

### Seminario 3

## ANTIBIÓTICOS I (PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS)

### Investigar:

Clasificación de los antibióticos. Clasificación de los Mecanismos de resistencia. Mecanismo de Acción y espectro antimicrobiano de Penicilinas y Cefalosporinas. Clasificación según su familia. Investigue generaciones de cefalosporinas. Mecanismos de resistencia bacteriana a estas drogas. Usos clínicos. Biosíntesis de proteínas bacterianas. Efecto post-antibiótico. Concentración mínima inhibitoria. Investigue penicilinasas, cefalosporinasas, IBL.

### Antibióticos $\beta$ -lactámicos

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos constituyen uno de los grupos más importantes dentro de la terapéutica antiinfecciosa, puesto que continúan siendo el tratamiento de primera elección en numerosos procesos infecciosos. El descubrimiento en origen de este amplio grupo de antimicrobianos se debe a Fleming, quien en 1928 denominó **penicilina** a la sustancia producida por un hongo, *Penicilium notatum*, que provocaba la lisis de distintas especies de *Staphylococcus*. Veinte años más tarde, Brotzu aisló en Cagliari otro hongo, *Cephalosporium acremonium*, que identificó como la fuente de producción de otra de las grandes familias que constituyen este grupo terapéutico, las **cefalosporinas**.

### CLASIFICACIÓN

Todos los fármacos pertenecientes a este gran grupo presentan en su estructura química el anillo B-lactámico, que resulta de la unión de alanina y B-dimetilcisteína. A este anillo se encuentra unido un anillo tiazolidínico, de cinco componentes en el caso de las penicilinas, o un anillo dihidrothiacínico, de seis componentes en el caso de las cefalosporinas.

Completan ambas moléculas básicas la asociación de una cadena lateral, en el caso de las penicilinas, o de dos cadenas laterales, en el caso de las cefalosporinas, con una diversidad de sustituyentes que determina las diferencias en cuanto a la actividad antibacteriana y a las propiedades farmacocinéticas.

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Inhibidores de  $\beta$ -lactamasas
- Otros  $\beta$ -lactámicos

### Clasificación de las penicilinas y resumen de sus propiedades farmacológicas (LIBRO GYG)

Es útil clasificar a las penicilinas según su espectro de actividad antimicrobiana.

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

### **MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A ESTAS DROGAS.**

Se describen tres mecanismos de resistencia bacteriana a los B-lactámicos: ***incapacidad para penetrar en el lugar de acción, modificación de la estructura de las PBP y producción de enzimas inactivadoras, las  $\beta$ -lactamasas.***

La ***pérdida de porinas*** constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que es común a penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos como cloranfenicol y tetraciclinas. Afecta de forma preferente a las bacterias gramnegativas, ya que en las grampositivas el peptidoglucano se encuentra muy cerca de la superficie celular, hallándose separado de ésta únicamente por

las macromoléculas que configuran la cápsula. Por lo tanto, el antibiótico penetra con facilidad la capa externa de la membrana citoplasmática y las PBP.

La producción bacteriana de PBP con baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos es frecuente y tiene gran importancia en el caso de enterococos, neumococos y estafilococos.

Por último, la elaboración de  $\beta$ -lactamasas es el mecanismo más importante de resistencia frente a los  $\beta$ -lactámicos. Se trata de un tipo de enzimas que reaccionan covalentemente con el núcleo  $\beta$ -lactámico causando su hidrólisis y la correspondiente inactivación.

Las bacterias grampositivas producen gran cantidad de  $\beta$ -lactamasas que se excretan al medio extracelular. Son penicilasas codificadas por plásmidos, inducibles y que pueden ser transferidas a otras bacterias mediante bacteriófagos. En las bacterias gramnegativas, las  $\beta$ -lactamasas se encuentran en menor cantidad, pero se localizan en el espacio periplasmático, entre las membranas celulares interna y externa.

Por lo tanto, se encuentran estratégicamente situadas para evitar la exposición de las PBP a la acción de los  $\beta$ -lactámicos. Las  $\beta$ -lactamasas de las bacterias gramnegativas están codificadas en cromosomas o plásmidos y pueden ser constitutivas o inducibles, con afinidad por las penicilinas, las cefalosporinas o por ambas.

### **EFFECTO POST-ANTIBIÓTICO.**

EPA: efecto post antibiótico. Es la capacidad del antibiótico de suprimir el nuevo crecimiento bacteriano pese a que su concentración sérica cae debajo de la CIM. Este efecto perdura hasta que la concentración de la droga disminuye en tal forma que las bacterias sobrevivientes comienzan a multiplicarse en un grado significativo.

### **CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA.**

CIM: es la menor concentración de antibiótico que inhibe completamente el crecimiento bacteriano visible después de 18 a 24 horas de incubación con un inóculo estándar de 105 ufc/ml.

### **INVESTIGUE PENICILINASAS, CEFALOSPORINASAS**

La penicilinasas es, un tipo específico de  $\beta$ -lactamasas que se caracteriza por tener especificidad por las penicilinas, hidrolizando el anillo betalactámico. El peso molecular de la mayoría de estas enzimas es de aproximadamente 50.000. Las penicilinasas fueron las primeras  $\beta$ -lactamasas en ser descubiertas, aisladas de la bacteria Gram negativa *Escherichia coli* en 1940, poco antes de que la penicilina se usara comercialmente.

Las  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC o cefalosporinasas, están involucradas en la resistencia a las cefalosporinas más que a las bencilpenicilinas y cefemicidas. No se inhiben ante la presencia del ácido clavulánico, tazobactam ni Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Se encuentran codificadas en el gen ampC que puede estar presente tanto en el cromosoma como en

plásmidos. Con respecto a los carbapenémicos, AmpC presenta baja afinidad, sin embargo, cuando hay sobreproducción de la enzima asociada con alteraciones en la permeabilidad de la membrana externa, como puede ser pérdida de porinas o expresión aumentada de bombas de eflujo, es suficiente como para producir fenotipos de resistencia

## **EJERCICIOS:**

### **1. ¿Cómo se define Antibiótico? Presente su clasificación general.**

Se denomina antibiótico a cualquier sustancia química producida por un microorganismo, utilizada para eliminar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos infecciosos.

Los criterios de clasificación de los antimicrobianos son diversos, lo que permite agruparlo:

- **Por su estructura química.**

Los antibióticos se agrupan en familias con propiedades generales similares, como  *$\beta$ -lactámicos*, *tetraciclinas*, *quinolonas*, *aminoglucósidos*, *glucopéptidos*, *macrólidos*, etcétera.

- **Por su espectro de actividad.**

Los antimicrobianos se dividen, en función del tipo de microorganismo sobre el que tienen actividad, en *antibacterianos*, *antivíricos*, *antifúngicos* y *antiparasitarios*.

En relación con el número de especies bacterianas sobre las que puede actuar un antimicrobiano su espectro puede ser amplio, intermedio o reducido:

- **Antimicrobianos de amplio espectro.** Pueden actuar sobre bacterias, hongos o protozoos. Interfieren en el crecimiento de más de uno de ellos o de numerosas especies bacterianas. Ej.: Tetraciclinas, cloranfenicol y algunos  $\beta$ -lactámicos.
- **Antimicrobianos de espectro intermedio.** Actúan frente a un número más limitado de especies. Este grupo incluye la mayoría de los antimicrobianos. Destacan macrólidos y aminoglucosidos.
- **Antimicrobianos de espectro reducido.** Sólo son eficaces frente a un número limitado de especies, como, por ejemplo, los glucopéptidos.

- **Por su efecto antimicrobiano.**

- **Bacteriostáticos.** Bloquean el desarrollo y la multiplicación de las bacterias, pero no las lisan, razón por la cual al retirar el antimicrobiano su efecto es reversible. Éste es el caso de las tetraciclinas, sulfamidas, trimetoprima, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas.

→ **Bactericidas.** Provocan la muerte bacteriana y, por consiguiente, el proceso es irreversible. Es el caso de los  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, fosfomicina, nitrofurantoínas, polipéptidos, quinolonas, rifampicina y vancomicina.

- **Por su mecanismo de acción.**

Antibióticos con estructuras químicas muy diversas pueden tener el mismo mecanismo de acción

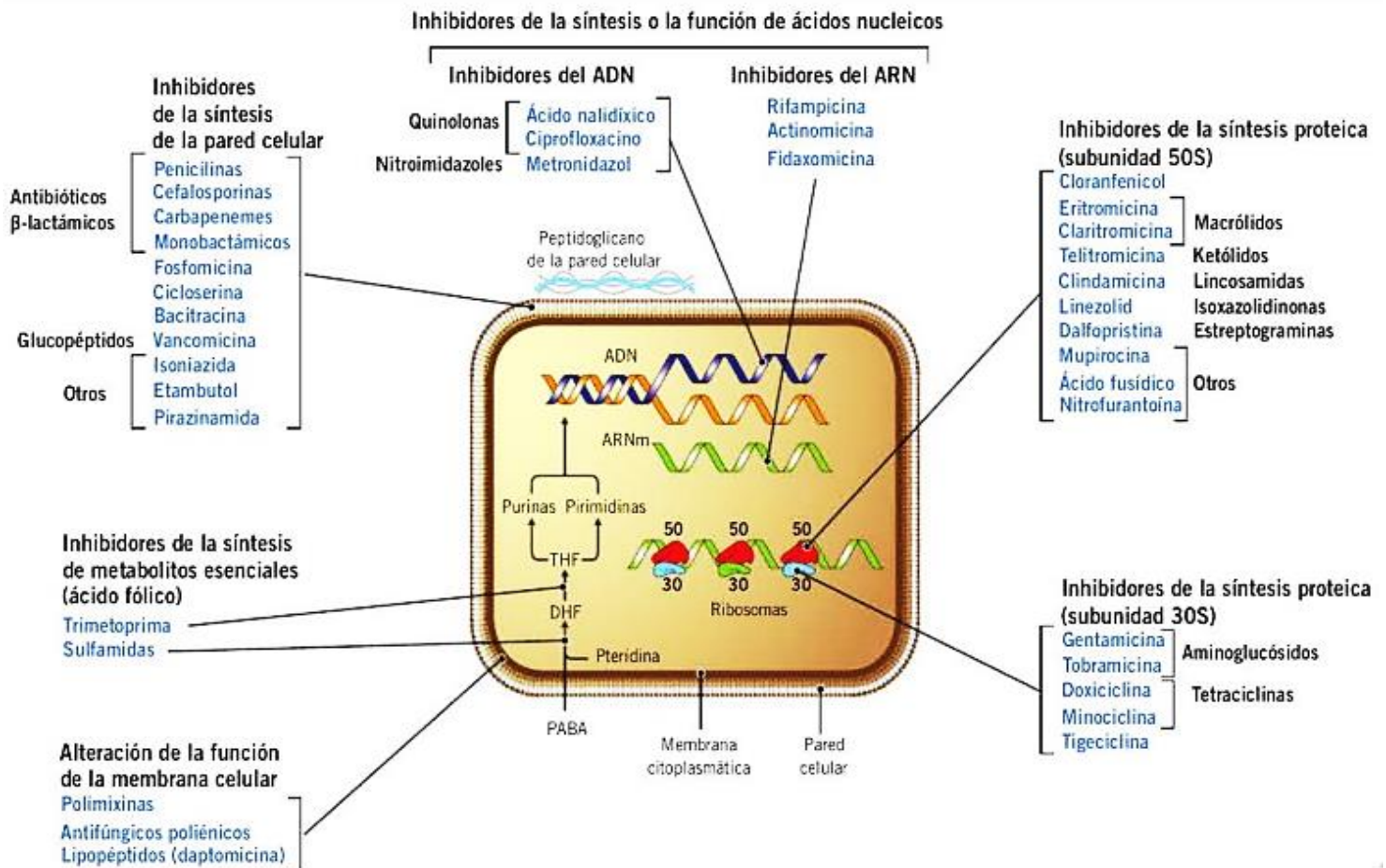
→ **Inhibición de la síntesis de la pared celular.** Los antibióticos que se incluyen en este grupo son en general bactericidas:  $\beta$ -lactámicos, fosfomicina y cicloserina, bacitracina, glucopéptidos y algunos antituberculosos (isoniazida, etambutol y pirazinamida).

→ **Alteración de la función de membrana celular.** Los agentes que actúan sobre la membrana citoplasmática bacteriana son las polimixinas, los antifúngicos poliénicos (anfotericina B, nistatina e imidazoles), los lipopéptidos (daptomicina) y los ionóforos como la gramicidina.

→ **Inhibición de la síntesis proteica.** Forman parte de este grupo los aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, tigeciclina, macrólidos, ketólidos, lincosamidas, isoxazolidinonas, estreptograminas y otros (ácido fusídico, nitrofurantoína y mupirocina). Por lo general, estos antimicrobianos tienen un efecto bacteriostático, con la excepción de los aminoglucósidos, que son bactericidas, quizá debido a algún otro mecanismo de acción.

→ **Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos.** Los agentes antimicrobianos que actúan sobre los ácidos nucleicos pueden hacerlo de tres formas: por interferencia en la replicación del ADN, impidiendo la transcripción y por inhibición de la síntesis de metabolitos esenciales. Las **quinolonas** actúan inhibiendo la replicación del ADN. La **rifampicina** se fija en la subunidad B de la ARN-polimerasa, impidiendo la formación de esta enzima y del complejo que inicia la transcripción, y la **actinomicina D** bloquea también esta enzima. Una serie de agentes antimicrobianos, entre ellos las **sulfamidas, el ácido paraaminosalicílico y las diaminopirimidinas (trimetoprima, pirimetamina y metrotexato)**, bloquean la síntesis de metabolitos esenciales. Compiten con estos metabolitos en la unión a las enzimas que actúan sobre ellos.

→ **Inhibición de las vías metabólicas:** Sulfamidas, trimetoprima, PAS, sulfonas.



## 2. Explique los mecanismos de resistencia que las bacterias pueden desarrollar frente a la presencia de un antimicrobiano.

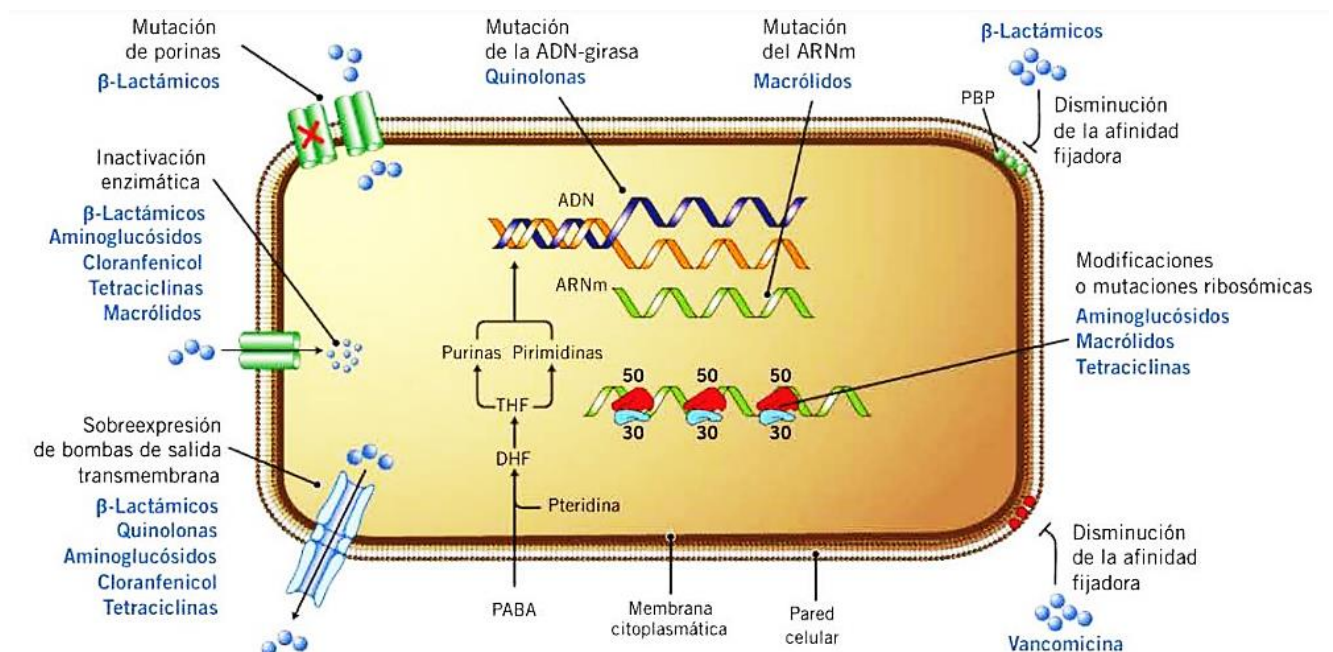
Las bacterias pueden desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos debido a su gran capacidad de adaptación. Una misma bacteria puede adquirir varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antimicrobianos y, del mismo modo, un antimicrobiano puede ser inactivado mediante diferentes mecanismos.

- La **resistencia natural o intrínseca** ocurre, por ejemplo, cuando el microorganismo carece de diana para un antibiótico (como la falta de pared celular de *Mycoplasma pneumoniae* que lo hace intrínsecamente resistente a los  $\beta$ -lactámicos).
- La **resistencia adquirida** es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica (con selección de mutantes resistentes) o por mecanismos de transferencia genética.

Las bacterias adquieren material genético por tres mecanismos principales: **conjugación**, en la que se transfiere ADN cromosómico o plasmídico de forma directa entre las bacterias; **transducción**, en la que la transferencia de ADN entre las células se realiza por un virus bacteriano o bacteriófago, y **transformación**, en la que las bacterias captan el ADN desde el medio por la destrucción celular.

La resistencia transmisible es la más importante desde el punto de vista clínico. Puede estar mediada por plásmidos, transposones o integrones, que además pueden pasar de una bacteria a otra. A continuación, se describen los principales mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos.

- **Inactivación enzimática del antibiótico.** La bacteria es capaz de producir enzimas que pueden destruir el antibiótico. Las más importantes son las  $\beta$ -lactamasas, capaces de hidrolizar ciertos  $\beta$ -lactámicos dependiendo del tipo de enzima. En los microorganismos grampositivos suelen ser plasmídicas, inducibles y se secretan al medio extracelular. En los gramnegativos suelen ser plasmídicas o por transposones, constitutivas y se secretan al espacio periplásmico de la bacteria. Otro tipo de enzimas lo constituyen, por ejemplo, las modificadoras de aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos.
- **Modificaciones de la diana bacteriana.** Los microorganismos adquieren, por ejemplo, resistencia a las quinolonas debido a mutaciones en la ADN-girasa. Otras mutaciones que condicionan resistencias son las mutaciones del ARNr 23S en el caso de los macrólidos, o de las PBP en el caso de los  $\beta$ -lactámicos.
- **Bloqueo de la interacción entre el antimicrobiano y su diana.** Algunos microorganismos son capaces de mutar, por ejemplo, las proteínas porinas de la pared celular, evitando así la entrada de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, mediante bombas de salida, impidiendo que el antimicrobiano alcance concentraciones suficientes en el citoplasma bacteriano.



**Figura 45-7.** Mecanismos de resistencia bacteriana. DHF: dihidrofolato; PABA: ácido paraaminobenzoico; PBP: proteínas fijadoras de penicilina; THF: tetrahidrofolato.

### 3. Defina Espectro de Actividad Antibacteriana.

La actividad de un agente antiinfeccioso está definida por su espectro antibacteriano, es decir, el conjunto de microorganismos patógenos que se ven afectados por las concentraciones del antibiótico sin causarle toxicidad.

En relación con el número de especies bacterianas sobre las que puede actuar un antimicrobiano, su espectro puede ser amplio, intermedio o reducido.

### 4. Explique que son los IBL: Inhibidores de la Beta Lactamasa. ¿Cuáles son los IBL? ¿Cuál es su espectro de actividad?

#### Inhibidores de $\beta$ -lactamasas

En este grupo se incluyen compuestos que se unen a las  $\beta$ -lactamasas y las inactivan, evitando que se fijan a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y los destruyan. Son el **ácido clavulánico**, en el que el anillo tiazolidínico ha sido sustituido por un anillo oxazolidinico, y las sulfonas del ácido penicilánico, **sulbactam** y **tazobactam**. Se ha estudiado asociado fundamentalmente a cefalosporinas (ceftazidima o ceftarolina), con el objetivo de aumentar su espectro antibacteriano frente a enterobacterias multirresistentes. El inhibidor más recientemente aprobado es el **avibactam**, que a diferencia de los anteriores no tiene una estructura  $\beta$ -lactámica sino bicíclica.

Su única utilidad radica en aumentar el espectro de los  $\beta$ -lactámicos que sufren inactivación por  $\beta$ -lactamasas.

### 5. Según la actividad y duración del efecto bactericida de los antibióticos, estos se clasifican en: antimicrobianos dependientes de la concentración y antimicrobianos dependientes del tiempo. Explique en qué consiste cada uno.

- **Antibióticos dependientes de la concentración.** Son aquellos cuya eficacia se relaciona con las concentraciones séricas produciendo un efecto persistente o prolongado. *Cuanto mayor es la concentración, mayor es el efecto bactericida.* En este grupo se encuentran los aminoglucósidos y las quinolonas.
- **Antibióticos dependientes del tiempo.** Son aquellos cuya eficacia se relaciona con el tiempo en que sus concentraciones superan la concentración mínima inhibitoria (CMI). Precisan concentraciones mantenidas en el tiempo ligeramente superiores a la CMI. En este grupo se incluyen los siguientes antibióticos:  $\beta$ -lactámicos, eritromicina, clindamicina, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, glucopéptidos, quinupristina/dalfopristina, linezolid).



**6. Los parámetros que ayudan a predecir la eficacia de los antimicrobianos son: cociente inhibitorio, área bajo la curva del antimicrobiano, y tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria. Explique cada uno de ellos.**

- **Cociente inhibitorio.** Es el resultado de dividir la concentración sérica máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) del antibiótico por la CMI del microorganismo ( $C_{\text{máx}}/\text{CMI}$ ). Este parámetro predice la eficacia terapéutica de las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos (antibióticos considerados dependientes de la concentración).
- **Área bajo la curva del antibiótico.** En general, en un período de 24 horas, dividido por la CMI del microorganismo ( $\text{AUC}/\text{CMI}$ ). Este parámetro es el que más se relaciona con la eficacia de los siguientes antibióticos: fluoroquinolonas, aminoglucósidos, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, glucopéptidos y quinupristina/dalfopristina (antibióticos dependientes de la concentración).
- **Tiempo por encima de la CMI ( $T > \text{CMI}$ ).** Tiempo durante el cual la concentración del antibiótico supera la CMI del microorganismo. En este caso, este parámetro predice la eficacia de los  $\beta$ -lactámicos, los macrólidos (excepto la azitromicina), la clindamicina y las oxazolidinonas (antibióticos dependientes del tiempo).
- Un concepto interesante de incluir en este apartado es el de **concentración preventiva de mutantes (CPM)**, que consiste en la mínima concentración de antibiótico que impide el crecimiento de mutantes resistentes. Esta concentración es superior a la CMI. El área comprendida entre ambas concentraciones, CMI y CPM, se conoce como **ventana de selección de mutantes**. Sería deseable que ambas concentraciones estuviesen muy próximas con el fin de impedir la selección de mutantes.

**7. ¿Qué son las betalactamasas? ¿Cómo se clasifican? ¿Cuántas formas se conocen? ¿Cuál es la importancia de las Betalactamasas?**

$\beta$ -lactamasas, se trata de un tipo de enzimas que reaccionan covalentemente con el núcleo  $\beta$ -lactámico causando su hidrólisis y la correspondiente inactivación.

Las  $\beta$ -lactamasas se han clasificado de acuerdo con su **especificidad por el sustrato** (penicilinasas, cefalosporinasas o carbapenemasas), la **clase molecular** (A, B, C, D), la **susceptibilidad a inhibidores** (ácido etilendiaminotetraacético [EDTA] y ácido clavulánico) y la **localización genética** (plasmídica o cromosómica).

La producción de enzimas  $\beta$ -lactamasas, ha sido relatada como un importante mecanismo de resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos, hidrolizando el anillo beta-lactámico por la quiebra de la ligación amida, perdiendo así, la capacidad de inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana.

La incidencia creciente de la producción de  $\beta$ -lactamasas por patógenos presentes en la comunidad como en hospitales, han ejercido un impacto considerable en la manera de prescribir los antimicrobianos. En el tratamiento de infecciones comunes adquiridas por la comunidad tales como infecciones del tracto urinario (ITU), otitis media o broncopneumonia, el uso de penicilinas han disminuído, aumentando así, el uso de asociaciones de penicilinas o cefalosporinas de segunda y tercera generación con algún inhibidor de  $\beta$ -lactamasa.

**Tabla 46-3. Clasificación de las  $\beta$ -lactamasas**

|      | GRUPO                                                                        | CLASE      | SUSTRATO                                                                              | ENZIMAS REPRESENTATIVAS                                                                    |
|------|------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Cefalosporinasas no inhibidas por ácido clavulánico                          | C          | Cefalosporinas                                                                        | Enzimas AmpC de gramnegativos; MIR-1                                                       |
| 1e   | Cefalosporinasas no inhibidas por ácido clavulánico                          | C          | Cefalosporinas de amplio espectro                                                     | GC1, CYM-37                                                                                |
| 2a   | Penicilinasas inhibidas por ácido clavulánico                                | A          | Penicilinas                                                                           | Penicilinasas de grampositivos (PC1)                                                       |
| 2b   | Enzimas de amplio espectro inhibidas por ácido clavulánico                   | A          | Penicilinas, cefalosporinas                                                           | TEM-1, TEM-2, SHV-1                                                                        |
| 2be  | Enzimas de espectro extendido inhibidas por ácido clavulánico                | A          | Penicilinas, cefalosporinas de espectro amplio, monobactámicos                        | CTX-M-14, M15, TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a 6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1                     |
| 2br  | Enzimas de amplio espectro resistentes a la inhibición por ácido clavulánico | A          | Penicilinas                                                                           | TEM-30 a TEM-36, TRC-1, SHV-10                                                             |
| 2ber | Enzimas de espectro extendido con inhibición por ácido clavulánico variable  | A          | Penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido y extendido, monobactámicos variable | TEM-50, TEM 121                                                                            |
| 2c   | Carbenicilinasas inhibidas por ácido clavulánico                             | A          | Penicilinas, carbenicilina                                                            | PSE-1, PSE-3, PSE-4, CARB3                                                                 |
| 2d   | Enzimas activas frente a cloxacilina                                         | D          | Penicilinas, cloxacilina                                                              | OXA-1 a OXA-11, PSE-2 (OXA-10)                                                             |
| 2de  | Cefalosporinasas con inhibición variable por ácido clavulánico               |            | Cloxacilina, cefalosporinas de espectro reducido y alguna de espectro ampliado        | OXA-1, OXA-15                                                                              |
| 2df  | Enzimas activas frente a cloxacilina y carbapenemes                          | D          | Cloxacilina u oxacilina, carbapenemes                                                 | OXA-23, OXA-48                                                                             |
| 2e   | Cefalosporinasas inhibidas por ácido clavulánico pero no por aztreonam       | A          | Penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro, monobactámicos variables              | Cefalosporinasas inducibles de <i>Proteus vulgaris</i> , SFO-1, FEC1, L2                   |
| 2f   | Enzimas que hidrolizan carbapenemes, pero no son metaloenzimas               | A          | Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos carbapenemes                              | NMC-A de <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 de <i>Serratia marcescens</i> , KPC-2         |
| 3a   | Metaloenzimas no inhibidas por ácido clavulánico                             | B [B1, B3] | Penicilinas, cefalosporinas, de espectro extendido y reducido carbapenemes            | L1 de <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA de <i>Bacteroides fragilis</i> , IMP, VIM, NDM |
| 3b   | Carbapenemasas resistentes a la inhibición por ácido clavulánico             | B [B2]     | Penicilinas, carbapenemes                                                             | CphA                                                                                       |

**8. ¿Qué papel juegan los inhibidores de betalactamasas? Enumere tres fármacos Inhibidores de betalactamasas.**

El **ácido clavulánico** y las sulfonas del ácido penicilánico (**sulbactam** y **tazobactam**) no tienen actividad antimicrobiana, y su única utilidad radica en aumentar el espectro de los  $\beta$ -lactámicos que sufren inactivación por  $\beta$ -lactamasas. En la práctica clínica se utilizan en asociación fija con **amoxicilina** y **ticarcilina**, el ácido clavulánico; con **ampicilina**, el sulbactam, y con **piperacilina**, el tazobactam.

Entre las bacterias sensibles a la asociación destacan: *S. aureus* sensible a meticilina, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K pneumoniae* y *B. fragilis*, y en el caso de la piperacilina con tazobactam, también *Pseudomonas*.

La última incorporación ha sido el **ceftolozano** asociado a tazobactam, que amplía el espectro de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ya que presenta mayor estabilidad frente a  $\beta$ -lactamasas AmpC tanto de enterobacterias como de *Pseudomonas* y no produce  $\beta$ -lactamasas inducibles. Es capaz, por lo tanto, de superar  $\beta$ -lactamasas de clases A, C y algunas de clase D, exceptuando las carbapenemasas. El avibactam es capaz de inhibir  $\beta$ -lactamasas de clases A, B, C y algunas de clase D, incluidas las BLEE, AmpC y carbapenemasas de enterobacterias y *Pseudomonas*. Ha mostrado sinergismo con piperacilina, cefalosporinas, aztreonam e imipenem.

**9. Investigue como se encuentra la sensibilidad de cocos, bacilos, anaerobios, enterobacterias, pseudomonas frente a las penicilinas. Presente la bibliografía investigada.**

El espectro antibacteriano de la **penicilina G** y el de su derivado **fenoxialquil** son similares, aunque la penicilina G tiene una actividad 5-10 veces superior frente a cocos gramnegativos y ciertos anaerobios.

Las especies del género *Streptococcus* son sensibles, aunque las cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas son resistentes a ambos antibióticos. Por su trascendencia clínica, tiene especial relevancia el incremento de la resistencia a penicilinas de *S. pneumoniae*.

La **meticilina** y la **nafcilina** son penicilinas semisintéticas con elevada resistencia a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas. Son bactericidas frente a cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina G, aunque no son tan activos como ésta frente a otros gérmenes grampositivos.

Las **penicilinas isoxazólicas** inhiben el crecimiento de la mayoría de los estafilococos productores de  $\beta$ -lactamasas.

Las **aminopenicilinas** presentan una actividad menor que la penicilina G frente a cocos grampositivos. Son muy sensibles a la acción de  $\beta$ -lactamasas e ineficaces en la mayoría de las infecciones por estafilococos.

Las **carboxipenicilinas** presentan actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Proteus* resistentes a las aminopenicilinas. Son inactivos frente a la mayor parte de *S. aureus* y presentan actividad intermedia frente a *Bacteroides fragilis*.

Las **ureidopenicilinas** son activas frente a *P. aeruginosa* y frente a *K. pneumoniae* tienen más actividad que las carboxipenicilinas.

**Tabla 46-4. Actividad antibacteriana de las penicilinas frente a cocos, bacilos y anaerobios. Concentración mínima inhibitoria (CMI<sub>90</sub>) (mg/l)<sup>a</sup>**

| MICROORGANISMO                                           | BENCILPENICILINA | AMINOPENICILINAS | ISOXAZOLIPENICILINAS | CARBOXIPENICILINAS | UREIDOPENICILINAS |
|----------------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina    | 0,03 (> 64)      | 0,06-1 (> 64)    | 0,5                  | 1-2 (> 64)         | 0,5-1 (> 64)      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> sensible a la penicilina | 0,01-0,03        | 0,03-0,06        | 0,2                  | 0,5-1              | 0,03              |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                            | 0,01             | 0,03             | 0,1                  | 0,2-0,5            | 0,03-0,06         |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                             | 2                | 0,5-1            | 16-32                | 32                 | 2                 |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.                           | 0,2              | 0,2              | 0,6                  | 0,4                | 0,8               |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                        | 0,02 (> 64)      | 0,05 (> 64)      | 0,2 (> 64)           | 0,8 (> 64)         | 1,6 (> 64)        |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                             | 0,01 (> 64)      | 0,06 (> 64)      | 0,1                  | 0,06 (> 64)        | < 0,01 (> 64)     |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                            | 0,06             | 0,06             | 0,2                  | 0,06               | 0,06              |
| <i>Clostridium perfringens</i>                           | 0,5              | 0,05             | 0,5                  | 0,5                | 0,05              |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                       | 0,1              | 0,02             | > 0,1                | 0,1                | 1                 |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                            | 0,5              | 0,5              | > 4                  | 4                  | 0,5               |
| <i>Bacteroides melaninogenicus</i>                       | 0,5              | 0,5              | > 25                 | 0,5                | 0,2               |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                              | 32 (> 128)       | 32 (> 128)       | > 128                | 16 (> 128)         | 8-16 (> 128)      |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>                           | 0,5              | 0,1              | > 100                | 0,5                | 0,5               |

<sup>a</sup> Entre paréntesis se indica la CMI<sub>90</sub> frente a las cepas productoras de β-lactamasas.

### Casos Clínicos:

1. Un varón de 50 años es ingresado al Hospital Roberto Calderón por neumonía y se le indica tratamientos con Penicilina cristalina, pero a los 3 días el paciente desarrolla signos y síntomas de meningitis. Usted piensa que se ha complicado porque la enfermedad está siendo causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la Penicilina.

*En que otras infecciones podemos encontrar la presencia de esta bacteria.*

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es un diplococo encapsulado aerobio, grampositivo y alfa-hemolítico. Además de neumonía y meningitis el neumococo puede causar otras infecciones como: Otitis media, Sinusitis, Endocarditis, Artritis séptica y bacteremia.

*¿Qué mecanismo de resistencia ha desarrollado frente a penicilinas?*

Los antibióticos betalactámicos inhiben competitivamente las enzimas transpeptidasas, cuya función es entrelazar las grandes moléculas de peptidoglucano para formar una estructura rígida en forma de un estuche que protege a la célula bacteriana de los cambios extremos de osmolaridad en el medio extracelular, estas enzimas reciben el nombre de PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*. La inhibición competitiva de las enzimas PBPs por los betalactámicos ocurre debido a que estos antibióticos son similares, espacialmente, al sustrato natural de la enzima PBP, este sustrato es un pentapéptido que termina en los aminoácidos D-alanina-D-alanina. En *S. pneumoniae* se han descrito 6 PBPs (1a, 1b, 2a, 2b, 2x, 3), alteraciones en las PBPs (2x, 2b, y 1a, adquiridas fundamentalmente por transformación), y son responsables de la resistencia a todos los betalactámicos. Es importante conocer que, en el proceso de adquisición de resistencia, conjuntamente con la reducción de la afinidad de las PBPs por los antibióticos betalactámicos, estas enzimas también reducen su afinidad por su sustrato natural.

***¿Cuáles son las alternativas de tratamiento? Explique y justifique su respuesta.***

Si se sospecha una infección por neumococo, la terapia inicial, antes de contar con los resultados de las pruebas de sensibilidad, debe estar determinada por los perfiles de resistencia locales. Aunque el tratamiento de elección para las infecciones neumocócicas es un antibiótico beta-lactámico o un macrólido, el manejo está convirtiéndose en un desafío cada vez mayor debido a la aparición de cepas resistentes. Las cepas con fuerte resistencia a la penicilina, ampicilina y otros beta-lactámicos son comunes en todo el mundo.

Hasta hoy, todos los aislamientos resistentes a la penicilina han resultado sensibles a la vancomicina, pero la vancomicina parenteral no siempre produce concentraciones en el líquido cefalorraquídeo adecuadas para el tratamiento de la meningitis (en especial si se administran también corticoides). Por lo tanto, en pacientes con meningitis, se usan comúnmente ceftriaxona o cefotaxima, rifampicina, o ambas, junto con la vancomicina.

**2. En el Servicio de Ortopedia del Hospital Fernando Vélez Paiz se encuentra hospitalizado Juanito de 3 años de edad, con diagnóstico de artritis séptica de la cadera derecha. Si el principal patógeno causal es *Stafilococcus aureus*:**

***¿Qué tratamiento debe recibir este paciente? Explique y justifique su respuesta.***

El tratamiento de la artritis séptica de cadera es siempre urgente. Es necesario el drenaje de la cadera para descomprimir el espacio articular, hacer el diagnóstico, instaurar el tratamiento antibiótico y evitar la lesión articular secundaria al compromiso vascular. Tras la punción diagnóstica se instaurará el tratamiento antibiótico empírico en función de la edad del paciente, etiología más probable y patrón de resistencias en el medio (Tabla III).



**TABLA III. Tratamiento antibiótico intravenoso empírico de osteomielitis y artritis.**

| Grupo de edad             | Gérmenes más frecuentes                          | Antibiótico                                                                                                               |
|---------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recién nacido (0-2 meses) | <i>S. aureus</i> , SGB, BGN ( <i>E. coli</i> )   | Cloxacilina + cefotaxima/gentamicina                                                                                      |
| Niños < 5 años            | <i>S. aureus</i> , SBHGA<br><i>H. influenzae</i> | Cefuroxima (150 mg/kg/d c/8 h)<br>En > 2 años: considerar tto. igual > 5 años o<br>Cloxacilina + cefotaxima o ceftriaxona |
| Niños > 5 años            | <i>S. aureus</i>                                 | Cloxacilina (100-150 mg/kg/d c/6 h) o<br>Cefazolina (100 mg/kg/d c/8 h)                                                   |
| Anemia drepanocítica      | <i>Salmonella</i>                                | Cloxacilina (150 mg/kg/d, c/6 h) +<br>Cefotaxima (200 mg/kg/d, c/6-8 h)                                                   |
| Postratratismo            | <i>Pseudomonas</i>                               | Cloxacilina (150 mg/kg/d, c/6 h) +<br>Ceftazidima (150 mg/kg/d, c/8 h)                                                    |
| Alérgico betalactámicos   |                                                  | Clindamicina (40 mg/kg/d, c/6-8 h)                                                                                        |
| Anaerobios                |                                                  | Clindamicina (40 mg/kg/d, c/6-8 h)                                                                                        |

<sup>1</sup>Amoxicilina-clavulánico podría ser una alternativa. <sup>2</sup>Siempre que estén correctamente vacunados de Hib.

Con el resultado de los cultivos se ajustará el tratamiento empírico, pasando a prescribir la antibioterapia más indicada en función del antibiograma (Tabla IV).

**TABLA IV. Tratamiento intravenoso específico de osteomielitis y artritis según aislamientos.**

|                                     |                                                                     |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>S. aureus</i>                    | Cloxacilina (SAMS)<br>Vancomicina (SAMR) +/- Rifampicina            |
| SGA/ <i>S. pneumoniae</i>           | Ampicilina (200 mg/kg/d) o<br>Cefotaxima (200 mg/kg/d)              |
| <i>N. gonorrhoeae</i>               | Ceftriaxona (100 mg/kg/d, c/24 h)                                   |
| Prótesis (clavos), sospecha de SAMR | Linezolid (10 mg/kg/dosis, c/8-12 h) o<br>vancomicina ± rifampicina |

El tiempo de tratamiento antibiótico depende de la evolución clínica. La primera fase del tratamiento será intravenoso hasta que mejoren los signos inflamatorios (fiebre, dolor, PCR) y el paciente tenga buena tolerancia oral. En general pueden tratarse por vía intravenosa entre 3-5 días, pasando posteriormente a antibióticos orales que se mantendrán entre 2-3 semanas (Peltola H. CID. 2009; 48: 1201), hasta la curación del proceso. En caso de artritis por gram negativos y *S. aureus* se recomienda prolongar el tratamiento hasta 4 semanas.

**3. Se decide enviar a un grupo de estudiantes de la UNAN Managua a la comunidad de Achuapa por brote agudo de Leptospirosis. Revise Leptospirosis.**

**¿Cuáles son las penicilinas aprobadas para el manejo de leptospirosis moderada-severa?**

En los casos leves a moderados, cuando se tolera la vía oral, puede emplearse doxiciclina (100 mg c/12 h.), ampicilina (500-750 mg c/6 h.) o amoxicilina (500 mg cada 6 horas). Mientras que, en los casos moderados a severos, el paciente debe internarse para la administración de penicilina G (1.5 millones de unidades cada 6 horas) o ampicilina (500-1.000 mg cada 6 horas) en forma endovenosa durante 7 días.

El sostén hemodinámico es esencial en las formas graves, para corregir complicaciones como la insuficiencia renal, la hipotensión y las hemorragias. La hemodiálisis puede requerirse en casos de insuficiencia renal grave y sostenida.

**¿En caso de alergias a las penicilinas, que opción farmacológica Ud. Conoce?**

La inyección de ceftriaxona algunas veces también se utiliza para prevenir infecciones en algunos pacientes alérgicos a la penicilina, 1 g por vía intravenosa, cada 24 horas puede ser igualmente eficaz en los casos graves. Asimismo, cuando la penicilina está contraindicada, doxiciclina es un fármaco alternativo, pues pertenece al grupo de las tetraciclinas.

- 4. A su consulta acude un niño de 3 años en brazos de su madre, con historia de iniciar con lesiones nodulares múltiples enduradas, dolorosas a la palpación, que luego fluctúan espontáneamente, material purulento fétido, facultativo considera que entidad es compatible con furunculosis.**

**Revise:**

**1. Furunculosis, etiología, gérmenes causales, complicaciones.**

La forunculosis es una nodulación inflamatoria que involucra al folículo piloso con un pequeño absceso que se extiende a través de las capas de la dermis y es causada por la bacteria grampositiva *Staphylococcus Aureus* (90%), aunque también pueden ser producidas por *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., etc. *S. aureus* se describe por primera vez por Alexander Ogston en 1880, este microorganismo se asocia con abscesos cutáneos y síndrome de piel escaldada, entre otras afecciones. La forunculosis recurrente se define por la presentación de cuatro o más episodios en un año. Inicialmente en su forma simple se puede emplear calor húmedo a nivel local y el drenaje del absceso, sin embargo, cuando hay recurrencia puede ser difícil su tratamiento. *Staphylococcus Aureus* es un comensal presente en la piel y en las mucosas. El ser humano es su reservorio predominante.

Las causas de la forunculosis están relacionadas con el uso de medicamentos que disminuyen al sistema inmune, como corticoides, por ejemplo, o enfermedades que también afectan a este sistema, como el SIDA o cáncer.

Además, padecer de problemas en la piel, como acné, eczema y tener diabetes, puede aumentar el riesgo de desarrollar forunculosis. El uso de drogas, la falta de higiene, sudoración excesiva, alergias en la piel, obesidad y algunos problemas en la sangre también pueden aumentar el riesgo de forunculosis.

Se produce necrosis central con destrucción del pelo, folículo y glándula sebácea; la dificultad temprana del drenaje contribuye a la dureza y el dolor; si las lesiones son más profundas, y si los abscesos se intercomunican, se forma el ántrax.

Un ántrax es un grupo de forúnculos que forman área conectada de infección. En comparación con los forúnculos únicos, el ántrax causa una infección más profunda y más grave y es más propenso a dejar una cicatriz. Las personas que tienen un ántrax a menudo se sienten mal en general y pueden tener fiebre y escalofríos.

En pocas ocasiones, las bacterias de un forúnculo o ántrax pueden ingresar al torrente sanguíneo y dirigirse a otras partes del cuerpo. La propagación de la infección, conocida con frecuencia como envenenamiento de la sangre (septicemia), puede provocar infecciones profundas en tu cuerpo, como el corazón (endocarditis) y los huesos (osteomielitis).

## **2. En caso de necesitar una penicilina, ¿Cuál escogería Ud.?**

En los forúnculos el tratamiento tópico casi siempre es suficiente. Pueden aplicarse fomentos con soluciones antisépticas (permanganato potásico al 1/10.000, sulfato de cinc o cobre, polivinilpirrolidona yodada o clorhexidina) o cremas antibióticas con ácido fusídico, mupirocina o gentamicina dos veces al día durante 10 o 12 días.

Cuando la lesión fluctúa, la incisión quirúrgica en sentido vertical y el drenaje producen una mejoría rápida del dolor y la inflamación. En función de la gravedad, situación general del enfermo o localización de las lesiones puede ser necesario el tratamiento sistémico.

Las pautas de tratamiento con antibióticos sistémicos son:

- Dicloxacilina (PO): 25 mg/kg/d divididos en 3 dosis: Máx. 1.5-2 g por día.
- Cloxacilina 500 mg/6 horas vía oral (2 g/6 horas vía endovenosa) según la gravedad del cuadro y durante 7 a 10 días.
- Amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg/8 horas.
- Eritromicina 15-20 mg/kg/día, repartido en 4 dosis iguales.
- Ácido fusídico 250 mg/12 horas.

## **3. Si el paciente es alérgico a las penicilinas, ¿Cuál o cuáles serían sus opciones terapéuticas?**

Recurriría a cefalexina (cefalosporina de primera generación), ya que es la alternativa a dicloxacilina en infecciones de piel y tejidos blandos.



## Dosificación

- **ADULTOS:** 500 mg bid o tid, y hasta 1–1.5 g tid en infecciones graves. **NIÑOS:** 25 mg/kg/d en 2 o 3 dosis.

Se puede duplicar esta dosis en caso de infecciones graves

5. **Paciente de 25 años que acude al Hospital Roberto Calderón con historia de cuadro respiratorio de una semana de evolución, se siente cansado, su temperatura es de 39°C y la radiografía de tórax muestra una reacción de condensación en el lóbulo medio derecho. Se establece el diagnóstico de neumonía comunitaria. El paciente es hospitalizado y usted decide utilizar una Cefalosporinas de III generación.**

## ¿Qué patógenos causan con frecuencia neumonía de origen comunitario?

La Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad de origen infeccioso, ocasionada por la invasión de patógenos (virus, bacterias, hongos o parásitos), los cuales fueron adquiridos fuera del ambiente hospitalario. Los patógenos que causan con frecuencia esta enfermedad son:

- **Streptococcus pneumoniae**

El Streptococcus pneumoniae es una causa bacteriana muy frecuente de neumonía, causando cerca del 50% de los casos de NAC que requieren hospitalización. Antes del desarrollo de vacunas y antibióticos, era una de las causas principales de mortalidad en el mundo.

- **Hemophilus influenzae**

El Haemophilus influenzae es otra bacteria que con frecuencia causa neumonía adquirida en la comunidad.

- **Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas aeruginosa es una causa común de neumonía comunitaria y tiende a ser difícil de tratar y curar.

- **Bacteria entérica gram negativa**

Las bacterias intestinales gram negativas, tales como el Escherichia coli y la Klebsiella pneumoniae son un grupo de organismos que normalmente habitan el intestino humano.

## ¿Qué Cefalosporina de III generación utilizaría?

El espectro antimicrobiano de la cefotaxima y la ceftriaxona es excelente para tratar neumonía de origen comunitario.

## Dosificación de cefotaxima

- **Adultos:** para la mayoría de infecciones por vía IM, IV o por infusión: 1 g cada 12 h; incrementándose en infecciones graves (Ej. meningitis) a 8 g/d divididos en 4 dosis. Pueden requerirse hasta 12 g/d en 3–4 dosis.

## **Dosificación de ceftriaxona**

Puede administrarse por inyección IM profunda, IV lenta (2–4 min.) o por infusión IV: dosis de más de 1 g IM deben ser divididas y aplicadas en más de un sitio. Dosis de más de 1 g IV solamente en infusión.

- **Adultos** 1–2 g/d o 500 mg cada 12 h

Infecciones graves 2-4 g/d

### **¿Qué Cefalosporinas de III generación utilizaría para este paciente? Si hubiese sospechado una neumonía por *Mycoplasma pneumoniae***

El *Mycoplasma pneumoniae* junto con *Chlamydia pneumoniae* y la *Legionella pneumophila*, son los patógenos atípicos causantes de neumonía. Estos organismos han sido descubiertos recientemente a comienzos del siglo XX y tienden a ser más difíciles de cultivar y de que respondan a los diferentes antibióticos.

El uso de cefotaxima o ceftriaxona, que son cefalosporinas de III generación no sería suficiente para el tratamiento de una neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, por ello se administra doxiciclina como complemento de la terapia basada en cefalosporina para sujetos hospitalizados.

También, se ha demostrado que la tigeciclina es eficaz como monoterapia en adultos hospitalizados con neumonía bacteriana de origen comunitario.

### **6. Paciente de 30 años de edad con historia de fiebre, vómitos y cefalea de una semana de evolución. Después de realizar su historia clínica y examen físico, se establece diagnóstico de meningitis. El paciente es hospitalizado y se inicia tratamiento con cefalosporina de III generación:**

#### **¿Qué patógenos son los más frecuentes?**

Varios tipos de bacterias pueden causar meningitis. Algunos de los principales causantes de meningitis son:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus* del grupo B
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae*
- *Listeria monocytogenes*

Las causas comunes de la meningitis bacteriana varían por grupo de edad:

- Recién nacidos: *Streptococcus* del grupo B, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *E. coli*
- Bebés y niños: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus* del grupo B

- Adolescentes y adultos jóvenes: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*
- Adultos mayores: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, Hib, *Streptococcus* del grupo B, *L. monocytogenes*

### **¿Qué Cefalosporinas de III generación puede utilizar?**

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación para uso parenteral que muestra una actividad significativa frente a gérmenes gram-negativos serios. La ceftriaxona penetra a través de la barrera hematoencefálica, lo que la hace útil en el tratamiento de la meningitis. De todas las cefalosporinas, la ceftriaxona es la que tiene una mayor semi-vida plasmática, permitiendo la administración de una sola dosis al día.

#### **Administración intravenosa**

•Adultos y adolescentes: 2 g i.v. cada 12-24 horas. La dosis total diaria no debe exceder los 4 g.

•Niños e infantes mayores de 1 mes: se recomienda una dosis inicial de 100 mg/kg i.v. seguida de dosis de 100 mg/kg/día distribuidas en dos dosis, una cada 12 horas. La dosis total diaria no debe exceder los 4 g.

### **Si se tratase de un paciente de 70 años en el que usted sospecha como patógeno a *Listeria monocytogenes*, ¿Qué Cefalosporina de III generación utilizaría? Explique.**

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo facultativo anaerobio, no esporulante, intracelular, que se contrae principalmente después de la ingesta de alimentos que contienen una alta carga bacteriana, que aunado a su virulencia permiten su ingreso y crecimiento intracelular e incluso la propagación de célula a célula<sup>1</sup>.

El tratamiento debe considerar empíricamente antibiótico específico a fin de no retrasar la terapia oportuna teniendo en cuenta la pertenencia a la población más susceptible de meningitis por *Listeria*.

1º Tratamiento de elección: cefalosporina de tercera generación, siendo preferible cefotaxima frente a ceftriaxona por mejor tolerancia y seguridad a dosis elevadas, añadiendo ampicilina si existe sospecha de infección por *L. monocytogenes*.

### **7. Paciente que sufre de quemaduras de II y III grado en el 40% de su cuerpo. Es hospitalizado y una semana después se diagnostica una infección sobreagregada por *Pseudomonas aeruginosa*.**

### **¿Qué Cefalosporinas de III generación puede utilizar?**

Las cefalosporinas de III generación que se pueden utilizar son la ceftazidima y la cefoperazona, pues ambas poseen eficacia para tratar las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* al inhibir la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana por su unión a proteínas **PBP** (proteínas de unión a penicilina), que se encuentran dentro de la

pared celular bacteriana, y que regulan varios pasos en la síntesis de la pared celular. Por tanto, al inhibir las PBP, se logra matar a la bacteria.

### **¿Se recomiendan solas o combinadas con otros antibióticos?**

Para prescribir el uso concomitante de cefalosporinas de tercera generación con otros antibióticos, es necesario tener en cuenta datos importantes de la historia clínica del paciente. Es preciso saber si está debutando con dicha infección bacteriana o si ya ha atravesado un proceso infeccioso similar.

En caso de que el paciente sea debutante, sí se recomienda el uso solo de la cefalosporina de III generación, para así evitar crear resistencia bacteriana.

Por otro lado, el uso combinado de la ceftazidima y la cefoperazona con los aminoglucósidos puede ser relevante, debido a la actividad sinérgica de ambos grupos farmacológicos contra algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

## **8. Paciente de 18 años al que se le diagnostica otitis media y sinusitis.**

### **¿Qué patógenos están principalmente implicados?**

La otitis media es una inflamación del oído medio producida por una infección bacteriana o vírica. Desde la nariz o garganta, el agente patógeno alcanza el oído medio a través de la trompa de Eustaquio. La multiplicación de los gérmenes provoca un acúmulo de pus y un aumento de presión detrás de la membrana timpánica produciendo dolor, hinchazón y enrojecimiento. Generalmente está precedida de infecciones de vías respiratorias altas o contaminación del oído medio.

Cuando la enfermedad es de origen bacteriano, está causada por *Streptococcus pneumoniae* (en un 20%-40% de los casos), *Haemophilus influenzae* (15%-30%) y *Moraxella catarrhalis* (10%-15%). Los niños portadores de tubos de timpanocentesis (punción quirúrgica del tímpano) pueden presentar como agentes etiológicos de otitis media, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*. La otitis viral se produce por *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coxsackie* o *Mixovirus*.

### **¿Qué combinación de antibióticos e inhibidor de betalactamasas recomendaría utilizar?**

La ampicilina (con sulfabactam) y la amoxicilina (ácido clavulánico) son activas contra *S. pyogenes* y muchas cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Ambos fármacos constituyen una terapia eficaz para la sinusitis, la otitis media, las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la epiglotitis causada por cepas sensibles de estos organismos. La amoxicilina es el más activo de todos los antibióticos lactámicos  $\beta$  orales contra *S. pneumoniae* sensible a penicilina y no sensible a penicilina. Con base en la creciente prevalencia de la resistencia neumocócica a la penicilina, se recomienda un aumento en la dosis de amoxicilina oral (de 40-45 hasta 80-90 mg/kg/d) para el tratamiento empírico de la otitis media aguda en niños

(Lieberthal et al., 2013). En muchas áreas puede ser un problema la infección por *H. influenzae* resistente a la ampicilina. La adición de un inhibidor de lactamasa  $\beta$  a la amoxicilina (ácido clavulánico) o a la ampicilina (sulbactam) extiende el espectro a *H. influenzae* y *Moraxella* productoras de lactamasa  $\beta$ . La amoxicilina es un tratamiento alternativo a la penicilina para la faringitis bacteriana.

**9. Paciente masculino de 32 años de edad sufre herida por arma corto punzante en abdomen, siendo intervenido en el Hospital Roberto Calderón. A las 48 horas postquirúrgico hay salida de secreciones purulentas de área quirúrgica, cultivo de secreciones, revela presencia de *Pseudomonas Aeruginosa* con sensibilidad a cefalosporinas.**

**Investigue:**

**Fármacos de elección en sepsis abdominales.**

El tratamiento de la sepsis abdominal incluye el drenaje de los focos infecciosos, apoyo sistémico y el empleo de antibióticos específicos. Son factores de mal pronóstico: edad > 65 años, número de cirugías (más de dos), peritonitis generalizada, desnutrición, choque séptico y falla orgánica múltiple.

*Monoterapia*

- Cefoxitin 1-2 g c/4-6h
- Cefotetan 1-2 g c/12h
- Ceftizoxime 2 g c/8-12h
- Ampicilina/sulbactam 3 g c/6h
- Ticarcillina/ ácido clavulánico 3.1 g c/4-6h
- Piperacillin/tazobactam 3.375 g c/6h
- Imipenem/cilastatina 0.5 g c/6h
- Meropenem 1 g c/8h

*Combinaciones*

Antiaeróbico + Antianaeróbico

Aeróbico

- Gentamicin 1-2 mg/kg c/8
- Tobramycin 1-2 mg/kg c/8h

- Amikacin 5 mg/kg c/8h

Anaeróbico

- Clindamicina 600-900 mg c/6h

- Metronidazol 500 mg c/6h

Las cefalosporinas más comúnmente empleadas y que son eficaces contra los gérmenes aeróbicos y anaeróbicos más frecuentemente encontrados en las peritonitis, incluyen al cefoxitin, cefotetan, y ceftizoxime. Cefazolina (IV), cefalexina (PO), cefadroxilo (PO)

### **Cefalosporinas con acciones antipseudomonas.**

Los antimicrobianos con efecto anti pseudomonas comprenden aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), cefalosporinas de 3ª (ceftazidima, cefoperazona) y 4ª generación (cefepime), monobactámicos (aztreonam), carbapenems (imipenem, meropenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y penicilinas de espectro ampliado (ticarcilina, carbenicilina, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina, piperacilina/tazobactam, mezlocilina). Los patrones locales de susceptibilidad deben considerarse en la elección inicial del antimicrobiano, mientras que el estudio de la susceptibilidad de la cepa aislada del enfermo orienta el tratamiento antimicrobiano definitivo.

### **Mecanismo de resistencia de la pseudomona aeruginosa hacia los antibióticos.**

- **Presencia de  $\beta$ -lactamasas**

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo del AB e impiden su actividad. Las  $\beta$ -lactamasas se caracterizan por su capacidad de inhibir determinados subgrupos de  $\beta$ -lactámicos, es por esto que algunas subclasificaciones las denominan, penicilinasas, cefalosporinasas o carbapenemasas, dependiendo de la familia de  $\beta$ -lactámicos que tenga mayor susceptibilidad a ser atacadas por la enzima. Así mismo, estas enzimas son susceptibles de ser inhibidas por los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como el clavulanato, el sulbactam y el tazobactam, aunque no todas son susceptibles ni responden de igual forma a esta inhibición.

P. aeruginosa posee dos clases de  $\beta$ -lactamasas: Amp-C y las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Amp-C, está codificada en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducida por los propios  $\beta$ -lactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina. Cuando esto sucede, hay resistencia a penicilinas y cefalosporinas (ceftazidime, cefepime); el grado de resistencia, depende del grado de represión de la Amp-C.

El problema radica en que esta enzima, es inducida en cuestión de días, por tanto, antes del tratamiento, los  $\beta$ -lactámicos parecen servir, pero clínicamente el paciente no mejora y se descubre posteriormente la inducción completa de la enzima.

Las BLEE son codificadas por plásmidos, se adquieren mediante transporte de DNA extracromosomal y se manifiestan también por resistencia a penicilinas y a cefalosporinas. En un tipo de enzimas llamadas carbapenemasas se evidencia resistencia a carbapenémicos.

Las  $\beta$ -lactamasas más frecuentemente adquiridas por plásmidos son la PSE-1 y la PSE-4. Otras BLEE incluyen la PER-1 que confiere franca resistencia a ceftazidima pero que pierde

su poder al adicionar clavulanato. TEM, SHV y OXA, son BLEE que generan resistencia a monobactámicos, penicilinas, cefalosporinas, pero respetan carbapenémicos. Existen metalo  $\beta$ -lactamasas que tienen la capacidad de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos pero no el aztreonam; estas son IMP y VIM recientemente descritas en Japón y Europa.

La resistencia mediada por este mecanismo se debe sospechar ante un antibiograma que revele resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas anti-pseudomonas. La opción terapéutica en este caso son los carbapenémicos, siempre que no se trate de una carbapenemasa.

- ***Bombas de expulsión***

Las bombas de expulsión son complejos enzimáticos de membrana, que expulsan de la célula, detergentes y sustancias anfipáticas que de otra manera destruirían la bacteria. Antes de la era de los antibióticos, *P. aeruginosa* ya poseía estos complejos enzimáticos. Este complejo llamado MexAB- OprM, se compone de una proteína bomba en la membrana citoplasmática, una proteína ligadora en el espacio periplásmico y un canal de salida en la membrana externa. Tiene la capacidad de expulsar al exterior de la bacteria y contra un gradiente de concentración,  $\beta$ -lactámicos, cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim. Estos sistemas de expulsión son los responsables de la "impermeabilidad" a la mayoría de los antibióticos.

Las bombas de expulsión, tienen también la capacidad de ser inducidas por antibióticos, especialmente ciprofloxacina; además, los cambios mutacionales, incluso de una sola base nucleotídica en el ADN cromosómico de la bacteria, pueden sobreexpresar estas bombas. La sobreexpresión de MexAB-OprM, compromete la acción de quinolonas, penicilinas, cefalosporinas e incluso meropenem pero no imipenem.

La sobreexpresión de otra bomba de expulsión, MexEF-OprN, confiere resistencia a quinolonas y algunos  $\beta$ -lactámicos, que incluyen meropenem e imipenem. ésta última bomba tiene una importante particularidad debido a que su expresión está estrechamente relacionada con el gen Mex T, que también está involucrado en la mutación que origina la pérdida de la porina OprD. La sobreexpresión de MexXY-OprM afecta a los  $\beta$ -lactámicos, las quinolonas, el meropenem y los aminoglicósidos sin afectar la acción del imipenem.

- ***Porinas de membrana***

Las porinas son proteínas transmembranales que se ubican en la membrana externa de las bacterias y cumplen diversas funciones. OprD es una porina de membrana presente en *Pseudomonas aeruginosa*. Su papel primitivo es permitir la captación pasiva de aminoácidos básicos a través de la membrana externa. Se sabe además, que es capaz de permitir la entrada de carbapenémicos, aunque no de otros  $\beta$ -lactámicos. La afinidad y la capacidad de difusión de imipenem a través de esta porina es casi 70 veces más alta que la de meropenem. El



imipenem tiene la capacidad de seleccionar durante el tratamiento cepas que muestran mutaciones en la porina OprD, que demuestran disminución de la afinidad y el transporte de este antibiótico a través de esta proteína. Estas cepas mutantes muestran un aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para imipenem, lo que las hace francamente resistentes a este carbapenémico. Con respecto a meropenem, estas cepas mutantes también han demostrado un aumento de la CIM a valores, que si bien no demuestran resistencia, si revelan disminución de la susceptibilidad. La resistencia franca a meropenem exige dos mecanismos de resistencia ya mencionados: la mutación del gen que codifica la porina OprD y la activación de bombas de expulsión que toman a meropenem como sustrato. La mutación del gen OprD se sospecha ante una cepa francamente resistente a imipenem con susceptibilidad reducida o preservada a meropenem y sin afectar a otros  $\beta$ -lactámicos, a menos que estén presentes otros mecanismos de resistencia

La resistencia mediada por bombas de expulsión se sospecha por un antibiograma que demuestra resistencia a las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, que también afecta la susceptibilidad a meropenem, imipenem o aminoglicósidos dependiendo de la clase de bomba.

## **Investigue 2:**

### **1. Investigue y explique: Reacciones de hipersensibilidad Tipo I, II, III y IV, como se desarrolla cada uno, manifestaciones clínicas, que enfermedades pueden cursar. Etiología, manifestaciones de Hiperpotasemia por penicilina G, síndrome de Steven – Johnson**

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I están mediadas por anticuerpos IgE, e incluyen muchas de las alergias más comunes a alérgenos respiratorios, como polen y ácaros del polvo. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde afecciones que ponen en peligro la vida, como anafilaxia sistémica y asma grave, hasta reacciones localizadas, como fiebre del heno y eccema.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II se producen por la unión de IgG o IgM a la superficie de células huésped, que a continuación son destruidas por mecanismos mediados por complemento o mediados por células. Entre estas se encuentra: Reacciones transfusionales, Eritroblastosis fetal, Fiebre reumática aguda

En las reacciones de hipersensibilidad tipo III, complejos de antígeno-anticuerpo depositados sobre células del huésped inducen fijación de complemento y una respuesta inflamatoria resultante. Las reacciones pueden ser sistémica (Enfermedad del Suero) o localizada (Reacción de Arthus)

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV se producen por activación inapropiada de células T. Común en la dermatitis por contacto que ocurre después de exposición a especies de *Toxicodendron* e infección por *Mycobacterium tuberculosis*

Penicilina G potásica (oral o intravenosa): puede provocar hiperpotasemia en pacientes con función renal alterada, clínicamente importante que puede conducir a debilidad muscular, parálisis y falla respiratoria.

Síndrome de Steven - Johnson es una enfermedad rara e impredecible. por lo general la afección se desencadena por los medicamentos, una infección o ambos. Sulfonamidas antibacterianas (incluida la sulfasalazina), comienza con síntomas similares a los de la gripe, seguidos de un sarpullido doloroso que se disemina y ampollas. Luego, la capa superior de la piel afectada muere, se desprende y comienza a curarse después de varios días.

## **2. Investigue y explique: colitis pseudomembranosa, nefrotoxicidad causada por cefalosporinas, intolerancia al alcohol por cefamandol, hemorragia por cefalosporinas**

La colitis pseudomembranosa es una infección del intestino grueso (colon) debido a una proliferación excesiva de la bacteria Clostridioides difficile (C difficile). Esta infección es una causa común de diarrea después del uso de antibióticos

Los antibióticos cefalosporinas y cefamicinas raramente son capaces de producir nefritis intersticial similar a la producida por las penicilinas. La nefrotoxicidad de las nuevas cefalosporinas parece ser mínima comparada con la de medicamentos más antiguos tales como la cefaloridina y la cefalotina.

Cefalosporinas que poseen un radical metiltiotetrazol en posición 3 (cefamandol, cefmetazole, cefoperazone, cefotetan y moxolactam) pueden producir intolerancia al alcohol etílico (tipo disulfiram) incluso 72 horas después de suspender el tratamiento. Cuando el alcohol se ingiere antes que el fármaco, no se produce este efecto.

Los derivados que poseen un grupo metiltiotetrazol (cefotetán \* cefamandol, cefoperazona, latamoxef , cefmetazol) tienen un EFECTO ANTABUS y pueden inducir una HIPOPROTROMBINEMIA con tendencia a las hemorragias.

## **3. Que interacción se presenta al asociar aspirina, probenecid, sulfinpirazon con betalactámicos**

Aspirina: Desplazamiento de las cefalosporinas de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas. Incremento de la concentración plasmática de las cefalosporinas.

Sulfinpirazon: Efecto reducido si se combina con betalactámicos

Probenecid: Se retrasa la excreción renal de penicilina G y cefalosporinas