírico contra la sospecha de meningitis bacteriana es la combinación de ampicilina y vancomicina más una cefalosporina de tercera generación.

Infecciones por *Salmonella*. Las enfermedades que aparecen con bacteriemia, focos metastásicos o el síndrome de fiebre entérica (incluida la fiebre tifoidea) reaccionan satisfactoriamente a los antibióticos. Algunos expertos consideran que el fármaco más indicado es una fluoroquinolona o la ceftriaxona, pero también son eficaces trimetoprim-sulfametoazol o dosis altas de ampicilina (12 g/día para adultos). En algunas áreas geográficas es frecuente la resistencia a la ampicilina. Se ha logrado eliminar con buenos resultados el estado de portador de tifoidea en pacientes sin enfermedad de vesícula biliar, con ampicilina, trimetoprim-sulfametoazol o ciprofloxacina.

Penicilinas contra *Pseudomonas*: carboxipenicilinas y ureidopenicilinas

Las carboxipenicilinas como la carbenicilina (no se distribuye en Estados Unidos) y la ticarcilina (se distribuye en combinación con clavulanato en Estados Unidos) y antibióticos similares, son activos contra algunas cepas de *P. aeruginosa* y otras especies de *Proteus* indol-positivas que son resistentes a la ampicilina y a sus congéneres. No son eficaces contra muchas cepas de *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* y *L. monocytogenes*. *B. fragilis* es susceptible a concentraciones elevadas de tales fármacos, pero sobre bases ponderales en realidad la penicilina G es más activa. Las ureidopenicilinas, como la mezlocilina (no se distribuye en Estados Unidos), y la piperacilina tienen actividad superior contra *P. aeruginosa*, en comparación con carbenicilina y ticarcilina. Además, la mezlocilina y la piperacilina son útiles para tratar infecciones por *Klebsiella*. Las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas son sensibles a la destrucción por β -lactamasas.

Carbenicilina. El fármaco en cuestión es un derivado del ácido 6-aminopenicilánico, susceptible a penicilinasa. Su fórmula estructural se incluye en el cuadro 53-1. La carbenicilina fue la primera penicilina con actividad contra *P. aeruginosa* y algunas cepas de *Proteus* resistentes a la ampicilina. Se distribuye en la forma de sal disódica y contiene ~5 meq de sodio por gramo del fármaco, y ello hace que se administren >100 meq de sodio a pacientes tratados por infecciones por *P. aeruginosa*. En Estados Unidos la piperacilina ha desplazado a la carbenicilina.

Los preparados de carbenicilina pueden ocasionar efectos adversos además de los que aparecen después de usar otras penici-

linas. La insuficiencia cardiaca congestiva puede ser consecuencia de la administración excesiva de sodio. Puede surgir hipopotasemia por la excreción obligada de potasio con gran cantidad del anión no reabsorbible (carbenicilina) que llega al túbulo renal distal. El fármaco interfiere en la función plaquetaria y puede surgir hemorragia por agregación anormal de plaquetas.

Carbenicilina indanil sódica. Es un congénere del éster indanilo de carbenicilina; es estable en medio ácido y adecuado para administración oral. Después de su absorción, el éster es transformado rápidamente en carbenicilina por hidrólisis de la ligadura éster. El espectro antimicrobiano del fármaco, en consecuencia, corresponde al de la carbenicilina. Las concentraciones de tal antimicrobiano en el suero no son tan altas como para tratar una infección sistémica por *Pseudomonas*, pero la fracción activa es excretada rápidamente en la orina, en donde alcanza concentraciones eficaces. Por todo lo comentado el único empleo del fármaco es para tratar infecciones de vías urinarias causadas por especies de *Proteus*, diferentes de *P. mirabilis* y por *P. aeruginosa*.

Piperacilina. La piperacilina amplía el espectro de la ampicilina para incluir muchas cepas de *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae (no productoras de β -lactamasa), muchas especies de *Bacteroides* y *E. faecalis*. En combinación con un inhibidor de β -lactamasa (piperacilina-tazobactam) posee el más amplio espectro antibacteriano entre las penicilinas. Sus propiedades farmacocinéticas recuerdan las de otras ureidopenicilinas. Alcanza concentraciones altas en la bilis.

Indicaciones terapéuticas. La piperacilina y agentes afines son fármacos importantes para tratar sujetos con infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas. Los pacientes en cuestión suelen mostrar deterioro de sus defensas inmunitarias y a menudo sus infecciones se contraen en el hospital. Por tal razón, las penicilinas en cuestión se utilizan más ampliamente para tratar bacteriemias, neumonías, infecciones después de quemaduras o de vías urinarias, por un microorganismo resistentes a la penicilina G y a la ampicilina; las bacterias, y en particular las que ocasionan dichos cuadros comprenden *P. aeruginosa*, cepas indol-positivas de *Proteus* y de *Enterobacter* spp. Las infecciones por *Pseudomonas* son frecuentes en sujetos neutropénicos, razón por la cual el tratamiento contra infecciones bacterianas graves en las personas mencionadas debe incluir un antibiótico lactámico β como la piperacilina que tiene actividad satisfactoria contra dichos microorganismos.

Ticarcilina. Penicilina semisintética (cuadro 53-1), muy similar a la carbenicilina, pero su actividad es dos a cuatro veces mayor contra *P. aeruginosa*. La ticarcilina es inferior a la piperacilina para tratar infecciones graves causadas por *Pseudomonas*. Es el único antibiótico que se vende en combinación con el clavulanato en Estados Unidos.

Mezlocilina. Se trata de una ureidopenicilina que es más activa contra *Klebsiella* que la carbenicilina; su actividad contra *Pseudomonas in vitro* es similar a la ticarcilina. Es más activa que esta última contra *E. faecalis*. En Estados Unidos no se expende ya la mezlocilina sódica.

Reacciones adversas a las penicilinas

Reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones mencionadas son los efectos adversos más frecuentes que surgen con las penicilinas, y los agentes en cuestión probablemente constituyan la causa más común de la alergia a medicamentos. Las reacciones alérgicas complican 0.7 a 4% de todos los ciclos terapéuticos. No hay pruebas convincentes de que cualquier penicilina en particular difiera del grupo en cuanto a su capacidad para causar verdaderas reacciones alérgicas. En un orden decreciente de frecuencia aproximada las manifestaciones de alergia a las penicilinas comprenden exantema maculopapular, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia (Weiss y Adkinson, 2005). La incidencia global notificada de tales reacciones a las penicilinas es de 0.7 a 10%; la hipersensibilidad a dichos antimicrobianos por lo común se extiende y comprende otros lactámicos β (como las cefalosporinas, y algunos carbapenémicos).

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer con cualquier dosis de penicilina y la alergia a un antibiótico de ese tipo expone al paciente a un riesgo mayor de reacción si se utiliza otro. Sin embargo, la aparición de una reacción adversa no necesariamente denota que se repita en exposiciones ulteriores. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer incluso sin que haya habido exposición corroborada al fármaco; ello puede depender de una exposición previa no identificada a la penicilina en el entorno (como alimentos de origen animal o de hongos productores de penicilina). La eliminación del antibiótico por lo común hace que desaparezcan rápidamente las manifestaciones alérgicas, pero pueden persistir una o dos semanas o más después de haber interrumpido la administración del fármaco. En algunos casos, las reacciones son de poca intensidad y desaparecen incluso si se continúa el uso de la penicilina; en otras, se necesita interrumpir inmediatamente la administración del antibiótico. En unos cuantos casos se necesita prohibir el empleo futuro de penicilinas ante el peligro de muerte y hay que señalarlo anticipadamente al paciente. Es necesario insistir en que después de ingerir cantidades muy bajas del antibiótico o de dermorreacciones con cantidades muy pequeñas del fármaco, han aparecido episodios mortales de anafilaxia.

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de reacción covalente con proteínas. El producto de degradación más abundante es la fracción peniciloil (fracción determinante mayor [MDM; *major determinant moiety*]), que se forma cuando se abre el anillo lactámico β . Un elevado porcentaje de las reacciones mediadas por inmunoglobulina (Ig) E lo son a la MDM, pero como mínimo, 25% de las reacciones surge por otros productos de degradación, y la intensidad de las reacciones a diversos componentes es similar.

Los productos mencionados se forman *in vivo*, y aparecen en las soluciones de penicilina preparadas para ser administradas. Los términos *determinantes mayores y menores* denotan la frecuencia con la cual al parecer se forman los anticuerpos contra tales haptenos; no describen la intensidad de la reacción que pueden occasionar. De hecho, las reacciones anafilácticas a la penicilina por lo común son mediadas por anticuerpos IgE contra tales determinantes menores.

Los anticuerpos contra la penicilina se detectan prácticamente en todos los pacientes que han recibido el antibiótico y en muchos que al parecer nunca estuvieron expuestos a él. El tratamiento reciente con dicho antibiótico induce un incremento en los anticuerpos específicos contra el determinante mayor que son sensibilizantes de la piel. La incidencia de reactores cutáneos po-

sitivos es tres a cuatro veces mayor en sujetos atópicos que en los no atópicos. Estudios clínicos e inmunológicos sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por anticuerpos sensibilizantes cutáneos o de tipo IgE, por lo regular con especificidades de determinante menor. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías son mediadas por anticuerpos sensibilizantes cutáneos específicos de determinante mayor. Al parecer el síndrome de artralgia recurrente depende de la presencia de anticuerpos sensibilizantes cutáneos de las especificidades de determinante menor. Algunas reacciones maculopapulosas y eritematosas pudieran provenir de complejos tóxicos de antígeno/anticuerpo de anticuerpos IgM con especificidad para determinante mayor. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías a la penicilina pueden cesar espontáneamente por la aparición de anticuerpos bloqueantes.

Las erupciones cutáneas de todos los tipos pueden ser causadas por alergia a la penicilina. Aparecen a veces erupciones escarlatiniformes, morbilliformes, urticarianas, vesiculosas y bulosas. Pocas veces se detectan lesiones purpúricas y suelen ser consecuencia de alguna vasculitis; la púrpura trombocitopénica aparece en muy contadas ocasiones. La púrpura de Henoch-Schönlein con afectación de riñones ha constituido una complicación rara. La dermatitis por contacto se observa ocasionalmente en farmacéuticos, enfermeras y médicos que preparan soluciones de penicilina. También se han observado reacciones medicamentosas fijas. Entre las reacciones más intensas que afectan la piel están la dermatitis exfoliativa y el eritema multiforme exudativo, del tipo eritematopapular o vesiculobuloso; las lesiones en cuestión pueden ser muy intensas y con distribución atípica y constituyen el característico síndrome de Stevens-Johnson. La incidencia de erupciones cutáneas al parecer alcanza su máximo después de utilizar ampicilina, con una frecuencia cercana a 9%; en casi todos los sujetos con mononucleosis infecciosa aparecen erupciones después de administrar el antibiótico mencionado. Si se administran simultáneamente el allopurinol y la ampicilina también aumenta la incidencia de erupción.

Las erupciones cutáneas inducidas por ampicilina en los pacientes en cuestión pueden representar una reacción “tóxica” y no una reacción alérgica verdadera. Es posible que no aparezcan reacciones cutáneas positivas a los determinantes mayor y menor de sensibilización a la penicilina. La erupción puede desaparecer incluso si se continúa la administración del fármaco.

Las reacciones de hipersensibilidad más graves generadas por las penicilinas son el angioedema y la anafilaxia. La primera, con hinchazón extraordinaria de los labios, la lengua, la cara y tejidos periorbitarios suele acompañarse de respiración asmática y “ronchas gigantes” y se ha observado después de administración tópica, oral o sistémica de penicilinas de diversos tipos.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas inducidas por preparados de penicilina constituyen el peligro inmediato más importante con el empleo de tales antibióticos. Entre todos los fármacos, las penicilinas son las que con mayor frecuencia generan este tipo de efecto adverso. Las reacciones anafilactoides pueden aparecer a cualquier edad, su incidencia es de 0.004 a 0.04% en personas tratadas con penicilina (Kucers y Bennett, 1987). En promedio, 0.001% de pacientes tratados con los agentes mencionados fallece de anafilaxia. Se ha calculado que cuando menos 300 personas fallecen cada año por tal complicación del tratamiento. En promedio, 70% recibió previamente penicilina y de este grupo 33% reaccionó también en una ocasión anterior. La anafilaxia muy a menudo apareció después de la inyección de penicilina, a pesar de que también se le observó después de ingerir el fármaco e incluso fue producto de la instilación intradérmica de cantidades minúsculas para practicar una prueba que indicara la presencia de hipersensibilidad. Los cuadros clínicos que aparecen tienen intensidad variable. Los más impresionantes son la hipotensión intensa y repentina y la

muerte a muy breve plazo. En otros casos, los episodios anafilácticos se caracterizaron por broncoconstricción con asma intensa; dolor abdominal, náuseas y vómitos; debilidad extrema e hipotensión notable o diarrea y erupciones cutáneas purpúricas.

La enfermedad del suero varía desde fiebre mínima, erupciones y leucopenia hasta artralgias o artritis intensas, púrpura, linfadenopatía, esplenomegalia, cambios psíquicos, anomalidades electrocardiográficas que sugieren miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria. Es mediada por anticuerpos de tipo IgG. La reacción es rara, pero cuando aparece lo hace después del tratamiento con penicilina que se ha continuado una semana o más; sin embargo, puede surgir tardíamente, es decir, una o dos semanas después de que cesó su administración. La enfermedad del suero causada por penicilina puede persistir una semana o más.

La vasculitis de la piel o de otros órganos en ocasiones se relaciona con hipersensibilidad a la penicilina. La reacción de Coombs a menudo se torna positiva durante la administración duradera de una penicilina o una cefalosporina, pero la anemia hemolítica es rara. Puede surgir neutropenia reversible. No se sabe si constituye realmente una reacción de hipersensibilidad; se le ha observado con todas las penicilinas e incluso en 30% de sujetos tratados con 8 a 12 g de nafcicina por >21 días. La médula ósea muestra una detención en su fase de maduración.

La fiebre puede ser el único signo que denota la reacción de hipersensibilidad a las penicilinas; puede alcanzar niveles altos y persistir, ser remitente o intermitente, con escalofríos ocasionales. La reacción febril por lo común desaparece en término de 24 a 36 h de interrumpir la administración del fármaco, pero puede persistir días.

La eosinofilia es acompañante ocasional de otras reacciones alérgicas a la penicilina. En ocasiones es la única anormalidad, y el número de eosinófilos puede ser ≥ 10 a 20% del número total de leucocitos circulantes.

Las penicilinas rara vez ocasionan nefritis intersticial y en esta situación el fármaco más implicado es la meticilina. También surgen hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y de otro tipo en la orina, incremento del nivel de creatinina sérica e incluso oliguria. En la biopsia se detecta un infiltrado mononuclear con eosinofilia y daño tubular. En el plano intersticial aparece IgG y dicha reacción por lo común es reversible.

Tratamiento del paciente con potencial de alergia a la penicilina. La forma más práctica de evitar el uso de la penicilina en individuos expuestos al máximo riesgo de una reacción adversa es la valoración minuciosa de los antecedentes del paciente en su historia clínica. Muchos pacientes que señalan el antecedente de alergia a la penicilina deben ser tratados con un tipo diferente de antibiótico. Desgraciadamente, no existe un medio totalmente fiable para confirmar la veracidad de tal antecedente (Romano et al., 2003). Las pruebas cutáneas para valorar las respuestas de tipo inmediato mediadas por IgE tienen el defecto de que no existe en el comercio una mezcla a base del determinante menor. Un estudio multicéntrico del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) utilizó los determinantes mayor y menor para pruebas cutáneas. De 726 pacientes con el antecedente de alergia a la penicilina, 566 presentaron negatividad de las pruebas cutáneas. De ese grupo, solamente siete de los 566 (1.2%) mostraron una alergia a la penicilina inmediata o acelerada posiblemente mediada por IgE, cuando se les administró penicilina (Sogn et al., 1992). Los métodos radioalergosorbentes (RAST; *radioallergosorbent tests*) para identificar los determinantes IgE anti-peniciloil tienen las mismas limitaciones que otras técnicas en la piel (Weiss y Adkinson, 2005).

En ocasiones se recomienda la *desensibilización* en sujetos alérgicos a la penicilina a los que hay que aplicar tal antibiótico; el método consiste en aplicar dosis cada vez mayores de la penicilina

con el objetivo de evitar una reacción grave y debe realizarse solamente en una sala de cuidados intensivos; tal situación puede ocasionar una descarga anafiláctica subclínica y la fijación de todas las IgE antes de administrar dosis completas. Se puede aplicar penicilina en dosis de 1, 5, 10, 100 y 1 000 unidades por vía intradérmica en el antebrazo, con intervalos de 60 minutos entre una y otra dosis, y si tal técnica es tolerada adecuadamente, el siguiente paso es aplicar por vía subcutánea 10 000 y 50 000 unidades. La desensibilización también se puede realizar con la administración oral de penicilina. Una vez que se alcanzan dosis completas habrá que interrumpir el uso del antibiótico e iniciar lo de nuevo, porque pueden reaparecer las reacciones inmediatas (para detalles consultar Weiss y Adkinson, 2005). Durante todo lo que dure el método de desensibilización se observará constantemente al enfermo, se le colocará un catéter intravenoso y se tendrá a la mano epinefrina, equipo y una persona experta en ventilación artificial. Se insistirá siempre en que el método en cuestión puede ser peligroso y que no hay pruebas absolutas de su eficacia.

Los pacientes con infecciones mortales (como endocarditis o meningitis) pueden seguir recibiendo penicilina a pesar de que surjan exantemas maculopapulares, aunque habrá que recurrir, siempre que sea posible, a otros antimicrobianos. La erupción suele mostrar resolución conforme continúa el tratamiento, tal vez porque surgen anticuerpos bloqueantes de la clase IgG. La erupción puede ser tratada con antihistamínicos o glucocorticoides, aunque no hay pruebas de que tal terapia sea eficaz. En contadas ocasiones surge en dichos pacientes dermatitis exfoliativa con o sin vasculitis si se continúa la administración de penicilina.

Otras reacciones adversas. Las penicilinas muestran mínima toxicidad directa. Entre los efectos tóxicos notificados están depresión de médula ósea, granulocitopenia y hepatitis; este último efecto es raro, pero surge más a menudo después de administrar oxacilina y nafcicina. La administración de penicilina G, carbenicilina, piperacilina o ticarcilina, se ha vinculado con un defecto posiblemente importante de la hemostasia, que al parecer depende de la deficiencia en la agregación plaquetaria y puede ser causada por interferencia en la unión de los agentes agregantes a los receptores plaquetarios (Fass et al., 1987).

Entre las respuestas irritantes a la penicilina muy a menudo se detectan dolor y reacciones inflamatorias estériles en los sitios de aplicación intramuscular, reacciones que dependen de la concentración del antibiótico. Puede aumentar el nivel de transaminasas séricas y deshidrogenasa láctica como consecuencia de daño local al músculo. En algunos individuos en quienes se aplica por vía endovenosa la penicilina aparecen flebitis o tromboflebitis. Muchas personas que ingieren los preparados de penicilina presentarán náuseas, con vómitos o sin ellos y algunos tienen diarrea leve o intensa; las manifestaciones en cuestión suelen depender de la dosis del antibiótico.

Cuando se inyecta accidentalmente penicilina en el nervio ciático aparece dolor intenso y disfunción en las zonas de distribución de este nervio que persiste durante semanas. La inyección intratecal de penicilina G puede producir aracnoiditis o una encefalopatía intensa y mortal. Ante tal situación, es importante no administrar absolutamente las penicilinas por vía intratecal o intraventricular. La administración parenteral de grandes dosis de penicilina G (más de 20 millones de unidades al día o menos en casos de insuficiencia renal) puede producir letargo, confusión, espasmos, mioclonos multifocal y convulsiones epileptiformes localizadas o generalizadas; estas últimas aparecen con mayor frecuencia en casos de insuficiencia renal, lesiones localizadas del SNC o hiponatremia. Si la concentración de penicilina G en LCR rebasa los 10 $\mu\text{g/ml}$ es frecuente que aparezca disfunción grave del SNC. La administración intravenosa rápida de 20 millones de unidades de penicilina G potásica que contiene 34 meq de potasio puede ocasionar hiperpotasemia grave o incluso mortal en individuos con disfunción renal.

La inyección de penicilina G procaínica puede originar una reacción inmediata que se caracteriza por mareos, tinnitus, cefalea, alucinaciones y a veces convulsiones; tal cuadro es causado por la liberación de concentraciones tóxicas de procaína. Se ha informado que aparece en uno de cada 200 pacientes que recibieron 4.8 millones de unidades de penicilina G procaínica para combatir enfermedades venéreas.

Reacciones que no dependen de la hipersensibilidad ni de la toxicidad. Independientemente de la vía por la que se administre el fármaco, pero es más notable con la administración oral, la penicilina cambia la composición de la microflora del tubo digestivo al eliminar los microorganismos sensibles. Este fenómeno por lo común no tiene importancia clínica y de forma típica la microflora normal se restablece de nuevo poco después de interrumpir el tratamiento. Sin embargo, en algunas personas, los cambios patológicos de la flora ocasionan infecciones sobreañadidas. Después de la ingestión de penicilina o con menos frecuencia, de su administración parenteral, puede aparecer colitis seudomembranosa que depende de la proliferación excesiva de *Clostridium difficile* y de la producción de una toxina por tal microorganismo.

CEFALOSPORINAS

En 1948, Brotzu, aisló *Cephalosporium acremonium* (la fuente original de las cefalosporinas) del agua de mar cerca de una alcantarilla que vaciaba su contenido en la costa de Cerdeña. Se observó que los productos crudos de filtración de los cultivos del hongo inhibían *in vitro* la proliferación de *S. aureus* y curaban la infección por estafilococos y la fiebre tifoidea en seres humanos. El líquido de cultivo en que se había cultivado el hongo mencionado contenía tres antibióticos diferentes que recibieron el nombre de *cefalosporinas P, N y C*. Al aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y la adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con actividad antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original.

Aspectos químicos. La cefalosporina C contiene una cadena lateral proveniente del ácido D- α -aminoadípico, el cual es condensado con un sistema de anillo lactámico β dihidrotiazínico (ácido 7-aminocefalosporánico). Los compuestos que contienen dicho ácido son relativamente estables en ácido diluido y muy resistentes a la penicilinasa, sea cual sea la naturaleza de sus cadenas laterales y su afinidad por la enzima.

La cefalosporina C es hidrolizada por acción del ácido, hasta la forma de ácido 7-aminocefalosporánico; este compuesto fue modificado por la adición de diferentes cadenas laterales hasta crear una familia completa de cefalosporinas. Al parecer, las modificaciones en la posición 7 del anillo lactámico β se acompañan de alteración de la actividad antibacteriana, y las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico generan cambios en el metabolismo y propiedades farmacocinéticas de los medicamentos.

Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas, pero poseen un grupo metoxi en la posición 7 del anillo lactámico β del núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico. Las fórmulas estructurales de las cefalosporinas y las cefamicinas representativas se incluyen en el cuadro 53-2, junto con esquemas posológicos y semividados.

Mecanismo de acción. Las cefalosporinas y las cefamicinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana en una forma semejante a como lo hacen las penicilinas.

Clasificación. El gran número de cefalosporinas hace que sea muy conveniente contar con un sistema de clasificación. A pesar de que algunas de ellas pueden ser clasificadas según su estructura química, farmacología clínica, resistencia a la β -lactamasa o espectro antimicrobiano, es muy útil el sistema de clasificación aceptado por “generaciones”, aunque es algo arbitrario (cuadro 53-3). Es importante recordar que ninguna de las cefalosporinas posee actividad contra MRSA, listerias o enterococos.

La *clasificación por generaciones* se basa en características generales de la actividad antimicrobiana (Andes y Craig, 2005). Las cefalosporinas de la *primera generación* representadas por la cefalotina (no disponible en Estados Unidos) y la cefazolina, poseen actividad satisfactoria contra bacterias grampositivas y actividad relativamente modesta contra microorganismos gramnegativos. Son susceptibles gran parte de los cocos grampositivos (con excepción de los enterococos, *S. aureus* resistente a meticilina, y *S. epidermidis*). Muchos de los anaerobios de la cavidad bucal son sensibles, pero es resistente el grupo de *B. fragilis*. Es satisfactoria su actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Las cefalosporinas de *segunda generación* muestran actividad un poco mayor contra microorganismos gramnegativos, pero son mucho menos activas que las de tercera generación. En Estados Unidos no se distribuye más cefoxitina, cefotetán y cefmetazol, un subgrupo de agentes de la segunda generación que también son activos contra el grupo de *B. fragilis*. En términos generales, las cefalosporinas de *tercera generación* son menos activas que las de la primera generación contra cocos grampositivos; tales agentes son mucho más activos contra Enterobacteriaceae, aunque la resistencia aumenta extraordinariamente a causa de cepas productoras de β -lactamasa. Son también activas contra *P. aeruginosa*, un subgrupo de agentes de la tercera generación (ceftazidima y cefoperazona no se distribuyen ya en Estados Unidos), pero son menos activas que otros fármacos de la tercera generación contra cocos grampositivos. Las cefalosporinas de la *cuarta generación* como la cefepima, muestran un espectro de actividad amplio en comparación con la tercera generación y poseen mayor estabilidad ante la hidrólisis por plásmido y β -lactamasas mediadas por cromosomas (pero no por β -lactamasas KPC clase A [KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*]). Los agentes de la cuarta generación son útiles en el tratamiento empírico de infecciones graves en personas hospitalizadas cuando los posibles microorganismos patógenos incluyen grampositivos, Enterobacteriaceae y *Pseudomonas*. Es importante recordar que ninguna de las cefalosporinas tiene actividad cierta contra *S. pneumoniae* resistente a penicilina, MRSA, *S. epidermidis* resistente a meticilina y otros estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus*, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *L. micdadei*, *C. difficile*, *Xanthomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni*, Enterobacteriaceae productoras de KPC y especies de *Acinetobacter*.

Mecanismos de resistencia bacteriana a las cefalosporinas. La resistencia a las cefalosporinas puede depender de la incapacidad del antibiótico para llegar a sus sitios de acción, o de alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina (PBP), que son los puntos en que actúan las cefalosporinas, de modo que los antibióticos se unen a las enzimas bacterianas (β -lactamasas) e hidrolizan el anillo lactámico β e inactivan a la cefalosporina. Las alteraciones en dos PBP (1A y 2X) que disminuyen su afinidad por las cefalosporinas vuelven a los neumococos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, porque las otras tres PBP de alto peso molecular de manera inherente tienen poca afinidad (Spratt, 1994).

Cuadro 53-2

Nombres, fórmulas estructurales, dosis y presentaciones de cefalosporinas selectas y compuestos similares

COMPUESTO	R_1	R_2	DOSIFICACIÓN, ^a DOSIS PARA ADULTOS CONTRA INFECCIONES GRAVES Y SEMIVIDA
<i>Primera generación</i> Cefadroxil		$-\text{CH}_3$	O: 1 g cada 12 h Semivida = 1.1 h
Cefazolina		$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)=\text{N}-$	I: 1 a 1.5 g cada 6 h Semivida: unas 2 h
Cefalexina		$-\text{CH}_3$	O: 1 g cada 6 h Semivida = 0.9 h
<i>Segunda generación</i> Cefaclor		$-\text{Cl}$	O: 1 g cada 8 h Semivida = 0.7 h
Ceforanida			I: 1 g cada 12 h Semivida = 2.6 h
Cefotetán		$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)=\text{N}-$	I: 2 a 3 g cada 12 h Semivida = 3.3 h
Cefoxitina ^b		$-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$	I: 2 g cada 4 h o 3 g cada 6 h Semivida = 0.7 h
Cefprozilo		$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$	O: 500 mg cada 12 h Semivida = 1.3 h
Cefuroxima acetilo ^c Cefuroxima		$-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$	I: hasta 3 g cada 8 h Semivida = 1.7 horas T: 500 mg cada 12 h

(Continúa)

Cuadro 53-2

Nombres, fórmulas estructurales, dosis y presentaciones de cefalosporinas selectas y compuestos similares (*Continuación*)

COMPUESTO	R_1	R_2	DOSIFICACIÓN, ^a DOSIS PARA ADULTOS CONTRA INFECCIONES GRAVES Y SEMIVIDA
<i>Tercera generación</i>			
Cefdinir		$-\text{CH}=\text{CH}_2$	O: 300 mg cada 12 h o 600 mg cada 24 h Semivida = 1.7 h
Ceftibutén		$-\text{H}$	O: 400 mg cada 24 h Semivida = 2.4 h
Cefixima		$-\text{CH}=\text{CH}_2$	O: 400 mg/día o 200 mg cada 12 h Semivida = 3.5 h
Cefotaxima		$-\text{CH}_2\text{OC(=O)CH}_3$	I: 2 g cada 4 a 8 h Semivida = 1.1 h
Ceftizoxima		$-\text{H}$	I: 3 a 4 g cada 8 h Semivida = 1.8 h
Ceftazidima		$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	I: 2 g cada 8 h Semivida = 1.8 h
Ceftriaxona			I: 2 g cada 12 a 24 h Semivida = 8 h
Pivoxilo de cefditorén			O: 400 mg cada 12 h Semivida = 1.6 h
Proxetilo de cefpodoxima ^d		$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	O: 200 a 400 mg cada 12 h Semivida = 2.2 h
<i>Cuarta generación</i>			
Cefepima			I: 2 g cada 8 h Semivida = 2 h

^a T, tableta; C, cápsula; O, suspensión oral; I, inyección. ^b La cefoxitina, una cofamicina, tiene un grupo $-\text{OCH}_3$ en posición 7 del núcleo Cefem. ^c La cefuroxima acetilo es el éster acetiloxietilo de la cefuroxima. ^d Proxetilo de cefpodoxima tiene un grupo $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{OCOOCH}(\text{CH}_3)_2$ en posición 4 del grupo cefem.

Cuadro 53-3

Generaciones de cefalosporinas

EJEMPLOS	ESPECTRO ÚTIL ^a
Primera generación	Estreptococos; ^b <i>Staphylococcus aureus</i> ^c
Cefazolina Cefalexina, monohidrato Cefadroxil Cefradina	
Segunda generación	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . No tan activa contra los microorganismos grampositivos como lo son los agentes de la primera generación Actividad inferior contra <i>S. aureus</i> en comparación con cefuroxima, pero con actividad adicional contra <i>Bacteroides fragilis</i> y otras especies de <i>Bacteroides</i>
Cefuroxima Cefuroxima acetilo Cefprozilo Cefmetazol Loracarbef	
Tercera generación	Enterobacteriaceae; ^d <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; ^e <i>Serratia</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; actividad contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Streptococcus pyogenes</i> ^f similar a la de los agentes de la primera generación. Actividad contra especies de <i>Bacteroides</i> inferior a la de la cefoxitina y el cefotetán
Cefotaxima Ceftriaxona Cefdinir Cefditorén, pivoxilo de Ceftibutén Cefpodoxima, proxetilo de Ceftizoxima Cefoperazona Ceftazidima }	Activa contra <i>Pseudomonas</i>
Cuarta generación	Similar a la tercera generación, pero más resistente a algunas β-lactamasas
Cefepima	

^a Todas las cefalosporinas carecen de actividad contra enterococos, *Listeria monocytogenes*, especies de *Legionella*, *S. aureus* resistente a meticilina, *Xanthomonas maltophilia* y especies de *Acinetobacter*. ^b Excepto para cepas resistentes a la penicilina. ^c Excepto para cepas resistentes a la meticilina. ^d La resistencia a las cefalosporinas puede ser inducida rápidamente durante el tratamiento por desrepresión de las β-lactamasas cromosómicas bacterianas que destruyen las cefalosporinas. ^e Ceftazidima únicamente. ^f La ceftazidima posee notable actividad contra grampositivos. La cefotaxima es la más activa de su clase contra *S. aureus* y *S. pyogenes*.

El mecanismo más frecuente de resistencia a las cefalosporinas es su destrucción por hidrólisis del anillo lactámico β. Muchos microorganismos grampositivos liberan cantidades relativamente grandes de β-lactamasa en el medio que los rodea. Las bacterias gramnegativas al parecer producen menor cantidad de dicha enzima, pero su localización en el espacio periplásmico puede hacer que sea más eficaz para destruir las cefalosporinas porque se difunden hasta el punto en que actúan en la membrana interna, como ocurre con las penicilinas. Las cefalosporinas muestran susceptibilidad variable a la β-lactamasa. Por ejemplo, de los agentes de la primera generación, la cefazolina es más soluble a la hidrólisis por la lactamasa β producida por *S. aureus* que la cefalotina (no se le localiza en el mercado). La cefoxitina, la cefuroxima y las cefalosporinas de tercera generación son más resistentes a la hidrólisis por las β-lactamasas producidas por bacterias gramnegativas, en comparación con las cefalosporinas de tercera generación. Los miembros de este último grupo son susceptibles de hidrólisis por β-lactamasas (tipo I) codificadas cromosómicamente e inducibles. La inducción de las β-lactamasas de tipo I por el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos aerobios (en particular especies de *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* y *P. aeruginosa*), con cefalosporinas de segunda o tercera generación, con imipenem o sin él, puede ge-

nerar resistencia a todas las cefalosporinas de tercera generación. Las cefalosporinas de cuarta generación, como la cefepima, son inductores débiles de β-lactamasas tipo I y son menos susceptibles a la hidrólisis por parte de las mismas enzimas que los agentes de la tercera generación. Sin embargo, son susceptibles a la degradación por KPC y las metalo-β-lactamasas (Jacoby y Munoz-Price, 2005; Jones et al., 2008; Walsh, 2008).

Características generales de las cefalosporinas. Después de ingeridas se absorben fácilmente cefalexina, cefradina, cefaclor, cefadroxil, loracarbef, cefprozilo, proxetilo de cefpodoxima, ceftibutén y cefuroxima acetilo. También son eficaces por vía oral cefdinir y cefditorén. Las demás cefalosporinas se administran por vías intramuscular o intravenosa. En Estados Unidos no se distribuyen ya cefradina y loracarbef.

Las cefalosporinas son excretadas primordialmente por los riñones y por ello, la dosis debe modificarse en sujetos con disfunción o insuficiencia renal. Probenecid lentifica la secreción tubular de muchas cefalosporinas; las excepciones son la cefpiramida y la cefoperazona que se

excretan más bien por la bilis (ninguna de las dos se distribuye en Estados Unidos). La cefotaxima es desacetilada *in vivo*. El metabolito posee menos actividad antimicrobiana que el compuesto original y es excretado por los riñones. Conviene destacar que ninguna de las demás cefalosporinas pasa por una fase de metabolismo apreciable.

Algunas cefalosporinas penetran en el LCR en concentración suficiente para ser útil en el tratamiento de la meningitis; incluyen la cefotaxima, la ceftriaxona y la cefepima (consultar la sección de "Usos terapéuticos"). Las cefalosporinas también cruzan la placenta y se les detecta en grandes concentraciones en los líquidos sinovial y pericárdico. La penetración en el humor acuoso del ojo es relativamente satisfactoria después de la administración sistémica de agentes de tercera generación, pero es poca la penetración en el humor vítreo. Algunos datos indican que después de administración sistémica se alcanzan concentraciones que bastan para tratar infecciones oculares causadas por microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos. Las concentraciones en la bilis por lo común son grandes y las máximas son las que se obtienen después de administrar cefoperazona y cefpiramida.

Agentes específicos

Cefalosporinas de primera generación. La cefazolina posee espectro antibacteriano que es típico de otras cefalosporinas de la primera generación, excepto en que es activa contra algunas especies de *Enterobacter*. Es un antibiótico tolerado de manera relativamente satisfactoria después de administración intramuscular o intravenosa y se alcanzan concentraciones del fármaco en plasma de 64 μ g/ml después de inyectar 1 g por vía intramuscular. La cefazolina se excreta por filtración glomerular y se une a proteínas plasmáticas en gran medida (~85%). La cefazolina por lo común es la preferida entre los antibióticos de la primera generación porque se puede administrar con menor frecuencia gracias a su semivida más larga.

La cefalexina está disponible para administración oral y tiene el mismo espectro antibacteriano que las demás cefalosporinas de la primera generación. Sin embargo, es un poco menos activa contra estafilococos productores de penicilinasa. El tratamiento oral con cefalexina origina concentraciones máximas en plasma de 16 μ g/ml después de administrar una dosis de 0.5 g; es adecuada para inhibir muchos de los patógenos grampositivos y gramnegativos. El fármaco no es metabolizado y se excreta 70 a 100% por la orina.

La cefradina tiene una estructura similar a la de la cefalexina y es casi idéntica su actividad *in vitro*. Dicho antibiótico no es metabolizado y después de absorción rápida desde el tubo digestivo es excretado sin cambios en la orina. La cefradina se puede administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa. En el caso de la primera es difícil diferenciar entre la cefradina y la cefalexina, razón por la que algunas autoridades piensan que es posible usar indistintamente una u otra. La cefradina se absorbe perfectamente y por ello las concentraciones en plasma son casi equivalentes después de administración oral o intramuscular.

El cefadroxil es el análogo *para*-hidroxi de la cefalexina y sus concentraciones en plasma y orina son un poco mayores que

las de la cefalexina. El fármaco puede administrarse por vía oral una o dos veces al día para tratar infecciones de vías urinarias. Su actividad *in vitro* es semejante a la de la cefalexina.

Cefalosporinas de segunda generación. Las cefalosporinas de dicha generación tienen un espectro más amplio que las de primera generación y muestran actividad contra cepas sensibles de especies de *Enterobacter*, de *Proteus* indol-positivas y de *Klebsiella*.

La cefoxitina es una cefamicina producida por *Streptomyces lactam durans*. Es resistente a algunas de las β -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos. El antibiótico es menos activo que las cefalosporinas de primera generación que son activas contra bacterias grampositivas. La cefoxitina es más activa que otros agentes de la primera o la segunda generación (excepto el cefotetán) contra anaerobios, en particular *B. fragilis*. Después de una dosis intramuscular de 1 g, las concentraciones en plasma son aproximadamente de 22 μ g/ml. Su semivida es ~40 min. La utilidad particular de la cefoxitina al parecer reside en el tratamiento de algunas infecciones por anaerobios y otras mixtas por aerobios y anaerobios como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos pulmonares.

El cefaclor se utiliza por vía oral. La concentración en plasma después de su ingestión es ~50% de la que se alcanza después de una dosis equivalente de cefalexina oral. Sin embargo, el cefaclor es más activo contra *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, aunque algunas cepas productoras de β -lactamasa de tales microorganismos pueden ser resistentes.

El loracarbef es un carbacefímico oral semejante en su actividad al cefaclor, que es más estable contra algunas β -lactamasas. Su semivida sérica es de 1.1 h.

La cefuroxima es similar al loracarbef con una actividad más amplia contra gramnegativos y algunas especies de *Citrobacter* y *Enterobacter*. A diferencia de la cefoxitina, el cefmetazol (ya no se vende en Estados Unidos) y el cefotetán, la cefuroxima no es activa contra *B. fragilis*. Su semivida es de 1.7 h y puede administrarse cada 8 h. Sus concentraciones en LCR son, ~10% de las que corresponden al plasma y es eficaz (pero no tanto como la ceftriaxona) para tratar la meningitis causada por *H. influenzae* (incluidas cepas resistentes a la ampicilina), *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* (Schaad et al., 1990).

La cefuroxima acetilo es el éster 1-acetiloxietilo de la cefuroxima. Se absorben 20 a 50% de una dosis ingerida y después el medicamento es hidrolizado hasta la forma de cefuroxima; las concentraciones resultantes en el plasma son variables.

El cefprozilo se administra por vía oral, es más activo que las cefalosporinas de primera generación contra estreptococos sensibles a penicilina, *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y de *Citrobacter*. Su semivida sérica es de ~1.3 h.

Cefalosporinas de tercera generación. La cefotaxima es muy resistente a muchas de las β -lactamasas bacterianas (pero no al producto de espectro extendido) y posee buena actividad contra muchas bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, es poca su actividad contra *B. fragilis* en comparación con agentes como la clindamicina y el metronidazol. La cefotaxima tiene una semivida plasmática de ~1 h y hay que administrarla cada 4 a 8 h en caso de infecciones graves. Es metabolizada *in vivo* hasta la forma de desacetilcefotaxima, que es menos activa contra muchos microorganismos, en comparación con el compuesto origi-

nal. Sin embargo, el metabolito actúa en forma sinérgica con el compuesto original contra algunos microorganismos. La cefotaxima ha sido usada eficazmente en la meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensible a penicilina y *N. meningitidis*.

Ceftizoxima posee un espectro de actividad *in vitro* muy similar al de cefotaxima, excepto en que es menos activa contra *S. pneumoniae*, y más activa contra *B. fragilis* (Haas et al., 1995). Su semivida es un poco más larga, de 1.8 h y por ello es posible administrarla cada 8 a 12 h en caso de infecciones graves. El fármaco no es metabolizado y se recupera 90% de él en la orina.

La ceftriaxona posee actividad *in vitro* muy similar a la de ceftizoxima y cefotaxima. Su característica notable es su semivida de ~8 h. La administración una o dos veces al día ha sido eficaz en sujetos con meningitis, en tanto que contra otras infecciones ha sido eficaz administrarla una vez al día. En promedio, la mitad del fármaco se recupera de la orina y el resto al parecer es eliminado por secreción biliar. Una sola dosis de ceftriaxona (125 a 250 mg) es eficaz en el tratamiento de la gonorrea uretral, cervicouterina, rectal o faríngea, incluida la enfermedad causada por microorganismos productores de penicilinasa.

Proxetilo de cefpodoxima es un agente oral de tercera generación cuya actividad es muy similar a la cefepima, agente de cuarta generación, excepto en que no es más activa contra las especies de *Enterobacter* o *Pseudomonas*. Su semivida sérica es de 2.2 horas.

El pivoxilo de cefditorén es un profármaco hidrolizado por esterasas durante la absorción del fármaco activo, cefditorén; este último tiene una semivida aproximada de 1.6 h y es eliminado sin modificaciones por la orina. El medicamento es activo contra cepas de *S. aureus* susceptibles a meticilina, cepas de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *Moraxella catarrhalis* susceptibles a penicilina. El fármaco en cuestión está indicado únicamente para tratar faringitis leve o moderada, amigdalitis, infecciones cutáneas y de anexos no complicadas y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

La cefixima es una cefalosporina oral de tercera generación con eficacia clínica contra infecciones de vías urinarias causadas por *E. coli* y *P. mirabilis*, otitis media causada por *H. influenzae* y *S. pyogenes*, faringitis por *S. pyogenes* y gonorrea no complicada. Está disponible como suspensión oral. La cefixima tiene una semivida plasmática de 3 a 4 h, se excreta por la orina y se elimina por la bilis. La dosis estándar para adultos es de 400 mg/día durante cinco a siete días y por lapsos más largos en sujetos con infección por *S. pyogenes*. Las dosis deben disminuirse en individuos con deficiencia renal (300 mg/día si la depuración de creatinina está entre 20 y 60 ml/minuto y 200 mg/día si es <20 ml/minuto). Las dosis para niños varían con el peso del paciente.

El ceftibutén es una cefalosporina oral eficaz con una semivida de 2.4 h. Es menos activa contra microorganismos grampositivos y gramnegativos que la cefixima y su actividad se circunscribe a *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *N. catarrhalis*. El ceftibutén está indicado únicamente en caso de exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, otitis media bacteriana aguda, faringitis y amigdalitis. No posee actividad útil contra *S. aureus*.

El cefdinir es eficaz por vía oral, con una semivida aproximada de 1.7 h, y es eliminado básicamente sin modificaciones por la orina. Posee mayor actividad que los agentes de segunda generación contra bacterias gramnegativas facultativas, pero no es activo contra anaerobios. También es inactivo contra especies de *Pseudomonas* y *Enterobacter*.

Cefalosporinas de tercera generación con actividad satisfactoria contra *Pseudomonas*

Por peso, ceftazidima es 25 a 50% tan activa contra microorganismos grampositivos que la cefotaxima. Es muy similar su actividad contra las Enterobacteriaceae, pero su característica definitiva es su actividad excelente contra *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas.

La ceftazidima es poco activa contra *B. fragilis*; su semivida en plasma es de unas 1.5 h y no es metabolizada. Es más activa *in vitro* contra *Pseudomonas*, que la piperacilina (Edmond et al., 1999).

Cefalosporinas de cuarta generación. La cefepima y la cefpiroma son cefalosporinas de cuarta generación. En Estados Unidos se distribuye únicamente la primera. Cefepima es estable contra la hidrólisis por parte de muchas de las β-lactamasas codificadas por plásmido previamente identificadas (llamadas TEM-1, TEM-2 y SHV-1). Es un inductor débil de las β-lactamasas tipo I codificadas cromosómicamente y de algunas lactamasas β de espectro extendido y es relativamente resistente a ambas. Sobre tal base, es activa contra muchas Enterobacteriaceae resistentes a otras cefalosporinas, a través de inducción de las β-lactamasas de tipo I, pero permanece susceptible a muchas bacterias que expresan β-lactamasas mediadas por plásmido, de espectro extendido (como KPC, TEM-3 y TEM-10).

La cefepima, muestra actividad *in vitro* similar o mayor que la cefotaxima contra bacterias gramnegativas trofoespecíficas (*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*). En el caso de *P. aeruginosa* muestra actividad similar a la de la ceftazidima, aunque es menos activa que esta última contra otras especies de *Pseudomonas* y *X. maltophilia*. La cefepima tiene actividad mayor que la de ceftazidima y similar a la de cefotaxima contra estreptococos y *S. aureus* sensible a meticilina. No es activa contra *S. aureus* resistente a meticilina, neumocos resistentes a penicilina, enterococos, *B. fragilis*, *L. monocytogenes*, complejo de *Mycobacterium avium* o *M. tuberculosis*. La cefepima se excreta casi por completo (100%) por los riñones y hay que ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal; su penetración en el LCR en modelos animales de meningitis es excelente. Administrada conforme a las dosis recomendadas para adultos, de 2 g por vía intravenosa cada 12 h, logra concentraciones séricas máximas en seres humanos que van de 126 a 193 µg/ml. Su semivida sérica es de 2 h.

Reacciones adversas. Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos adversos más comunes, pero no hay pruebas de que una cefalosporina en particular muestre mayor o menor capacidad de causar tal sensibilización. Las reacciones al parecer son idénticas a las causadas por las penicilinas, y ello quizás depende de la estructura lactámica β compartida de ambos grupos de antibióticos. Se observan reacciones inmediatas como la anafilaxia, el broncoespasmo y la urticaria. Más a menudo aparece exantema maculopapular por lo común varios días después del tratamiento, es posible que en ocasiones haya fiebre y eosinofilia.

Ante la semejanza estructural de las penicilinas y las cefalosporinas, los sujetos que son alérgicos a una clase de fármacos pueden mostrar reactividad cruzada a un miembro de la otra clase. Estudios inmunológicos han demostrado reactividad cruzada incluso en 20% de sujetos alérgicos a la penicilina, pero las investi-

gaciones en seres humanos señalan una frecuencia mucho menor ($\sim 1\%$) de tales reacciones. No se cuenta con pruebas cutáneas que anticipen con certidumbre si el paciente manifestará una reacción alérgica a las cefalosporinas.

Los individuos con el antecedente de una reacción leve o cronológicamente distante a una penicilina al parecer están expuestos a un riesgo bajo de erupciones u otra reacción alérgica después de administrar una cefalosporina. Sin embargo, los enfermos que en fecha reciente han tenido una reacción inmediata y grave a una penicilina deben recibir una cefalosporina con mucha precaución, si es que la reciben. La reacción de Coombs positiva surge frecuentemente en pacientes que han recibido grandes dosis de cefalosporina. La hemólisis por lo común no se vincula con dicho fenómeno, aunque se ha señalado y también relacionado con muerte. Las cefalosporinas han generado casos raros de depresión de médula ósea, caracterizada por granulocitopenia.

Las cefalosporinas se han implicado como posibles agentes nefrotóxicos, aunque no son tan tóxicos para el riñón como los aminoglucósidos o las polimixinas. Después de administrar cefaloridina en dosis >4 g/día se ha observado necrosis tubular renal; este antibiótico ya no se distribuye en Estados Unidos. Otras cefalosporinas son mucho menos tóxicas y cuando se utilizan por sí mismas en dosis recomendadas rara vez producen efectos tóxicos graves en riñones. Las dosis grandes de cefalotina (no se distribuye en Estados Unidos) han producido en algunos casos necrosis tubular aguda, y las dosis usuales (8 a 12 g/día) han ocasionado nefrotoxicidad en individuos que tenían ya una nefropatía. Hay pruebas válidas de que la administración simultánea de cefalotina y gentamicina o tobramicina actúan de manera sinérgica para causar nefrotoxicidad, en particular en sujetos >60 años de edad. La diarrea puede ser consecuencia de la administración de las cefalosporinas y puede ser más frecuente con el uso de cefoperazona, tal vez por su mayor excreción por la bilis. Con las cefalosporinas que contienen el grupo metiltirotetrazol (MTT) se ha observado intolerancia al alcohol (reacción similar a la del disulfiram), e incluyen cefotetán, cefamandol, moxalactam y cefoperazona (las tres últimas no se distribuyen en Estados Unidos). Con algunos antibióticos lactámicos β se han señalado hemorragias graves que provienen de hipoprotrombinemia causada por el grupo MTT, trombocitopenia, disfunción plaquetaria o ambas.

Usos terapéuticos. Las cefalosporinas se utilizan ampliamente y son antibióticos terapéuticamente importantes. Los estudios clínicos han indicado que son eficaces como agentes terapéuticos y profilácticos. Por desgracia, muchos tipos de bacterias son resistentes a su actividad.

Las cefalosporinas de primera generación constituyen agentes excelentes contra infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. pyogenes* y *S. aureus* susceptible a meticilina. El método profiláctico preferido en los casos en que los posibles patógenos pertenecen a la flora de la piel es una sola dosis de cefazolina justo antes de la operación (Medical Letter, 2006). En el caso de cirugía colorrectal en que se busca la profilaxis contra anaerobios intestinales, la preferida es cefoxitina, un agente de la segunda generación.

Las cefalosporinas de segunda generación por lo común han sido desplazadas por las de tercera generación. Su actividad contra *S. pneumoniae* resistente a la penicilina es inferior en comparación con los agentes de tercera generación o la ampicilina, y por ello será mejor no utilizarlos en el tratamiento empírico de la meningitis o la neumonía. Las cefalosporinas orales de segunda generación se utilizan para tratar infecciones de vías respirato-

rias, aunque son subóptimas (en comparación con la amoxicilina oral) para tratar neumonía por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y otitis media. En situaciones en que las bacterias y anaerobios gramnegativos facultativos son los causantes, como en el caso de infecciones intraabdominales, enfermedad pélvica inflamatoria e infección del pie diabético, son eficaces la cefoxitina y el cefotetán.

Se considera que los fármacos más indicados contra infecciones graves causadas por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* y especies de *Haemophilus* son las cefalosporinas de tercera generación, con aminoglucósidos o sin ellos. La ceftriaxona es el fármaco más indicado contra todas las formas de gonorrea y las variantes graves de la borreliosis de Lyme. La cefotaxima o la ceftriaxona, fármacos de tercera generación se utilizan para el tratamiento inicial de la meningitis en adultos inmunocompetentes y en niños >3 meses de edad (en combinación con vancomicina y ampicilina mientras se identifica el agente causal), a causa de su actividad antimicrobiana, penetración adecuada en el LCR y registro de buenos resultados clínicos. Son los fármacos más indicados en el tratamiento de meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensible, *N. meningitidis* y otras bacterias entéricas gramnegativas. La cefotaxima no es eficaz en el tratamiento de meningitis por *S. pneumoniae* resistente y por ello habrá que agregar vancomicina (Quagliarello y Scheld, 1997). La combinación de ceftazidima y un aminoglucósido es el tratamiento de elección en la meningitis por *Pseudomonas*. Sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación no son activas contra *L. monocytogenes* y neumococos resistentes a penicilina, que pueden causar meningitis. El espectro antimicrobiano de la cefotaxima y la ceftriaxona es excelente para tratar neumonía extrahospitalaria, es decir, causada por algunos neumococos (las concentraciones séricas que se alcanzan rebasan las MIC de la mayor parte de las cepas aisladas resistentes a penicilina), *H. influenzae* o *S. aureus*.

Las cefalosporinas de cuarta generación están indicadas para el tratamiento empírico de infecciones intrahospitalarias en que se prevé resistencia a antibióticos a causa de las β -lactamasas de espectro extendido o β -lactamasas inducidas cromosómicamente. Por ejemplo, la cefepima tiene mayor actividad contra *Enterobacter*, *Citrobacter* o especies de *Serratia* de origen hospitalario, en comparación con ceftazidima y piperacilina. Sin embargo, algunas cepas que expresan KPC o metalo- β -lactamasa son resistentes a la cefepima.

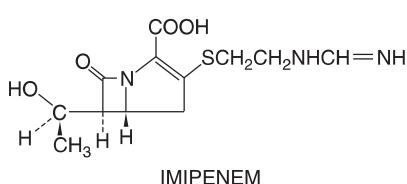
OTROS ANTIBIÓTICOS LACTÁMICOS β

Se han sintetizado importantes agentes terapéuticos con una estructura lactámica β que no corresponde a las penicilinas ni a las cefalosporinas.

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son lactámicos β que contienen un anillo lactámico β fusionado y un sistema anular pentamérico que difiere del de las penicilinas porque no está saturado y contiene un átomo de carbono en vez de un átomo de azufre; esta categoría de antibióticos posee un espectro de actividad más amplio que el de muchos otros antibióticos lactámicos β .

Imipenem. El imipenem se distribuye en combinación con cilastatina, fármaco que inhibe su degradación por una dipeptidasa de túbulos renales.



El imipenem se obtiene de un compuesto producido por *Streptomyces cattleya*. El compuesto, tienamicina, es inestable, pero es estable el imipenem, un derivado de *N*-formimidófó.

Actividad antimicrobiana. El imipenem, a semejanza de otros antibióticos lactámicos β , se une a las proteínas de unión a la penicilina, interrumpe la síntesis de la pared bacteriana y causa la muerte de microorganismos susceptibles. Es muy resistente a la hidrólisis por parte de la mayoría de las β -lactamasas.

La actividad del imipenem es excelente *in vitro*, contra muy diversos microorganismos aerobios y anaerobios. Son susceptibles estreptococos (incluidos *S. pneumoniae* resistente a penicilina), enterococos (excluidos *E. faecium* y cepas resistentes a penicilina que no producen β -lactamasa), estafilococos (incluidas cepas productoras de penicilinasa) y *Listeria*. Algunas cepas de estafilococos resistentes a meticilina son susceptibles, pero muchas no lo son. La actividad era excelente contra las Enterobacteriaceae hasta que surgieron las cepas productoras de carbapenemasa KPC (Jones et al., 2008; Walsh, 2008). Muchas cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* son inhibidas. *S. maltophilia* es resistente. Son muy susceptibles los anaerobios que incluyen *B. fragilis*.

Farmacocinética y reacciones adversas. El imipenem no se absorbe cuando se administra por vía oral. Es hidrolizado rápidamente por la dipeptidasa que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo renal proximal. En la orina son bajas las concentraciones del fármaco activo y por eso se sintetizó la cilastatina, un inhibidor de la deshidropéptidasa. Se ha producido una presentación que contiene cantidades iguales de imipenem y de cilastatina.

Después de administrar por vía intravenosa 500 mg de imipenem y cilastatina, las concentraciones máximas en plasma son de 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en promedio. El imipenem y la cilastatina tienen una semivida ~ 1 h. Cuando se administra junto con la cilastatina, en la orina se recupera $\sim 70\%$ del imipenem administrado en forma de fármaco activo. La dosis debe modificarse en sujetos con insuficiencia renal.

La náusea y el vómito son las reacciones adversas más frecuentes (1 a 20%). También han surgido convulsiones incluso en 1.5% de los pacientes, en particular cuando se administran dosis altas a personas con lesiones del SNC y a las que tienen insuficiencia renal. Los individuos alérgicos a otros antibióticos lactámicos β pueden tener reacciones de hipersensibilidad cuando reciben imipenem.

Usos terapéuticos. La combinación de imipenem y cilastatina es eficaz contra muy diversas infecciones como las de las vías urinarias y respiratorias inferiores, las intraabdominales y del aparato reproductor de la mujer, y de piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones. La combinación en cuestión al parecer es especialmente útil para tratar infecciones causadas por bacterias intrahospitalarias resistentes a cefalosporina como *Citrobacter freundii* y especies de

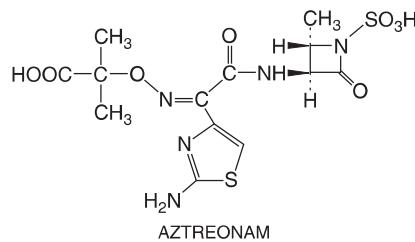
Enterobacter (con excepción de las cepas cada vez más frecuentes que producen KPC). Sería prudente utilizar imipenem para el tratamiento empírico de infecciones graves en sujetos hospitalizados que en fecha reciente recibieron otros antibióticos lactámicos β , ante el mayor peligro de infección con bacterias resistentes a cefalosporinas, penicilina o a ambos fármacos. El imipenem no debe usarse como fármaco único en infecciones causadas por *P. aeruginosa* por el peligro de que surja resistencia durante la terapia.

Meropenem. El meropenem es el derivado dimetilcarbamoil pirrolidinilo de la tienamicina. No necesita combinarse simultáneamente con la cilastatina, porque no es sensible a la dipeptidasa renal. Sus efectos tóxicos son similares a los del imipenem, excepto en que existe menor posibilidad de que cause convulsiones (0.5% corresponde al meropenem y 1.5% al imipenem). Su actividad *in vitro* es similar a la del imipenem, y su actividad se ejerce contra algunas cepas de *P. aeruginosa* resistente a imipenem, pero es menos activo contra cocos grampositivos. La experiencia clínica con el meropenem demuestra equivalencia terapéutica con el imipenem.

Doripenem. El doripenem tiene un espectro de actividad similar al del imipenem y el meropenem, aunque su actividad es mayor contra algunas variedades resistentes de *Pseudomonas* (Medical Letter, 2008).

Ertapenem. El ertapenem difiere del imipenem y del meropenem porque posee una semivida más larga que permite administrarlo sólo una vez al día y su actividad es inferior contra *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*. Su espectro de actividad contra grampositivos, Enterobacteriaceae y anaerobios lo hacen atractivo para uso en infecciones intraabdominales y pélvicas (Solomkin et al., 2003).

Aztreonam. Aztreonam es un lactámico β monocíclico (un monobactámico) aislado de *Chromobacterium violaceum* (Sykes et al., 1981).



Aztreonam interactúa con las proteínas de unión a la penicilina de microorganismos susceptibles e induce la formación de largas estructuras filamentosas bacterianas. El compuesto es resistente a muchas de las β -lactamasas elaboradas por la mayor parte de las bacterias gramnegativas, incluidas las metalo- β -lactamasas, pero no las β -lactamasas KPC (Jones et al., 2008; Walsh, 2008).

La actividad antimicrobiana de aztreonam difiere de la de otros antibióticos lactámicos β y se asemeja mucho a la de un amionglucósido. Aztreonam es activo sólo contra bacterias gramnegativas y no lo es contra bacterias grampositivas y anaerobios. Sin embargo, es excelente su actividad contra Enterobacteriaceae, al igual que lo es contra *P. aeruginosa*. Es muy activo *in vitro* contra *H. influenzae* y gonococos.

Aztreonam se administra por vías intramuscular o intravenosa y las concentraciones máximas en el plasma son, en promedio, casi 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de aplicar una dosis intramuscular de 1 g. La semivida de eliminación es de 1.7 h y gran parte del fármaco se recupera sin modificaciones en la orina. En individuos con insuficiencia renal la semivida se prolonga a ~6 h, en promedio.

En términos generales, aztreonam es tolerado satisfactoriamente. Como dato interesante, los individuos alérgicos a las penicilinas o a las cefalosporinas al parecer no reaccionan a aztreonam, con excepción de la ceftazidima.

La dosis usual de aztreonam en infecciones graves es de 2 g cada 6 a 8 h; tal cantidad debe disminuir en individuos con insuficiencia renal. Se han obtenido buenos resultados con aztreonam para tratar diversas infecciones. Una de sus características notables es que muestra escasa reactividad cruzada alérgica con antibióticos lactámicos β , con la posible excepción de la ceftazidima (Perez-Pimienta et al., 1998), con la cual guarda notable semejanza estructural. Por esa razón, aztreonam es muy útil para tratar infecciones por gramnegativos que normalmente serían tratadas con un antibiótico lactámico β , si no fuera por el antecedente de una reacción alérgica previa.

INHIBIDORES DE LA LACTAMASA B

Algunas moléculas inactivan las lactamasas β , y de este modo evitan la destrucción de los antibióticos lactámicos β que son sustratos de tales enzimas. Los inhibidores de la lactamasa β son los más activos contra las lactamasas β codificadas por plásmidos (incluidas las enzimas que hidrolizan la ceftazidima y la cefotaxima), pero también son inactivas en concentraciones clínicamente alcanzables, contra las β -lactamasas cromosómicas tipo I inducidas en bacilos gramnegativos (como *Enterobacter*, *Acinetobacter* y *Citrobacter*), por tratamiento con cefalosporinas de la segunda y la tercera generaciones.

El clavulanato es producido por *Streptomyces clavuligerus*; su fórmula estructural es:

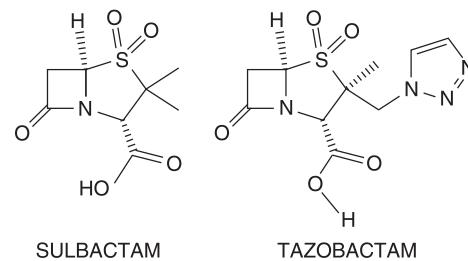


Es escasa su actividad antimicrobiana intrínseca, pero es un inhibidor “suicida” que se une de manera irreversible a las β -lactamasas producidas por muy diversos microorganismos grampositivos y gramnegativos. El clavulanato se absorbe satisfactoriamente después de ingerido y también se puede administrar por vía parenteral. Se le ha combinado con amoxicilina como formulación ingerible y con ticarcilina como preparado parenteral.

La combinación de amoxicilina y clavulanato es eficaz *in vitro* e *in vivo* contra cepas de estafilococos productores de β -lactamasa, *H. influenzae*, gonococos y *E. coli*. Se ha demostrado que la combinación anterior, a la que se agrega ciprofloxacina, constituye un tratamiento oral eficaz para sujetos febriles de bajo riesgo, con neutropenia por quimioterapia antineoplásica (Freifeld et al., 1999; Kern et al., 1999). También es eficaz para tratar la otitis media aguda en niños, la sinusitis, mordeduras de seres humanos o animales, celulitis e infecciones del pie diabético. La adición de clavulanato a ticarcilina amplía su espectro a grado tal que se asemeja al imipenem para incluir bacilos gramnegativos aerobios, *S. aureus* y especies de *Bacteroides*. No se advierte mayor actividad

contra especies de *Pseudomonas*. La dosis debe ajustarse en personas con insuficiencia renal. La combinación es especialmente útil en infecciones nosocomiales mixtas y suele utilizarse junto con un aminoglucósido.

Sulbactam es otro inhibidor de β -lactamasa cuya estructura es similar a la del clavulanato. Se puede administrar por vía oral o parenteral junto con un antibiótico lactámico β . Se le distribuye en presentación intravenosa o intramuscular en combinación con ampicilina. La dosis debe ajustarse en sujetos con disfunción renal. La combinación muestra actividad satisfactoria contra cocos grampositivos que incluyen cepas de *S. aureus* productoras de lactamasa β , aerobios gramnegativos (pero no cepas resistentes de *E. coli* o *Pseudomonas*) y anaerobios; también se le ha usado eficazmente para tratar infecciones intraabdominales y pélvicas mixtas.



El tazobactam es un inhibidor de lactamasa β sulfona del ácido penicilánico. En comparación con otros inhibidores disponibles es escasa su actividad contra las lactamasas β cromosómicas inducibles de Enterobacteriaceae, pero tiene actividad satisfactoria contra muchas de las lactamasas β de plásmidos que incluyen algunas de las de espectro extendido. Se le ha combinado con piperacilina en un preparado parenteral.

La combinación de piperacilina y tazobactam no intensifica la actividad de la primera contra *P. aeruginosa*, porque la resistencia proviene de las β -lactamasas cromosómicas o de disminución de la permeabilidad de la piperacilina al interior del espacio periplásmico. La dosis actual recomendada (3 g de piperacilina por cada 375 mg de tazobactam cada 4 a 8 h) es menor que la recomendada de piperacilina cuando se le utiliza sola en infecciones graves (3 a 4 g cada 4 a 6 h), y por ello ha surgido preocupación de que sea ineficaz la combinación de los dos fármacos en el tratamiento de algunas infecciones por *P. aeruginosa* que habrían reaccionado a la piperacilina. La combinación de piperacilina y tazobactam debe ser equivalente en el espectro antimicrobiano, a la ticarcilina más clavulanato.

BIBLIOGRAFÍA

- Andes DR, Craig WA. Cephalosporins. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 294–307.

Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: New clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol*, **2000**, 8:81274–81278.

Berrios X, del Campo E, Guzman B, Bisno AL. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: A prospective study. *Ann Intern Med*, **1993**, 118:401–406.

Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med*, **1996**, 334:240–245.

Brown EJ. The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med*, **2004**, 350:2093–2094.

- Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32:1085–1089.
- Carratalá J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremia due to *viridans* streptococci that are highly resistant to penicillin: Increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, **1995**, 20:1169–1173.
- Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, et al. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, **1994**, 18:766–769.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-intermediate/resistant *Staphylococcus aureus*. *MMWR*, **2004**, 53:322–323. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_visavrsa.html.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases guidelines. 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/std/treatment/>. Accessed December 22, 2009.
- Chambers HF. Penicillins. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**.
- de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, **2002**, 347:1549–1556.
- Donlan RM. Biofilm formation: A clinically relevant microbiologic process. *Clin Infect Dis*, **2001**, 33:1387–1392.
- Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*, **1999**, 18:1–9.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis*, **1999**, 29:239–244.
- Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, et al. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis*, **1987**, 155:1242–1248.
- Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, et al. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*, **2000**, 30:71–77.
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, **1999**, 341:305–311.
- Ghysen JM. Serine β -lactamases and penicillin-binding proteins. *Annu Rev Microbiol*, **1991**, 45:37–67.
- Goldstein EJ, Citron DM, Richwald GA. Lack of *in vitro* efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin, and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1988**, 32:213–215.
- Haas DW, Stratton CW, Griffin JP, et al. Diminished activity of ceftizoxime in comparison to cefotaxime and ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, **1995**, 20:671–676.
- Handsfield HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae*. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 2514–2527.
- Jacoby GA, Munoz-Price L. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*, **2005**, 352:380–391.
- John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: Case report and review. *Clin Infect Dis*, **1994**, 18:188–193.
- Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): Initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2008**, 61:203–213.
- Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, **1999**, 341:312–318.
- Kucers A, Bennett NM. *The Use of Antibiotics: A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*. Lippincott, Philadelphia, **1987**.
- Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med*, **1983**, 98:466–471.
- Lovering AL, de Castro LH, Lim D, Strynadka NCJ. Structural insight into the transglycosylation step of bacterial cell-wall biosynthesis. *Science*, **2007**, 315:1402–1405.
- Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery: Treatment guidelines. *Med Lett Drugs Ther*, **2006**, 4:83–88.
- Medical Letter. Choice of antibacterial drugs: Treatment guidelines. *Med Lett Drugs Ther*, **2007**, 5:33–50.
- Medical Letter. Doripenem (Doribax)—a new parenteral carbapenem. *Med Lett Drugs Ther*, **2008**, 50:5–6.
- Moran GL, Krishnadasan A, Gorwitz, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infection among patients in the emergency department. *N Engl J Med*, **2006**, 355:666.
- Nakae T. Outer-membrane permeability of bacteria. *Crit Rev Microbiol*, **1986**, 13:1–62.
- Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis*, **1998**, 27(suppl I):S32–S41.
- Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. *Science*, **1994**, 264:382–388.
- Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol*, **2002**, 40:4289–4294.
- Perez Pimienta A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, et al. Aztreonam and ceftazidime: Evidence of *in vivo* cross allergenicity. *Allergy*, **1998**, 53:624–625.
- Quagliarello V, Scheld WM. Drug therapy: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*, **1997**, 336:708–716.
- Romano A, Mondino C, Viola M, Montuschi P. Immediate allergic reactions to β -lactams: Diagnosis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, **2003**, 16:19–23.
- Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*, **1990**, 322:141–147.
- Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al. Results of the NIAID collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med*, **1992**, 152:1025–1032.
- Solomkin JS, Yellin AE, Rutstein OD, et al. Ertapenem vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*, **2003**, 237:235–242.
- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, **1994**, 264:388–393.
- Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med*, **2004**, 350:904–912.
- Sykes RB, Cimarusti CM, Bonner DP, et al. Monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature*, **1981**, 291:489–491.
- Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th

- ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 2768–2783.
- Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: An update. *Curr Opin Infect Dis*, **2008**, *21*:367–371.
- Weiss ME, Adkinson NF Jr. β -Lactam allergy. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**.
- Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. *Circulation*, **2007**, *116*:1736.
- Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, et al. Treatment of streptomycin- susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*, **1984**, *100*:816–823.

