

ANTIBACTERIANOS DE ACCIÓN SISTÉMICA. PARTE I. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Manuel Cué Brugueras¹ y Moisés Morejón García²

RESUMEN: Se presenta una revisión bibliográfica sobre los antibacterianos de acción sistémica, de los cuales en esta primera parte se desarrolla la de los antibióticos betalactámicos, así como algunos conceptos básicos y los diferentes tipos de clasificación de los antibióticos en general. Se abordan los derivados penicilánicos y cefalosporánicos más conocidos internacionalmente.

Descriptores DeCs: **ANTIBIOTICOS/clasificación; ANTIBIOTICOS LACTAMICOS/farmacología**

Las infecciones pueden definirse como la multiplicación de microorganismos (bacterias, virus, hongos, protozoarios o parásitos multicelulares) en los tejidos de un huésped, el cual puede presentar síntomas o no, así como la multiplicación que se produce en una superficie o luz del huésped y origina signos y síntomas de afección o enfermedad.¹

Las enfermedades infecciosas han influido en forma determinante en la evolución de la historia del hombre y son, actualmente, la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo, a pesar del descubrimiento, sobre todo a partir de la Segunda Guerra Mundial, de cientos de agentes antimicrobianos, cada día más potentes, seguros y efectivos, no sólo contra las bacterias, sino también contra los virus, hongos y parásitos. En la actualidad se estima

que el 50 % de los pacientes ingresados recibe tratamiento con 1 ó más antibióticos.^{1,2}

Sin embargo, los seres humanos han modificado el medio ambiente de forma tal que cada vez es más fácil para los microorganismos desplazarse e instalarse en poblaciones vulnerables. Entre los factores que han coadyuvado a este fenómeno se hallan el aumento del tráfico internacional y las migraciones, los cambios climatológicos, el desarrollo de la urbanización, la falta de continuidad en las medidas de salud pública y de sistemas de vigilancia epidemiológica eficientes, así como el aumento de la antibioco-resistencia.³

En este trabajo, por un problema de espacio y utilidad, presentamos un estudio bibliográfico sólo de los agentes antibacterianos de acción sistémica, que

¹ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Departamento Servicios Especiales de Información, CNICM. Ciudad de La Habana.

² Especialista de I Grado Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". Ciudad de La Habana.

son los más empleados en la clínica, aunque se aborda el tratamiento de algunos microorganismos no bacterianos muy específicos en el texto de varios antibióticos. Para ello se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos MEDLINE (1989-1996), LILACS (1980-1996) E IPA (1970-1992), así como en los fondos de libros y folletos de la Biblioteca Médica Nacional y el Departamento de Servicios Especiales de Información, del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, y de la Biblioteca de la Representación en Cuba de la OPS/OMS, y se utilizaron algunas publicaciones electrónicas tomadas de INTERNET.

Bacterias

Las bacterias son microorganismos unicelulares que pueden diferenciarse por su capacidad para retener un colorante básico (violeta cristal) después de su fijación con yodo y decoloración con alcohol (reacción de Gram), y se dividen en grampositivas y gramnegativas. Las grampositivas conservan el colorante, a causa de los ácidos teicoicos que contienen en sus paredes celulares, en tanto que las gramnegativas se decoloran con el alcohol y después se colorean de rojo con safranina, debido a que tienen una membrana externa adicional que contiene lipopolisacárido (endotoxina).^{4,5} Algunos ejemplos de microorganismos grampositivos y gramnegativos se reflejan a continuación:

CLASIFICACIÓN DE ALGUNAS BACTERIAS SEGÚN LA TINCIÓN DE GRAM

Grampositivos	Gramnegativos
Cocos	Cocos
<i>Staphylococcus aureus</i> o <i>epidermidis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Estreptococos beta (grupos A, B, G)	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>
<i>Streptococcus bovis</i>	
Enterococos	Bacilos
Pneumococos	<i>Acinetobacter sp.</i>
	<i>Bordetella pertusis</i>
Bacilos	<i>Brucella sp.</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Enterobacter sp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Francisella tularensis</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Proteus, indol positivos</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Salmonella sp.</i>
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Shigella sp.</i>
	<i>Yersinia pestis</i>

Antibióticos

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, y originan su destrucción. En los últimos tiempos, el uso del término se ha ampliado para incluir compuestos sintéticos, como las sulfonamidas y las quinolonas, que presentan también actividad antibacteriana.^{6,7}

Aunque los antibióticos están constituidos por clases muy diversas de compues-

tos, a menudo se clasifican en diferentes grupos. Las múltiples clasificaciones existentes presentan diferentes características y han sido realizadas basándose en disímiles criterios, por tal motivo es difícil determinar cuál es la ideal. De ellas las más utilizadas son las que se mencionan a continuación.

Clasificación según la tinción de gram de las bacterias

Según la actividad que tienen los antibióticos frente a las bacterias grampositivas y gramnegativas, éstos pueden clasificarse en.^{6,8}

Antibióticos
contra Gram +: penicilinas, glicopéptidos,
lincosamida, rifampicinas

Antibióticos
contra Gram-: aminoglucósidos, mono-
bactámicos, aminocicli-
toles, polipéptidos

Antibióticos de
amplio espectro:cefalosporinas, carbape-
némicos, amfenicoles,
macrólidos, quinolonas,
tetraciclinas.

Clasificación según el efecto de su acción

Según el efecto de su acción sobre las bacterias, los antibióticos se clasifican en bacteriostáticos y bactericidas, y depende de si la acción consiste en inhibir el crecimiento o lisis la bacteria, respectivamente. Esta clasificación es bastante inexacta, pues estos términos varían en dependencia del tipo de germen y de la concentración del antibiótico, como es por ejemplo, el caso

del cloramfenicol que se comporta como bacteriostático frente a la *E. coli* y otros microorganismos y como bactericida frente a algunas cepas de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Similar es el caso de la penicilina, la cual es bactericida frente a los cocos grampositivos, con excepción de los enterococos frente a los cuales se comporta como bacteriostático debido a que, a pesar de inhibir la formación de la pared bacteriana, no activa las enzimas autolíticas intrabacterianas; así como frente al *S. pneumoniae*, por un fenómeno de tolerancia, cuando la sepsis es respiratoria, se comporta como bactericida y, sin embargo, cuando es en el sistema nervioso central actúa como bacteriostático, debido a que no se puede lograr a ese nivel una concentración bactericida superior a la concentración inhibitoria mínima.⁶⁻⁸

Se debe conocer la acción de cada familia de antibióticos, pues la asociación de un bacteriostático con un bactericida retrasa la acción de este último al actuar, básicamente, sobre los gérmenes en crecimiento, además, existen afecciones donde los bactericidas tienen indicaciones precisas como son la endocarditis bacteriana, la meningoencefalitis bacteriana, las neutropenias con fiebre y los estados sépticos graves en general.

DISTRIBUCIÓN DE ALGUNOS ANTIBIÓTICOS SEGÚN SU ACCIÓN SOBRE LAS BACTERIAS

Bactericidas	Bacteriostáticos
Betalactámicos	Amfenicoles
Aminoglucósidos	Lincosamidas
Glicopéptidos	Macrólidos
Quinolonas	Sulfamidas
Rifampicinas	Tetraciclinas

Clasificación según su mecanismo de acción

En dependencia de la vía que utilizan para actuar sobre los microorganismos, los antibióticos se clasifican en:⁶⁻⁹

1. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, y afectan la formación del polímero peptidoglicano que conforma la estructura de la pared bacteriana (penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos, y agentes disímiles, como vancomicina, bacitracina, cicloserina, inhibidores de betalactamasa y los antimicóticos imidazólicos, miconazol, ketoconazol y clotrimazol).
2. Agentes que afectan la síntesis de proteínas a nivel ribosomal entre los cuales se encuentran los que actúan sobre la subunidad 30s (aminoglucósidos, aminociclitolos y tetraciclinas) y los que actúan sobre la subunidad 50s (macrólidos, lincosamidas y amfenícoles). Los antibióticos que actúan en el mismo nivel no deben asociarse, pues compiten por el sitio de unión y se antagonizan.
3. Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos (quinolonas, rifamicinas y antivirales).
4. Agentes antimetabolitos que antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis de ácido fólico (sulfonamidas y trimetoprima).
5. Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular del microorganismo (polimixina B, colistina, colistimetato, detergentes y antimicóticos poliélicos, como nistatina y anfotericina B, que se unen a los esteroides de la pared celular).

Es probable que surjan categorías adicionales a medida que se dilucidan meca-

nismos más complejos, pues en la actualidad se desconoce el mecanismo de acción preciso de algunos antimicrobianos.

Clasificación según sus estructuras químicas

Esta clasificación es la más utilizada en la literatura científica. Se fundamenta en la similitud química de algunos antibióticos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas, en dependencia también de las adiciones de grupos químicos que posean en dichos núcleos base.

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Penicilinas

1. Naturales.

Después de ser descubiertas en 1929, las penicilinas fueron los primeros antibióticos de origen microbiológico usados en la terapéutica, a partir de 1941. Originalmente se obtuvieron de una mezcla de penicilinas conocidas como F, G, K y X de cultivos de *Penicillium notatum*, aunque los mejores resultados se lograron con *P. chrysogenum*, del cual se pudo aislar la penicilina G selectivamente, adicionando al medio ácido fenilacético como precursor de la fermentación. Las primeras penicilinas, llamadas «naturales» fueron obtenidas adicionando diferentes precursores al medio de fermentación de *Penicillium*. En la actualidad, el término penicilina se usa para denominar a un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético, que tienen un núcleo base común que es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). Las peni-

cilinas son bactericidas debido a su capacidad de inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana y de activar enzimas que destruyen dicha pared. Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan, las cuales se producen entre el 5 % y el 10 % de las personas, y que van desde una erupción leve hasta una anafilaxia que puede causar la muerte. No obstante, éstas se encuentran entre los antibióticos más útiles y que con más frecuencia se prescriben.⁹⁻¹⁴

a) Bencilpenicilinas.

La bencilpenicilina o penicilina G, madre de la mayoría del resto de las penicilinas, tiene un grupo fenilacetamido enlazado al 6-APA. Es activa contra bacterias grampositivas y *Neisseria spp.* Es muy eficaz en infecciones por *Streptococcus A, B, C, viridans*, neumococos y enterococos, *Pasteurella multocida*, actinomicosis, sífilis, gonorrea causada por gonococos susceptibles, en infecciones por meningococos, neumococos y anaerobios, así como en la mayoría de los casos de endocarditis bacteriana subaguda (EBS), en las infecciones fusospiroquetales, el carbunco, la estreptobacilosis y en la enfermedad de Lyme. La mayoría de las infecciones causadas por estafilococos, sean estas adquiridas en la comunidad o nosocomiales, son resistentes a ella. Se utiliza para tratar y prevenir la faringitis y faringoamigdalitis estreptocócica, la fiebre reumática recurrente y la EBS (antes y después de procesos quirúrgicos). Se administra por vía parenteral debido a su inestabilidad con los ácidos gástricos. Además, se inactiva por las enzimas penicilinasas que producen algunas bacterias. La penicilina procaínica y la penicilina benzatínica son derivados que se liberan más lentamente después de inyectarse, por lo que se consideran de acción prolongada.^{8,11,12,14-17}

b) Fenoxipenicilinas.

La fenoximetilpenicilina o penicilina V se introdujo en 1954 y es una penicilina semisintética, aunque se considera natural. Tiene un grupo fenoxiacetamido unido al 6-APA y es estable en medio ácido, por lo que se administra por vía oral. Se usa en infecciones moderadas por bacterias grampositivas sensibles, pero no debe utilizarse para tratar infecciones por *Neisseria* o *Haemophilus* por su baja actividad frente a estos microorganismos y, al igual que la bencilpenicilina, se inactiva también por las penicilinasas. Se han obtenido otras fenoxipenicilinas, como son la feneticilina (α-fenoxipropionamido) y la propicilina (α-fenoxibutiramido) pero éstas no han ofrecido ventajas por encima de la fenoximetilpenicilina.^{10,18}

2. Sintéticas.

a) Amidinopenicilinas.

El mecilnam, que tiene un grupo amidino en la posición 6, es activo contra muchas bacterias gramnegativas, aunque *P. aeruginosa* y *Bacteroides spp.* son resistentes. Es sensible a las penicilinasas y es sinérgico con otros antibióticos betalactámicos. Se administra por vía parenteral, pero su derivado pivmecilnam puede administrarse oralmente y se hidroliza a mecilnam después de absorberse.¹⁸⁻²⁰

b) Aminoipenicilinas.

La ampicilina, la cual tiene un grupo D(-)-α-aminofenilacetamido fue descubierta en 1961 y fue la primera aminopenicilina. Su espectro de acción es mayor que el de la bencilpenicilina, aunque también es sensible a las penicilinasas. Es menos activa contra bacterias grampositivas, pero es activa contra algunas gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella spp.*,

aunque se han reportado incrementos en su resistencia. La ampicilina está indicada, fundamentalmente, en infecciones por algunas bacterias gramnegativas y enterococos, pero es ineficaz frente a *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas spp.* Es eficaz en las infecciones debidas a estreptococos y estafilococos sensibles, así como en las infecciones urinarias (IU) causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* y *Enterococcus*, en las meningitis por *H. influenzae*, neumococos y meningococos sensibles y en las infecciones por *Listeria*, incluyendo meningitis. La ampicilina es mejor que las tetraciclinas para el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis causada por *H. influenzae* y pueden obtenerse buenos resultados en el tratamiento de la colangitis y colescistitis provocadas por microorganismos sensibles, dado que los niveles del fármaco en la bilis son altos. Es eficaz en la fiebre tifoidea, combinada con probenecid, y en algunos portadores crónicos de *Salmonella typhi*. Es estable a los ácidos, por lo que puede administrarse por vía oral, pero es inactivada por la penicilinasas.^{12,15,18,21}

La amoxicilina se obtuvo en 1970 y solamente difiere de la ampicilina por la adición de un grupo hidroxilo. Se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal, pero es menos activa frente a la *Shigella*. Se utiliza en el tratamiento de la otitis media (es el antibiótico de elección en niños), sinusitis, bronquitis aguda, IU por *E. coli*, *Proteus* y enterococos susceptibles y en la profilaxis de la endocarditis bacteriana en procesos respiratorios, orales y dentales. Otras aminopenicilinas son: bacampicilina, ciclacilina, epicilina, hetacilina, metampicilina, pivampicilina y talampicilina, las cuales se absorben mejor y se hidrolizan a ampicilina in vivo.^{12,15,18,21,22}

La amoxicilina con ácido clavulánico y la ampicilina con sulbactam son equivalentes en cuanto a actividad a la amoxicilina y la

ampicilina solas, pero son, además, activas frente a cepas de estafilococos, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides* y *Klebsiella spp.* productoras de betalactamasas. La amoxicilina con ácido clavulánico se utiliza en infecciones respiratorias por microorganismos productores de betalactamasas o por anaerobios, recomendándose en estados agudos de bronquitis, sinusitis u otitis media, así como en neumonía intra y extrahospitalaria en niños y en neumonía de adultos adquirida en la comunidad con criterio de ingreso. La ampicilina con sulbactam se recomienda en infecciones combinadas de microorganismos grampositivos y anaerobios adquiridas en la comunidad, como pueden ser neumonía por broncoaspiración, infecciones por decubitus, del pie diabético e intraabdominales leves o moderadas, así como también en el tratamiento empírico de mordeduras de animales. No obstante la gran actividad de los preparados de aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasa, estos encarecen bastante los tratamientos, lo cual es un aspecto a tener en cuenta para que su uso no sea indiscriminado.^{15,18,21,23-25}

c) Carboxipenicilinas.

La carbenicilina, la cual tiene un grupo carboxifenilacetamido se introdujo en el mercado en 1969 y fue la primera penicilina antiestafilocócica. Posee una actividad similar a la de la ampicilina (la mayoría de los cocos grampositivos, excepto los estafilococos resistentes a la benzilpenicilina, *E. coli* y *P. mirabilis*) y es también sensible a las penicilinasas. Además, es activa frente a la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* y *P. aeruginosa* (se utiliza en combinación con un aminoglucósido), *Enterobacter sp.* y *Proteus* indol-positivos. Se administra en

forma inyectable y es menos potente que la ampicilina, por lo que requiere de dosis elevadas. La carfenicilina y carindacilina son los ésteres fenilo e indanilo de la carbenicilina, respectivamente, estos se administran por vía oral y se hidrolizan *in vivo* a carbenicilina. Se utilizan en el tratamiento de IU y prostatitis bacteriana crónica.^{12,15,18,21}

La sulbenicilina, con un grupo a-fenilsulfoacetamido, y la ticarcilina, con un a-carboxitienilacetamido, poseen una acción similar a la de la carbenicilina, pero la ticarcilina es más activa contra *P. aeruginosa*. La ticarcilina con ácido clavulánico tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola, que incluye a *N. gonorrhoeae*, estafilococos y *H. influenzae* productores de betalactamasas, así como *Serratia* y *Bacteroides spp.*, estafilococos, estreptococos, anaerobios y gramnegativos en combinación con aminoglucósidos. Su actividad contra *E. coli* y *Klebsiella* puede ser variable y no tiene mayor actividad frente a *P. aeruginosa* que la ticarcilina sola. La temocilina, un ametoilo derivado de la ticarcilina, es resistente a muchas betalactamasas y es activa contra la mayoría de las bacterias aerobias, pero no contra la *P. aeruginosa*. Tanto ella como la sulbenicilina se administran por vía parenteral y se deben reservar para las infecciones graves.^{15,18,21}

d) Isoxazolilpenicilinas.

Las isoxazolilpenicilinas, entre las que se hallan la cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina y oxacilina son resistentes a las penicilinasas y a los ácidos gástricos. Sus estructuras son similares y difieren, fundamentalmente, en su absorción. La nafcilina es también resistente a las penicilinasas, pero se absorbe irregularmente en el tracto gastrointestinal. Las isoxazolilpenicilinas constituyen un trata-

miento adecuado en las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* sensibles; sin embargo, son ineficaces frente a enterococos, gonococos y bacilos gramnegativos. La nafcilina es el antibiótico de elección en las infecciones por *Staphylococcus aureus* penicilino-resistente, pero sensibles a la meticilina y es también activa contra neumococos y *Streptococcus pyogenes*.^{10,18,21}

e) Ureidopenicilinas.

La azlocilina y la mezlocilina y las muy semejantes piperacilina y apalcilina, son más activas que la carbenicilina contra *P. aeruginosa* y tienen un espectro de acción más amplio contra las bacterias gramnegativas, aunque son también sensibles a las penicilinasas. La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero también es activa frente a muchas cepas de *Klebsiella* y *Serratia*. La azlocilina y la piperacilina tienen espectros similares al de la mezlocilina, pero su actividad frente a *Pseudomonas* es de 4 a 8 veces mayor. Las ureidopenicilinas, en general, son más activas frente a los enterococos que las carboxipenicilinas y, al igual que éstas, se deben reservar para las infecciones graves. La piperacilina es el antibiótico de elección en infecciones por *P. aeruginosa* en combinación con un aminoglucósido, por lo que se recomienda en el tratamiento de neumonías graves adquiridas en la comunidad, en pacientes adultos con criterio de ingreso. También se usa en infecciones por estreptococos y enterococos, y tiene actividad variable frente a *E. coli* y *Klebsiella*. La asociación de piperacilina con tazobactam no ha demostrado ser más eficaz que la piperacilina sola, pero sí permite reducir las dosis a utilizar de antibiótico, por ejemplo, en el tratamiento de las infecciones graves por *P. aeruginosa* de 18g/día

a 12g/día. En general las ureidopenicilinas son caras, el tratamiento con piperacilina sobrepasa los \$40/día.^{18,21,26-30}

f) Otras penicilinas semisintéticas.

La más importante es la meticilina, que tiene un grupo 2,6-dimetoxibenzamido, y se introdujo en el mercado en 1959. Fue la primera penicilina resistente a la destrucción por la penicilinasasa estafilocócica, pero no es estable en medio ácido y se debe administrar en forma inyectable. Se indica, fundamentalmente, en las infecciones por estafilococos coagulasa-positivos productores de penicilinasasa. Existen también azidocilina, benetamina y penicilina clemizol, la primera, de administración oral y, las otras, parenterales de acción prolongada.^{10,18,21}

Cefalosporinas y otros antibióticos relacionados

1. Cefalosporinas.

Las cefalosporinas o cefems son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibiótico natural producido del hongo *Cephalosporium acremonium*. El núcleo activo, ácido 7-aminocefalosporánico, está muy estrechamente relacionado con el ácido 6-aminopenicilánico, por poseer ambos un anillo betalactámico. Son bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al igual que las penicilinas y se clasifican por generaciones, en base a la similitud de sus actividades antibacterianas y de cuando fueron introducidas en el mercado. Las más modernas han ido incrementando su actividad contra las bacterias gramnegativas. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y los tejidos corporales y las concentraciones que se alcanzan son suficientes para el tratamiento de la infección,

especialmente si hay inflamación, la cual facilita su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es relativamente baja, aunque las de tercera generación pueden alcanzar niveles bastante altos en el LCR para el tratamiento de la meningitis.^{11,12,31}

Primera generación

Todas tienen un mismo espectro, y sus diferencias principales son farmacológicas. Poseen una importante actividad frente a los cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos resistentes a la meticilina), así como contra la mayoría de las cepas de *E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*. La cefalotina, una de las primeras cefalosporinas de esta generación, tiene actividad contra un amplio espectro de bacterias grampositivas, incluyendo productores de penicilinasasa, pero no contra los estafilococos meticilino-resistentes y enterococos; su actividad contra las bacterias gramnegativas es modesta. No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que debe administrarse por vía parenteral, aunque la inyección intramuscular (IM) es muy dolorosa. Se ha ido sustituyendo por la cefazolina o la cefradina.^{10,13}

La cefazolina es menos dolorosa que la cefalotina cuando se inyecta por vía intramuscular se utiliza en IU, osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y en la profilaxis de la cirugía perioperativa, con excepción de la colorectal. La cefradina, se puede administrar por vía oral e inyectable. La cefroxadina (derivado oximetilo de la cefradina), el cefadroxilo, la cefatrizina, la cefalexina y su éster pivaloiloximetilo, la pivcefalexina, se administran todas oralmente y se utilizan en el tratamiento de infecciones comunitarias leves o moderadas de la piel o urinarias. En general, todos estos

compuestos tienen un espectro de actividad antimicrobiana similar a la cefalotina. El cefaclor, el cual también se absorbe por el tracto gastrointestinal, tiene una actividad semejante a la de la cefalotina contra los cocos grampositivos, pero tiene una actividad superior contra las bacterias gramnegativas, particularmente contra el *H. influenzae*, por eso a menudo se clasifica como de segunda generación, al igual que el cefprozilo, también de uso oral, que posee una vida media superior a la del cefaclor.^{13,21,32-36}

Segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación tienen un espectro algo más amplio frente a bacilos gramnegativos, aunque difieren en su espectro antibacteriano. El cefamandol fue la primera cefalosporina disponible de segunda generación. Su actividad es ligeramente menor que la de la cefalotina contra las bacterias grampositivas, pero su estabilidad a la hidrólisis por las betalactamasas, producidas por las bacterias gramnegativas es superior, al igual que su actividad contra muchas de las Enterobacteriaceae y *H. influenzae*. Se administra por vía parenteral. La cefuroxima tiene un espectro de acción similar al del cefamandol, pero es más resistente a la hidrólisis por las betalactamasas. Es la única cefalosporina de segunda generación que penetra en cantidades suficientes en el LCR, por lo que es eficaz en el tratamiento de la meningitis (neumocócica, meningocócica, por *H. influenzae* y por *Staphylococcus aureus*), en las infecciones del tracto respiratorio inferior por microorganismos productores de betalactamasas, como *H. influenzae* y *Moraxella catharralis* y en la profilaxis de la cirugía del tórax. Se administra por vía parenteral, pero la cefuroxima axetilo, éster

acetoxietilo de la cefuroxima, se usa por vía oral. Otras cefalosporinas de esta generación, como la cefonicida, la ceforamida y el cefotiam, son administrados parenteralmente y todas tienen un espectro de actividad comparable al del cefamandol.^{8,19,24,29}

Las cefamicinas se obtienen del *Streptomyces spp.* o por vía semisintética a partir de la cefamicina C y difieren de las cefalosporinas por la adición de un grupo 7 a- metoxi al núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico, el cual les da una mayor estabilidad frente a las betalactamasas y se consideran también cefalosporinas de segunda generación, aunque son más activas contra las bacterias anaerobias, especialmente *B. fragilis*. Son policones de aminoazúcares en unión glucosídica, cuya polaridad es en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas, comunes a todos los miembros del grupo, entre las cuales se encuentran: que ninguna se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, por lo que todas se administran por vía parenteral, no penetran bien el LCR, y se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. La cefoxitina, que fue la primera, y el cefotetán son más activas que las cefalosporinas de primera generación frente a *Proteus* indol-!positivos, *Serratia*, bacilos gramnegativos anaerobios, incluido *B. fragilis*, y algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* y *P. mirabilis*. El cefotetán se utiliza en el tratamiento de infecciones combinadas por anaerobios leves o moderadas, como divericulitis, y en cirugía colorrectal y ginecológica para la profilaxis de infecciones anaerobias. Otras cefamicinas son el cefmetazol, la cefbuperazona y el cefminox. El cefmetazol tiene una actividad similar que la cefoxitina o el cefotetán frente a las bacterias anaerobias, pero es menos activo frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos, mientras que el cefmetazol

y el cefotetán son más activos que la cefoxitina frente a *H. influenzae*.^{21,37,38}

Tercera generación

Su espectro de acción es más amplio y son más estables a la hidrólisis por las betalactamasas que el cefamandol y la cefuroxima. Tienen una mayor potencia contra los organismos gramnegativos, incluyendo las Enterobacteriaceae más importantes, desde el punto de vista clínico. Su actividad contra los grampositivos es menor que la de las cefalosporinas de primera generación, pero son muy activas contra los estreptococos. La cefotaxima, que fue la primera cefalosporina obtenida de este grupo, tiene una modesta actividad contra la *P. aeruginosa*, pero es eficaz frente a muchos cocos grampositivos, aunque no tanto como las cefalosporinas de primera generación. Se utiliza como tratamiento empírico de infecciones adquiridas en la comunidad de microorganismos aerobios, entre ellas, neumonía, urosepsis, meningitis e intraabdominales, así como gonorrea no complicada (en dosis única), osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos por microorganismos susceptibles y en la enfermedad de Lyme, especialmente si existen complicaciones reumatológicas, neurológicas o cardíacas. La cefmenoxima, cefodizima, ceftizoxima y ceftriaxona, son todas muy similares a la cefotaxima en cuanto a su actividad antimicrobiana, se administran parenteralmente y difieren sólo en su farmacocinética. La ceftizoxima se utiliza en infecciones combinadas leves o moderadas por microorganismos anaerobios.^{21,39-42}

La cefixima se administra por vía oral, al igual que el cefdinir, cefetamet pivoxilo, cefpodoxima proxetilo, ceftibuten y latamoxef, que es una oxacefalosporina y difiere de la cefotaxima en su mayor activi-

dad contra *B. fragilis*. La cefixima tiene una excelente actividad frente a los cocos gramnegativos y Enterobacteriaceae y una buena actividad frente a los estreptococos, incluyendo los estreptococos del grupo A y los neumococos, pero su efecto es escaso o nulo frente a los estafilococos. Su utilización fundamental radica en el tratamiento oral de infecciones como la otitis media, la sinusitis y las IU. La cefpodoxima proxetilo se utiliza también en faringitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y del tracto respiratorio inferior y superior por estreptococos, *H. influenzae* y *Moraxella catharralis*, y en gonorrea no complicada.⁴³⁻⁴⁷

El moxalactam, la ceftazidima y la cefoperazona, todas de uso parenteral, son aún menos activos frente a los cocos grampositivos. La ceftazidima y la cefoperazona tienen mayor actividad contra *P. aeruginosa*, al igual que la cefpiramida, la cual está relacionada estructuralmente con la cefoperazona, pero es menos eficaz que el moxalactam, la cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona frente a Enterobacteriaceae. La ceftazidima presenta mayor actividad que la cefoperazona tanto frente a Enterobacteriaceae como *P. aeruginosa* y se utiliza en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos, incluyendo meningitis (en combinación con aminoglicósidos si se sospecha que existen pseudomonas) y en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. Es de las cefalosporinas de tercera generación de amplio uso la más cara, ya que el tratamiento puede sobrepasar los \$80/día. Los niveles de cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftizoxima y moxalactam, pero no de cefoperazona, en LCR, son suficientes para el tratamiento de la meningitis causada por bacterias sensibles. El moxalactam y la ceftizoxima tienen mayor actividad frente a las bacterias anaerobias que las otras cefalosporinas de

tercera generación, pero su actividad es menor frente a estos microorganismos que la de la cefoxitina, el cefotetán o el cefmetazol. Aunque la cefsulodina se clasifica como de tercera generación su actividad contra bacterias gramnegativas se restringe a *P. aeruginosa*.^{13,21,39,40}

Cuarta generación

Las nuevas cefalosporinas cefepima y ceftiproma se han clasificado como de cuarta generación. La estructura química de base que poseen las hace tener una buena penetración a través de la membrana celular más externa de las bacterias y poca afinidad por las betalactamasas tipo 1, lo que reduce su degradación enzimática en comparación con otras cefalosporinas. *In vitro* tienen un espectro de actividad más amplio, que incluye a cepas de Enterobacteriaceae resistentes a la ceftazidima, microorganismos patógenos grampositivos importantes, como el *S. aureus*, aunque no las cepas meticilino y cefazolino-resistentes, y gramnegativos, como la *P. aeruginosa*. No obstante, tienen poca actividad frente a especies de *Bacteroides* y no son activos contra *Enterococcus faecalis* y *C. difficile*. Se pueden usar en neumonías por *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes, infecciones nosocomiales y comunitarias, complicadas y no complicadas, del tracto respiratorio inferior, urinarias asociadas o no con bacteremia, así como de la piel, tejidos blandos, quirúrgicas, del sistema reproductor femenino y en estados febriles de pacientes neutropénicos y pacientes críticos. Se administran por vía parenteral y se excretan por el riñón. Tienen baja toxicidad y se toleran localmente. Otras cefalosporinas de cuarta generación son cefaclidina, cefelidina y cefoselis.⁴⁸⁻⁵⁶

a) Carbacefémicos.

Presentan un grupo metileno sustituyendo el átomo de azufre del ácido 7-aminocefalosporánico. El loracarbef es un carbacefémico de administración oral, que se puede emplear en el tratamiento del tracto respiratorio inferior y superior, piel y sus estructuras e IU por microorganismos sensibles, entre los cuales se encuentran, tanto grampositivos aerobios, como *S. aureus* (incluyendo productores de betalactamasa, pero no meticilino-resistentes), gramnegativos aerobios, como *H. influenzae* y microorganismos anaerobios, como *C. perfringens*.^{43,57,58}

b) Carbapenémicos.

El imipenem, derivado N-formimidilo de la tienamicina, obtenido del *Streptomyces cattleya*, fue el primer antibiótico betalactámico del grupo de los carbapenémicos. Es también bactericida y actúa, igualmente, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Su espectro de acción es amplio e incluye a microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Se utiliza en el tratamiento de infecciones intraabdominales combinadas, nosocomiales, incluyendo las de microorganismos gramnegativos resistentes, como son las de *Enterobacter* y las originadas por el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa* y *B. fragilis*, pero la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina lo son también al imipenem y la *P. aeruginosa* puede hacerse resistente cuando se usa solo. Se administra por vía parenteral junto con cilastanina, un inhibidor de la dehidropeptidasa I, la cual inhibe el metabolismo renal del imipenem. Esta combinación puede originar retención del medicamento, sobre todo, en pacientes que estén recibiendo altas dosis, que tengan insuficiencia renal y en ancianos. No se debe uti-

lizar en el tratamiento de la meningitis por ser epileptógeno. Es uno de los antibióticos más caros que existen en el mercado actualmente, el costo de un tratamiento puede exceder los \$100/día.⁵⁹⁻⁶¹

El meropenem, es un nuevo carbapenémico más estable a la dehidropeptidasa renal, que también es activo contra la mayoría de las bacterias de importancia, aunque los estafilococos resistentes a la meticilina, el *Enterococcus faecium* y *Stenotrophomonas maltophilia* le son resistentes, y otros microorganismos, como la *P. aeruginosa*, pueden desarrollar resistencia. Se administra en una sola inyección IV y, en casos de meningitis, parece ser menos epileptógeno que el imipenem con cilastatina. Se supone que vaya reemplazando al imipenem con cilastatina, aunque es aun más caro, y el tratamiento puede sobrepasar los \$150/día, lo cual hace que no se emplee en tratamientos de primera y segunda línea, a menos que las infecciones sean causadas por microorganismos con polifármaco-resistencia comprobada.⁶²⁻⁶⁴

c) Monobactámicos

Fueron los primeros antibióticos betalactámicos monocíclicos obtenidos de bacterias, aunque en la actualidad son

producidos sintéticamente. El aztreonam fue el primero disponible comercialmente. Es también bactericida y actúa sobre la síntesis de la pared celular. Sin embargo, su actividad difiere de la de las nuevas cefalosporinas y del imipenem en que se restringe a microorganismos aerobios gramnegativos, es muy efectivo contra *P. aeruginosa*. Se administra por vía parenteral y puede producir hipersensibilidad con otros antibióticos betalactámicos. Otros monobactámicos como el carumonam y el tigemonam pueden ser suministrados oralmente, pero no son activos contra la *P. aeruginosa*.^{9,59,61}

Inhibidores de betalactamasa

Los inhibidores de betalactamasa ácido clavulánico, que se introdujo en 1984 y fue el primero del grupo, sulbactam y tazobactam tienen una pequeña actividad antibacteriana intrínseca y se usan para ampliar el espectro antimicrobiano de algunos antibióticos betalactámicos, como se señaló anteriormente. Cuando se emplean en combinación con ampicilina, amoxicilina o ticarcilina, estos últimos se vuelven efectivos frente a algunas bacterias productoras de betalactamasas que de otra manera serían resistentes.^{8,65,66}

SUMMARY: A literature review on systemic antibacterial drugs is presented. This first part includes beta-lactam antibiotics, some basic concepts and the different types of antibiotic classification in general. The most known penicilim and cephalosporin derivates worlwide are dealt with.

Subject headings: ANTIBIOTICS/classification; ANTIBIOTICS; LACTAM/pharmacology

Referencias bibliográficas

1. Mandell GL. Introducción a las enfermedades microbianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC ed. Cecil. Tratado de Medicina Interna, 19a ed. México DF:Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994:vol 2, part 20, cap 282:1823-4.
2. Madoff LC, Kasper DI. Introduction to infection disease: host-parasite interaction. En: Harrison TR. Principles of Internal Medicine. 13 ed. New York:McGraw-Hill,1994:485-9.
3. Morejón M. Panorama infeccioso actual. Resumed 1996;9(3):139-44.
4. Mandell GL. Introducción a las enfermedades bacterianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH,

- Bennet JC ed. Cecil. Tratado de Medicina Interna, 19a ed. México DF: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994. vol 2, part 20, cap 283:1824.
5. Los principales grupos bacterianos. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. México DF: El Manual Moderno, 1988:30-5.
 6. Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a ed. Parte XI. Capítulo 44. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993: part 11, cap 44:991-1017.
 7. Quimioterapia antimicrobiana. En: Jawetz E, Melnick JL, Alderberg EA. Manual de Microbiología Médica, 12a ed. México DF: El Manual Moderno, 1988:110-35.
 8. Calderwood SB, Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. En: Stein JH. Internal Medicine. 3th ed. Boston: Little Brown and Co, 1990:1202-18.
 9. Frisby AJ. Introduction on the use of the antibiotics. Guideline. Thomas Jefferson University, 1995 [INTERNET(<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/intro.html>)].
 10. Reynolds JEF ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1995:79-113.
 11. Mandell GL, Sande MA. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Godman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a. ed. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993:1035-64.
 12. Demonty J. De la penicilline aessor des B-lactamines. Rev Med Liege 1996;51(1):47-49.
 13. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Fármacos antiinfecciosos. En: Berkow R ed. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica, 9a. ed. Madrid: Mosby-Royman Libros 1994:26-52.
 14. Parry MF. Penicilinas. Clin Med Nort Am 1987;6:1158-78.
 15. Anon. Diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. Medicam y Terap. 1995;14(3):1-6.
 16. Anon. La alergia a la penicilina. Medicamen y Terap 1997;16(2):10-2.
 17. Cartwright K. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. Br Med J 1992;305:143-7.
 18. Penicillins systemic. E: US Pharmacopeial Inc. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 14 ed. Massachusetts: Rand Mc Nally, 1994 vol 1: 751-77.
 19. Seppelt U, Betermann H, Sonntag HG. Comparative study of the clinical effectiveness of mecillinam and pivmecillinam versus ampicillin in acute urinary infections. Arzneimittel Forsh 1992;32:569-71.
 20. Vanhoof R, Hubrechts JM, Nyssen HJ, Nulens E, Couvreur ML. Activity of cefotiam in combination with beta-lactam antibiotics on enterobacterial hospital strains. Weekbl Sci Ed 1990;12:104-6.
 21. Barnas B, Nimphius N. Antibiotic Guide. Wiscosin, Medical College, 1996. [INTERNET(<http://www.intermed...g/antibiotics.html>)]
 22. Anon. Medicamentos para el tratamiento de la otitis media aguda en los niños. Medicam y Terap 1994;13(4):56-8.
 23. Zimmerlin W. Pneumonia in clinical practice: diagnosis and therapy. Schweiz Rundsch Med Prax 1994;83(49):1374-7.
 24. Morrie TJ. Community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1994;18:501-15.
 25. Hernández-Sampelayo T, Gómez JA, Navarro ML, Cristóbal P. Infección en el paciente pediátrico y neonatal. Medicina 1995;7(77):3405-19.
 26. Anon. Piperacilina/Tazobactam. Medicam y Terap 1994;13(4):51-3.
 27. Tan JS, File TM Jr. Antipseudomonal penicillins. Med Clin North Am 1995;79(4):679-93.
 28. Boquet E, Ordeig C, Batle J. Comparative study of three acylureidopenicillins of Pseudomona aeruginosa. Farm Clin Spain 1985;2:24-28.
 29. Oisumi K, Ohno T, Kawakura M. A comparative study of tazobactam piperacillin and piperacillin in bacterial pneumonia. Jpn J Antibioc 1995;48(4):449-81.
 30. Cifuentes-Osorio J, Ruiz G. Pipiracillin/tazobactam in the treatment of lower respiratory tract infections: an open non-comparative and multicentered trial. Latin American Clinical Research Group. J Chemoter 1994;6(3):197-203.
 31. Goldberg DM. Cefalosporinas. Clin Med Nort Am 1987;6:1179-91.
 32. Cephalosporins systemic. En: US Pharmacopeial Inc. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI, 14 ed. Massachusetts: Rand Mc Nally, 1994, Vol 1:751-77.
 33. Greenfield RA. Symposium on antimicrobial therapy, IV. The cephalosporins J. Okla State Med Assoc 1993;86(1):7-12.

34. Verhaegen J, Verbist L. Oral cephalosporins. *Acta Clin Belg* 1992;47(6):377-86.
35. Wiseman LR, Benfield P. Cefprozili. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993;45(2):295-317.
36. Stutman HR. Cefprozilo. *Pediatr Ann* 1993;22(3):167-8, 171-6.
37. Eriksen NL, Blanco JD. Extended spectrum (second and third generation) cephalosporins. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(3):461-74.
38. Murray BE, Moellering RC. Cephalosporin and cephamycin antibiotics: status report *Clin Ther* 1989;2:155-179.
39. Adu A, Armour CL. Drug utilization review (DUR) of the third generation cephalosporins. Focus on ceftriaxone, ceftazidime and cefotaxime. *Drugs* 1995;50(3):423-39.
40. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am* 1995;79(4):705-19.
41. Dipiro JT, May JR. Use of cephalosporins with enhanced antianaerobic activity for prevention treatment of anaerobic and mixed infections. *Clin Pharm* 1988;7:285-302.
42. Borradell LB, Brogden RN. Cefodizime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1992;44(5):800-34.
43. Farsbender M, Lode H, Schaberg T, Borner K, Koeppe P. Pharmacokinetics of new oral cephalosporins, including a new carbacephem. *Clin Infect Dis* 1993;16(5):646-53.
44. Sakane K, Inamoto Y, Takaya T. A new oral cephem, cefdinir: its structure activity relationships and biological profile. *Jpn J Antibiot* 1992;45(8):909-25.
45. Bryson HM, Brogden RN. Cefatamet pivoxil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1993;45(4):589-62.
46. Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential *Drugs* 1992;44(5):889-917.
47. Anon. Cefpodoxima-proxetilo: una nueva cefalosporina oral. *Medicamentos y Terapéutica* 1993;12(4):43-5.
48. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996;8(Suppl 2):91-104.
49. Bellido F. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996;8(Suppl 2):31-6.
50. Pechere JC. Specificities of antibacterial activity of zwitterionic 7-methoxyimino cepheems (cephalosporins of fourth generation). *Pathol Biol (Paris)* 1966;44(2):99-105.
51. Halloway WJ, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. *Am J Med* 1996 24;100(6A):52S-59S.
52. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47(3):471-505.
53. Hardin TC, Jennings TS. Cefepime. *Pharmacotherapy* 1994;14(6): 657-68.
54. Liu YC, Huang WK, Cheng DL. Antibacterial activity of cefepime in vitro. *Chemotherapy* 1994;40(6):384-90.
55. Binfiglio G, Stefani S, Nicoletti G. In vitro activity of ceftiofime against betalactamase-inducible and stably depressed Enterobacteriaceae. *Chemotherapy* 1994;40(5):311-6.
56. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A, Giu MA. Cefepime: a new fourth generation cephalosporin. *Am J Hosp Pharm* 1994 15;51(4):463-77.
57. Brogden RN, Ravish MC, Lorocarbef D. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993;45(5):716-36.
58. Force RW, Nahata MC. Lorocarbef: a new orally administered carbacephem antibiotic. *Ann Pharmacother* 1993;27(3):321-9.
59. Ennis DM, Cobbs CG. The newer cephalosporins. Aztreonam and imipenem. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(3):687-713.
60. Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995;79(4):745-59).
61. Alv NG, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf* 1995;12(5):305-13.
62. Wiseman LR, Wagstaff Aj, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity. *Drugs* 1995;50(1):73-101.

63. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):1-17.
64. Anon. Meropenem: ¿un antibiótico que ofrece ventajas?. *Medicamentos y Terapéutica* 1996;15(4):31-3.
65. Madux MS. Effects of beta-lactamase-mediated antimicrobial resistance: role of betalactamase inhibitors. *Pharmacotherapy* 1991;11(2 Part 2):40S-50S.

66. Livermore DM. Determinants of the activity of beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1993 Jan;31 (Suppl A):9-21.

Recibido: 22 de febrero de 1998. Aprobado: 1 de abril de 1998.

Lic. *Manuel Cué Brugueras*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Servicios Especiales de Información. Calle M, esquina a 27, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.