

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS”
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)

TESINA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:
OMAR ISRAEL GAYOSSO CERÓN
M.P.S.S.

DIRECTORES
Ph.D. JAVIER JAIMES GARCÍA
M.A.M. RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ

REVISORES:
E. EN ANEST. J. MARIOL PALACIOS LARA
E. EN C.G. MARCO A. MONDRAGÓN CHIMAL

TOLUCA, MÉXICO 2012.

**“INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)”**

ÍNDICE.

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	24
Justificación	26
Hipótesis	28
Objetivos	29
Método	30
Implicaciones éticas	31
Resultados	32
Conclusiones	66
Recomendaciones	69
Referencias bibliográficas	70
Anexos	74

1. DEFINICIÓN.

Los antibióticos betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos, la más utilizada y probablemente la más importante en la práctica clínica.¹

Su nombre deriva del anillo betalactámico de cuatro carbonos que poseen, del cual se han originado diversos grupos de antibióticos.^{2,3}

Los antibióticos betalactámicos son compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico.²

El núcleo de la penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica, la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda la acción bacteriana importante.⁴

La estructura básica de la penicilina incluye un anillo de tiazolidina unido a otro anillo lactámico β que está conectado con una cadena lateral de actividad biológica. La cadena lateral es la que rige muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo particular de penicilina.^{3,4,5,6}

2. CLASIFICACIÓN.

Incluyen penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenemas e inhibidores de betalactamasa.³

2.1 Penicilinas

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo tiazolidina, unido al anillo betalactámico, el cual lleva un radical amino (RNH-). Formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico.^{2,3}

Pueden agregarse cadenas laterales que modifican la sensibilidad de los compuestos resultantes, a enzimas inactivadoras (betalactamasas) y que cambian la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas del producto.⁴

Las penicilinas pueden ser divididas en 5 clases, con base en su actividad antibacteriana, con considerable superposición entre las clases:

2.1.1 Penicilinas naturales: penicilina G y V

2.1.2 Penicilina resistente a penicilinasas: meticilina, nafcilina e isoxazolil penicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y fluoxacilina)

2.1.3 Aminopenicilinas, (penicilinas de amplio espectro) ampicilina y amoxicilina

2.1.4 Carboxipenicilinas: carbenicilina y ticarcilina

2.1.5 Acil-ureidopenicilinas: azlocilina, mezlocilina y piperacilina. Las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas también son llamadas penicilinas antipseudomonas.^{3,4,5,6,7}

2.2 Cefalosporinas

Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero más estables ante la betalactamasa bacteriana y por lo tanto tiene un espectro más amplio.^{3,8}

Las cefalosporinas son fármacos cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidroiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas.^{2,3,4}

La cantidad de cefalosporinas exige algún sistema de clasificación. A pesar de que pueden clasificarse con base en su estructura química, características clínico-farmacológicas, resistencia a betalactamasa o espectro antimicrobiano, es muy útil el sistema aceptado de clasificación por "generaciones" aunque un poco arbitrario.

La clasificación por generaciones se basa en características generales de acción antimicrobiana.^{3,4,5,6,9}

La clasificación con mayor aceptación incluye 5 divisiones o generaciones (Tabla 1)

- 2.2.1** Cefalosporinas de primera generación. Exhiben su actividad principalmente contra bacterias grampositivas.
- 2.2.2** Cefalosporinas de segunda generación tienen mayor actividad contra bacilos gramnegativos, manteniendo actividad variable contra grampositivos. Las cefamicinas se incluyen dentro de este grupo; se distinguen por su actividad adicional contra anaerobios gramnegativos.
- 2.2.3** Cefalosporinas de tercera generación con una marcada actividad contra gramnegativos; algunas de ellas con poca actividad contra grampositivos.
- 2.2.4** Cefalosporinas de cuarta generación tienen el espectro más amplio de los 5 grupos, con gran actividad contra casi todos los gramnegativos, pero manteniendo su potencia contra cocos grampositivos.

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación son llamadas en conjunto cefalosporinas de espectro extendido.

- 2.2.5** El quinto grupo hace referencia a las cefalosporinas con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.^{3,4,5,6,9}

Tabla 1 Clasificación de las cefalosporinas (modificado de Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases, 7th ed Churchill livingstone. 2010)

1ª generación	2ª Generación	Cefamicinas	3ª Generación	4ª Generación	Activas contra MRSA
Cefazolina	Cefamandol	Cefmetazol	Cefoperazona	Cefepime	Ceftarolina
Cefalotina	Cefonicida	Cefotetán	Cefotaxima	Cefpirome	Ceftobiprol
Cefradina	Cefuroxima	Cefoxitina	Ceftazidima		
Cefapirina			Ceftizoxima		
			Ceftriaxona		
Cefadroxil	Cefaclor		Moxalactam		
Cefalexina	Cefprozil		Ceftibutén		
Cefadrina	Axetil-Cefuroxima		Cefditoren		
	Loracarbef		Cefixima		
			Cefpodoxima		
			Cefdinir		

2.3 Monobactámicos

Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario.^{3,4,5,7}

Aztreonam es el único monobactámico disponible en Estados Unidos.³

2.4 Carbapenemas

La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condiciona la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) diana. Un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad.²

Doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem están autorizados para el uso en Estados Unidos.³

2.5 Inhibidores de las betalactamasas

Son fármacos similares a los betalactámicos pero con una muy débil acción antibacterial. Son potentes inhibidores de muchas, pero no de todas las betalactamasas, pueden proveer protección a las penicilinas de ser hidrolizadas por estas enzimas.^{3,4}

El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en posición de 3 por un átomo de oxígeno (que incrementa la reactividad de la molécula y proporciona una afinidad mayor por las betalactamasas), y la falta de la cadena lateral acil amino en posición 6. El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam se diferencia del sulbactam por la presencia de un grupo triazol en posición 3.²

3. Farmacocinética

El objetivo principal de la terapia antibiótica es administrar el medicamento apropiado en concentraciones lo suficientemente altas en el sitio de la infección para matar al microorganismo causante.¹⁰

La farmacocinética evalúa los procesos que finalmente van a determinar la concentración de un antimicrobiano contra el tiempo en el compartimiento central y en los tejidos.¹¹

Abarca todos los modos que tiene el cuerpo para manipular un medicamento, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción.⁵

En infecciones serias, la concentración local de medicamento debe exceder la concentración inhibitoria mínima (MIC) para obtener una mejor tasa de curación. Muchos factores pueden afectar la concentración local del fármaco al influir sobre los procesos farmacocinéticos.¹⁰

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos varían según los compuestos. En la tabla 2 se muestran los parámetros farmacocinéticos generales de los fármacos representativos de cada grupo.

3.1 Absorción

La absorción se puede describir como la biodisponibilidad del medicamento, la cual se define por el porcentaje de la dosis del fármaco que alcanza la circulación sistémica.⁸

Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva, mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos es mejor (amoxicilina, cloxacilina, cefalosporinas orales).²

La absorción de las penicilinas administradas vía oral difiere grandemente de un medicamento a otro, depende en parte de la estabilidad en ácido, y de las proteínas fijadoras.²

Tabla 2. Farmacocinética de los betalactámicos (modificado de Marin M, Guidol F. Antibióticos betalactámicos. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica)

Antibiótico	Dosis	Concentración pico de dosis	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar
Penicilinas Naturales						
Bencilpenicilina	2 mU	20 µg/mL	0.5	50-60	70	Sí
Penicilina V	250mg	3 µg/mL	0.5	75-85	20-40	Sí
Penicilina procaína	300.000 U	0.9 µg/mL				
Penicilina benzatina	1,2 mU	0.09 µg/mL				
Penicilinas resistentes a penicilinasas						
Cloxacilina oral	500mg	7.5-14 µg/mL	0.5	95	80	Sí
Aminopenicilinas						
Ampicilina IV	1g	40 µg/mL	1-1.3	20	70	Sí
Amoxicilina oral	1g	7.5 µg/mL	1-1.3	20	70	Sí
Penicilinas de amplio espectro						
Ticarcilina	3.5g	210 mg/mL	1.2	45	80	Sí
Piperailina	4g	240 mg/mL	1.0	16	60-90	Sí
Cefalosporinas de 1ª Generación						
Cefazolina	1g	180 mg/mL	1.8	80	95	Sí
Cefalotina	1g	50 mg/mL	0.7	70	70	Sí
Cefalosporinas de 2ª Generación						
Cefamandol	1g	90 mg/mL	0.8-1	75	>90	Sí
Cefuroxima oral	0.5g	7 mg/mL	1.4	40	90	Sí
Cefotixina	1g	110 mg/mL L	0.8	70	85	Sí
Cefonicid	2g	260 mg/mL	4.5	98	95	Sí
Cefmetazol	2g	140 mg/mL	1-1.5	85	75	Sí
Cefotetán	0.75g	40-130 mg/mL	1.7	90	95	No
Cefalosporinas de 3ª generación						
Cefoperazona	1g	74-152 mg/mL	2.1	87	30	Sí (notable)
Cefotaxima	1g	80 mg/mL	1	40	80	Sí
Ceftazidima	1g	80 mg/mL	1.8	20	85	Sí
Ceftriaxona	1g	150 mg/mL	8	90	50	Sí (notable)
Cefalosporinas de 4ª generación						
Cefepime	2g	130 mg/mL	2	< 20	85	No
Carbapenemas						
Imipenem	1g	70 mg/mL	1	10	75	Sí
Meropenem	1g	55 mg/mL	1	<20	70	Sí
Monobactámicos						
Aztreonam	1g	100 mg/mL	1.7	60	70	Sí

La ingestión de comida puede interferir en la absorción intestinal de todas las penicilinas. Tal vez por adsorción del antibiótico en partículas de alimento.⁴

El jugo gástrico a pH de 2 destruye pronto la penicilina G. La virtud de la penicilina V, en comparación con la G, está en su mayor estabilidad en el medio ácido estomacal y, por ello, su mejor absorción en las vías gastrointestinales.^{3,4,8}

Las isoxazolil penicilinas se absorben en forma rápida aunque incompleta (30 a 80%) de las vías gastrointestinales. La absorción de los fármacos es más eficaz cuando se toman 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.^{3,4,8}

La ampicilina es estable en medio ácido y se absorbe adecuadamente por vía oral. La amoxicilina tiene una absorción gastrointestinal más rápida y completa que la de la ampicilina, lo cual constituye la principal diferencia entre uno y otro producto.⁴

Indanilo de carbenicilina sódico es estable en medio ácido, e idóneo para administración oral. Si bien su uso ha sido sustituida por ticarcilina o piperacilina.^{3,4}

La cefalexina, cefradina, cefaclor, cefadroxilo, loracarbef, cefprozilo, proxetilo de cefpodoxima, ceftibutén y acetilo de cefuroxima se absorben pronto tras la administración oral. Las demás cefalosporinas se administran por vía intramuscular o intravenosa.^{3,4}

La administración junto con alimentos disminuye la biodisponibilidad del cefaclor, cefalosporina de primera generación; del loracarbef, de segunda generación; y del ceftibutén, de tercera generación. Sin embargo no interfiere la biodisponibilidad de cefalexina, y cefadroxil, de primera generación; cefprozil, de segunda generación, ni de la cefixima de tercera generación.⁸

Las cefalosporinas esterificadas (axetil cefuroxima, pivoxil cefditoren) son más lipofílicas, lo que incrementa su absorción, difundiendo de manera pasiva a través del epitelio intestinal.^{8,10}

La absorción oral, incluso de agentes con alta biodisponibilidad, puede ser deteriorada en el paciente crítico, que desarrolla una isquemia intestinal, edema de pared, íleo,

colitis, y cambios de pH gástrico; la administración intravenosa resulta en niveles pico predecibles, cruciales para el adecuado efecto de muchos antibióticos.¹⁰

Mediante la administración intravenosa, los betalactámicos suelen alcanzar con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas², por esta ruta el 100% de la dosis se encuentra biodisponible.⁸

Posterior a una dosis parenteral, la absorción de la mayoría de los betalactámicos es completa y rápida, Se prefiere la administración intravenosa a la intramuscular para administración de grandes dosis, por el dolor e irritación locales.³

Las penicilinas benzatina y procaina son formuladas para retardar la absorción, resultando en concentraciones tisulares y sanguíneas prolongadas.^{3,4,6}

3.2 Distribución

La distribución es el proceso por el cual el medicamento difunde del plasma al espacio extravascular, mejor entendido como el volumen de distribución.⁸

La distribución del fármaco es influida por la talla del paciente, el porcentaje de grasa corporal, el grado de edema, si está presente. El volumen de distribución equivale a la cantidad de medicamento administrado, dividido por la concentración plasmática del fármaco, lo cual describe relativamente la distribución de la droga en los compartimentos corporales.¹⁰

El volumen extracelular se incrementa marcadamente en los estados de agua corporal total excesiva (cirrosis hepática, falla renal, insuficiencia cardiaca congestiva, sepsis con resucitación hídrica, trauma y anasarca). En tales circunstancias, los niveles séricos de los medicamentos que se distribuyen principalmente en el líquido extracelular son notablemente bajos.¹²

En la sangre, los medicamentos, circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; solo la fracción libre es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular.^{2,4,8}

A mayor cantidad de estas proteínas menor será la concentración sérica de medicamento libre, que si estas se encuentran en menor proporción; las proteínas transportadoras se hacen clínicamente relevantes cuando el porcentaje de fijación es igual o mayor al 95%³, así como con la disminución de proteínas séricas, principalmente albumina, lo que puede incrementar sustancialmente los niveles de medicamento libre, siendo un factor a considerar al calcular las dosis a administrar.¹⁰

Dado su alto índice de vascularidad, se logran concentraciones adecuadas en infecciones articulares y de los espacios pleural y peritoneal.¹³

Los capilares no fenestrados que limitan el movimiento de proteínas grandes, incluyendo los antibióticos, frecuentemente perfunden órganos como el cerebro, ojo y próstata. Los antibióticos deben difundir a través de la membrana endotelial (dependiendo de su liposolubilidad, farmacocinética y pH del líquido), o ser instilado directamente.¹²

El índice de vascularidad del sitio afectado (área endotelial dividido entre volumen tisular) puede ser importante en infecciones óseas o de extremidades con flujo vascular deteriorado. De modo que, para que los antibióticos puedan ser efectivos se requerirá desbridar los tejidos necróticos, reparación vascular o ambas.¹⁰

Los abscesos representan una serie de barreras para una efectiva terapia antibiótica. Los antibióticos no pueden acceder efectivamente en el centro avascular del absceso o tejidos necróticos.⁸

La presencia de cuerpos extraños también puede tener efectos adversos, disminuyendo la efectividad de los antimicrobianos. El cuerpo extraño actúa como un nido en el que los microorganismos pueden crecer creando un biofilm.^{8,14}

El biofilm, comúnmente llamado "slime layer" (capa de limo), que se forma en la superficie de los catéteres o prótesis, es una estructura compleja formada por especies bacterianas seleccionadas, que secretan una matriz de polisacáridos, en la que se depositan proteínas séricas (fibronectina, fibrinógeno y colágeno) promoviendo un ambiente nutritivo y seguro para el crecimiento bacteriano.¹⁴

Los betalactámicos poseen una amplia distribución corporal, con valores séricos y tisulares adecuados, incluyendo bilis y líquido sinovial; cuando existe inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR), la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta hasta el 10-30%, siendo especialmente elevada para la cloxacilina y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.²

Las penicilinas se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. Alcanzan pronto concentraciones terapéuticas en tejidos y en secreciones como líquido sinovial, pleural y pericárdico, y bilis.^{3,4,6,8}

Las penicilinas son moléculas polares, por lo que la concentración intracelular se encuentra por debajo de las del líquido extracelular; no penetran en los fagocitos vivos y su concentración en la secreción prostática, tejido cerebral y líquido intraocular es reducida.^{3,4,8,12,15,16}

La penicilina y otros ácidos orgánicos se excretan con rapidez desde el líquido cefalorraquídeo a la sangre por un proceso de transporte activo.⁴

La distribución de las cefalosporinas dentro del organismo está sujeta a la liposolubilidad del medicamento y su fijación a proteínas.^{3,4} En general las cefalosporinas se encuentran ampliamente confinadas al compartimento extracelular. Ninguna de las cefalosporinas orales logra concentraciones terapéuticas en el líquido cerebroespinal. Las cefalosporinas de primera y segunda generación, a excepción de cefuroxima parenteral, logran concentraciones pobres en el sistema nervioso central. Las cefalosporinas parenterales de tercera y cuarta generación logran concentraciones que permiten ser utilizadas en el tratamiento de infecciones a este nivel.⁵

La penetración en el humor acuoso del ojo es relativamente adecuada después de la administración sistémica de los compuestos de la tercera generación, pero es poca la penetración en el humor vítreo.³ Las concentraciones en la bilis suelen ser grandes y las máximas son las que se alcanzan después de proporcionar cefoperazona y cefpiramina.⁴

Los monobactámicos y carbapenemas se distribuyen de manera adecuada en todos la mayoría de los compartimentos corporales, y penetran en todos los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el líquido cerebro espinal (en caso de inflamación de las meninges)^{3,4,5,16}

3.3 Eliminación

Los medicamentos pueden ser eliminados por su conversión a metabolitos, (principalmente en hígado), o excreción del fármaco sin cambios, o sus metabolitos, en la orina o heces fecales, lo cual se realiza en el hígado, riñones e intestino. Algunos fármacos o sus metabolitos que se excretan en la bilis, pueden reabsorberse al torrente sanguíneo y ser reciclados, lo que recibe el nombre de circulación enterohepática.⁸

El metabolismo de la mayoría de betalactámicos es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal.² En algunos preparados predomina la excreción por vía biliar. Muy pocos sufren metabolismo, como la desacetilación o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales.^{1,3,4}

La secreción tubular ocurre por 2 mecanismos de transporte activo: uno para aniones (ácidos orgánicos débiles) y el otro para cationes (bases orgánicas débiles). Los medicamentos compiten por los transportadores de cada sistema. El mecanismo de transporte de ácidos orgánicos contribuye a eliminar la mayoría de los betalactámicos.⁸

El probenecid disminuye de manera extraordinaria la secreción tubular de las penicilinas, las cefalosporinas, el Aztreonam y carbapenemas, al competir por los transportadores de ácidos orgánicos; pero no es el único factor que explica el incremento de las concentraciones plasmáticas de tales antibióticos después de su administración. El fármaco mencionado también genera un decremento notable en el volumen aparente de distribución de los betalactámicos.^{3,4,8}

La anuria incrementa la vida media de la penicilina G de un valor normal de 0.5 a unas 10 horas.³ Cuando disminuye la función renal, 7 a 10% del antibiótico puede ser inactivado cada hora por el hígado. En individuos con insuficiencia renal, no es

necesario modificar los intervalos entre una y otra dosis de oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina, ya que tienen una eliminación hepática importante por la bilis.⁴

La disminución grave de la función renal prolonga en grado extraordinario la persistencia de la ampicilina y amoxicilina en plasma. En caso de insuficiencia renal se debe ajustar la dosis de estos medicamentos.^{3,4,5}

La eliminación de cefoperzona y ceftriaxona es principalmente a través de la vía biliar, por desacetilación; no requieren ajustarse ante insuficiencia renal. Las demás cefalosporinas tienen eliminación renal, por lo que se ajustará la dosis en insuficiencia renal.³

El imipenem es hidrolizado pronto por una dehidropeptidasa situada en el borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal.^{3,4,5}

El imipenem es formulado en dosis equivalentes con un inhibidor de la dehidropeptidasa-I renal, la cilastatina. Este medicamento no tiene actividad antibacteriana, no afecta la actividad del imipenem. Prolonga la vida media del imipenem, manteniendo concentraciones urinarias terapéuticas, y previniendo los efectos nefrotóxicos de este fármaco y sus metabolitos.⁵

Meropenem, Doripenem y ertapenem no son degradados de manera significativa por la dehidropeptidasa renal, por lo que no requieren de un inhibidor de esta. Todos los carbapenemas son eliminados por el riñón, la dosis deberá ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal.³

Aztreonam es excretado por vía renal. En adultos con depuración de creatinina de 10mL/min o menos se cuadruplica la vida media del fármaco. Cuando hay deterioro de la función renal la vida media se prolonga solo ligeramente.⁵

4. Farmacodinamia.

La concentración de un antimicrobiano en los tejidos y fluidos corporales va a determinar su efecto farmacológico, su concentración en el sitio de la infección va a determinar su efecto terapéutico.¹¹

En farmacodinamia se evalúa la eficacia terapéutica en base a la relación entre la concentración plasmática del antibiótico y la CIM del microorganismo a ese antimicrobiano.¹¹

Farmacodinamia describe los efectos bioquímicos o fisiológicos de él medicamento y su mecanismo de acción; ⁵ para el caso de los antibióticos su actividad microbiológica. Una propiedad farmacodinámica de los antibióticos es si estos son bactericidas o bacteriostáticos. ¹

Los antibióticos bactericidas se han clasificado en 2 grandes grupos de acuerdo al mecanismo de muerte bacteriana, aquellos que son concentración dependiente (su acción se relaciona a la concentración plasmática) y aquellos que son tiempo dependiente (su acción se relaciona al tiempo en que ellos están presentes en concentraciones superiores a la CIM).^{1,8,11}

Los betalactámicos caen en la segunda categoría, son antibióticos que muestran efectos bactericidas independientemente del pico de concentración.¹⁰

Las clases difieren un tanto, los carbapenemas requieren 40% del tiempo una concentración de medicamento libre mayor a la concentración inhibitoria mínima para la mayor actividad bactericida. Para las penicilinas, este porcentaje es aproximadamente del 50% y para las cefalosporinas y monobactámicos es del 60 al 70%.¹

Par la mayoría de las infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM.²

Lograr concentraciones séricas bactericidas por periodos largos (tiempo mínimo sobre la MIC del 60% del intervalo entre dosis) es un objetivo apropiado de la terapéutica con betalactámicos. Lo cual puede obtenerse fácilmente al incrementar la frecuencia de las dosis (administrando una dosis total diaria idéntica). Existe evidencia limitada de que la infusión continua de betalactámicos puede ser aún más efectiva, particularmente para organismos resistentes.¹⁰

4.1 Mecanismo de acción.

Los antibióticos betalactámicos, inhiben el crecimiento bacteriano, interfiriendo con la reacción de transpeptidación de la síntesis de pared bacteriana. El mecanismo preciso por el cual la penicilina es bactericida es desconocido; aunque la estimulación de la producción de radicales hidroxilo deletéreos, que dañan de manera irreversible la célula bacteriana, parece ser la vía final común de los antibióticos bactericidas, incluyendo a los betalactámicos.^{1,3,4,5}

La pared celular es una capa externa rígida que se encuentra únicamente en las especies bacterianas. Envuelve completamente la membrana citoplasmática, manteniendo la forma e integridad, y previene la lisis bacteriana por la gran presión osmótica. La pared celular está compuesta por un complejo enlace cruzado de polímeros de polisacáridos, polipéptidos y péptidoglicanos (mureína y mucopéptidos). Los polisacáridos contienen alternadamente aminoazúcares, N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico. El péptido 5-aminoácido está ligado al azúcar ácido N-acetilmurámico. Estos péptidos poseen la terminación D-alanil-D-alanina. La proteína fijadora de penicilina (enzima PBP) remueve la alanina terminal en el proceso de formación del enlace con el péptido siguiente. Los enlaces cruzados confieren a la pared celular su estructura rígida.^{1,3,4,5,6}

Estos agentes se unen a su objetivo, proteína fijadora betalactámica, (a veces llamada proteína fijadora de penicilinas).^{3,4,5,6} Estas proteínas fijadoras tienen un sitio serina activo, los medicamentos forman un enlace covalente con este sitio con el grupo carbonilo del anillo betalactámico. Esta fijación, a veces, tiene efecto directo en la morfología de los organismos. Por ejemplo, en las bacterias gramnegativas, la unión a la proteína fijadora de penicilinas (PBP)-2 ocasiona que el organismo adquiera una forma esférica, mientras que la unión a las PBP-3 resulta en la formación de largas cadenas de organismos. Generalmente la alta afinidad a la PBP-1 conduce a una rápida muerte del organismo, a veces acompañada de lisis bacteriana. La unión a PBP-1 (1a o 1b) lleva a la activación del ácido N-acetilmurámico amidasa, el cual destruye la pared bacteriana, resultando en lisis.¹

Los betalactámicos actúan mejor sobre poblaciones celulares de rápido crecimiento, que en poblaciones celulares de crecimiento lento.¹⁰

La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inóculo bacteriano.^{2,10,12}

Ambos hechos son especialmente relevantes en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria.²

5. Resistencia

La resistencia a las penicilinas y otros betalactámicos es debido a uno de los siguientes cuatro mecanismos:

5.1 Hidrólisis del antibiótico por betalactamasa

Actúan rompiendo el enlace amídico del anillo betalactámico, previa unión al grupo carboxilo, con lo que éste pierde la capacidad de unirse a las PBP.^{3,4} El grado de resistencia que determinan se correlaciona con su concentración, afinidad por los diferentes betalactámicos y propiedades hidrolíticas. La producción de betalactamasas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo en presencia de un betalactámico).^{1,2,3,4,5,6}

Las betalactamasa clase A de Ambler hidrolizan el anillo betalactámico de la penicilina G, ampicilina, penicilinas antipseudomonas, cefalosporinas de espectro reducido. Son inhibidas, eficazmente, por el ácido clavulánico. Todas la betalactamasas clase B de Ambler degradan al imipenem, son inhibidas por agentes quelantes como el ácido-etilendiaminatetracético (EDTA), pero no por ácido clavulánico. La expresan principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*, y algunas enterobacterias seleccionadas, principalmente *Serratia marcescens*. La clase C de Ambler también llamadas betalactamasas AmpC, producen resistencia intrínseca a ampicilinas, cefazolina, y cefoxitina. No son inhibidas por ácido clavulánico; pero sí por tazobactam. La clase D de Ambler, es llamada OXA-betalactamasa por su alta tasa de hidrólisis sobre oxacilina comparado con otros betalactámicos.^{2,4,6}

5.2 Modificación de las dianas

Cambios a nivel de las PBP implican una pérdida de afinidad de los betalactámicos por ellas, con la consiguiente disminución de su actividad. Este mecanismo afecta fundamentalmente a cocos grampositivos ^{1,2,3,4,5,6}

5.3 Alteración de la permeabilidad

Ocurre únicamente en gramnegativos dada su pared celular impermeable. Los antibióticos betalactámicos penetran al interior de la bacteria a través de canales proteicos (porinas). La ausencia propiamente dicha, o la regulación a la baja, pueden disminuir grandemente el paso de medicamento al interior de la bacteria. ^{1,2,3,4,5,6}

5.4 Expresión de bombas de eliminación activas

Consisten en bombas de flujo, dependientes de energía, que bombean al antimicrobiano al exterior. Este mecanismo se ha demostrado en ciertos bacilos gramnegativos, especialmente en *P. aeruginosa*. ^{1,2,3,4,5,6}

6. Microorganismos sensibles.

El espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque éstos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas probablemente unido a una lenta penetración por las características de la pared. ^{3,4}

6.1 Penicilinas

6.1.1 Penicilinas naturales

Los espectros antimicrobianos de las penicilinas G y V son muy semejantes en el caso de los aerobios Grampositivos. ^{2,3,4} Sin embargo, la penicilina G es cinco a 10 veces más activa contra especies de *Neisseria* sensibles a penicilinas y contra algunos aerobios. ⁴ El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos y gramnegativos y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como

espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios.^{2,3,4,5,6} La penicilina G es el medicamento de elección para infecciones causadas por streptococos, meningococo, pneumococo susceptible a penicilinas, *staphylococcus* no productores de betalactamasa, *treponema pallidum*, especies de *clostridium*, *actinomices*.^{3,4,6,18} La mayor parte de las cepas de *Corynebacterium diphtheriae* son sensibles a la penicilina G, pero algunas son altamente resistentes.⁴

En general, las especies de *leptospira* son moderadamente sensibles a las penicilinas, También es sensible *Borrelia burgdorferi*.⁴

6.1.2 Las penicilinas resistentes a betalactamasa

Están indicadas para la infección por *staphylococcus* productor de betalactamasa (sensible a meticilina).^{2,3,4,5,6} Las variedades de streptococo y neumococo susceptibles a penicilina también son sensibles a estas, si bien en menor grado que a las penicilinas naturales.⁴ La dicloxacilina es la más activa de las isoxazolilpenicilinas contra casi todas las cepas de *staphylococcus aureus*³

6.1.3 Aminopenicilinas

Son activas contra gramnegativos;^{2,3,4,5,6} la amoxicilina y ampicilina tienen un espectro de actividad idéntico; Los meningococos y *Listeria monocytogenes* son sensibles. La amoxicilina es eficaz contra la *shigela*.^{3,4}

La ampicilina es activa contra anaerobios, enterococo, *listeria monocytogenes*, cocos gramnegativos no productores de betalactamasa, y bacilos como E. coli, y salmonela. *Haemophilus influenzae* no productora de betalactamasa es generalmente susceptible.^{2,3,4,6} Los enterococos tienen el doble de la sensibilidad a la ampicilina, que a la penicilina G⁴

6.1.4 Carboxipenicilinas

La carbenilpenicilina, actualmente obsoleta⁴. Ticarcilina, azlocilina son activos contra algunas cepas de *P aeruginosa* y algunas especies de *proteus indol positivas*.^{2,3,4,6} *Bacteroides fragillis* es sensible a concentraciones altas de estas penicilinas, pero en

realidad, la penicilina G es más activa sobre bases equiponderales.⁴ Son ineficaces contra casi todas las especies de *Staphylococcus aureus*, *enterococcus faecalis*, *kleibsiella* y *listeria monocytogenes*.^{3,4,6}

6.1.5 Las ureidopenicilinas

Piperacilina, mezlocilina y azlocilina, también son activas contra bacilos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* y *kleibsiella pneumoniae*.^{3,4,6}

La ampicilina, amoxicilina, ticarcilina y piperacilina también se encuentran disponibles en combinación con uno de los inhibidores de betalactamasa, como ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. La adición de uno de estos inhibidores de betalactamasa prolonga la actividad de estas penicilinas incluyendo a bacterias gramnegativas y variedades de *staphylococcus* productoras de betalactamasa.^{2,3,4,5,6}

6.2 Cefalosporinas

Ninguna de las cefalosporinas posee actividad confiable contra las bacterias siguientes: *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, *Enterococcus*, *lysteria monocytogenes*, *Legionella pneumophillia*, *Legionella micdadei*, *Clostridoum difficile*, *Xanthomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni* y especies de *Acinetobacter*.^{4,6}

6.2.1 Las cefalosporinas de primera generación

Raramente son los medicamentos de elección de cualquier infección. Las cefalosporinas orales no deben ser empleadas para el tratamiento de infecciones sistémicas severas.⁶

Tiene gran actividad contra cocos grampositivos, tales como el *pneumococo*, *streptococcus*, y *staphylococcus*. No son activas contra cepas de *staphylococcus* resistente a meticilina. *E coli*, *k pneumoniae* y *proteus mirabilis* son frecuentemente sensibles. Los cocos anaerobios (*peptococcus*, *peptostreptococcus*) son, usualmente, sensibles, pero *Bacteroides fragillis* no.^{2,3,4,5,6}

6.2.2 Las cefalosporinas de segunda generación

En general, tiene actividad contra los microorganismos inhibidos por las de primera generación, pero además su espectro se cubre gramnegativos. *Klebsiella* (incluyendo aquellas resistentes a cefalotina) son usualmente sensibles.^{2,3,4}

Cefamandol, cefuroxima, cefonicid, ceforanida y cefaclor poseen actividad contra *H influenzae*.⁴

Cefoxitina, cefmetazol, y cefotetán son activas contra cepas de *B fragillis* y *Serratia*.⁴

Como los agentes de primera generación, ninguno posee actividad contra *enterococo* o *Pseudomonas aeruginosa*.⁶

6.2.3 Cefalosporinas de tercera generación.

Tienen una amplia cobertura para gramnegativos y algunos pueden cruzar la barrera hematoencefálica.^{2,3,4,5,6}

Son activos contra *Citrobacter*, *S. marcescens*, y *Providencia*^{3,4,6}

También son efectivas contra *Haemophilus* y *Neisseria* productores de betalactamasa. Cefotaxima y cefoperazona son las únicas dos con actividad completa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Cefotaxima y moxalactam son activas contra *B fragillis*.^{3,4,6}

Las cefalosporinas de tercera generación deben ser evitadas para el tratamiento de infecciones por *enterobacter*.^{4,6}

Ceftriaxona y Cefotaxima son las cefalosporinas más activas para el tratamiento de meningitis incluyendo la ocasionada por neumococo, meningococo, *H. influenzae* y enterobacterias gramnegativas susceptibles, pero no contra *L. monocytogenes*.^{3,4}

Ceftriaxona es la más activa de las cefalosporinas contra neumococo resistente a las penicilinas y se recomienda para el tratamiento empírico de infecciones severas que puedan ser producidas por estas cepas.^{3,18}

6.2.4 Cefalosporinas de cuarta generación

Cefepime tiene buena actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, *enterobacter*, *S. aureus* y *S. Pneumoniae*. Es muy activo contra *H influenzae* y *Neisseria*.^{2,3,4,5,6}

6.2.5 Cefalosporinas de quinta generación

Son activas tanto frente a *Staphylococcus aureus* como estafilococos coagulasa negativos, sensible y resistente a meticilina,^{3,4,6} así como frente a las cepas resistentes a vancomicina (VRSA). Muy activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* no productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *H. Influenzae*, *Morganella morganii*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *Moraxella catarrhalis*. No es activo frente a los bacilos no fermentadores: *Stenotrophomonas maltophilia*,^{9,6,17} *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*, ni frente a gérmenes anaerobios como el *Bacteroides fragillis*.⁹

6.3 Monobactámicos

Su actividad es limitada a bacilos gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas*). A diferencia de otros betalactámicos, no poseen actividad contra grampositivos o anaerobios. Su espectro contra gramnegativos sea similar a las cefalosporinas de tercera generación.^{2,3,4,5,6}

Los pacientes alérgicos a la penicilina toleran adecuadamente el Aztreonam sin sufrir ninguna reacción.⁴

6.4 Carbapenemas

Muestran un efecto excelente contra diversos microorganismos aerobios y anaerobios.^{2,3,4,5} Se consideran los betalactámicos con mayor espectro y potencia antibacterial.¹⁷ Presentan actividad contra Estreptococos (incluso *S. pneumoniae* resistente a penicilina), enterococos (excepto *E. faecium* y cepas resistentes a penicilina que no producen betalactamasa), estafilococos (incluidas las cepas que general penicilinasas) y listeria son sensibles. Es excelente la actividad contra las *enterobacteriaceae*, incluidos los microorganismos resistentes a cefalosporina, en virtud de la expresión de

betalactamasa de espectro extendido, sean cromosómicas o plasmídicas. Inhibe muchas cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Son muy sensibles los anaerobios, entre ellos *Bacteroides fragillis*. *Xantosomona maltophilia* es resistente.^{6,12,17}

7. Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente de los betalactámicos es la hipersensibilidad.^{3,4,19}

Todas las penicilinas que tienen sensibilidad presentan reacción cruzada entre sí.⁴

Dada la semejanza estructural de las penicilinas y las cefalosporinas, las personas que son alérgicas a una clase de medicamentos pueden presentar reacción cruzada con un miembro de otra clase.^{3,4,7}

Las reacciones alérgicas incluyen shock anafiláctico (muy raro 0.05% de los casos); reacciones tipo enfermedad del suero (actualmente raras, urticaria fiebre, artralgia, angioedema, prurito intenso y dificultad respiratoria, 7 a 12 días posteriores a la exposición); así como una variedad de erupciones cutáneas. Lesiones orales, fiebre, nefritis intersticial (una reacción autoinmune por complejo penicilina-proteína), la desensibilización puede llevarse a cabo administrando dosis gradualmente mayores de penicilina.^{3,4,7,19}

La presencia de anticuerpos IgE puede ser detectado a través de pruebas cutáneas, radio alergo-absorción (RAST) o por análisis de inmunoabsorción enzimática (ELISA). Pacientes con historia de alergia a la penicilina y pruebas cutáneas negativas tienen un bajo riesgo de desarrollar reacciones mediadas por IgE cuando se administre penicilina. Si un paciente con historia de alergia a la penicilina tiene pruebas cutáneas positivas, tendrá una probabilidad mayor o igual al 50% de desarrollar una reacción mediada por IgE inmediata si se administra penicilina nuevamente.⁷

La administración de penicilina G procaínica ha sido relacionada con el Síndrome de Hoigne. Este síndrome es caracterizado por ansiedad, inestabilidad psicomotora, alteración del estado de conciencia, alucinaciones, y paranoia. Se considera a la procaína causante de este síndrome.¹⁹

La amoxicilina con ácido clavulánico ha sido asociada a hepatitis colestásica, la cual se resuelve al discontinuar el tratamiento.¹⁹

Es probable que por la mayor absorción de la amoxicilina la incidencia de diarrea sea menor que después de utilizar ampicilina.⁴

La ampicilina produce erupción dérmica en niños con mononucleosis infecciosa. Aunque no se ha logrado vislumbrar el mecanismo de este fenómeno.¹⁹

Todas las penicilinas en dosis altas, particularmente la ticarcilina, pueden fijarse al receptor difosfato de adenosina de las plaquetas, previniendo la adecuada agregación plaquetaria. Sin embargo, sangrados significativos ocurren de manera muy infrecuente.⁵

Las cefalosporinas que tiene el radical N metiltiotetrazol (nMTT) en su cadena lateral como la cefazolina, cefotetan y cefoperazona, producen una reacción tipo disulfiram, por la inhibición de la aldehído deshidrogenasa por la nMTT.^{3,4,5,19}

En sujetos desnutridos que reciben cefotetán, cefazolina y cefoperazona se ha detectado hipoprotrombinemia con hemorragia, debido al grupo metil-tetrazol-tiometilo (nMTT) en la posición 3. Dicho cuadro es evitable con la administración de vitamina K.^{4,19}

Aparece a menudo una reacción de Coombs positiva en sujetos que reciben grandes dosis de cefalosporinas.^{3,4}

Las reacciones adversas más frecuentes de los carbapenemas y Aztreonam son náusea y vómito.⁴

Los pacientes en estado crítico en tratamiento antibiótico por sepsis desarrollan frecuentemente colitis por *Clostridium difficile*. Los antibióticos más frecuentemente asociados son los betalactámicos, con notable excepción de la ceftriaxona, cefoperazona y piperacilina-tazobactam.¹²

8. Efectos tóxicos

Las betalactámicos pueden producir efectos tóxicos, especialmente en dosis altas. Uno ampliamente conocido, que comparten los miembros de esta familia es la toxicidad en el sistema nervioso central por penicilina,^{3,4,5,19} tanto a grandes dosis intravenosas (más de 50 millones de unidades de penicilina)¹⁹ o por inyección intraventricular directa.^{15,19} Se piensa que las crisis convulsivas se relacionan a la fijación de las penicilinas al sitio de fijación del ácido gama amino butírico, evitando así la unión del GABA a su receptor, resultando en una falta de inhibición.¹⁹

La penicilina G raramente puede producir hipercaliemia cuando es administrada en dosis altas a pacientes con insuficiencia renal.¹⁹

9. Efectos teratogénicos

Los antibióticos utilizados durante la gestación deben situarse en la categoría B de la clasificación de riesgo fetal de la FDA para el uso de medicamentos durante el embarazo. Estos fármacos incluyen penicilinas y cefalosporinas.²⁰

No se encontraron reportes de efectos teratógenos por betalactámicos en la bibliografía utilizada para este trabajo.

Planteamiento del problema.

En 1928 Alexander Fleming descubrió el primer antibiótico, la penicilina, al observar la inhibición del crecimiento bacteriano en placas de cultivo, al ser contaminadas por hongos. Sin embargo no fue hasta 1940 cuando pudo ser purificado el principio activo, y utilizado en un paciente. Iniciando de este modo la era de los antibióticos.

Los antimicrobianos son uno de los mejores ejemplos de los avances de la medicina moderna. Muchas enfermedades infecciosas, consideradas incurables y letales hoy son susceptibles de tratamiento, en muchos casos, económico, sencillo y seguro.

Se denomina antibiótico a cualquier sustancia química producida por un microorganismo, utilizada para eliminar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos infecciosos. Una propiedad común a todos los antibióticos es la toxicidad selectiva: presentan una toxicidad dirigida hacia sitios específicos de procariontes y hongos.

Actualmente este término también se emplea para referirse a compuestos sintéticos; elaborados a partir de esas sustancias naturales; o semisintéticos, producidos a través de modificaciones de los antibióticos naturales; cuyas características químicas permiten mejorar las propiedades farmacocinéticas, el espectro de acción y disminuir su toxicidad.

Los antibióticos actúan en uno de varios posibles blancos bacterianos. Entre ellos se encuentran las enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular, los ribosomas, las enzimas necesarias para la replicación de nucleótidos y la replicación de ADN.

Los antibióticos betalactámicos, inhiben el crecimiento bacteriano, interfiriendo con la reacción de transpeptidación de la síntesis de pared bacteriana. El mecanismo preciso por el cual la penicilina es bactericida es desconocido; aunque la estimulación de la producción de radicales hidroxilo deletéreos, que dañan de manera irreversible la célula bacteriana, parece ser la vía final común de los antibióticos bactericidas, incluyendo las penicilinas.

Los betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica, tanto en el primer nivel de atención como en el medio hospitalario.

Estos fármacos son compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico.

Dentro de la familia de los betalactámicos se cuentan las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos, carbapenemas y los inhibidores de la betalactamasa.

A su vez las penicilinas se clasifican en compuestos naturales, resistentes a penicilinasas, aminopenicilinas penicilinas de amplio espectro y penicilinas antipseudomonas.

Las cefalosporinas cuentan con 5 generaciones de fármacos, clasificadas de acuerdo al espectro antibacterial gradual que comparten dichos medicamentos.

Únicamente existe un compuesto monobactámico, el Aztreonam, el cual difiere de todos los demás monobactámicos en que no es activo contra microorganismos grampositivos.

Los carbapenemas son los betalactámicos con el mayor espectro y también los más potentes. Algunos autores los consideran la piedra angular del tratamiento de infecciones nosocomiales graves.

Los inhibidores de las betalactamasas, tiene una actividad antibacteriana muy pobre, su importancia radica en la inhibición de enzimas capaces de hidrolizar y neutralizar los compuestos bactericidas betalactámicos, preservando su uso, o en algunos casos ampliando las indicaciones de compuestos específicos.

El rango de acción de esta familia, es muy amplio. Incluyendo bacterias grampositivas, gramnegativas, aerobios y anaerobios.

Son muchas las indicaciones de los betalactámicos, siendo en algunos casos los fármacos de primera elección. Sin embargo con el pasar del tiempo, el aumento de las tasas de resistencia bacteriana a los antibióticos, ha reducido la eficacia de muchos compuestos.

El uso ideal de los antibióticos debe basarse en una selección apropiada, a partir del conocimiento de la identidad del microorganismo su sensibilidad y resistencia a un agente particular, el sitio de infección, la seguridad del agente, los factores del paciente así como el costo del tratamiento. Sin embargo la práctica clínica condiciona, en muchas ocasiones el uso de tratamientos empíricos. Los cuáles deben fundamentarse en datos epidemiológicos, un conocimiento amplio de los agentes antimicrobianos, y de manera inexorable, las características de cada paciente.

Con base en lo ya mencionado se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las indicaciones terapéuticas de los antibióticos betalactámicos?

Justificación.

Tras 70 años de uso clínico, que se iniciaron con la administración de penicilina a un paciente con sepsis estafilocócica en 1941, los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales.

Al mismo tiempo son los fármacos más utilizados de manera errónea.

Se estima que cada año, solamente en la población pediátrica de Estados Unidos, se prescriben 110 millones de tratamientos antimicrobianos. De los cuales cerca de 17 millones fueron administrados para el resfriado común.

El uso exagerado e inapropiado de los antibióticos ha favorecido un aumento importante en la prevalencia de microorganismos patógenos resistentes a múltiples fármacos. La resistencia bacteriana a los antibióticos constituye una circunstancia grave que amenaza con interrumpir la era de los antibióticos.

Infecciones por patógenos comunes como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Staphylococcus aureus* son susceptibles de ser tratados eficazmente, sin embargo la resistencia específica a ciertos antibióticos complica los tratamientos, incrementa los costos y la probabilidad de fracaso terapéutico.

El aumento de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos obliga a crear nuevos fármacos. Sin embargo la velocidad con que se elaboran nuevos antibióticos se ha reducido dramáticamente, de forma que los medicamentos que se introducen a la práctica clínica son muy contados.

Existe evidencia de que el uso racional de los agentes antimicrobianos reduce su prescripción excesiva. De la misma manera, se ha observado que la mejor manera de reducir las tasas de resistencia es disminuyendo en uso incorrecto de estos fármacos.

Por otra parte los procesos infecciosos en escenarios complejos como durante el embarazo, o pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades malignas o crónicas, y pacientes con grave deterioro orgánico, como en la sepsis, la falla renal, la cirrosis hepática, o la insuficiencia cardiaca congestiva, ameritan un análisis delicado y juicioso para establecer lograr metas terapéuticas, y limitar las complicaciones.

El aumento incesante de las resistencias a antimicrobianos y los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados, y la transición epidemiológica tanto de las enfermedades infecciosas, como de las crónico degenerativas y el aumento de la esperanza de vida, han condicionado que exista una gran cantidad de información en la literatura sobre cada uno de los componentes de esta familia de antibióticos

Uno de los factores más importantes para establecer el tratamiento de los procesos infecciosos, es un conocimiento amplio de los agentes antimicrobianos; sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas, el mecanismo de acción, sus indicaciones, los efectos adversos, tóxicos, teratogénicos y evidentemente que los mecanismos de resistencia que contra ellos actúan

Dada la gran cantidad de familias y los compuestos que las integran, se corre el riesgo de conocerlos de manera general y superficial, más que particular y profunda. Redundando en prescripciones inadecuadas o en utilizar únicamente unos pocos compuestos, dejando de lado el vasto arsenal que esta familia provee a la práctica médica.

El objetivo de este trabajo es ofrecer una visión conceptual global de los antibióticos betalactámicos, orientada su uso clínico y adaptada a la necesidad de nuestro medio.

Hipótesis

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, por lo que no se plantea hipótesis.

Objetivos

General

Analizar los artículos de investigación sobre las indicaciones terapéuticas de los antibióticos betalactámicos

Específicos

1. Diferenciar según la bibliografía revisada las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos betalactámicos.
2. Determinar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios de los fármacos betalactámicos.
3. Proponer en relación con los artículos y las guías terapéuticas revisadas, un algoritmo para el uso adecuado de los fármacos betalactámicos.

Método

DISEÑO DEL ESTUDIO:

El presente es un trabajo de investigación de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevará a cabo en dos etapas:

En la primera se llevará a cabo la revisión de artículos sobre antibióticos betalactámicos de las siguientes revistas:

- 1.-New England Journal of Medicine
- 2.-Lancet
- 3.-Farmacology
- 4.-Infection disease clinics of North America
- 5.- Critical care clinics
- 6.-Emergency medicine clinics of North America
- 7.-Eenfermedades infecciosas y microbiología clínica
- 8.-Revista cubana de farmacología
- 9.-Pediatric clinics of North America
- 10.-Surgery clinics of North America

Una vez obtenidos los artículos se procederá a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactará la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contendrán un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procederá al cruce de la información contenida en las fichas de trabajo, que permita la redacción del documento final, así como el diseño del algoritmo propuesto.

Implicaciones Éticas

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetaran los derechos de autor.

Resultados

Se realizó una búsqueda electrónica de las revisiones sistemáticas y meta análisis publicados en idioma inglés, en los últimos 5 años en las bases de datos Medline, Cochrane Library, ProQUEST y MdConsult. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “antibiotics”, “antibiotics indications”, “antibacterial therapy”, “antimicrobial therapy”, “antipseudomonal penicillin”, “aminopenicillin”, “Aztreonam”, “bacterial meningitis treatment”, “betalactam”, “cephalosporin”, “carbapenem”, “Infectious disease”, “bacterial infection treatment”, “monobactam”, “neumonía management”, “penicillin”, “pediatric infections management”, “surgical infections”.

Se seleccionaron todos los artículos que proporcionaron información sobre el tratamiento antibiótico con betalactámicos de diversas enfermedades infecciosas, recopilando un total de 51 estudios; se descartaron todos los artículos no disponibles a texto completo, 12 en total. De los 39 estudios restantes fueron excluidos 6 de la investigación, por no proporcionar información mínima indispensable sobre las indicaciones terapéuticas de los antibióticos betalactámicos.

La extracción de los datos se obtuvo de los 33 artículos completos que arrojó la búsqueda, utilizando una fórmula piloto para la obtención de éstos.

El presente trabajo de investigación, de tipo documental, está basado en la recopilación e integración de la información obtenida a partir de artículos de revisión, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados en los últimos 5 años por revistas médicas de prestigio. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de los Artículos seleccionados

Revista	2012	2011	2010	2009	2008	Total
American Family Physician Journal		1				1
American Journal of Kidney Disease		1				1
American Journal of Medicine					1	1
Chest Journal					1	1
Cochrane Library	4				1	5
Critical Care Clinics		2		2	1	5
Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care		1				1
Emergency Medicine Clinics of North America					2	2
Infectious Disease Clinics of North America	1			5		6
Journal Critical Care	1					1
Mayo Clinics Proceedings Journal		2				2
Medical Clinics of North America					1	1
Otolaryngologic Clinics of North America		1				1
Pediatric Clinics of North America				1		1
Surgical Clinics of North America				1		1
The Lancet Infectious Disease				2	1	3
Total	6	8	0	11	8	33

Indicaciones de los antibióticos betalactámicos

Los antibióticos típicamente se utilizan en tres situaciones: profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento definitivo. La profilaxis antimicrobiana es comúnmente utilizada por los clínicos para la prevención de numerosas enfermedades infecciosas.²¹

El tratamiento empírico es empleado para iniciar el manejo de una infección, frecuentemente sin una identificación certera del patógeno o patógenos responsables; decisión influenciada por la enfermedad que se esté considerando, la susceptibilidad del paciente y el ambiente en el que dicha infección ocurrió.²¹

La terapia empírica antibacteriana es la piedra angular del tratamiento de infecciones severas que ponen en peligro la vida. Se ha establecido que el retraso en el inicio de la antibióticoterapia, o la selección del antibiótico inadecuado se relacionan fuertemente con un peor pronóstico.^{21,22}

El tratamiento definitivo se dirige específicamente contra él o los patógenos responsables, al identificarlos plenamente. El objetivo del tratamiento definitivo es brindar una oportunidad óptima de curación con la utilización del agente más seguro, de espectro más reducido posible y con mejor costo-beneficio. En algunos casos el tratamiento definitivo requiere la combinación de 2 o más medicamentos administrados de manera simultánea para potenciar el efecto de los fármacos (o sinergia), lograr la actividad bactericida necesaria o prevenir el desarrollo de resistencia.^{16,21,22}

Profilaxis antimicrobiana.

La profilaxis antimicrobiana puede ser utilizada efectivamente para prevenir enfermedades, su uso debe ser limitado y específico, con indicaciones bien establecidas, se deben evitar la elevación de los costos, toxicidad y resistencia antimicrobiana. La profilaxis puede ser primaria, para prevenir la ocurrencia de alguna infección; o secundaria, para prevenir la recurrencia o reactivación de una infección.^{16,21}

La profilaxis primaria contra fiebre reumática incluye un tratamiento antibiótico oportuno y apropiado para la faringoamigdalitis por estreptococo beta hemolítico a base de

penicilina G procaínica (el fármaco de elección). Este fármaco es, así mismo, el tratamiento de elección para la profilaxis secundaria; la cuál debe ser considerada por al menos 10 años, o hasta los 40 años de edad en pacientes con endocarditis y enfermedad valvular persistente. La profilaxis debe continuarse incluso después del reemplazo valvular quirúrgico (1.2 millones UI cada 4 semanas, 3 semanas en caso de pacientes con alto riesgo).²¹

La guía de la Asociación Americana del Corazón para la prevención y manejo de la endocarditis 2007, recomienda la profilaxis antibiótica únicamente para pacientes con factor de riesgo alto para desarrollar endocarditis bacteriana (**Tabla 4**) y solo para procedimientos dentales seleccionados (**Tabla 5**). La profilaxis antimicrobiana es razonable para pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos del tracto respiratorio, que incluyan incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, y que tengan alto riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana o sus complicaciones. Los esquemas profilácticos recomiendan administrar una dosis de alguno de los siguientes antibióticos, previo a la realización de procedimientos dentales o previo a la realización de procedimientos invasivos de la vía respiratoria y del tracto urinario:²¹

- Amoxicilina: Adultos: 2gr VO Niños: 50mg/kg
- Ampicilina: Adultos: 2gr IM o IV Niños: 50mg/kg
- Cefazolina: Adultos: 1gr IM o IV Niños: 50mg/kg
- Ceftriaxona: Adultos: 1 gr IM o IV Niños: 50mg/kg
- Clindamicina: Adultos: 600mg VO Niños: 20mg/kg

La profilaxis antimicrobiana contra meningococo debe ofrecerse a las personas en contacto con pacientes con meningitis por *Neisseria meningitidis*. Incluyendo cohabitantes de la misma casa, personal a cargo de los cuidados del paciente y aquéllos expuestos a secreciones infectadas (respiración boca a boca, intubación endotraqueal y quienes manipulen el tubo endotraqueal).^{15,21}

Los estudios no muestran que a alguno de los esquemas propuestos se superior a los demás, por lo que se optará por aquél que presente ventajas de acuerdo a los patrones de resistencia locales, costo o características de los pacientes. Los esquemas

propuestos son:

- Rifampicina 600mg cada 12 horas por 2 días
- Ciprofloxacino 500mg dosis única
- Ceftriaxona 250mg IM dosis única ^{15,21}

Tabla 4.
Condiciones cardiacas asociadas a riesgo alto de desarrollar complicaciones de la endocarditis bacteriana, y por las cuáles es recomendada la profilaxis antibacteriana ante procedimientos dentales

- Prótesis valvular cardiaca o uso de material protésico para reparación valvular
- Endocarditis infecciosa previa
- Cardiopatía congénita
 - * Cardiopatía congénita cianógena no reparada. Incluyendo *Shunts* y conductos paliativos
 - * Defecto cardiaco congénito reparado completamente con material o dispositivo protésico. Durante los 6 meses siguientes a la cirugía.
 - * Cardiopatía congénita reparada con defecto residual en el sitio o contigüidad de material o dispositivo protésico (el cual inhibe la endotelización)
- Receptores de trasplante cardiaco que desarrollan valvulopatía

Modificado de Enzler M, Berbari E, Douglas R. Antimicrobial prophylaxis in adults.

Tabla 5. Procedimientos dentales en los que la profilaxis de endocarditis es razonable

- Todos los procedimientos que incluyen manipulación gingival o región periapical del diente o perforación de la mucosa oral
- Los siguientes procedimientos no requieren profilaxis: Anestesia regional de rutina, la cual no pase por tejido infectado; toma de radiografías dentales, colocación o remoción de prótesis o dispositivos de ortodoncia o ante sangrados por trauma de la mucosa oral o los labios

Modificado de Enzler M, Berbari E, Douglas R. Antimicrobial prophylaxis in adults.

Las infecciones adquiridas en la unidad de cuidados intensivos son una importante complicación de pacientes con necesidad de ventilación mecánica. Se han realizado esfuerzos considerables para evaluar métodos que puedan disminuir esta complicación. D'Amico y colaboradores realizaron una revisión sistemática que incluyó 36 estudios, con un total de 6,914 pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos, a los que se administraron antibióticos de forma preventiva para evitar el desarrollo de neumonía nosocomial y relacionada a ventilador. Los resultados muestran que en el grupo de pacientes que recibieron antibióticos tópicos más sistémicos hubo una menor tasa de infecciones y muerte. Cuando los pacientes recibieron solamente tratamiento

tópico hubo menos infecciones, sin embargo la mortalidad permaneció sin cambios. Los esquemas de tratamiento variaron en el componente tópico, incluyendo polimixina, tobramicina y anfotericina. El componente sistémico constante en 17 de los estudios fue la cefotaxima. Ambos tipos de profilaxis tienen un fuerte efecto protector en los análisis clínicos controlados, el cual es más evidente cuando se utilizan en conjunto el tratamiento tópico y el sistémico (**Anexo No2**). Esta revisión sistemática confirma que esta intervención combinada reduce la mortalidad de manera significativa.²³

En pacientes asplénicos se recomienda profilaxis durante los primeros años posterior a la realización de esplenectomía para prevenir sepsis estreptocócica. Autoridades francesas y estadounidenses recomienda penicilina V potásica o amoxicilina 2 veces al día, en el caso de adultos bastará con 1 o 2 años de tratamiento.²¹

En pacientes embarazadas con infección de vías urinarias recurrente asociada al coito se recomienda una dosis de 250mg de cefalexina posterior al coito (**Anexo No 3**).²¹

Para el caso de procedimientos en el tracto urinario en presencia de orina infectada o colonizada deberá realizarse un tratamiento de erradicación a base de ampicilina o amoxicilina. En los pacientes que sean alérgicos a las penicilinas se administrará cefazolina, ceftriaxona o clindamicina.²¹

Cerca del 5% de las heridas por mordedura de perro y 30% de las del gato se infectan de manera secundaria. Este tipo de infecciones suelen ser seguidas por artritis séptica, tenosinovitis, infección severa de tejidos blandos o incluso sepsis. Los agentes más comúnmente implicados en este tipo de infecciones son *Pasteurella*, estafilococos, estreptococos y anaerobios. La profilaxis antimicrobiana protege de manera significativamente la infección subsecuente de estas heridas. Las heridas por mordedura de humanos se consideran de alto riesgo.

Se ha sugerido el uso de alguno de los siguientes esquemas profilácticos:

- Ampicilina-sulbactam 3 gr IV cada 6 horas
- Piperacilina-tazobactam 3.375gr IV cada 6 horas
- Ertapenem 1gr IV cada 24 horas

- Metronidazol 500mgVo cada 8 horas + Ceftriaxona 1 gr IV cada 24 horas
- Amoxicilina-Ácido clavulánico 875 mg VO cada 12 horas 3 a 5 días²¹

La administración de antibióticos puede impactar el curso del posoperatorio, concerniente a la tasa de infección de heridas. Esto depende del tipo de cirugía o la infección para la cual se realiza el procedimiento.²⁴ Las guías de la Surgical Infection Society recomiendan profilaxis antibacteriana con una cefalosporina de primera generación.^{16,21,25}

La infección de la herida quirúrgica corresponde al 14 a 18% de las infecciones asociadas a la atención sanitaria y es la tercera causa de infección nosocomial. Se recomienda la profilaxis antibacteriana perioperatoria (**Tabla 6**). El consenso de expertos recomienda la cefazolina dadas sus propiedades bactericidas, mínima toxicidad, bajo costo y tener actividad in vitro contra los agentes comúnmente implicados en las infecciones quirúrgicas.^{21,25}

Los antibióticos de amplio espectro deben ser evitados para la profilaxis antibacteriana quirúrgica. Los antibióticos deberán ser administrados 30 a 60 minutos previos a la cirugía.²¹

Matthaiou y colaboradores realizaron una revisión sistemática que incluyó 45 metaanálisis sobre infecciones quirúrgicas. Concluye que no está claro el beneficio en la reducción de la mortalidad de la profilaxis antibiótica en la pancreatitis necrotizante. Los mismos resultados han sido observados acerca de las infecciones en cirugía biliar. Los meta análisis realizados en otro tipo de pacientes, como en gastrostomía endoscópica, cirugía torácica, neurocirugía, ginecología y obstetricia, cirugía de mama y hernioplastía sugieren una clara ventaja de la profilaxis antibiótica. Al menos la mitad de los meta análisis incluidos en este estudio compararon diferentes esquemas de antibiótico para el tratamiento de infecciones quirúrgicas, no encontrando diferencia significativa en la eficacia de los mismos.²⁶

Tabla 6. Profilaxis quirúrgica antimicrobiana			
Tipo de cirugía	Patógenos comunes	Antibiótico recomendado	Dosis (adultos) previo al procedimiento
Cardíaca: prótesis valvular, <i>bypass</i> coronario, cirugía a corazón abierto	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo	Cefazolina, Cefuroxima o vancomicina	1-2gr IV 1.5gr IV 15mg/kg
Torácica (no cardíaca)	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo, bacilos gram negativos entéricos	Cefazolina, Cefuroxima o Vancomicina	1-2gr IV 1.5gr IV 15mg/kg
Colocación de marcapaso o desfibrilador	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo	Cefazolina o Vancomicina	1-2gr IV 15mg/kg
Esofágica, Gastroduodenal	Bacilos gram negativos entéricos, cocos gram positivos	Cefazolina (únicamente pacientes de alto riesgo)	1-2gr IV
Vía biliar	Bacilos gram negativos entéricos, enterococos, clostridios	Cefazolina (únicamente pacientes de alto riesgo)	1-2gr IV
Colorectal	Bacilos gram negativos entéricos, enterococos, anaerobios	Oral Sulfato de neomicina + Eritromicina o Metronidazol. Parenteral Cefoxitina, cefotetán o Cefazolina + Metronidazol o ampicilina/sulbactam	NA 1-2gr IV 500mg IV 3gr IV
Apendicetomía no perforada	Bacilos gram negativos entéricos, enterococos, anaerobios	Cefoxitina, cefotetán o Cefazolina + Metronidazol o ampicilina/sulbactam	1-2gr IV 500mg IV 3gr IV
Cistoscopia (sola)	Bacilos gram negativos entéricos, enterococos	Ciprofloxacino o trimetoprim sulfametoxazol (únicamente pacientes de alto riesgo)	500mg VO o 400mg IV 1 tableta

Cistoscopia con manipulación, instrumentación del tracto urinario alto, o cirugía laparoscópica o a cielo abierto de tracto urinario		Ciprofloxacino Cefazolina	500mg VO o 400mg IV 1-2 gr IV
Ginecológica y obstétrica (vaginal, abdominal, histerectomía laparoscópica, cesárea, Aborto)	Bacilos gram negativos entéricos, enterococos, estreptococo beta hemolítico del grupo B	Cefoxitina, cefotetán, cefazolina o ampicilina/sulbactam Cefazolina Doxiciclina	1-2 gr IV 3gr IV 1-2gr IV 300mg VO
Cabeza y cuello	<i>S aureus</i> , anaerobios de orofaringe, bacilos gram negativos entéricos,	Clindamicina o Cefazolina + Metronidazol	600-900mg IV 1-2 gr IV 500mg IV
Neurocirugía: craneotomía, derivación de líquido cerebroespinal	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo	Cefazolina o Vancomicina	1-2 gr IV 15mg/kg
Oftálmica	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo, bacilos gram negativos entéricos, <i>Pseudomonas</i>	Gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, ofloxacino, gatifloxacino, levofloxacino o neomicina-garamicina-polimixina B + cefazolina	Múltiples aplicaciones tópicas dentro de las 2 a 24 horas 100mg en saco conjuntival
Ortopédica: Reemplazo total de cadera, osteosíntesis, fijación interna	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo	Cefazolina, Cefuroxima o Vancomicina	1-2gr IV cada 8 horas 1.5gr IV cada 12 horas 15mg/kg cada 12 horas
Vascular: Cirugía arterial que incluya prótesis, aorta abdominal, disección de ingle, amputación de miembro inferior por isquemia	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo, bacilos gram negativos entéricos, clostridios	Cefazolina o Vancomicina	1-2gr IV 15mg/kg

Modificado de Enzler M, Berbari E, Douglas R. Antimicrobial prophylaxis in adults

Tratamiento empírico y definitivo

La severidad de una enfermedad infecciosa es fuertemente determinada por la respuesta a los factores de virulencia de los patógenos involucrados. En determinadas condiciones clínicas (por ejemplo sepsis severa o meningitis) el inicio precoz de antibiòticoterapia apropiada es un determinante crítico de supervivencia. En otros casos controlar la fuentes de origen (por ejemplo desbridamiento de tejidos necròticos infectados) es una urgencia requerida.²⁵

Las infecciones adquiridas en la comunidad frecuentemente no requerirán cubrir gram negativos multirresistentes. Si la fuente infecciosa es intraabdominal se requerirá cobertura contra anaerobios. Las infecciones nosocomiales severas comúnmente son causadas por organismos resistentes a múltiples fármacos, por lo que la antibiòticoterapia empírica deberá basarse en los patrones locales de resistencia, historia de colonización, sitio de la infección y uso previo de antibiòticos en el paciente. La tabla 7 presenta una visión general del abordaje antimicrobiano utilizado en pacientes críticos.¹³

Sepsis

Choque séptico y falla orgánica múltiple continúan a la cabeza de las causas de morbimortalidad en pacientes críticos.²⁷ La sepsis afecta aproximadamente 750,000 individuos en Estados Unidos cada año, representa el 2.1 al 4.3% de las admisiones a la unidad de cuidados intensivos. Posee una gran mortalidad, que va del 20 al 50% de los pacientes severamente afectados, es la décima causa de mortalidad en dicho país.²⁸

El manejo es complejo e incluye esfuerzos agresivos de resucitación, reemplazo hídrico, terapias de soporte y uso de terapia antimicrobiana.^{13,28} La administración temprana de antibiòticos de amplio espectro se ha asociado con una reducción significativa en la tasa de mortalidad (**Anexo No4**).²⁷

En un pequeño estudio controlado aleatorizado los pacientes fueron clasificados de

acuerdo a la severidad de la enfermedad, posteriormente de forma aleatoria se asignaron ya sea a una antibíoticoterapia con dosificaci3n ajustada a la farmacocin3tica o dosis tradicionales; los investigadores encontraron que emplear esquemas de dosificaci3n ajustados a la farmacocin3tica adecuada de cada antimicrobiano resulto en una reducci3n significativa de la mortalidad en pacientes cr3ticamente enfermos.²⁸

Tabla 7 Antibacterianos: espectro de actividad en pat3genos asociados a infecci3n nosocomial		
Fuente de la infecci3n	Pat3genos usuales	Monoterapia emp3rica
Tracto gastrointestinal bajo, pelvis.	<i>B fragilis</i> , bacilos gram negativos aerobios	Meropenem, Tigeciclina o ertapenem
Tracto genitourinario, riñ3n, pr3stata.	Bacilos gram negativos aerobios, <i>E faecalis</i> (resistente a vancomicina)	Piperacilina-tazobactam o Meropenem
Cat3ter venoso central, l3neas intravenosas.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E faecalis</i>	Meropenem, Tigeciclina o piperacilina-tazobactam
Pulmonar, asociada a ventilador	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , bacilos gram negativos aerobios	Meropenem, cefepime, cefoperazona o levofloxacino

Modificado de Cunha B. Sepsis and septic shock: selection of empiric therapy

McCabe y Jackson fueron los primeros en observar en su famoso estudio de cohorte de 173 pacientes con bacteremia por gram negativos, donde se apreci3 que una adecuada antibi3oticoterapia inicial reduc3a la mortalidad del 48 al 22%.²⁸

Kollef y colaboradores reportaron que, en los pacientes que requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento inadecuado fue un determinante mayor de mortalidad hospitalaria. Los investigadores encontraron que una antibi3oticoterapia inadecuada fue el predictor m3s importante de mortalidad intrahospitalaria.²⁸ Se considera que la mortalidad se incrementa 7% por cada hora que se retrasa la administraci3n de un antibi3tico apropiado.²⁷

Las gu3as de la campaa sobreviviendo a la sepsis para el tratamiento del choque s3ptico sugieren el uso inicial de antibi3ticos de amplio espectro, con un posterior descalamiento terap3utico una vez obtenidos los resultados de los cultivos. Los algoritmos recomiendan administraci3n inicial de f3rmacos ya sea betalact3micos o fluoroquinolonas. Entre los que destacan cefepime y meropenem por la gran probabilidad de cubrir a los pat3genos involucrados.²⁷

Paul y colaboradores encontraron que no hubo diferencia al comparar betalactámicos más aminoglucósido contra la monoterapia con betalactámico en el tratamiento de infecciones severas en pacientes no inmunocomprometidos con sepsis. Concluyendo que cuando se agregó el aminoglucósido al betalactámico no hubo diferencia entre las causas de mortalidad y que no se demostró el efecto sinérgico. En este estudio se presentaron más efectos adversos en el grupo que recibió terapia combinada.²⁸

El impacto del beneficio de la terapia combinada, aplicada tanto para el tratamiento de gram positivos como gram negativos, fue restringido a los pacientes críticos con factor de riesgo alto, tratados con betalactámicos en combinación con aminoglucósidos, fluoroquinolonas o macrólidos más clindamicina. Los autores concluyen que en pacientes críticamente enfermos, con alto riesgo de base para mortalidad y con choque séptico se recomienda el uso de la terapia antimicrobiana empírica combinada con dos o más antibacterianos distintos.²⁸

La terapia combinada fue asociada con una significativa reducción en la mortalidad hospitalaria y de la unidad de cuidados intensivos. De la misma manera se asoció a un periodo libre de ventilador e inotrópicos mayor a 30 días. La monoterapia se recomienda para pacientes no críticamente enfermos y con bajos factores de riesgo para mortalidad.^{28,29}

Un metaanálisis sobre el tratamiento de Infecciones del torrente sanguíneo por gram negativos, empleando betalactámicos solos y en combinación con aminoglucósidos, mostró que el tratamiento combinado no es superior, siendo una excepción el caso de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en las que el tratamiento combinado redujo la mortalidad en un 50%.^{28,29}

Infección de piel y tejidos blandos

Las recomendaciones para el manejo de las infecciones profundas y necróticas de piel y tejidos blandos sugieren combinar el manejo médico con abordaje quirúrgico. El manejo antibiótico inicial deberá incluir fármacos activos contra los principales patógenos implicados. Se recomienda emplear betalactámicos más inhibidor de

betalactamasa (ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam) combinado con clindamicina. Algunos expertos proponen incluir vancomicina en pacientes inestables hasta que se disponga del resultado de los cultivos (**Anexo No5**).^{22,30}

La penicilina puede ser utilizada contra las infecciones relativamente raras ocasionadas por cepas de *S aureus* sensibles a penicilina. Dado que la gran mayoría de los *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son resistentes a penicilinas (ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina), las penicilinas resistentes a penicilinas (nafcilina, oxacilina y dicloxacilina) son empleadas típicamente como el agente principal de las infecciones por este patógeno.³¹

Oxacilina y nafcilina son los fármacos parenterales más empleados de este grupo, se administran a dosis de 1-2gr cada 4-6 horas dependiendo de la severidad de la infección. Dicloxacilina es la formulación oral de uso más extendido, se administra en 250 a 500mg cada 6 horas.³¹

Estos medicamentos son el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones serias no complicadas de piel, tejidos blandos y osteomielitis causadas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.³¹

La combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa (amoxicilina-ácido clavulánico, ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam) permite una buena actividad contra los estafilococos sensibles a meticilina. Cefazolina parenteral, 1gr cada 8 horas y cefalexina oral, 500 mg cada 6 horas, tienen buena actividad contra los organismos sensibles a meticilina. Las cefalosporinas de segunda generación, como cefuroxima, poseen buena actividad contra *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; las llamadas cefamicinas, como cefotetán y cefoxitina, tienen la mayor actividad de este grupo. Las cefalosporinas de primera generación son el tratamiento de elección en pacientes que no toleran las penicilinas anti estafilocócicas.³¹

Madaras y colaboradores encontraron que no existe diferencia estadística entre los esquemas con fármacos betalactámicos y no betalactámicos (trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina y tetraciclina) en el tratamiento de las infecciones no

complicadas de piel y tejidos blandos. La discontinuación del tratamiento por presentar efectos adversos fue mayor para el grupo tratado con fármacos no betalactámicos.³⁰

Un estudio reciente no encontró un beneficio significativo al emplear empíricamente fármacos dirigidos contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad; por otra parte el uso excesivo de estos fármacos puede incrementar las tasas de resistencia bacteriana.³⁰

Estudios clínicos han comparado con la vancomicina a los nuevos fármacos activos contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos. Linezolid, tigeciclina, televacina, ceftobiprole y ceftaroline demostraron no ser inferiores a vancomicina.²⁹

El espectro de acción del ceftobiprole, una nueva cefalosporina de quinta generación, es el más amplio todas de las cefalosporinas. Tiene una actividad equivalente a la oxacilina y daptomicina; y ocho veces superior que cefepime y ceftriaxona contra el *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Su actividad es al menos ocho veces la de cualquier otro betalactámico contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, e igual actividad que linezolid, aunque 2 a 4 veces inferior que vancomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y daptomicina. El tratamiento con ceftobiprole para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos por gram positivos requerirá 500mg en infusión intravenosa durante una hora cada 12 horas. Es necesario ajustar la dosis ante disfunción renal moderada y severa (depuración de creatinina $\leq 50\text{mL}/\text{min}$).³²

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego sobre el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos por gram positivos mostró que ceftobiprole no es inferior a vancomicina en eficacia y seguridad (presencia de efectos adversos). En casos documentados de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina las tasas de curación fueron similares (91.8% ceftobiprole contra 90.0% para vancomicina).³²

Ceftaroline es otra cefalosporina de quinta generación con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Es cuatro veces más activa que vancomicina y 16 veces más que ceftriaxona y cefepime contra *Staphylococcus aureus*

sensible a meticilina. La dosificación es de 600mg en infusión intravenosa por 1 hora cada 12 horas. Deberá ajustarse la dosis cuando la depuración de creatinina es menor o igual a 50 mL/min.³²

Los carbapenemas son fármacos eficaces para el tratamiento contra estafilococos sensibles a la meticilina, pero carecen de actividad contra cepas resistentes a la meticilina.³¹

Doripenem es el carbapenema con mayor actividad contra *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, así como contra el estafilococo coagulasa negativo sensible a meticilina.³²

En pacientes inmunocomprometidos con infección de piel y tejidos blandos, se prefiere el uso de ceftazidima 2gr IV cada 8 horas, ceftriaxona 1gr IV cada 24 horas o cefotaxima 2gr IV cada 8 horas. Muchos expertos recomiendan combinar éstos agentes con doxiciclina 100mg oral o IV cada 12 horas. Las fluoroquinolonas son la alternativa en caso de alergia a las cefalosporinas.²²

Infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

En pacientes con neutropenia y fiebre la monoterapia con betalactámicos de amplio espectro (carbapenemas, penicilinas antipseudomonas combinada con inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas de tercera o cuarta generación) es equivalente o incluso superior (menos tóxico) que emplear una combinación de agentes activos contra gram negativos.^{33,22}

La evidencia actualmente disponible soporta el uso de piperacilina-tazobactam en los lugares donde los perfiles de resistencia no indican el uso empírico de carbapenemas.²²

Dado que el uso de carbapenemas se ha asociado a una mayor incidencia de diarrea por *Clostridium difficile*, piperacilina-tazobactam es el tratamiento preferido para el tratamiento de pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre.³³

Hay un elevado nivel de evidencia de que la mortalidad, de cualquier causa en pacientes con neutropenia y fiebre es mayor en los pacientes tratados con cefepime en comparación con el resto de los betalactámicos y que éste no debe ser utilizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril.³³

Dados los informes negativos sobre cefepime, la FDA realizó en 2010 una revisión sobre la seguridad de cefepime en pacientes neutropénicos, donde concluye que: “No se ha observado un incremento estadísticamente significativo de la mortalidad en pacientes tratados con cefepime en comparación con otros fármacos”, basándose en estos resultados la organización ha determinado que cefepime continúa siendo un fármaco apropiado para esta indicación. Notablemente cefepime es el único medicamento aprobado en monoterapia para el tratamiento de neutropenia febril. Sin embargo Mical y colaboradores realizaron una revisión Cochrane que fue publicada en 2012, en la que el análisis de los estudios clínicos controlados sobre la mortalidad a 30 días en pacientes neutropénicos con fiebre, demuestra que en monoterapia cefepime se relaciona con mayor mortalidad. Cefepime no debe ser utilizado en el tratamiento de pacientes con neutropenia. Se prefiere el uso de piperacilina-tazobactam como monoterapia. Ceftazidima, imipenem y meropenem pueden ser utilizados con eficacia, teniendo en consideración la asociación de los carbapenemas a colitis pseudomembranosa.³³

En los pacientes asplénicos, ciertos organismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* o *Babesia microti* pueden causar infecciones con rápido deterioro del estado general y altas tasas de mortalidad. Ante la aparición de signos tempranos de infección se deberá realizar una minuciosa evaluación clínica, hemocultivos e iniciar antibióticoterapia, la cual deberá incluir agentes activos contra organismos encapsulados (ej. ceftriaxona).²²

Los pacientes asplénicos con herida por mordedura de perro o gato, deben recibir amoxicilina-ácido clavulánico o ceftriaxona para evitar las complicaciones o la infección por *Capnocytophaga canimorsus*, la cual ocasiona una púrpura fulminante en este tipo de pacientes.²²

Infecciones por enterococos, enterobacteriaceas y anaerobios

La gastroenteritis aguda es una enfermedad diarreica aguda, que puede o no ser asociada a náusea, emesis, fiebre y dolor abdominal. En Estados Unidos los agentes etiológicos más comúnmente reportados son *Campylobacter*, *Salmonella* no-tifoidea, *Shigella* y *E coli* enterotoxica.³⁴

En la mayoría de los niños con gastroenteritis bacteriana no es necesaria la administración de antibióticos; ésta debe reservarse para pacientes seleccionados: aquéllos con evidencia de invasión bacteriana severa o aquéllos con condiciones subyacentes que incrementen el riesgo de presentar complicaciones graves.³⁴

Los enterococos son relativamente resistentes a la acción bactericida de las penicilinas y los glicopéptidos, sin embargo, la sinergia producida por la combinación de penicilinas y aminoglucósidos es bactericida. Algunas infecciones por enterococos se resuelven con medidas como la remoción de catéteres infectados, sin la necesidad de instaurar una antibióticoterapia. Cuando el tratamiento es requerido, el patrón de resistencia y el sitio de la infección serán el mayor determinante en la elección del antibiótico adecuado. *Enterococcus faecalis* productor de betalactamasa puede ser tratado con un betalactámico en combinación con un inhibidor de betalactamasa, como ampicilina/sulbactam, así mismo puede emplearse imipenem. La adición de aminoglucósido a la ampicilina o la vancomicina puede incrementar los rangos de curación de 40% hasta un 70 u 80%.²⁹

Las recomendaciones para el tratamiento de la endocarditis por enterococos incluyen el uso prolongado de ampicilina o vancomicina y la cirugía temprana. Se ha reportado un beneficio clínico al combinar ampicilina con ceftriaxona o imipenem para el tratamiento de endocarditis por *Enterococcus Faecallis* altamente resistente a aminoglucósidos.²⁹

Doripenem es un fármaco eficaz contra la mayoría de las enterobacterias, fue aprobado por la FDA en 2007 para el tratamiento de infecciones intraabdominales no complicadas, está indicado 500mg en infusión intravenosa durante 1 hora cada 8 horas, en pacientes con función renal conservada.³²

No hay datos de estudios clínicos controlados aleatorizados disponibles que comparen esquemas de antibioterapia para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasa de amplio espectro. Se ha considerado a los carbapenemas como fármacos de elección, dado que no son hidrolizados por las betalactamasas de amplio espectro, su gran actividad in vitro y las altas tasas de curación reportadas en la literatura. Se dispone de poca evidencia publicada que soporte la recomendación del uso de piperacilina-tazobactam para estas infecciones.²⁹

El uso de betalactámico mas un inhibidor de betalactamasa, como ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam, para el tratamiento de infecciones por bacteroides productor de betalactamasa es adecuado; los carbapenemas tienen buena actividad contra estas bacterias.²⁹

Pseudomonas y acinetobacter

Las opciones de tratamiento para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistente a fármacos son muy limitadas.²⁹

Las cepas aisladas de *P aeruginosa* resistentes a imipenem o meropenem, deberán ser evaluadas para probar susceptibilidad a Doripenem, el cuál suele ser activo contra pseudomonas, incluso cepas resistentes a otros carbapenemas.^{29,32} La dosis usual para pacientes con función renal normal es de 500mg en infusión intravenosa durante 1 hora cada 8 horas.³²

Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* son típicamente encontradas en pacientes hospitalizados, particularmente en aquellos críticamente enfermos.³⁵

Imipenem y meropenem han sido considerados como los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones severas por *A baumannii*. Es importante considerar que aquellas cepas resistentes a carbapenemas lo serán también a otros betalactámicos de amplio espectro.³⁵

La combinación sulbactam/betalactámico ha mostrado ser tan eficaz como imipenem para el tratamiento de neumonía asociada a ventilador por organismos multirresistentes,

de la misma manera para la bacteremia por estos agentes.³⁵

El sulbactam tiene actividad antimicrobiana intrínseca contra *A baumannii*, así mismo es el inhibidor de betalactamasa más activo. In vivo el sulbactam, solo o en combinación con cefoperazona, ha mostrado efectividad similar a los de los carbapenemas.^{29,35}

Las infecciones en sistema nervioso central por *Acinetobacter baumannii* serán tratadas en el apartado de meningitis.

Meningitis

La meningitis continúa siendo una enfermedad mundial con alta morbimortalidad. Posterior a la estabilización del paciente (incluyendo vía aérea, respiración y circulación), la prioridad en el tratamiento de la meningitis aguda bacteriana es la administración temprana de un antibiótico bactericida adecuado, que pueda entrar rápidamente en el espacio subaracnoideo. Como el patógeno causal es frecuentemente desconocido, la antibiòticoterapia empírica es la regla (**tabla 8**). La administración de antibiòticos no debe retrasarse.¹⁵

El análisis del líquido cerebroespinal es esencial para confirmar el diagnóstico e instituir la terapia antibiòtica específica; posterior a la identificación del agente causal la antibiòticoterapia deberá descalonarse (**Anexo No 6**). En pacientes con meningitis por gramnegativos o aquellos en los que no se puede realizar punción lumbar, la terapia antibacteriana deberá incluir fármacos activos contra *Streptococcus pneumoniae*, *N meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. Para este propósito son útiles las cefalosporinas de tercera generación, ceftriaxona 2gr IV cada 12 horas, combinada con vancomicina. Los fármacos alternativos, en caso de alergia a las cefalosporinas, son carbapenemas y fluoroquinolonas.²²

Karangeorgopoulos y colaboradores no encontraron diferencia la efectividad ni seguridad del tratamiento con ceftriaxona, entre el esquema de corta duración (4 a 7 días) contra el de larga duración (7 a 14 días) para el manejo de la meningitis bacteriana.²⁴

Tabla 8 Meningitis: Terapia empírica

(Grupo etario, agentes causales comunes, antibiòticoterapia recomendada)

- Neonato <30 días: Estreptococo beta-hemolítico del grupo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*. Ampicilina + cefalosporina de tercera generación (cefotaxima) (alternativa: ampicilina + aminoglucósido, ej. gentamicina)
- Niño de 1 a 23 meses: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, estreptococo del grupo B, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*. Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + vancomicina. Alternativa meropenem (carbapenema) + vancomicina.
- 2 a 18 años: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + vancomicina. Alternativa carbapenema (meropenem) + vancomicina.
- 18 a 50 años: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + vancomicina. Alternativa carbapenema (meropenem) + vancomicina.
- >50 años: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*. Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + vancomicina + ampicilina. Alternativa cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + vancomicina + trimetoprim sulfametoxazol.
- Consideraciones especiales: *Streptococcus pneumoniae*, bacilos gramnegativos, *L. monocytogenes*, cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) + vancomicina + ampicilina. Alternativa Carbapenema (meropenem) + vancomicina + trimetoprim sulfametoxazol.
- Post neurocirugía o trauma penetrante: *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativo. Cefalosporina de cuarta generación Cefepime + vancomicina. Alternativa cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) + vancomicina/ o carbapenema (meropenem) + vancomicina/ rifampicina
- Fractura craneana con escape de líquido cerebroespinal. *Streptococcus pneumoniae*, otras especies de estreptococo, *H. influenzae*. Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + vancomicina. Alternativa carbapenema (meropenem) + vancomicina.
- Derivación de líquido cerebroespinal. *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos aerobios (ej. *Pseudomonas aeruginosa*, *propionibacterium acnei*). Cefalosporinas de cuarta generación (cefepime) + vancomicina. Alternativa cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) + vancomicina.

Modificado de Mace Sharon E. Acute bacterial meningitis

Una revisión Cochrane reciente ha demostrado que los beneficios de la terapia antimicrobiana intraventricular para la meningitis en pacientes pediátricos no es superior al tratamiento sistémico convencional y que la incidencia de complicaciones graves no solo es mayor en este grupo sino que opaca sus posibles beneficios. Por lo que actualmente no está recomendada la antibiòticoterapia intraventricular para la meningitis.¹⁰

La meningitis por acinetobacter se ha convertido en una entidad clínica frecuente, especialmente en el postoperatorio de los pacientes neuroquirúrgicos, con una mortalidad que excede el 15% en pacientes que desarrollan esta infección.²⁵

La guía para el manejo de la meningitis post neurocirugía de la Infectious Diseases Society of America recomienda el uso de ceftazidima o cefepime como abordaje empírico de la meningitis bacteriana postquirúrgica; sin embargo éstos fármacos tienen una pobre actividad contra *Acinetobacter baumannii*. Si se sospecha este patógeno como agente causal no deberán utilizarse las cefalosporinas por la alta resistencia a éstos fármacos. Meropenem combinado con aminoglucósido representa un régimen superior para la meningitis por acinetobacter. Se recomiendan 21 días de tratamiento, sin embargo la administración de antibiótico continuará hasta la negativización de los cultivos. Como medida adyuvante es importante retirar las líneas de derivación o *Shunts* y reemplazarlos por drenajes externos.²⁵

Infecciones respiratorias

La neumonía es una de las principales causas de muerte en la edad pediátrica, ocasionando anualmente 1.9 millones de muertes en niños menores de 5 años alrededor del mundo. Usualmente comienza como colonización de la mucosa de la nasofaringe, seguido por la diseminación a la vía respiratoria baja.¹⁴

Los agentes etiológicos varían de acuerdo a la edad (**Tabla 9**).

Tabla 9 Agentes etiológicos frecuentes por grupo etario en edad pediátrica		
Neonatos	Infantes y preescolares	Escolares
Estreptococo beta hemolítico del Grupo B	Virus sincital respiratorio	<i>M pneumoniae</i>
Enterobacterias	Virus parainfluenza	<i>C pneumoniae</i>
Cytomegalovirus	Adenovirus	<i>S pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Metapneumovirus</i>	<i>M tuberculosis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Virus neumotropos
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>H influenzae</i>	
	<i>M pneumoniae</i>	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	

Modificado de Ranganathan S, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections

La recomendación de instaurar un tratamiento temprano en niños con neumonía de la Organización mundial de la Salud ha sido eficaz en reducir la mortalidad infantil (**Anexo No7**).³⁶

El tratamiento empírico debe estar enfocado hacia las bacterias implicadas con mayor frecuencia en neumonía severa, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. El mejor agente en el tratamiento de primera línea es la amoxicilina 2 veces al día durante 3 a 5 días. Cotrimoxazol puede ser una alternativa en casos seleccionados. Ante el fracaso terapéutico se optará por agentes de segunda línea, como amoxicilina/ácido clavulánico en dosis altas con o sin macrólido.³⁶

Los niños con síntomas leves no requieren tratamiento antibiótico (nivel de evidencia moderado). La amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico es el tratamiento de elección en niños preescolares (nivel de evidencia moderado). Los niños mayores de 5 años pueden recibir el mismo betalactámico, un macrólido o ambos cuando se sospecha una infección atípica (nivel de evidencia moderado). Estos fármacos son seguros y eficaces en la mayoría de los niños (nivel de evidencia alto). Cotrimoxazol es inferior a amoxicilina en el tratamiento de niños con neumonía severa.^{14,36}

El tratamiento intravenoso se reserva para los niños con neumonía severa e inestabilidad clínica (datos de dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria corroborada, alteración del estado de conciencia o incapacidad para la alimentación). Una apropiada antibióticoterapia parenteral incluye benzil penicilina IV, amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda o tercera generación, en combinación con un macrólido.^{14,36}

A pesar de la creciente incidencia de cepas de neumococo resistentes, altas dosis de betalactámicos suelen ser eficaces en esta enfermedad. Los niños clínicamente inestables deberán ser hospitalizados, e iniciaran antibióticoterapia con cefalosporinas de tercera generación.³⁴

Los esquemas de antibióticoterapia más recomendados para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad son: un betalactámico de amplio espectro con un macrólido o una quinolona antipseudomonas. Estudios retrospectivos muestran que la terapia dual es superior a la monoterapia en grupos específicos de pacientes como aquellos con neumonía severa y neumonía con bacteremia por neumococo. Rodríguez y colaboradores muestran en una cohorte, observacional, prospectiva; que la terapia

combinada, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y estado de choque fue asociada a una supervivencia ajustada a 28 días en la unidad de cuidados intensivos, significativamente mayor al grupo que recibió monoterapia. Aun cuando la monoterapia fue apropiada. Con base en la evidencia, los beneficios de la terapia antimicrobiana combinada contra la monoterapia para neumonía adquirida en la comunidad parecen ser limitados a los pacientes con neumonía severa y en neumonía más bacteremia por neumococo y choque séptico (**Anexo No8**).²⁸

Dimopoulos y colegas evaluaron un total de siete estudios clínicos controlados sobre neumonía adquirida en la comunidad. Los adultos fueron tratados con amoxicilina, cefuroxima, ceftriaxona, telitromicina y gemfloxacino, los niños recibieron amoxicilina. El tratamiento de corta duración fue de 3 a 7 días, el de larga duración 7 a 10 días. No se halló diferencia en la eficacia clínica al final de la terapia.²⁴

Ceftaroline es una cefalosporina con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Fue aprobada en 2010 por la FDA para el tratamiento de la neumonía estafilocócica adquirida en la comunidad e infecciones de piel y tejido subcutáneo. Se recomienda una dosis de 600mg IV cada 12 horas o 400mg IV cada 12 horas en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio clínico controlado aleatorizado, ceftaroline tuvo una tasa de curación del 84.3% comparado con un 77.7% de ceftriaxona en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, así mismo demostró ser igualmente seguro.³⁷

De acuerdo a las guías de tratamiento para la neumonía nosocomial, propuestas por la Asociación Americana del Tórax y la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas, se recomienda el tratamiento empírico inicial con monoterapia a base de ceftriaxona, ampicilina/sulbactam o una fluoroquinolona. En contraste, los esquemas recomendados para la neumonía asociada a ventilador incluyen carbapenemas con o sin vancomicina, o la terapia combinada de aminoglucósido o quinolona más una penicilina antipseudomonas o betalactámico más inhibidor de betalactamasa, ceftazidima o cefepime.²⁸

En un metaanálisis reciente sobre neumonía asociada a ventilador, con un total de 11

estudios comparando monoterapia contra terapia combinada, no hubo diferencia significativa en mortalidad entre ambos grupos. Los investigadores concluyeron que la terapia combinada no parece ser superior a la monoterapia.²⁸

Doripenem posee una excelente actividad contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. En una revisión sistemática reciente sobre el manejo de neumonía nosocomial y asociada a ventilador Doripenem fue superior en sobrevida y menor estancia intrahospitalaria, al compararse con piperacilina/tazobactam.³²

Ceftobiprole es una cefalosporina de quinta generación, de administración intravenosa y amplio espectro que tiene un alto grado de afinidad por la proteína fijadora de penicilina 2a, así como la proteína fijadora de penicilina 2x del *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas. Está indicada para el tratamiento de la neumonía nosocomial o asociada a ventilador por gram positivos o gramnegativos, para la cual se administran 500mg en infusión IV por 2 horas cada 8 horas.³²

Es modesta la magnitud del beneficio del uso de antibióticos en pacientes con bronquitis aguda. Un estudio clínico controlado demostró la superioridad de la cefuroxima contra placebo en los resultados clínicos y menores efectos adversos.³⁸

Dimopoulos y colaboradores realizaron una revisión sistemática Cochrane, publicada en 2008, en la que compararon la efectividad de los fármacos de primera contra los de segunda línea para el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Amoxicilina, ampicilina, pivampicilina, trimetoprim sulfametoxazol y doxiciclina fueron considerados como antibióticos de primera línea de antibióticos. Amoxicilina/ácido clavulánico, macrólidos (roxitromicina, claritromicina y azitromicina), cefalosporinas de segunda y tercera generación y quinolonas fueron catalogados como medicamentos de segunda línea. El resultado de este metaanálisis sugiere que la administración de medicamentos de primera línea, para el tratamiento de la exacerbación de bronquitis crónica, fue menos efectiva en la evaluación clínica (disminución de tos, producción de esputo y purulencia del esputo), comparado con los antibióticos de segunda línea. No hubo diferencia en cuanto a la mortalidad, resultado microbiológico (erradicación de los principales agentes causales) ni en la seguridad (efectos adversos en general, diarrea

en particular ni retiro del medicamento ante la presencia de efectos adversos) en los grupos comparados.³⁹

Dos estudios controlados de gran tamaño, que compararon la duración del tratamiento antibacteriano para la exacerbación aguda de la bronquitis crónica, utilizando betalactámicos, macrólidos y quinolonas, no encontraron diferencia en eficacia entre los tratamientos de corta y larga duración. El tratamiento de corta duración fue asociado con menos efectos adversos.²⁴

La otitis media aguda es la enfermedad infecciosa tratada con antibióticos más común en pacientes pediátricos en Estados Unidos. Las bacterias que más comúnmente son aisladas de cultivos del fluido del oído medio en estos pacientes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (no tipificable), y *Moraxella catarrhalis*.⁴⁰ El tratamiento incluye analgesia inmediata con acetaminofén o ibuprofeno, más antibióticoterapia, para la cual se prefiere la amoxicilina a dosis de 80 a 90mg/kg/día en pacientes con fiebre menor de 39°, y amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes con fiebre mayor o igual a 39°. En caso de alergia a las penicilinas se podrá optar por cefuroxima, cefdinir, claritromicina o azitromicina en pacientes con enfermedad leve a moderada, y ceftriaxona en pacientes con enfermedad grave.^{34,40}

Korzykyj y colaboradores no encontraron diferencia estadística en la eficacia entre los tratamientos de 5 días y los de 8 a 10 días, para el manejo antibiótico de la otitis media en pacientes de 4 semanas a 18 años de edad.²⁴

La sinusitis bacteriana aguda es una infección de los senos paranasales. Los agentes principalmente implicados son *S pneumoniae*, *H influenzae*, *M catarrhalis*. El tratamiento de elección para estas infecciones es la amoxicilina a dosis de 45 a 90mg/kg dividido en dos tomas por día; para pacientes con factores de mal pronóstico se prefiere ceftriaxona 50mg/kg IM en una dosis diaria.³⁴

No se encontró diferencia estadística en la efectividad del tratamiento antibiótico para la sinusitis bacteriana entre los esquemas de corta (3 a 7 días) y larga duración (6 a 10 días). Se apreciaron menos eventos adversos con el tratamiento de corta duración.²⁴

Cada año se diagnostican aproximadamente 11 millones de casos de faringoamigdalitis en estados Unidos. La mayoría de ellos son de causa viral. El estreptococo beta hemolítico del grupo A es una causa importante de este padecimiento, principalmente en niños de 5 a 15 años.^{34,12}

El tratamiento antibiótico se reserva para pacientes con faringitis muy sintomática o para aquellos con infección documentada por estreptococo beta hemolítico, ya sea por cultivo o por test rápido de detección antigénica. Los antibióticos disminuyen la incidencia de complicaciones no supurativas, como fiebre reumática aguda y glomerulonefritis postestreptocócica.³⁴

La penicilina G continúa siendo el antibiótico de primera elección para el tratamiento de infecciones causadas por estreptococos susceptibles, incluyendo la faringoamigdalitis estreptocócica. La penicilina G benzatina intramuscular y la penicilina V potásica oral son fármacos efectivos para el tratamiento de estas enfermedades dado su estrecho espectro antibacteriano, bajo costo y su eficacia ampliamente documentada.⁴⁰ Amoxicilina puede ser administrada 1 vez al día por 10 días con resultados similares.³⁴

La erradicación bacteriana fue menor en los pacientes que recibieron penicilina V oral, contra aquellos tratados con cefalosporinas. El tratamiento de erradicación del estreptococo beta hemolítico del grupo A con cefalosporinas orales durante 10 días, parece ser más eficaz que con el uso de penicilinas orales durante el mismo periodo de tiempo.²⁴ Para tal fin se prefieren las cefalosporinas de primera generación cefalexina o cefadroxil.³⁴

Hubo una menor tasa de curación con el tratamiento de corta duración (5 días) de penicilina, comparado con el esquema de 10 días. Resultado similar del tratamiento con ceftriaxona intramuscular, donde el esquema de corta duración (1 día) tuvo peores resultados al compáralo con el esquema de 3 días.²⁴

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea es una complicación de la ascitis en pacientes

cirróticos, ocurre en ausencia de cualquier fuente de infección quirúrgicamente tratable. Está indicada la antibióticoterapia, la cual debe iniciarse lo más pronto posible, para evitar complicaciones severas que puedan conducir a la muerte del paciente. Se ha propuesto que el tratamiento empírico debe cubrir enterobacterias y cocos gram positivos, responsables de más del 90% de los casos de peritonitis bacteriana espontánea.^{24,41} Los agentes frecuentemente implicados en este padecimiento son *Escherichia coli*, *klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae*.⁴¹

Chávez y colaboradores realizaron una revisión sistemática que incluyó 33 estudios controlados sobre el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea. La evidencia muestra que dosis pequeñas y tratamientos cortos con cefalosporinas de tercera generación es efectivo. Los tratamientos con dosis grandes o en esquemas largos han demostrado ser débiles. Las quinolonas orales deben ser consideradas una opción para los pacientes con manifestaciones leves de la enfermedad o en pacientes con alergia a las cefalosporinas.⁴¹ Los medicamentos más socorridos para el tratamiento son las cefalosporinas de tercera generación, la cefotaxima es el agente más utilizado. Ceftriaxona y ceftazidima tiene similar eficacia. La administración concomitante de albumina puede reducir el riesgo de complicaciones, como el síndrome hepatorenal, así mismo mejora la supervivencia significativamente (**Anexo No9**).^{21,41}

En una reciente revisión sistemática Cochrane que incluía 12 estudios clínicos controlados, el tratamiento antibiótico en pacientes con cirrosis y sangrado de tubo digestivo superior demostró reducir la incidencia de infecciones bacterianas, la estadía intrahospitalaria, la mortalidad y la tasa de resangrado. Ningún esquema antibiótico demostró ser superior entre los grupos comparados. Se recomienda una duración de 7 días para cualquiera de los siguientes esquemas:

- Ceftriaxona 2 IV gramos inicial, posterior 1gr diario por 7 días (elección)
- Norfloxacino 400mg VO 2 veces al día por 7 días (alternativa)^{21,41}

Infecciones quirúrgicas

Las infecciones intraabdominales representan un grupo de enfermedades encontradas

comúnmente en la práctica quirúrgica.^{16,28}

El reporte 2008 del Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) mostró que los agentes más activos contra las enterobacterias, los patógenos involucrados principalmente en estas infecciones, fueron los carbapenemas, amikacina, cefepime y piperacilina-tazobactam.²⁸

Las guías basadas en evidencia concernientes a la selección de la terapia antimicrobiana para el tratamiento de infecciones intraabdominales, realizadas por la Surgical Infection Disease, la American Society for Microbiology y la Society Infectious Disease Pharmacists, establecen que la terapéutica antibiótica ante tales infecciones requiere regímenes con múltiples fármacos, pudiendo ser éstos basados en aminoglucósidos, cefalosporinas o quinilonas.²⁸

Dado el pobre estado de salud que típicamente presentan los pacientes en quienes se realizan injertos y prótesis vasculares, así como la naturaleza persistente de las infecciones por cuerpos extraños, el tratamiento integral debe incluir un esquema prolongado de terapia antimicrobiana, desbridamiento quirúrgico de los tejidos periprotésicos infectados, revascularización secundaria y escisión del dispositivo infectado, cuando sea posible. La terapia antimicrobiana para estas infecciones se guiará preferentemente por el reporte de los cultivos intraoperatorios. El tratamiento empírico inicial debe cubrir al *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa*. Se administrará vancomicina, daptomicina o linezolid, que tienen una adecuada cobertura contra gram positivos resistentes, en combinación con betalactámicos antipseudomonas, como ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-clavulanato, los cuales ofrecen una amplia cobertura contra gramnegativos. Una vez que se disponga del resultado de los cultivos deberá proporcionarse un régimen de espectro reducido.⁴²

Infecciones urinarias

La pielonefritis aguda es una de las infecciones bacterianas serias más comunes en mujeres jóvenes. Es una infección renal, que usualmente resulta del ascenso de

patógenos bacterianos desde la vejiga a través de los uréteres. 80% de los casos son causados por *Escherichia coli*, seguido por otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, estreptococo beta hemolítico del grupo B y enterococos.^{17,43}

En 2010 la Infectious Diseases Society of America actualizó las guías para el tratamiento de la cistitis y la pielonefritis en la mujer, propuestas en 1999. Las fluoroquinolonas son los antibióticos preferidos para el tratamiento de estas infecciones. Sin embargo, factores adicionales (historial de alergia, interacción entre fármacos y disponibilidad de los medicamentos) pueden hacer necesaria la administración de betalactámicos o trimetoprim-sulfametoxazol. En tal caso se prefiere el uso de ceftriaxona (**Anexo No3**).⁴³

Si la resistencia local a fluoroquinolonas es del 10% o mayor de los agentes aislados se deberá iniciar tratamiento parenteral a base de ceftriaxona o gentamicina.⁴³

Kyrialidou y colegas evaluaron cuatro estudios clínicos controlados de pacientes diagnosticados con pielonefritis aguda, donde el tratamiento de corta duración fue de 7 a 14 días, mientras que el de larga duración fue de 14 a 42 días. Los medicamentos comparados fueron pivampicilina, pivemecilina, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, cefalexina y fleroxacina. No se encontró diferencia significativa en el éxito de la terapia entre los grupos comparados. No hubo variación significativa en la interrupción del tratamiento por la presencia de efectos adversos.⁴³

En las mujeres con pielonefritis, que requieren hospitalización, se recomienda iniciar antibióticoterapia intravenosa, las opciones incluyen fluoroquinolonas, aminoglucósidos (con o sin ampicilina), cefalosporinas de amplio espectro (con o sin aminoglucósidos) o carbapenemas (**tabla 10**). Las mujeres embarazadas con pielonefritis se hospitalizaran y administrará, inicialmente, una cefalosporina de segunda o tercera generación.⁴³

Katchman y colaboradores examinaron el tratamiento antibiótico de corta contra larga duración en mujeres con diagnóstico de cistitis. El tratamiento de corta duración fue de 3 días, el de larga 5 a 10 días. Se utilizaron quinolonas, betalactámicos y la combinación de sulfonamidas con trimetoprim. No hubo diferencia en fracaso

Tabla 10 Tratamiento inicial y de continuación de pielonefritis aguda en mujeres no embarazadas		
Fase de la terapia	Antibiótico	Dosis
Inicial	Ciprofloxacino	400mg IV cada 12 horas
	Levofloxacino	250 a 500mg IV cada 24 horas
	Ceftriaxona	1gr IV cada 24 horas
	Gentamicina o tobramicina	5mg/kg cada 6 horas
	Imipenem-cilastatina	500mg IV cada 6 horas
Continuación	Ciprofloxacino	500mg VO cada 12 horas. 7 días
	Ciprofloxacino de liberación prolongada	1 gr VO cada 24 horas. 7 días
	Levofloxacino	750mg VO cada 24 horas. 5 días
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800mg VO cada 12 horas 14 días

Modificado de Colgan R, Williams M, Jhonson J. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women

terapéutico del tratamiento corto contra el de larga duración. Sin embargo hubo mayor tasa de curación en los pacientes con tratamiento de larga duración, aunque en este grupo también se presentaron mayores efectos adversos.²⁴

Doripenem es nuevo agente de la familia de los carbapenemas, fue aprobado por la FDA en 2007 para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario. La dosis usual para pacientes con función renal normal es de 500mg en infusión intravenosa durante 1 hora cada 8 horas. En un metaanálisis Doripenem mostró no ser inferior a levofloxacino para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario.³²

Dado el riesgo de efectos adversos del trimetoprim-sulfametoxazol en niños menores de 2 meses, se recomienda amoxicilina para el tratamiento de infecciones de vías urinarias.³⁴

Infecciones en el embarazo

Las infecciones urinarias son complicaciones frecuentes del embarazo, ocurren en cerca del 15% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos. 24 a 40% de las mujeres con bacteriuria asintomática desarrollaran pielonefritis.^{17,43}

Adicionalmente al peligro de la pielonefritis aguda para la madre, existen riesgos independientes para el feto, incluyendo anomalías congénitas, ruptura prematura de

membranas y peso bajo al nacimiento. Las bacterias más comúnmente aisladas con *Escherichia coli* y en menor medida *Enterobacter*, *Staphylococcus* y estreptococo beta hemolítico del grupo B. El antibiótico de elección deberá considerar actividad contra los patógenos implicados con mayor frecuencia, y al mismo tiempo ser seguro tanto para la madre como para el feto, de acuerdo a la edad gestacional. Estos fármacos incluyen a las penicilinas y cefalosporinas (**Anexo No3**).¹⁷

La corioamnionitis es una infección de la membrana y cavidad amniótica, que ocurre primordialmente en el tercer trimestre. Ocurre en 1 al 10% de los embarazos. Esta condición incrementa significativamente el riesgo de parto pretérmino. Los principales agentes involucrados son *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides bivius*, *Escherichia coli*, estreptococo beta hemolítico del grupo B, estreptococos anaerobios y bacilos aerobios gram negativos. Una vez que esta condición es sospechada, se deberá instaurar el tratamiento intravenoso empírico. La sugerencia de la literatura incluye cefoxitina, piperacilina, o la combinación de la ampicilina mas aminoglucósido. El tratamiento intravenoso debe ser continuado por las 48 horas siguientes al cese de la fiebre materna, posterior a lo cual, se administrarán 7 a 10 días de antibióticoterapia oral.¹⁷

La endometritis es la principal infección puerperal. Es originada por gram positivos, gramnegativos y anaerobios, estreptococo beta hemolítico del grupo B, *Enterococcus*, *Gardnerella* sp, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Bacteroides* y *Peptoestreptococcus*. El tratamiento incluye antibacterianos de amplio espectro, el estándar de oro es clindamicina mas gentamicina. Algunos autores han recomendado agregar ampicilina al tratamiento estándar, lo cual ha aumentado las tasas de curación.¹⁷

El tratamiento en pacientes embarazadas con cultivos positivos a estreptococo beta hemolítico del grupo B, en exudado cervico-vaginal, con penicilina o clindamicina en pacientes alérgicas, ha logrado reducir en 70% las tasas de infección neonatal temprana y sus complicaciones.¹⁷

La etiología del aborto séptico es típicamente polimicrobiana, ocasionada por el ascenso de una infección a través del cérvix abierto. Se logra aislar de manera

frecuente *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp, bacilos gram negativos, estreptococo beta hemolítico del grupo B y *Staphylococcus*. En caso de transmisión sexual pueden estar implicados *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* y *Trichomonas*.¹⁷

El tratamiento deberá enfocarse en remover los productos de la concepción, tejido desvitalizado y cuerpos extraños. La antibiòticoterapia deberá instituirse conjuntamente al vaciamiento uterino. El estándar de tratamiento es la triple terapia intravenosa, que deberá incluir penicilina, ampicilina o una cefalosporina mas aminoglucósido mas clindamicina o metronidazol. Se deberá considerar, así mismo, la administración de toxoide tetánico.¹⁷

Infecciones relacionadas a hemodiálisis

Las infecciones son la segunda causa de muerte en pacientes sometidos a hemodiálisis y la principal causa de hospitalización en este grupo de pacientes.

Staphylococcus aureus y estafilococo coagulasa negativo son los principales agentes implicados en infecciones asociadas a hemodiálisis. ⁴⁴

Instilar soluciones con antibiòticos dentro del catéter posterior a la hemodiálisis (terapia de “candado”) puede ser un método eficaz para prevenir el desarrollo de *biofilm*, disminuyendo los casos de infección. Las soluciones “candado” pueden incluir taurolidina al 1.35%, citrato de sodio al 4% con gentamicina, minociclina o cefazolina (Tabla 11). ⁴⁴

La terapia de candado usualmente implica instilar grandes dosis de antibiòtico al término de cada sesión de diálisis, para mantener una concentración de antibiòtico alta dentro de los catéteres. El antibiòtico se prepara utilizando heparina o solución normal salina, para lograr concentraciones de al menos 1000 veces mayor a la concentración inhibitoria mínima. ⁴⁴

Se ha usado la ampicilina ampliamente para el tratamiento de las infecciones por *E faecalis* en pacientes bajo hemodiálisis, las dosis serán de 1-2 gr cada 12 a 24 horas. Si se opta por una dosis diaria, ésta deberá ser posterior a la sesión dialítica.^{44,45}

Tabla 11 Soluciones de “candado” antibiótico		
Organismo	Antibiótico	Comentario
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, estafilococo coagulasa negativo	Vancomicina 2.5-5mg/mL	Concentración típica de 2 a 5 mg/mL. Agregar heparina o solución salina.
<i>Staphylococo aureus</i> y estafilococo coagulasa negativo sensibles a meticilina	Cefazolina, 5mg/ml	Concentración típica 5 a 10mg/mL Agregar heparina o solución salina
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	Ampicilina, 10mg/mL, Vancomicina 5mg/mL	El antibiótico específico deberá basarse en la susceptibilidad. Las concentraciones típicas para ampicilina son de 5 a 10mg/mL. Agregar heparina o solución salina

Modificado de Fitzgibbons L, Puls D, Mackay K, Forrest G. Management of gram-positive coccal bacteremia and hemodialysis

La cefazolina, la única cefalosporina parenteral de primera generación, es útil en el tratamiento de infecciones por estafilococo sensible a meticilina. 50 al 60% de la cefazolina es eliminada por la sesión de hemodiálisis; por lo que se recomienda una dosis de 15 a 20mg/kg dosis después de cada sesión, con la que se logra mantener concentraciones séricas adecuadas durante 2 o 3 días entre diálisis. Una alternativa es administrar 2gr IV post diálisis, si la siguiente sesión es en 2 días y 3gr si la sesión es en 3 días (**Anexo No10**).^{44,45}

Los gram positivos resistentes a betalactámicos serán tratados con vancomicina, daptomicina, linezolid o quinopristin, dependiendo de la susceptibilidad.⁴⁴

Otras infecciones

El tratamiento empírico para la leptospirosis consiste en la administración de penicilina o doxiciclina.²²

El tratamiento del botulismo consiste en medidas de soporte y administración temprana (dentro de las primeras 24 horas de inicio de los síntomas) de antitoxina específica. Se debe desbridar las heridas contaminadas. Aunque no existe evidencia de su eficacia, varios expertos recomiendan tratar con penicilina G acuosa 20 millones de Unidades/día.²²

Stenotrophomona Maltophilia es intrínsecamente resistente a la mayoría de los antibióticos, incluyendo carbapenemas y otros betalactámicos, pero, usualmente es sensible a trimetoprim sulfametoxazol y ticarcilina/clavulanato.²⁹

Las infecciones orales incluyen las relacionadas a caries dental, pulpitis, absceso periapical, gingivitis, absceso gingival, y enfermedad periodontal. Complicaciones serias pueden incluir extensión intracraneal, retrofaríngea o pleuropulmonar, diseminación hematogena hacia válvulas cardíacas o dispositivos protésicos. El antibiótico de elección es ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato, o penicilina más metronidazol. Cefoxitina o moxifloxacino pueden ser considerados, sin embargo, la cobertura a anaerobios es inadecuada.⁴⁶

La cirugía, quimioterapia y radioterapia para el tratamiento de enfermedades malignas de cara y cuello suele complicarse con el desarrollo de infecciones locales. Los patógenos más comúnmente implicados son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es apropiado el uso de antibióticos de amplio espectro en estos casos, como piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato o un carbapenem (a excepción de ertapenem, por su débil acción contra *P aeruginosa*).⁴⁶

Las infecciones profundas del cuello suelen tener una fuente odontogénica. Las complicaciones incluyen diseminación hacia mediastino, intracraneales (trombosis del seno cavernoso) las cuáles se podrían evitar con una adecuada terapia antibacteriana. La elección del antibiótico se basa en la flora oral como *Streptococcus viridans*, *Bacteroides* y *Peptoestreptococcus*. Penicilina G más metronidazol, ampicilina-sulbactam, clindamicina o cefoxitina son fármacos adecuados para estas infecciones.⁴⁶

Conclusiones

De acuerdo a la investigación previamente desarrollada, es posible llegar a las siguientes conclusiones sobre los antibióticos betalactámicos.

1. Los antibióticos betalactámicos son fármacos ampliamente utilizados por su espectro de acción, potencia y seguridad, en pacientes pediátricos, adultos y embarazadas.
2. Sus aplicaciones incluyen la profilaxis antibacteriana, la antibióticoterapia empírica y definitiva de diversas enfermedades infecciosas.
3. La penicilina G continúa siendo el fármaco de primera elección para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica y profilaxis de fiebre reumática en general, y valvulopatía reumática en particular.
4. La amoxicilina y la cefazolina, en pacientes con alergia a penicilinas, son los fármacos de primera elección para la profilaxis de endocarditis bacteriana, en pacientes con alto riesgo, en quienes se realizaran procedimientos invasivos de la vía respiratoria y dentales.
5. La cefazolina es el fármaco de primera elección para la profilaxis antibacteriana pre operatoria.
6. Los betalactámicos, junto a las quinolonas, son fármacos de elección para el tratamiento empírico de pacientes con sepsis.
7. La administración temprana de betalactámicos de amplio espectro en pacientes con sepsis, en monoterapia o terapia combinada, disminuye significativamente la tasa de mortalidad.
8. Los betalactámicos solos o con vancomicina son fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos.
9. Nafcilina, oxacilina y dicloxacilina son los medicamentos de elección para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.
10. Las nuevas cefalosporinas de quinta generación tienen eficacia similar a los fármacos de primera línea para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

11. En paciente con neutropenia y fiebre se sugiere la antibióticoterapia empírica con piperacilina-tazobactam y en segundo lugar carbapenemas.
12. No debe emplearse Cefepime en monoterapia para el tratamiento empírico en pacientes neutropénicos con fiebre.
13. Las infecciones por *Enterococcus* spp son tratadas eficazmente con la combinación de penicilinas y aminoglucósidos.
14. Los carbapenemas en monoterapia, o combinados con sulbactam, son los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter baumannii*.
15. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación se han indicado para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana.
16. Ampicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de la meningitis en pacientes con factor de riesgo para infección por *Listeria monocytogenes*.
17. Amoxicilina es el medicamento de elección para el tratamiento de la neumonía no severa adquirida en la comunidad; tanto en niños como en adultos.
18. Se ha indicado el uso empírico de ceftriaxona para el tratamiento de la neumonía nosocomial.
19. La amoxicilina-clavulanato, las cefalosporinas de segunda y tercera generación y los macrólidos son más eficaces en la reducción de la signo-sintomatología de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
20. La amoxicilina es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la otitis media aguda y la sinusitis bacteriana aguda.
21. Cefotaxima es el antibiótico de primera elección para el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes ascíticos.
22. Piperacilina-tazobactam, carbapenemas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aminoglucósidos son los fármacos más eficaces para el tratamiento de infecciones intraabdominales en pacientes quirúrgicos.
23. Se indica el uso de ceftriaxona en pacientes con glomerulonefritis, en quienes no es posible o segura la administración de quinolonas. Como las pacientes embarazadas.

24. Los betalactámicos de amplio espectro, solos o en combinación con aminoglucósido, son los fármacos de elección para el tratamiento de la corioamnionitis y endometritis.
25. El vaciamiento uterino más ampicilina, aminoglucósido y clindamicina es el tratamiento estándar para el aborto séptico.
26. La terapia de candado para el catéter de hemodiálisis a base de cefazolina es útil para reducir las tasas de infección relacionada a hemodiálisis.
27. Tanto las infecciones orales como las de cabeza y cuello pueden ser tratadas eficazmente con aminopenicilinas y penicilinas de amplio espectro en combinación con clindamicina o metronidazol.

Recomendaciones

1. Tratar con penicilina G a los pacientes con faringoamigdalitis estreptocócica, para reducir el riesgo de fiebre reumática en general y valvulopatía reumática en particular.
2. Administrar un betalactámico en pacientes con alto riesgo de endocarditis bacteriana previo a procedimientos seleccionados.
3. Valorar el uso de la profilaxis antibacteriana en pacientes hospitalizados con alto riesgo de desarrollar infección nosocomial, así como en pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo de la función renal.
4. Administración precoz antibióticoterapia empírica en todos los pacientes con diagnóstico de sepsis.
5. Emplear terapia empírica combinada en pacientes con diagnóstico de sepsis, en quienes se sospeche como agente etiológico *Pseudomonas aeruginosa*, o aquellos con factor de riesgo alto para complicaciones graves y muerte.
6. Elegir el esquema de antibióticos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas de acuerdo a los patógenos más frecuentemente implicados, los patrones de resistencia locales y las características propias de cada paciente.
7. Indicar un betalactámico en el tratamiento de la infección de vías urinarias en mujeres embarazadas y niños menores de 14 años.
8. Administrar tempranamente un betalactámico a los pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.
9. Realizar una revisión sistemática exhaustiva sobre la seguridad de Cefepime en el tratamiento de pacientes con neutropenia y fiebre.

Referencias Bibliográficas

1. Goldman L, Shafer A. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2012. Vol 2, pp 1805-1808.
2. Marin M, Gudiol F. Antibióticos Betalactámicos-Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2003; 21(1);42-55
3. Katzung Bertram. Basic & clinical pharmacology. 11th ed. New York. McGraw-Hill, Lange Medical Books. 2009. pp 773-786.
4. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. México, DF. McGraw-Hill Interamericana. 2007. pp 1117-1151.
5. Mandell G, Bennet J, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia.Churchill livingstone. 2010. Vol 1. pp 309-344.
6. Long S, Pickering L, Prober Ch. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. Philadelphia. Churchill livingstone. 2008. pp1392-1396
7. Carey W. Current clinical medicine. 2nd ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009. pp 43-47
8. Levison M, Levison J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. Infect Dis Clin N Am 23 (2009) 791–815
9. Morejon G. Ceftarolina y ceftobiprol, nuevas cefalosporinas. Rev Cubana Farm. 2011, vol.45, n.3, pp. 318-320
10. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. Crit Care Clin 25 (2009) 733-751
11. Labarca J. Nuevos conceptos en farmacodinamia: ¿debemos repensar cómo administramos antimicrobianos? Rev. chil. infectol. 2008, vol.19, suppl.1, pp. S33-S37.
12. Cunha B. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. Crit Care Clin 24 (2008) 313-334

13. Patel N. Antimicrobial agents for surgical infections. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 327–347
14. Herscu G. Prosthetic infection: lessons from treatment of the infected vascular graft. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 391–401
15. Shah SS, Ohlsson A, Shah VS. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004496. DOI: 10.1002/14651858.CD004496.pub2.
16. Mace Sh. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin N Am* 38 (2008) 281–317
17. Volles D, Branam T. Antibiotics in the intensive care unit: focus on agents for resistant pathogens. *Emerg Med Clin N Am* 26 (2008) 813–834
18. Ranganathan S, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 135–156
19. Shannon M, Borron S, Burns M. Haddad and Winchester's Clinical management poisoning and drug overdose. 4th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2007. pp879-882.
20. Gorgas D. Infections related to pregnancy. *Emerg Med Clin N Am* 26 (2008) 345–366
21. Enzler M, Berbari E, Douglas R. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clinics Proc* 86 (2011) 686-701
22. Nicolasora N, Kaul R. Infectious disease emergencies. *Med Clinics of North America*. 92 (2008) 427-441
23. D'Amico R, Pifferi S, Torri v, Brazzi L, Parmelli E, Liberati A. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD000022. DOI:10.1002/14651858.CD000022.pub3
24. Rafailidis P, Pitsounis A, Falagas M. Meta analyses on the optimization of the duration of antimicrobial treatment for various infections. *Infectious Diseases Clinics of North America*. 23 (2009) 269-276
25. Baek K, Peleg A, Lodise T, Jian L, Lipman J, Nation R, et al. Management of meningitis due to antibiotic resistance acinetobacter species. *Lancet Infectious Disease*. 9 (2009) 245-255

26. Matthaïou D, Peppas G, Flagas M. Meta-analysis on surgical infections. *Infectious disease Clinics of North America*. 23 (2009) 405-430
27. Miano T, Powell E, Schweickert W, Morgan S, Shawn B, Sarani B. Effect of antibiotic algorithm on the adequacy of empiric antibiotic therapy by a medical emergency team. *Journal critical care*. 27 (2012) 45-50
28. Abad C, Kumar A, Sadfar N. Antimicrobial therapy of sepsis and septic shock – When are two drugs better than one?. *Critical care clinics*. 27 (2011) e1-e27
29. Frainmow H, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical Care Clinics*. 27 (2011) 163-205
30. Madaras K, Remington R, Oliphant C, Sloan K, Bearden D. Efficacy of oral betalactam versus non betalactam treatment of uncomplicated cellulitis. *The American Journal of Medicine*. 121 (2008) 419-425
31. Gold H, Pillai S. Antistaphylococcal agents. *Infectious Disease Clinics of North America* 23 (2009) 99-131
32. Bazan J, Stanley I, Kenneth M. Newer beta-lactam antibiotics: Doripenem, ceftobiprole, and cefepime. *Infectious Disease Clinics of North America*. 23 (2009) 983-996
33. Mical P, Dafna Y, Assaf B, Fraser A, Leibovici L. Antipseudomonal betalactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of betalactams. *Cochrane database of systematic reviews*. In: *The Cochrane library*, Issue 08, Art. No. CD005197, DOI: 10.1002/14651858.CD005197.pub11
34. Sherman A, Navjyot K, Sobande P, Omoloja A, Bennet J. Common Childhood Bacterial infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 41 (2001) 256-283
35. Karageorgopoulos D, Falagas M. Current control and treatment of multidrug resistance *Acinetobacter baumannii* infections. *The Lancet Infections* 8 (2008) 751-762
36. Grant G, Campbell H, Dowell S, Graham S, Klugman E, Mullholland K, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *The Lancet Infections*. 9 (2009) 185-196

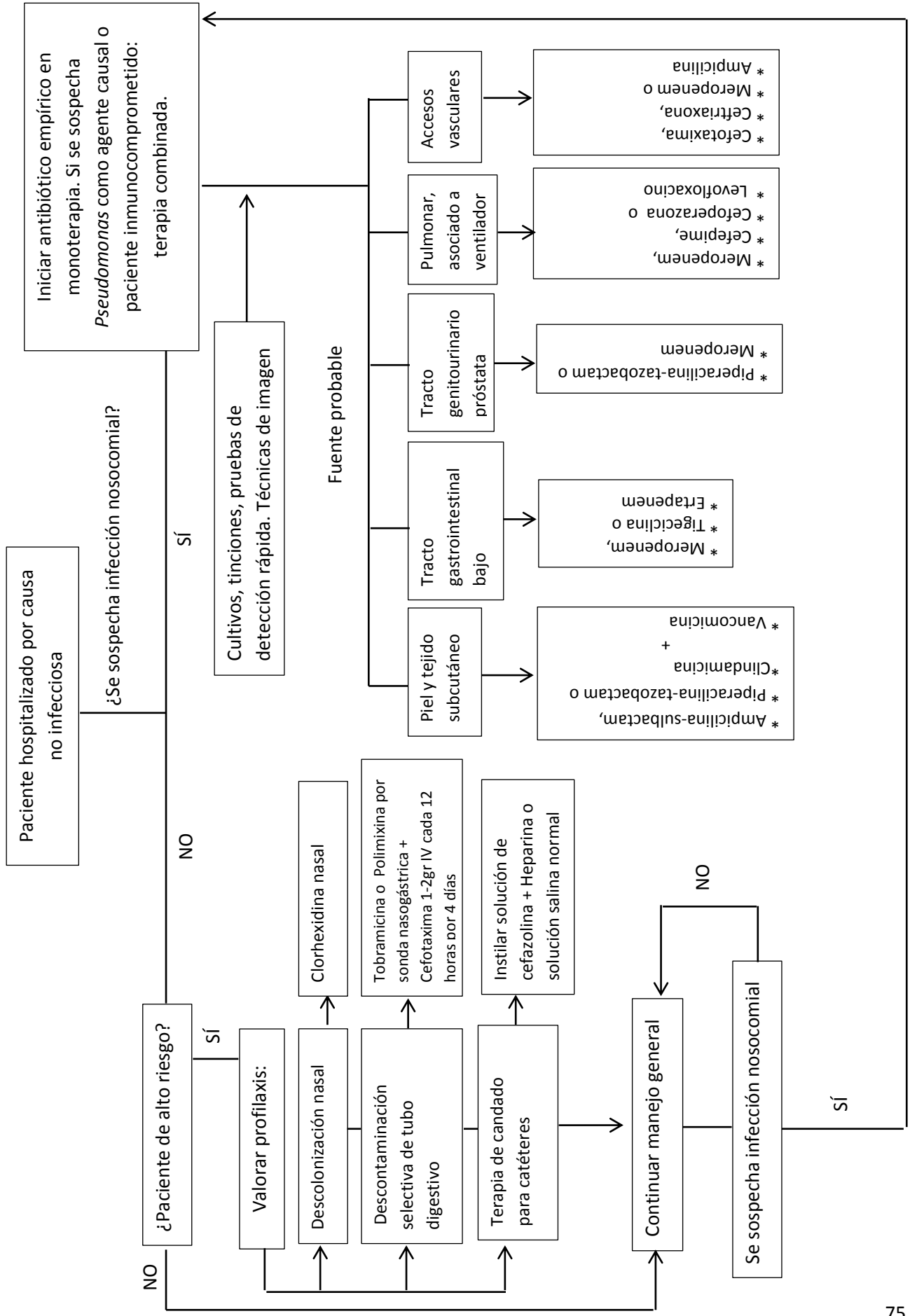
37. Rivera A, Bpucher H. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin resistant pneumococci, and vancomycin resistant enterococci. *Mayo clinics proc.* 86 (2011) 1230-1242
38. Smith S, Fahey T, Smucny J, Becker L. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane database of systematic reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 08, Art No CD000245. DOI 10.1002/14651858.CD000245.pub1
39. Dimopoulos G, Siempos I, Korbila I, Manta K, Falagas M. Comparison of first with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest* 2007; 132(2): 447-455)
40. Chavez S, Stull T. Antibacterial agents in pediatrics. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 865-880
41. Chávez N, Soares K, Mayer B, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane library*, Issue No. CD002232. DOI: 10.1002/14651858.CD002232.pub3
42. Young M, Upchurch G, Preeti M. Vascular graft infections. *Infectious disease Clinics of North America.* 26 (2012) 41-56
43. Colgan R, Williams M, Jhonson J. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *American Family Physician.* 84 (2011) 519-525
44. Fitzgibbons L, Puls D, Mackay K, Forrest G. Management of gram-positive coccal bacteremia and hemodialysis. *American Journal Kidney disease.* 57 (2011) 624-640
45. Gilbert B, Robbins P, Livornese L. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infectious disease Clinics of North America.* 23 (2009) 899-924
46. Levi M, Eusterman V. Oral infcetions and antibiotic therapy. *Otolaringology Clinics Of North America.* 44 (2010) 57-78

Anexo I

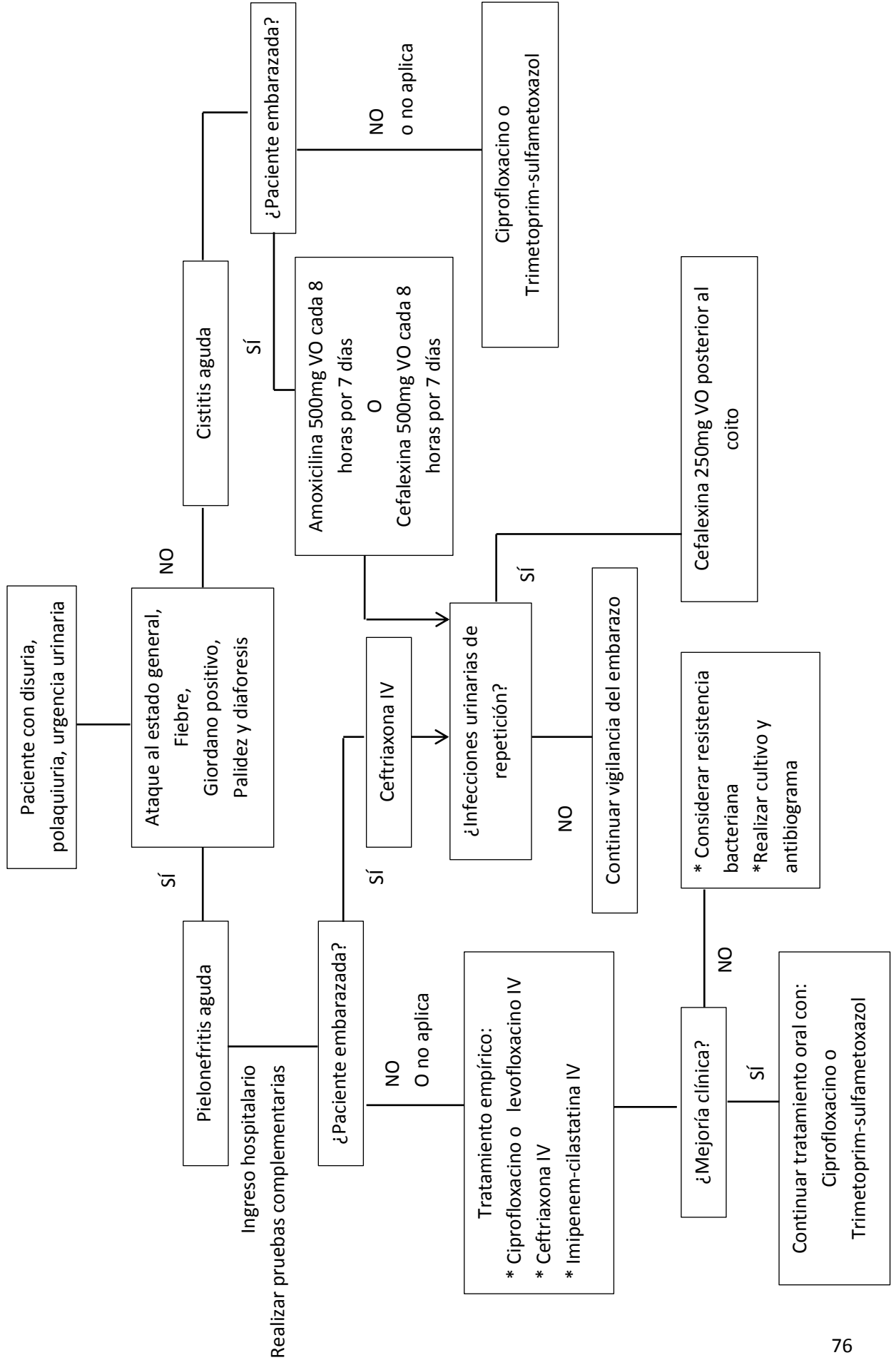
Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Medicina
“Instrumento de recolección de la información del trabajo de investigación”

Apellido del autor, iniciales del nombre			
Titulo del tema			
Titulo de la revista	Año:	Núm.	pp
Resumen			

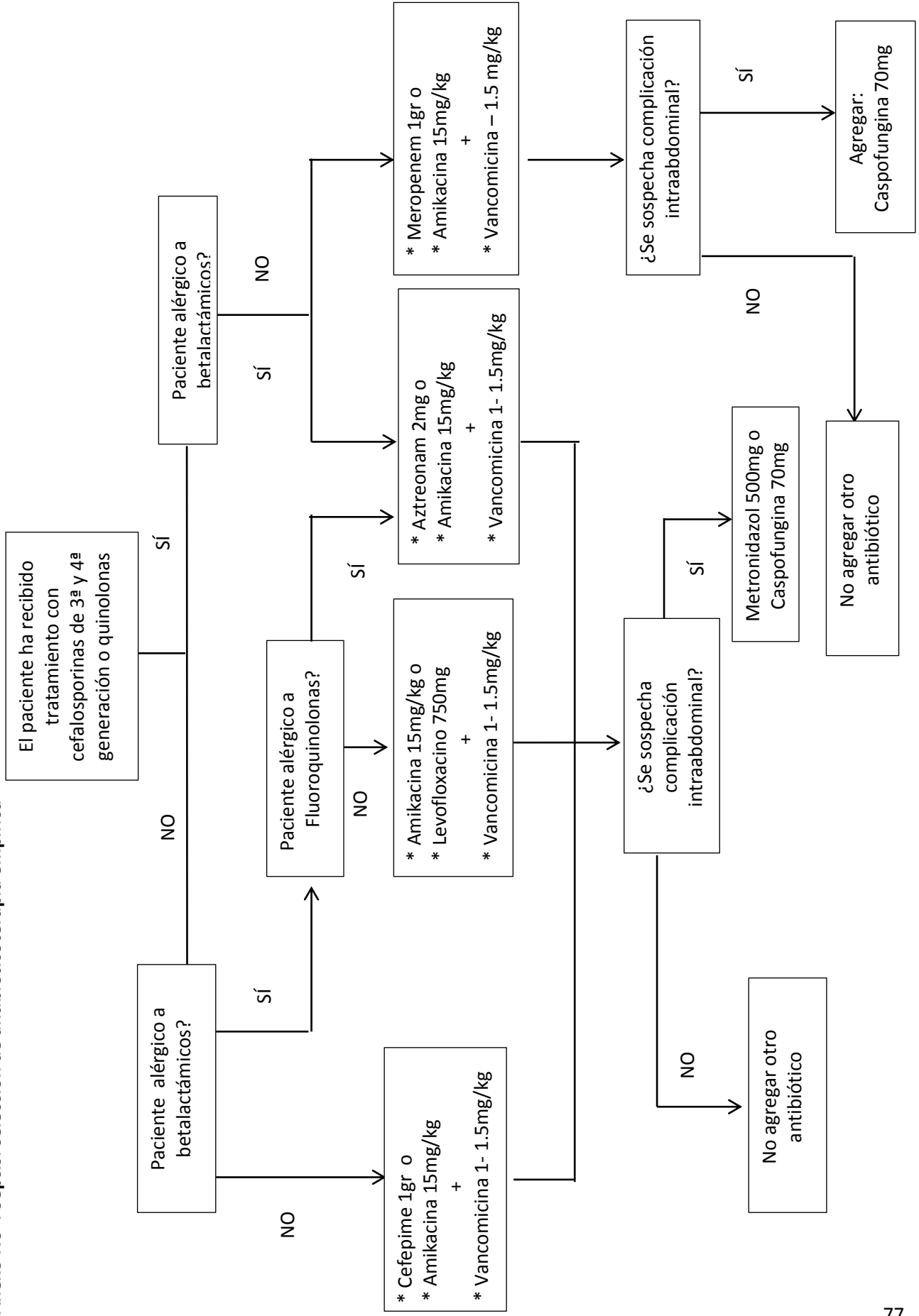
Anexo No 2 Infecciones nosocomiales



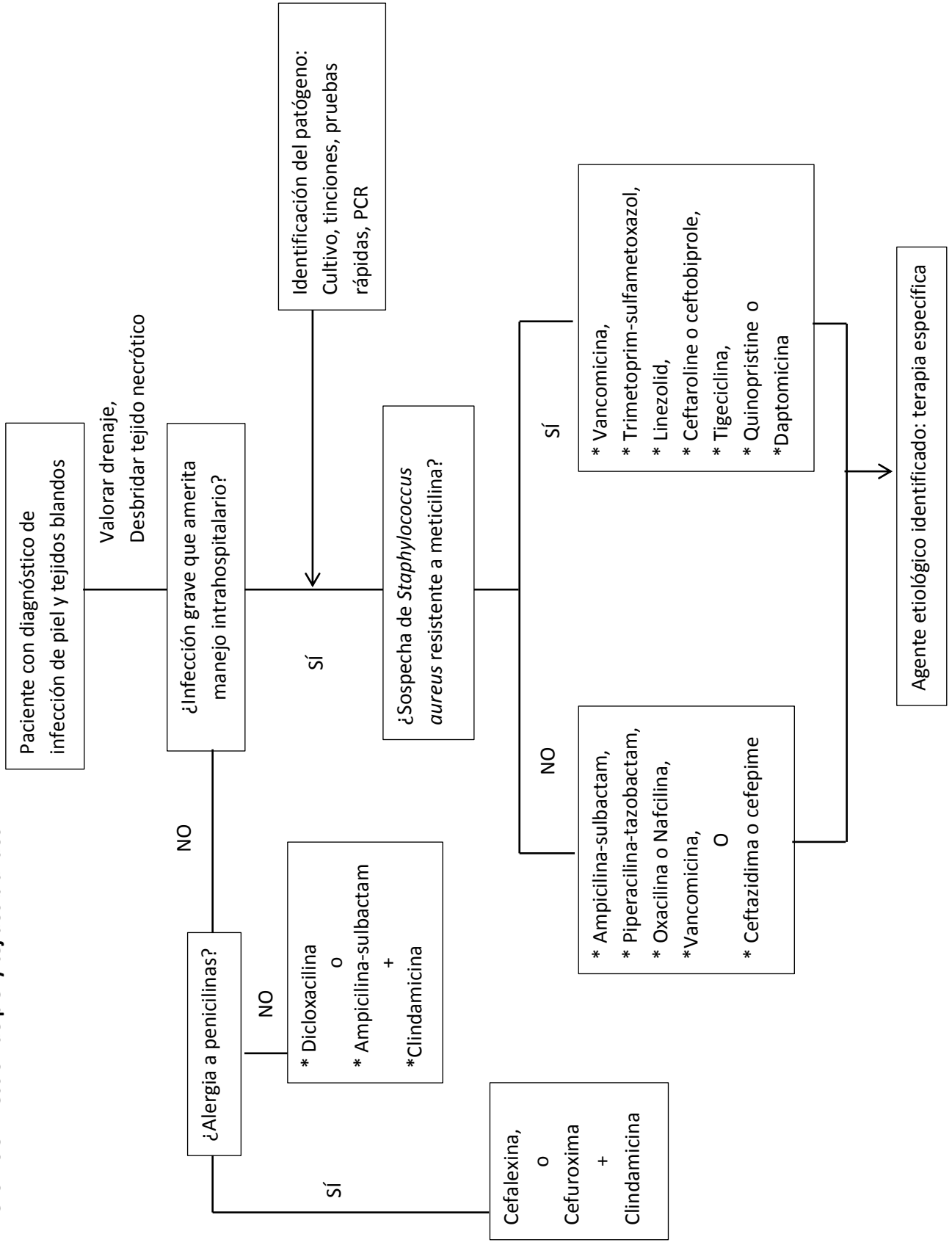
Anexo No3 Antibióticoterapia de las infecciones urinarias



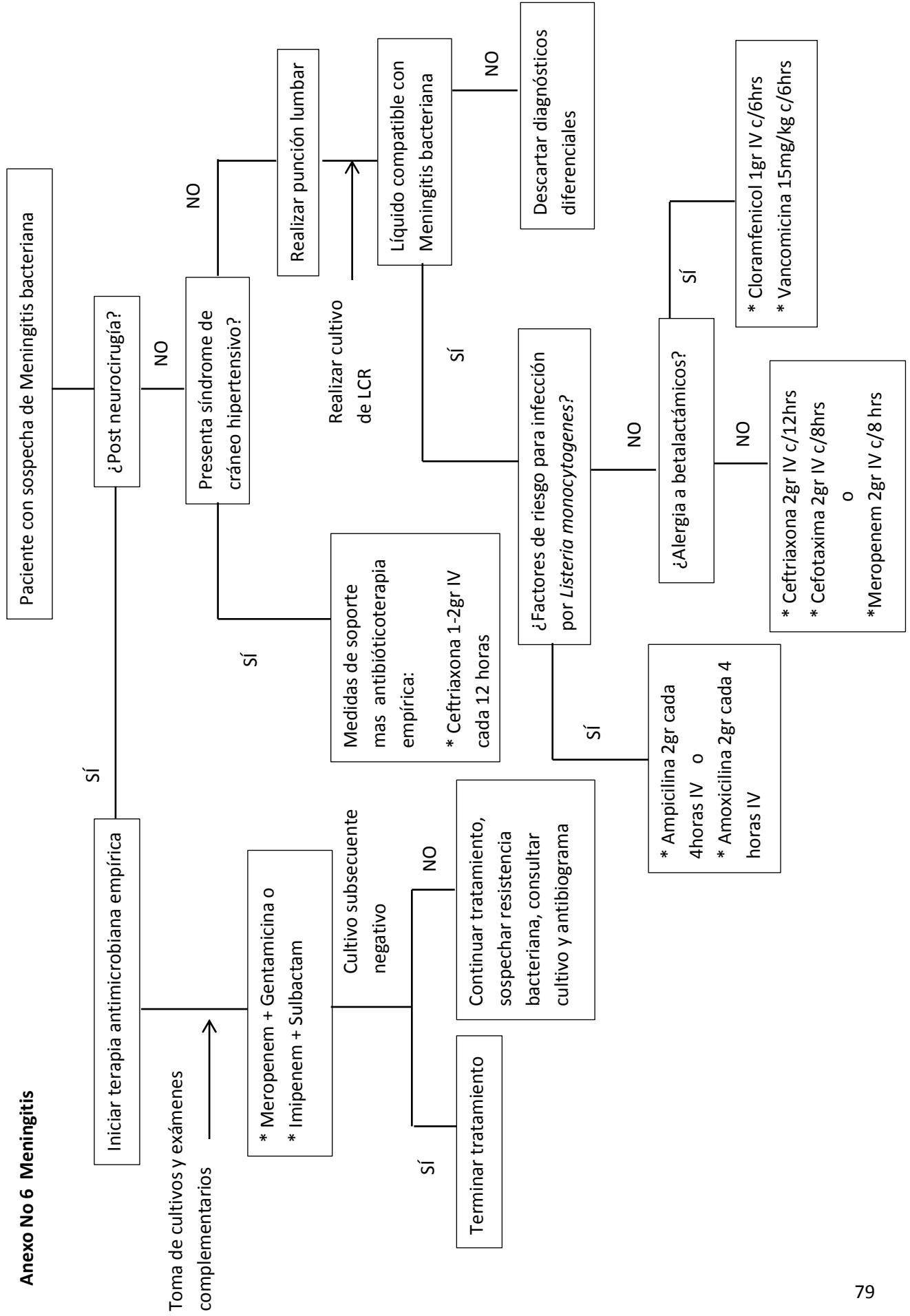
Anexo No 4 Sepsis: selección de antibióticoterapia empírica



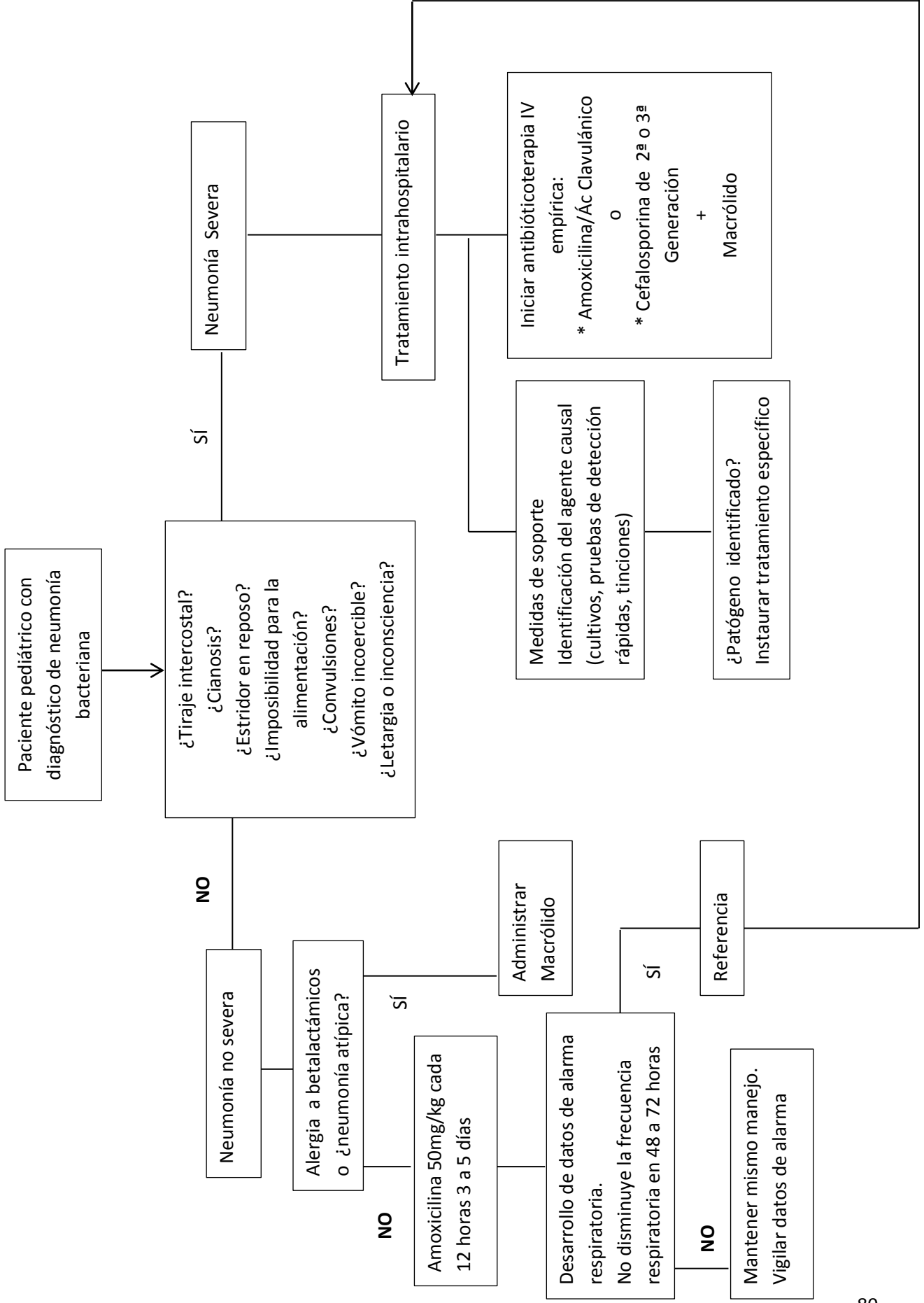
Anexo No 5 Infección de piel y tejidos blandos



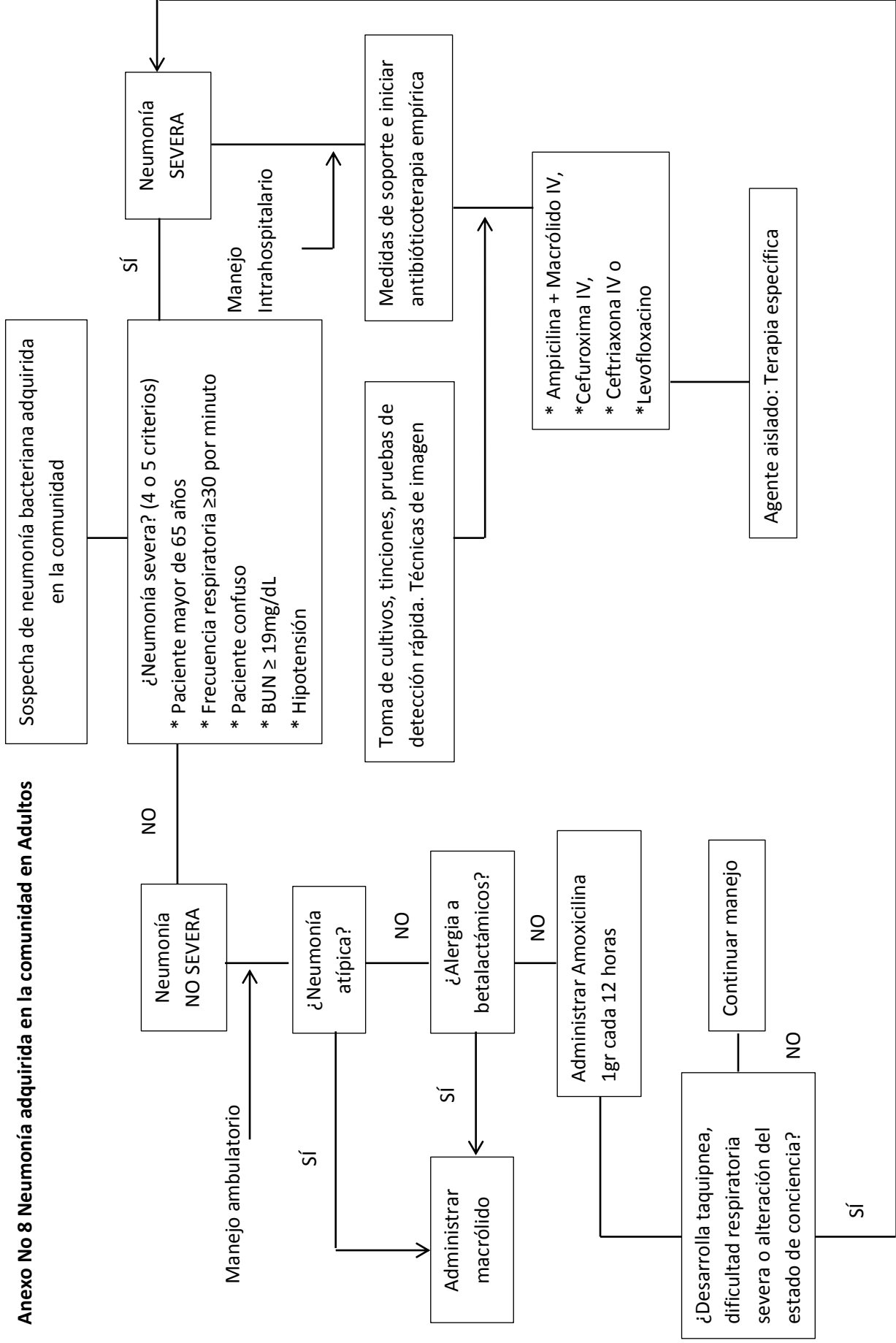
Anexo No 6 Meningitis



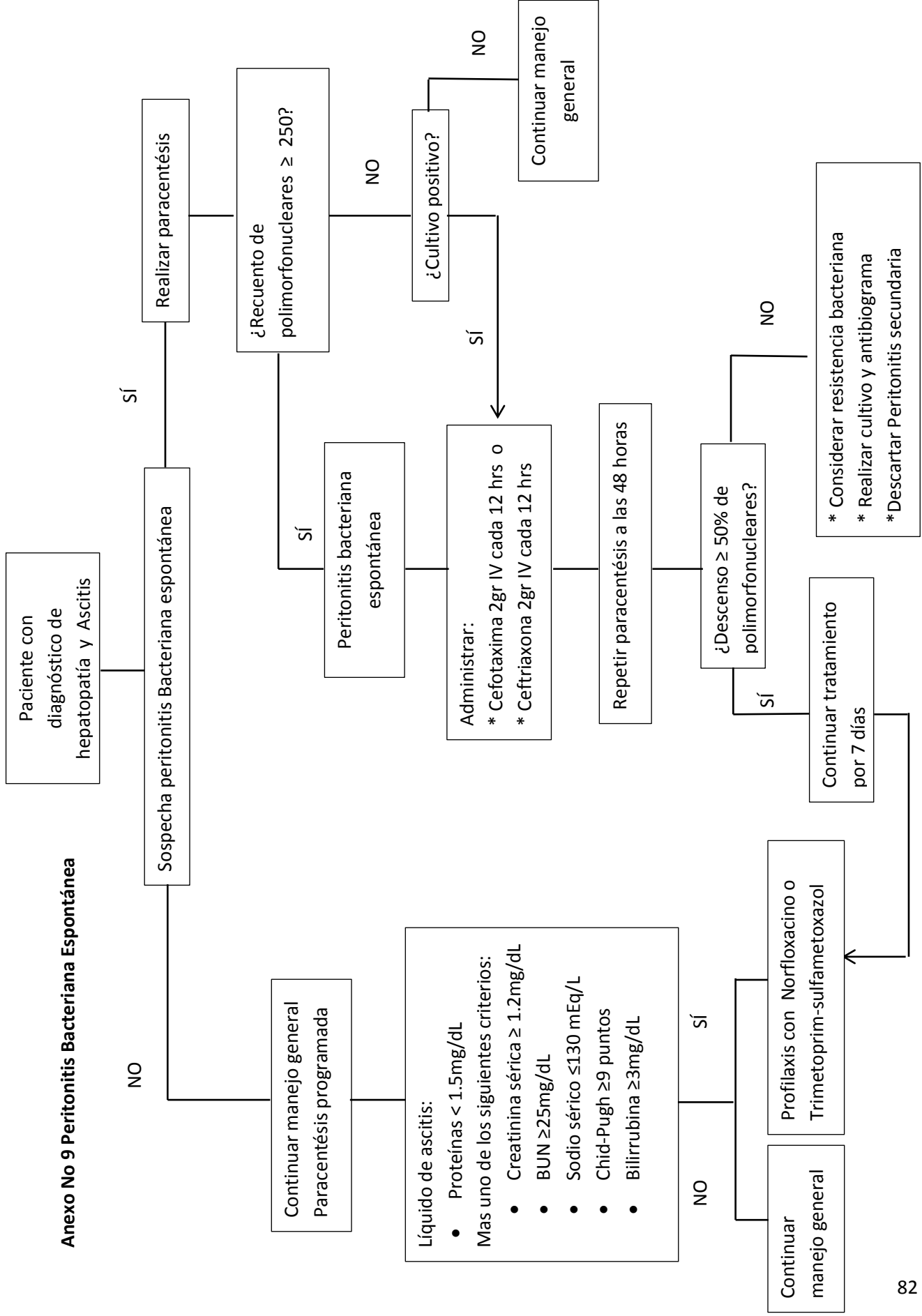
Anexo No 7 Antibióticoterapia en pacientes pediátricos con neumonía



Anexo No 8 Neumonía adquirida en la comunidad en Adultos



Anexo No 9 Peritonitis Bacteriana Espontánea



Anexo No. 10 Manejo de la infección por gram positivos del sitio de inserción del catéter de hemodiálisis.

