

Revisión

Joaquín Gómez
Elisa García-Vázquez
Alicia Hernández-Torres

Los betalactámicos en la práctica clínica

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Cátedra de Patología y Clínica Médica-Infeciosas. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina-Universidad de Murcia.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son sustancias químicas que matan o impiden el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles y que, por tanto, permiten un tratamiento etiológico por excelencia en aquellos pacientes que sufren procesos infecciosos. Sin embargo, para conseguir esta eficacia se requiere que su utilización venga amparada por una concatenación de criterios clínico-epidemiológicos, microbiológicos (sensibilidad *in vitro*), farmacocinéticos y farmacodinámicos, y por una duración apropiada según tipo de infección, gravedad y enfermedad de base del paciente¹.

El conocimiento y la sistematización de todos estos aspectos se traducirá en la elaboración de protocolos terapéuticos consensuados que sustenten las bases fundamentales del uso racional de los antibióticos ("*common sense*"), cumpliendo con los denominados escalones terapéuticos y estructurando esquemas de tratamiento en base a la gravedad clínica inicial, el conocimiento de la flora bacteriana de nuestro entorno (patrones de resistencia locales) y el antecedente de uso previo de antibióticos; el conocimiento y análisis de estos factores permitirá la sospecha precoz de infecciones causadas por microorganismos con patrones de resistencia².

Sin embargo, todos los clínicos que trabajamos en este campo sabemos que por su aparente escasa toxicidad *a priori*, la frecuencia de las complicaciones infecciosas en los pacientes hospitalizados y tratados en la comunidad y otros factores propios de la "cultura médica" cuyo análisis no es objeto de este trabajo, no hay médico que no prescriba antibióticos varias veces incluso a lo largo de su jornada laboral y no siempre sustentando su elección en las bases del uso racional de los mismos. El conocimiento médico es hoy cada vez más amplio y con frecuencia el médico residente o el especialista con años de ejercicio profesional se ve desbordado por la información

que debe procesar. Por todo ello hemos realizado una actualización de los diferentes grupos de antimicrobianos, comenzando por los betalactámicos, intentando hacerlo desde un enfoque integral que considere los tres aspectos del famoso triángulo de Davis (paciente-gravedad clínica, microorganismo-etilogía y antibiótico-tratamiento).

BETALACTÁMICOS

El anillo betalactámico forma parte de la estructura de varias familias de antibióticos; consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad.

Su mecanismo de acción consiste la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación) pero también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. Son bactericidas parciales, ya que sólo actúan en fase de crecimiento celular, y su eficacia es tiempo dependiente ya que su efecto bactericida máximo ocurre a concentraciones del antibiótico libre 4-5 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), por lo que es muy importante respetar o acortar los intervalos entre las dosis (obtención de un tiempo de persistencia de antibiótico libre por encima de la CMI en torno al 50-60% del intervalo entre dos dosis consecutivas), especialmente en las infecciones graves por bacilos gramnegativos (BGN) resistentes, dado que no tienen efecto postantibiótico frente a éstos, mientras que sí lo muestran (de cerca de 2 horas) frente a cocos grampositivos. Tienen un espectro de actividad antimicrobiana que abarca a cocos grampositivos, excepto *Staphylococcus* resistente a metilina y BGN (enterobacterias y no fermentadores), con excepción de los productores de enzimas que hidrolizan las moléculas de estos agentes (productores de betalactamasas, productores de betactalamasas de espectro extendido -BLEE-, metalobetalactamasas y carbapenemasas), cuya distribución clínica varía según las áreas y hospitales³.

Correspondencia:
Joaquín Gómez
Servicio Medicina Interna-Infeciosas Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.
Ctra. Madrid-Cartagena
30120 El Palmar (Murcia)
Telf: 968 36 94 88 - Fax: 968 36 96 78 - Email: joagomez@um.es

Los betalactámicos inducen una mayor liberación de endotoxina debido a su rápida capacidad bactericida y, como consecuencia, provocan una mayor respuesta inflamatoria. El significado clínico de este efecto, especialmente en el caso de las neumonías, no está del todo claro. La inducción de esta respuesta parece ser mayor con penicilina y cefalosporina y menor con los carbapenémicos. Por esta razón, distintos autores consideran a estos últimos como los antimicrobianos de elección en infecciones de alta gravedad producidas por BGN, así como consideran la administración de corticoides y/o macrólidos con un papel inmunomodulador en pacientes que sufren neumonías⁴.

La tolerancia a los betalactámicos es por lo general muy buena y sólo un 10% de los pacientes presentan alergia verdadera a los mismos. Su toxicidad en líneas generales es baja, resolviendo fundamentalmente en problemas gastrointestinales.

Penicilinas

Se pueden dividir según su actividad antibacteriana, en las siguientes clases:

a) Penicilinas naturales

Penicilina-G es la representante genuina del grupo y como hemos indicado se comercializó en la década de 1940. Mantiene su buena actividad de forma uniforme frente a *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens* y *Treponema pallidum*. Su vida media es muy corta requiriendo la administración cada 4 horas vía intravenosa, pero al añadirle a la molécula procaína o benzatina las concentraciones se mantienen durante horas o semanas. **Penicilina-benzatina** representa el tratamiento de elección de la lúes. Penicilina V es el agente para administración vía oral.

b) Penicilinas semisintéticas

A partir de estas moléculas se desarrollaron en los años de la década de 1960 las aminopenicilinas o penicilinas semisintéticas; se incluyen en este grupo la **ampicilina**, el epímero D(-) de la aminopenicilina, betalactámico con un grupo fenil y que se obtiene a partir de la acilación del ácido 6-aminopenicilánico. La ampicilina es bactericida tanto para bacterias grampositivas como para bacterias gramnegativas. El meningococo y la *Listeria* son sensibles a la ampicilina. Algunas cepas de neumococo, *Haemophilus influenzae* no productor de betalactamasas y *Streptococcus viridans* presentan resistencia variable a la ampicilina. También es activa frente a *Enterococcus faecalis*. Dada la limitada absorción oral (40%) se trabajó en el desarrollo de una molécula con mejor biodisponibilidad por esta vía de administración y en 1972 se comercializó la **amoxicilina** (75% de absorción oral), un derivado p-hidroxil de la ampicilina con similar patrón de actividad *in vitro*. Es activa frente a neumococo por lo que excepto en las meningitis puede emplearse en dosis altas (1g cada 8 horas) si la cepa tiene sensibilidad intermedia (CMI \leq 2 mg/L). Está indicado por tanto su uso en el tratamiento empírico de las neumonías de la comunidad (NAC) o en el tratamiento dirigido de pacientes con NAC de etiología neumocócica. En ambos casos se recomienda su uso en asociación

con un macrólido (azitromicina o claritromicina)⁵.

c) Penicilinas resistentes a penicilinasas

En la década de los años 1950, concretamente en 1959, se desarrolló y comercializó por primera vez una penicilina semisintética con resistencia a las penicilinasas, la **meticilina**. El objetivo era poder tratar infecciones causadas por bacterias gram positivas productoras de penicilinasas como *Staphylococcus aureus*. Aunque su papel como antibiótico ha sido ampliamente reemplazado por penicilinas similares pero más estables (oxacilina, flucloxacilina y dicloxacilina), el término «*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina» (SARM) continúa siendo usado para describir cepas de *S. aureus* resistentes a betalactámicos³.

En España se comercializa la **cloxacilina**, una isoxazolpenicilina activa frente a estafilococos, y otros cocos grampositivos como *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans* y *S. pneumoniae*, aunque para estos su actividad es unas 10 veces menor que la de la penicilina. La cloxacilina se absorbe en un 50% por vía oral, alcanzando el máximo de concentración en sangre pasadas las 2h. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), se metaboliza en baja proporción (30% de la dosis) en hígado y su eliminación es principalmente por vía urinaria por excreción tubular y filtración glomerular. La cloxacilina, como otras penicilinas, atraviesa la barrera placentaria y se excreta por leche materna.

Su uso fundamental es por vía intravenosa, por su mala absorción oral y con intervalos cortos de administración (4 horas), siendo el agente de elección en las bacteriemias por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM). Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan las alteraciones gastrointestinales, en especial cuando se administra por vía oral, así como la toxicidad medular (leucopenia en caso de tratamientos prolongados con dosis altas) y la hepatitis colestásica⁶. En nuestra experiencia en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas si existen otras alternativas en el tratamiento oral es preferible no administrar cloxacilina oral por su baja biodisponibilidad por esta vía de administración.

Pertenecen también a este grupo las **carboxipenicilinas** (carbenicilina y ticarcilina) y **ureidopenicilinas** (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) pero que en nuestro medio no se utilizan en monoterapia en la práctica clínica. Disponemos de un preparado comercial de **piperacilina** en combinación con un inhibidor de las betalactamasas, **tazobactam**, que es activa frente a cocos grampositivos (excepto SAMR), enterobacterias, *Neisseria*, *Haemophilus* y anaerobios. Presenta actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Tazobactam es mínimamente activo frente a betalactamasas cromosómicas inducibles de *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Serratia*. Ni piperacilina ni tazobactam inducen la producción de betalactamasas. La posología recomendable en infecciones graves es de 4g cada 6 horas por vía intravenosa. Su alta eliminación biliar lo convierte en un antibiótico adecuado para el tratamiento de infecciones a dicho nivel pero puede asociarse a diarreas por *Clostridium difficile*. En tratamientos largos puede inducir neutropenia por lo que no es aconsejable una duración de tratamiento superior a

21 días. Precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y en estos casos las dosis altas pueden inducir convulsiones^{3,6}.

Inhibidores de betalactamasas

En general, la administración conjunta de un betalactámico y un inhibidor de betalactamasas no modifica las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los componentes considerados individualmente, ampliándola.

El primer inhibidor de las betalactamasas comercializado en la década de 1980 fue el **ácido clavulánico**, cuyo nombre deriva de *Streptomyces clavuligerus* que produce esta sustancia. Tiene una actividad antimicrobiana intrínseca insignificante, a pesar de compartir el anillo betalactámico que es característico de los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, la similitud en la estructura química permite a la molécula interactuar con la enzima betalactamasa secretada por ciertas bacterias para conferir resistencia contra los antibióticos betalactámicos. El ácido clavulánico es un inhibidor suicida, se une covalentemente al sitio activo de un residuo de serina de la betalactamasa. Esta inhibición restablece la actividad antimicrobiana de los antibióticos betalactámicos contra bacterias resistentes por producción de betalactamasas plasmídicas y algunas cromosómicas, pero no las productoras de betalactamasas cromosómicas inducibles (*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* y *P. aeruginosa*). En nuestro país se dispone de la combinación de amoxicilina-clavulánico que a dosis de 875-1g cada 8 horas oral/intravenosa puede usarse para el tratamiento de pacientes con infecciones respiratorias por microorganismos productores de betalactamasas (*H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*), así como en infecciones de partes blandas e intraabdominales no graves. El aumento en la prevalencia de resistencias entre las enterobacterias limita su uso empírico en infecciones graves de la comunidad. No aporta mayor actividad que amoxicilina en monoterapia en el tratamiento de las infecciones neumocócicas respiratorias ya que las resistencias de dicho microorganismo se deben a alteraciones en la permeabilidad plasmática y no a la producción de betalactamasas⁷.

Sulbactam es una sulfona del ácido penicilánico que al unirse a ampicilina aumenta su actividad antibacteriana. Sulbactam por sí solo tiene una buena actividad frente a *Acinetobacter baumannii*, variable según las áreas geográficas.

Tazobactam, al unirse a piperacilina restablece la actividad de esta frente a *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* y *Citrobacter diversus* y en general frente a diversos grupos de enterobacterias productoras de betalactamasas, manteniendo la actividad de piperacilina frente a *Streptococcus* y *P. aeruginosa*. En la actualidad, representa el inhibidor de betalactamasas más usado dentro de los hospitales españoles, utilizándose piperacilina-tazobactam en el tratamiento empírico inicial de diversas infecciones graves, especialmente las de tipo mixto (flora polimicrobiana).

Todos los inhibidores de betalactamasa en asociación con

penicilina tienen una alta eliminación bilio-entérica, por lo que se asocian a diarreas por *C. difficile*.

En la actualidad se están realizando ensayos clínicos en distintas fases con la combinación de ceftazidima, una cefalosporina con actividad antipseudomónica que comentaremos a continuación, con **avibactam**, un inhibidor de betalactamasas no betalactámico que podría ampliar el espectro de la cefalosporina frente a BLEE, cepas productoras de Amp-C y de carbapenemasas⁸.

Cefalosporinas

Constituyen el segundo grupo de derivados betalactámicos descubierto y probablemente es el más amplio en cuanto a moléculas desarrolladas y comercializadas.

La historia de las cefalosporinas comenzó en 1948 en Cerdeña con Giuseppe Brotzu al observar este como una cepa de *Cephalosporium acremonium* (procedente de una alcantarilla de la isla), producía una sustancia que tenía actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Del líquido de cultivo del hongo se obtuvieron 3 antibióticos diferentes, resistentes a la hidrólisis por penicilinasas y denominados P (activos frente a grampositivos), N (frente a gramnegativos y positivos) y C (parecido al N pero de menor potencia). La cefalosporina C, un compuesto muy minoritario en los cultivos del hongo donde fueron descritos por primera vez, se aisló en la Escuela de Patología "Sir William Dunn" de la Universidad de Oxford y Morin y col., en 1963 descubrieron un procedimiento químico para convertir el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), antibiótico betalactámico semisintético obtenido a partir de la cefalosporina C, en 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA), a partir del cual se sintetizan numerosas moléculas de cefalosporinas por modificaciones en las cadenas laterales, conocidas como R2 y R1; las sustituciones en estas dos posiciones pueden alterar de forma muy significativa algunas características fundamentales de la molécula, como su espectro, su actividad intrínseca y su farmacocinética.

Clásicamente se agrupan en generaciones, hasta cuatro en el momento actual. A rasgos generales, la evolución de las generaciones se ha asociado a un incremento de su espectro y de su actividad intrínseca frente a gramnegativos a expensas de una progresiva reducción de la actividad frente a grampositivos⁹.

Su mecanismo de acción es el mismo que el de las penicilinas y su eficacia clínica se correlaciona con la obtención de una concentración de antibiótico libre de 4-5 veces superior a la CMI y la persistencia por encima de ésta durante el 60-70% de intervalo entre dosis consecutivas (actividad tiempo-dependiente).

De las **cefalosporinas de 1ª generación** destaca en la actualidad **cefazolina** (1g/8h), de administración parenteral, cuya vida media es de 2 horas y que alcanza buenas concentraciones plasmáticas y tisulares, con una eliminación fundamentalmente renal. Su actividad antimicrobiana incluye a cocos grampositivos (excepto enterococo), fundamentalmente SASM y es muy limitada frente a bacilos gramnegativos. Su

uso clínico en la actualidad está ligado a la profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica primaria (no en reimplantes) y cirugía cardíaca y en general en la prevención de la infección de la herida quirúrgica mediada por SASM^{3,4}.

Cefadroxilo (0,5-1 g/12h) se administra por vía oral y contiene un grupo p-hidroxialfaaminobencil que sustituye al grupo alfaaminobencil de la **cefalexina** (0,2-1 g/6h), lo cual le confiere una vida media más larga que permite su administración cada 12 horas. El espectro antimicrobiano es superponible al de cefazolina.

La **segunda generación de cefalosporinas** está integrada por diversas clases con diferencias antibacterianas y farmacológicas significativas y en general son moléculas con una mayor resistencia frente a las betalactamasas lo que les confiere actividad frente a algunas enterobacterias. En la actualidad la más usada es **cefuroxima**, que se puede administrar por vía parenteral (750 mg-1,5 g/8h) y oral (axetil-cefuroxima; 250-500 mg/8-12h). Es más activa que cefazolina frente a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *H. influenzae*, pero es destruida por betalactamasas de diversas especies de bacilos gram negativos y no tiene actividad frente a *Bacteroides fragilis* ni *P. aeruginosa*, ni al igual que todas las cefalosporinas, frente a enterococo. Su vida media es de 1,5 horas pudiendo administrarse cada 8 horas. La absorción oral de la prodroga axetil-cefuroxima es discreta y puede aumentarse si se administra junto con la comida, pasando del 30% al 41%. Cefuroxima no alcanza buenas concentraciones en LCR y no ofrece seguridad en el tratamiento de pacientes con neumonías por neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina (50% en nuestro medio), al presentar una CMI más elevada frente a estas cepas que penicilina o amoxicilina/ampicilina. Se utiliza en profilaxis quirúrgica al igual que cefazolina, así como en algunas infecciones de partes blandas o de vías respiratorias altas de etiología estreptocócica no neumocócica^{3,4,6,7}.

Cefonid (1-2 g/12-24h) presenta una actividad *in vitro* algo inferior a cefuroxima pero tiene una vida media más larga 4-5 horas, gracias a una sustitución en C3 del anillo dihidrotiazínico, pudiendo administrarse cada 12-24h por vía parenteral.

Cefoxitina (1-2 g/4-6h por vía parenteral) posee un grupo metoxi en el anillo betalactámico (cefamicinas), lo que le confiere una mayor resistencia frente a betalactamasas, pero tiene una menor actividad frente a cocos grampositivos. No es activa frente a *P. aeruginosa* ni enterococo, pero tiene buena actividad frente a *B. fragilis*, a diferencia de otras cefalosporinas de segunda generación, lo que la convirtió en la primera cefalosporina con indicación en el tratamiento de las infecciones intraabdominales en las que podían estar implicadas bacterias gramnegativas y *B. fragilis*. Su vida media es corta, 0,8 h. En la actualidad prácticamente no se utiliza al haberse visto desplazada por muchas otras moléculas de posología más cómoda, tales como amoxicilina-clavulánico.

La **tercera generación de cefalosporinas** agrupa a diversas moléculas con propiedades diferentes. El primer grupo está constituido por agentes denominados aminotiazólicos-

iminometoxicefalosporinas e incluye a **cefotaxima** (1-2g/6 h) y **ceftriaxona** (1-2 g/24h) (ambas de administración parenteral). Ambas tienen una elevada actividad frente a *Streptococcus* spp., incluido neumococo con o sin resistencia a penicilina, *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis* y *gonorrhoeae*, así como frente a enterobacterias (excepto *Enterobacter cloacae* en los que el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación o aztreonam puede seleccionar mutantes desreprimidas productoras de AmpC, resistentes a todos los betalactámicos excepto a carbapenemes, por lo que en infecciones graves no se recomienda su uso). No tienen actividad frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ni enterococo y muestra una actividad bactericida limitada frente a *S. aureus* sensible a meticilina. Tampoco son activas frente a anaerobios. Cefotaxima tiene una vida media de 1-1,6 h y alcanza buenas concentraciones en LCR, lo que permite el tratamiento de pacientes con meningitis por meningococo, estreptococo, *Haemophilus* y neumococo; en las meningitis neumocócicas con sensibilidad disminuida a penicilina cefotaxima (2 g/4-6 h) y ceftriaxona (2g/12 h) representan el tratamiento de elección. Ceftriaxona difiere de cefotaxima en su mayor vida media (10 h) y su eliminación renal (60%) y biliar (40%, frente a la fundamentalmente biliar en el caso de cefotaxima); este dato hace que pueda favorecer en mayor medida el desarrollo de diarreas asociadas a *C. difficile*. Su unión a proteínas plasmáticas es también mayor (90% frente a 35%), por lo que la difusión a abscesos podría ser menor. La mayor vida media le confiere una facilidad en la posología permitiendo la administración en dosis única diaria, lo que permite el tratamiento en régimen ambulatorio de diversas infecciones que de otra forma precisarían ingreso hospitalario (infecciones urinarias de vías altas, neumonías, etc.). En general, están indicadas en el tratamiento de neumonías comunitarias (en combinación con azitromicina o claritromicina), en sepsis de origen respiratorio en adultos y niños, en sepsis de origen urinario sin riesgo de resistencias (BLEE, *P. aeruginosa* o enterococo), en meningitis bacterianas, en abscesos cerebrales no relacionados con procedimientos quirúrgicos, y en sepsis de origen abdominal, en estos dos últimos casos en asociación con metronidazol. También están indicadas en el tratamiento de la enfermedad de Lyme, en endocarditis estreptocócica, en infecciones gonocócicas, fiebre tifoidea y salmonelosis^{4,9}.

Dentro de las cefalosporinas de tercera generación hay moléculas que permiten la administración oral, lo que posibilita el tratamiento secuencial tras la administración en la fase inicial de cefotaxima o ceftriaxona. Destacan **cefixima** (200-400 mg/12-24h) o **ceftibuteno** (200-400 mg/12-24h), ambas activas frente a la mayoría de enterobacterias, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* y *Streptococcus* con CMI₉₀ < 1mg/L. Ninguna de las dos es activa frente a neumococo resistente a penicilina, *S. aureus*, enterococo, *P. aeruginosa* ni *B. fragilis*. Por esta razón su principal indicación es el tratamiento secuencial de infecciones intrabdominales, pélvicas o urinarias ocasionadas por enterobacterias no BLEE.

La vida media de cefixima es de 4 horas y la de ceftibuteno de 2,5 h, pudiendo utilizarse ambas cada 12-24 horas según la gravedad y topografía de la infección. La biodisponibilidad

de la primera es del 50% mientras que la de ceftibuteno es del 90%, disminuyendo su absorción si se administra con comida.

Cefpodoxima (200-400 mg/12-24h) y **cefditoren** (200-400 mg/12-24h). Cefpodoxima tiene una biodisponibilidad oral del 50%, que aumenta si se administra con alimento y disminuye si se alcaliniza el pH gástrico, y su espectro es superponible al de las anteriores añadiendo además actividad frente a *S. aureus* metilina sensible (CIM₉₀ de 2 mg/L), por lo que se puede utilizar en el tratamiento de infecciones cutáneas. Cefditoren añade actividad frente a *S. aureus* sensible a metilina con una CMI₉₀ de 0,5-1 mg/mL y frente a neumococo resistente a penicilina con una CMI₉₀ de 1 mg/L; sin embargo, aunque es activo frente a la mayoría de enterobacterias, no lo es frente a *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter* ni *Enterobacter*. Su biodisponibilidad oral es menor del 20% y aumenta si se administra con comida grasa. Aunque su eliminación fundamental es renal, en un 20% lo hace por vía biliar. Debido a su actividad frente a neumococo resistente a penicilina se puede utilizar en el tratamiento secuencial de pacientes con neumonía comunitaria inicialmente tratados con ceftriaxona (recomendamos administrar 400mg/12h) y su menor actividad frente a algunas enterobacterias en comparación con cefixima o ceftibuteno hace que no se recomiende en el tratamiento secuencial de infecciones urinarias o intrabdominales. En probable relación con su eliminación biliar se han descrito como efectos secundarios trastornos gastrointestinales en un 10% de los pacientes en forma de diarrea así como aumentos en el valor del international normalized ratio (INR) en los pacientes en tratamiento con dicumarínicos^{2,4}.

Dentro de las cefalosporinas de tercera generación de administración parenteral se incluye a **ceftazidima** (1g/6-8h) como única molécula con actividad frente a *P. aeruginosa*. Además puede ser activa en un porcentaje que depende de las áreas geográficas frente a otros gramnegativos no fermentadores. Sin embargo, es menos activa que ceftriaxona o cefotaxima frente a la mayoría de las enterobacterias, cocos grampositivos, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. Tampoco es activa frente a anaerobios, al igual que el resto de cefalosporinas de tercera generación. Su eliminación es fundamentalmente renal y su vida media es de 1,8 h. Es de elección dentro de las cefalosporinas en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en las que se sospecha que pueda estar implicada *P. aeruginosa*. En infecciones graves y dado que al igual que otros antibióticos de la familia es un fármaco tiempo-dependiente, se aconseja administrar 1 g/6h. Su baja actividad frente a neumococo hace que no esté indicada en el tratamiento de la neumonía comunitaria o siempre que empíricamente se deba tratar la posible etiología neumocócica^{2,3,9}.

Como hemos mencionado ya, las sucesivas generaciones de cefalosporinas aumentaban la actividad frente a bacilos gramnegativos pero perdían en eficacia frente a cocos grampositivos. Fueron estas limitaciones las que llevaron a desarrollar nuevas moléculas que se conocen como **cefalosporinas de 4ª generación**. Hoy en día contamos con **cefepima** (1-2 g/8-12 h). En general se trata de moléculas estructuralmente similares a las de tercera generación pero con una estructu-

ra altamente hidrófila que mejora su penetración a través de la pared bacteriana, sobre todo en los gramnegativos, entre ellos *P. aeruginosa*, con una actividad conservada frente a los cocos grampositivos. Los microorganismos productores de BLEE pueden ser resistentes pero es activa frente a la betalactamasa AmpC (es resistente a su inactivación). No es activa frente a *S. aureus* resistente a metilina y la CMI₉₀ para las cepas sensibles a metilina es de 4 mg/L. Su fijación proteica es baja, <20% y la vida media de 2,6 h. Su actividad y farmacodinamia permite el tratamiento con dosis de 1-2 g/12h iv pacientes con infecciones por cocos grampositivos y enterobacterias sensibles, pero en caso de infecciones por *P. aeruginosa* recomendamos acortar el intervalo entre las dosis a cada 8h para lograr concentraciones plasmáticas y tisulares por encima de la CMI de 4 mg/L. Su papel terapéutico está lejos de quedar definido, pues en años recientes su uso se ha asociado a un peor pronóstico de los enfermos. Aunque este aspecto es objeto de controversia, en general podría recomendarse su uso en el tratamiento empírico de pacientes con sepsis grave de foco no aclarado, aportando la ventaja frente a otras cefalosporinas de tercera generación de tener a priori actividad tanto frente a neumococo como a *P. aeruginosa*. Cabe mencionar también su resistencia a la inactivación por la betalactamasa AmpC, lo cual le conferiría un papel en el tratamiento una vez conocido el antibiograma o empírico en pacientes de escasa gravedad al debut en infecciones nosocomiales en áreas con escasa prevalencia de otras BLEE. En estos casos se podría utilizar en combinación con amikacina. En cuanto a los efectos secundarios y frente a otras cefalosporinas cabe destacar la toxicidad neurológica (encefalopatía, mioclonias, confusión, convulsiones e incluso estatus epiléptico no convulsivo) en pacientes con insuficiencia renal cuando se emplean dosis altas^{6,9}.

En los últimos años han aparecido nuevas cefalosporinas conocidas como de **quinta generación**, aún no comercializadas en nuestro país, y que buscaban resolver el eterno problema de esta familia de antibióticos, la ausencia de actividad frente a *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a metilina. Se trata de la **ceftarolina**, que se administra en forma de sal, ceftarolina fosamil, profármaco que se transforma en ceftarolina por acción de las fosfatasa plasmáticas. Es activa frente a grampositivos, incluyendo *S. aureus* metilina resistente y estafilococos coagulasa negativa también resistentes (se une a las PBPs con máxima afinidad por la PBP2a), neumococo resistente a penicilina y a cefalosporinas de tercera generación, estreptococos y *E. faecalis* resistente a vancomicina (aunque no frente a *E. faecium*). Es también activo frente a *H. influenzae* y enterobacterias no productoras de BLEE, AmpC desreprimida o carbapenemasas, teniendo también una menor actividad frente a *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*. La mayoría de bacilos gramnegativos no fermentadores, incluida *P. aeruginosa*, y los anaerobios son resistentes. Como todas las cefalosporinas, inhibe la síntesis de peptidoglucano en la fase terminal y estimula la actividad transpeptidasa (PBP), siendo la única que ha mostrado alta afinidad por PBP2, lo que se correlaciona con la baja CMI frente a SARM, siendo su actividad bactericida frente a dicho microorganismo superior a la de vancomicina, teico-

planina y linezolid. Tiene una vida media de 2,5 h y una fijación proteica del 20%, eliminándose por vía renal en un 90%. Se recomienda administrar a dosis de 600mg/12h por vía intravenosa. Su utilización por vía IM ofrece idénticos parámetros farmacocinéticos que la vía IV. En los estudios preliminares en infecciones graves de partes blandas y neumonías de la comunidad ha mostrado buenos resultados. La adición de un nuevo inhibidor de betalactamas no betalactámico (NXL 104) a ceftarolina puede significar un nuevo avance importante en el campo de la antibioticoterapia¹⁰.

Monobactámicos

Aztreonam (1-2 g/6-8 h) es un betalactámico monociclitol con una actividad semejante aunque algo inferior a ceftazidima. Su principal aportación reside en poder administrarse en pacientes con hipersensibilidad de tipo 2 a penicilina o cefalosporinas. No tiene actividad frente a cocos grampositivos ni anaerobios, siendo exclusivamente activa frente a bacterias gramnegativas aerobias, incluidas enterobacterias, *P. aeruginosa* (con una CMI ligeramente superior a ceftazidima), *H. influenzae* y *Neisseria*. Las BLEE, carbapenemasas de clase A, C y D y la hiperproducción de AmpC inactivan al aztreonam pero la molécula es resistente a la hidrólisis por metalobetalactamasas. En la actualidad se dispone de un preparado comercial (aztreonam lisina) para su administración por vía inhalatoria a una dosis de 75 mg/8h; se utiliza en pacientes con fibrosis quística colonizados por BGN, incluidas *P. aeruginosa* y su papel en otros pacientes con infecciones bronquiales por BGN está por determinar. En presencia de insuficiencia renal, su vida media se prolonga hasta 6 horas por que requiere ajuste de dosis. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica, pudiendo ser una alternativa en diversos tipos de meningitis por BGN siempre y cuando se administre a dosis altas (2 g/6h). Su eliminación es renal en un 70% y biliar^{3,6,9}.

Carbapenemes

Los carbapenemes son los antimicrobianos betalactámicos de más amplio espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas, incluidas BLEE. Derivan del anillo carbapenem y se dividen en dos grupos según tengan o no actividad frente a *P. aeruginosa*, perteneciendo al primero imipenem, meropenem y doripenem y al segundo ertapenem.

Del primer grupo, el que se utilizó inicialmente en clínica fue **imipenem**. Su actividad *in vitro* es tan amplia que con su aparición se consideró que se había alcanzado el "techo de la antibioticoterapia". Muestra excelente actividad frente a aerobios grampositivos (incluyendo neumococo resistente a penicilina y *E. faecalis* aunque no *E. faecium*, SARM ni SCN), aerobios gramnegativos incluidas *Brucella*, enterobacterias productoras de BLEE (CMI <1 mg/L), *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con CMI entre 1-8 mg/L. No obstante, resulta un problema creciente en muchos hospitales de España la aparición de brotes de colonización e infección por *A. baumannii* resistente a carbapenemes. Asimismo es activo frente a *Listeria monocitogenes*,

Nocardia y *Bacillus* y la gran mayoría de anaerobios, excepto *Bacteroides thetaiotaomicron*, siendo esta última una bacteria que se aísla en pacientes con peritonitis terciarias con alguna frecuencia y que obliga al uso de metronidazol. *Chryseobacterium meningosepticum*, *Stenotrophomonas* y algunas cepas de *Aeromonas* y de *B. cepacia* son también resistentes. En pacientes con endocarditis por *E. faecalis* resulta sinérgica la asociación con ampicilina. También se está utilizando *in vitro* y en el modelo experimental de endocarditis por SARM en combinación con daptomicina y en endocarditis con aislamiento de *E. faecalis* en combinación con ampicilina y teicoplanina. *In vivo* no es eficaz frente a *Legionella*, aunque los datos *in vitro* sean de sensibilidad.

Imipenem no se absorbe por vía oral por su inestabilidad en jugo gástrico. Se hidroliza por una dihidropeptidasa a nivel del túbulo proximal, por lo que tiene que administrarse en combinación con cilastatina como inhibidor de dicha peptidasa. Tiene una vida media corta, 1 h, por lo que su administración debe hacerse a dosis de 500-1000 mg/6 horas. Consigue elevadas concentraciones plasmáticas y tisulares para la mayoría de infecciones graves, incluidas las causadas por BGN resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. Su principal efecto tóxico son las convulsiones, en especial si se administra en dosis altas y/o el paciente tiene insuficiencia renal o enfermedad del SNC. También se ha observado la presencia de náuseas y vómitos en relación con la administración en perfusión rápida.

Meropenem tiene un espectro semejante al de imipenem, aunque es algo menos activo frente a cocos grampositivos (*E. faecalis*) y más activo frente a enterobacterias, *B. cepacia*, *H. influenzae*, *Neisseria* y *P. aeruginosa*. También es algo menos activo que imipenem frente a *Acinetobacter*. Su vida media es algo superior (1,8 h), lo que permite su administración en una posología de 1g/8 horas. Los intervalos cada 6 horas permiten un tiempo más prolongado de permanencia de la concentración del fármaco libre por encima de la CMI, por lo que se recomienda esta pauta en los casos de infecciones de topografía de difícil acceso como meningitis, neumonías hospitalarias, abscesos intraabdominales, osteoimielitis o endocarditis. Los efectos secundarios son semejantes a los producidos por imipenem pero con menor incidencia de náuseas, vómitos o convulsiones, por lo que es el carbapenem de elección en el tratamiento de infecciones del SNC.

Doripenem es el carbapenem de última aparición y comparte un espectro antimicrobiano similar al de meropenem, teniendo por tanto una actividad frente a grampositivos algo menor que la de imipenem. Es algo más activo que meropenem frente a *P. aeruginosa* y frente a *Acinetobacter* la actividad es similar a la de imipenem. Otros BGN no fermentadores como *S. maltophilia* y un número variable de cepas de *Burkholderia* son resistentes. Se administra en dosis de 0,5-1 g/6-8 h y los efectos secundarios son superponibles a los de imipenem y meropenem.

Ertapenem es el único miembro actualmente comercializado del grupo 2 de carbapenemes sin actividad antipseudomónica. Es activo frente a bacterias grampositivas aerobias,

incluyendo neumococo, estafilococo sensible a meticilina y *Listeria*, pero no lo es frente a *Enterococcus* spp., estafilococos resistentes a meticilina, *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* ni *Bacillus* spp. También es activo frente a enterobacterias (con una CMI inferior a la de imipenem), incluidas las productoras de BLEE, *Haemophilus* spp., gonococo y microorganismos anaerobios incluyendo *B. fragilis*, pero no es activo frente a BGN no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*). Puede aparecer con cierta frecuencia resistencia en *Klebsiella* por hiperproducción de AmpC. Ofrece la ventaja de poderse administrar en dosis de 1g/12-24h por vía intravenosa, pudiéndose reconstituir el vía con lidocaína al 1% (3,2 ml). Los efectos secundarios son superponibles a los de imipenem, pudiendo al igual que todos los carbapenémicos, favorecer las crisis comiciales, especialmente en enfermos con fracaso renal^{2,6,7}.

En los últimos años, probablemente en relación con un mayor consumo de carbapenemes en los hospitales, estamos asistiendo a un incremento en las resistencias de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otras enterobacterias frente a esta familia de antibióticos. Esta situación nos introduce de lleno en la era de la multiresistencia y/o panresistencia, el mayor reto de la terapéutica antimicrobiana actual, toda vez que no disponemos de nuevos agentes con actividad frente a estas bacterias productoras de carbapenemas. Como comentaremos posteriormente, esto nos está llevando a "recuperar" el uso de viejos agentes tales como colistina o fosfomicina y sobre todo a la combinación de distintos antibióticos. El hecho de que ertapenem no sea activo frente a *Pseudomonas* spp. se ha considerado como un posible factor a tener en cuenta a la hora de prevenir el desarrollo de resistencias frente a carbapenemes por parte de estas bacterias no fermentadoras. Hoy por hoy éste sigue siendo un aspecto por resolver y hay estudios a favor y en contra de este postulado. En la actualidad se puede decir que la gran ventaja de ertapenem frente a los otros carbapenemes es su posología, pues la administración en dosis única diaria (o en dos dosis) facilita el alta hospitalaria del paciente y la administración en unidades de hospitalización a domicilio o de forma ambulatoria. Las principales indicaciones son por tanto el tratamiento de infecciones urinarias que tienen en su etiología enterobacterias BLEE, sobre todo de cara al tratamiento ambulatorio, siendo también indicación la neumonía aspirativa en caso de sospecha o confirmación de etiología por enterobacterias BLEE, y sepsis de origen intrabdominal de etiología no pseudomónica, en cuyo caso sería una alternativa a la combinación de ceftriaxona y metronidazol, a amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam, de elección en pacientes con factores de riesgo para infección por enterobacterias productoras de BLEE¹¹.

La eliminación de los carbapenemes es fundamentalmente renal pero en todos ellos existe un componente de eliminación enteral (muy escasa con imipenem), máxima en el caso de ertapenem (10%), lo cual hace que puedan existir casos de diarrea asociada a *C. difficile*, aunque en principio son menos probables que con otras familias de antibióticos.

El mecanismo de acción reside en la inhibición de la sín-

tesis de la pared celular en su último paso, la transpeptidación. Se unen a las PBP, fundamentalmente PBP-2, con distinta afinidad que explicará la distinta actividad intrínseca frente a gramnegativos. Además, en relación con esta alta afinidad por las PBP, los carbapenémicos liberan pocas cantidades de endotoxinas, lo cual explicaría la menor respuesta inflamatoria aguda asociada al tratamiento con betalactámicos de los pacientes con infecciones de alta gravedad⁷.

INDICACIONES DE LOS BETALACTÁMICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Penicilinas e inhibidores de betalactamasas

• **Penicilina-benzatina** representa el tratamiento clásico de elección de la lúes.

• **Ampicilina** es el antibiótico de elección en infecciones graves por *Enterococcus faecalis*.

• **Amoxicilina** a dosis de 1 g/8h iv/vo presenta buena eficacia como tratamiento empírico de las neumonías de la comunidad o en el tratamiento dirigido de pacientes con neumonía neumocócica –en ambos casos siempre asociada con macrólidos (azitromicina)–.

• **Amoxicilina/ácido clavulánico** a dosis de 875-1g cada 6-8 horas iv/oral puede usarse en infecciones respiratorias, así como en infecciones por anaerobios de partes blandas e intrabdominal no graves.

• **Cloxacilina** intravenosa y a dosis altas es el agente de elección en las infecciones graves bacteriémicas por SASM¹².

• **Piperacilina-tazobactam**, constituye la combinación de betalactámico con inhibidor de betalactamasas más usado dentro de nuestros hospitales como tratamiento empírico inicial de diversas infecciones graves, especialmente las de tipo mixto.

• **Ampicilina-sulbactam** es eficaz para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* sensible¹³.

Cefalosporinas

1ª Generación

• **Cefazolina** tiene su indicación actual en la profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica primaria (a excepción de los reimplantes), en cirugía cardíaca y en la prevención de la herida quirúrgica en general, mediada por SASM.

• **Cefadroxilo** es de utilidad en algunas infecciones leves de piel y partes blandas como alternativa a otros agentes.

2ª generación

• **Cefuroxima** se utiliza por vía iv en profilaxis quirúrgica –similar a cefazolina– y por vía oral en algunas infecciones respiratorias (no neumocócicas) y de partes blandas.

• **Cefonicid**, al igual que cefuroxima, puede utilizarse en régimen ambulatorio vía intramuscular (cada 12-24h) en infecciones respiratorias o de partes blandas para evitar el ingreso

hospitalario.

3ª Generación

- **Cefotaxima** es el agente de elección en el tratamiento de meningitis neumocócicas graves, inicialmente siempre en combinación con vancomicina en espera de la CMI.

- **Ceftriaxona** es de elección por su eficacia y comodidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias graves sin factores de riesgo de bacilos gramnegativos resistentes. Al igual que cefotaxima es de elección para el tratamiento de meningitis por neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina. Asimismo permite el tratamiento, dirigido por el especialista y en régimen de ambulatorio, de diversas infecciones que de otra forma precisarían ingreso hospitalario.

- **Cefixima** o **ceftibuteno**, como sustitutos de la ceftriaxona en la terapia secuencial, tienen utilidad en infecciones intrabdominales, pélvicas o urinarias producidas por enterobacterias no BLEE.

- **Cefpodoxima** está indicada en infecciones respiratorias altas y bajas en especial las relacionadas con estreptococos y neumococo con resistencia intermedia a la penicilina como alternativa a la amoxicilina.

- **Cefditoren** es el sustituto por vía oral de ceftriaxona, al tener una eficacia semejante, en infecciones pulmonares relacionadas con neumococo con sensibilidad intermedia a la penicilina.

- **Ceftazidima** es el agente de elección para el tratamiento de las sepsis producidas por bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa* sin factores de riesgo de resistencias por producción BLEE o carbapenemasas.

4ª Generación

- **Cefepima** tiene como indicación principal el tratamiento empírico de las sepsis graves de foco no aclarado en pacientes sin antecedentes de uso previo de antibióticos betalactámicos o fluoroquinolonas^{11,13}.

Modernas anti-SARM

- **Ceftarolina** está indicada en infecciones polimicrobianas (partes blandas, neumonías) en pacientes con factores de riesgo de cocos grampositivos (incluido SARM) y enterobacterias sin factores de riesgo de BLEE, ni de *P. aeruginosa*¹⁰.

Otros betalactámicos

- **Aztreonam**: su indicación principal es el tratamiento empírico de las sepsis graves en probable relación con bacilos gramnegativos -incluida *P. aeruginosa*-, en pacientes con antecedentes de alergia tipo II a penicilina o betalactámicos^{3,6,11,13}.

Carbapenemes

Antipseudomónicos

- **Imipenem** está indicado en infecciones graves mixtas

de la comunidad, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en infecciones refractarias a tratamientos previos, incluidas las causadas por bacilos gramnegativos -incluida *P. aeruginosa*- resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. También en infecciones nosocomiales graves por *A.baumannii* sensible, al tener mayor actividad que meropenem.

- **Meropenem** también tiene su indicación en infecciones graves mixtas adquiridas en el hospital o relacionadas con la asistencia sanitaria, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en casos refractarios a tratamientos previos, incluidos los causados por bacilos gramnegativos o *P. aeruginosa* resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos.

No antipseudomónicos

- **Ertapenem** está indicado para el tratamiento de infecciones mixtas graves de la comunidad, y como sustitución del tratamiento empírico con imipenem/meropenem en infecciones producidas por enterobacterias (incluidas las productoras de BLEE) especialmente de focos intraabdominal, de partes blandas y neumonías aspirativas, en pacientes sin factores de riesgo de *P. aeruginosa* o *A. baumannii*^{2,11,13}.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof Dr. Harold C. Neu, maestro modélico de la antibioticoterapia, en homenaje a su trayectoria histórica, con sincera gratitud por sus enseñanzas científico-humanísticas.

A los estudiantes de sexto de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia por su estímulo constante en el desarrollo de su actividad formativa, que nos ha permitido superarnos día a día y ofrecer una docencia de alto nivel en Patología Infecciosa.

A todos nuestros enfermos, que con sus padecimientos nos han proporcionado un conocimiento más profundo de las Infecciones y nos han ayudado a diseñar modelos de investigación clínica, mediante la estructuración de protocolos consensuados, posibilitando un diagnóstico más precoz y un tratamiento más adecuado y logrando disminuir su morbilidad y mortalidad, con una mejora de la calidad de vida y disminución de los costos sanitarios.

BIBLIOGRAFIA

1. García de Lomas J, Navarro D. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. En(García Rodríguez Ed) Antimicrobianos en Medicina. Barcelona- Prous Science. 2ª Edición 2006: 13-23.
2. Gómez J, Bonillo C, Ruiz J. Bases para optimizar el uso de antibióticos en la Clínica Práctica. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid. Ergón Ed. 5ª edición 2013: 689-702.
3. Neu HC. Therapy and prophylaxis of bacterial infections. In (Harrison, S). Principles of Internal Medicine. New York. MacGraw-Hill. 12th Edición 1991: 478-492.

4. Gómez J. La antibioticoterapia del tercer milenio. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 198-202.
5. Neu HC. Los antibióticos betalactámicos desde 1960 a 1993. *Infect Dis Clin Pract. Edición Española*. 1993; 1(2): 85-95.
6. Bartlett JG. Efecto de los antibióticos orales en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Infect Dis Clin Pract. Edición Española*. 1993;1(2): 98-106.
7. Craig WA. *Antibacterial Therapy*. In(Goldman L, Ausiello D. Eds) *Cecil-Medicine*. Philadelphia. Saunders-Elsevier Co. 23th Edition. 2008: 2150-2165.
8. Gómez Ruiz M^ªD, Gobernado M. Generalidades de los antimicrobianos. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª edición 2013: 661- 687.
9. Zhanel GG, Sniezk G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagace-Wiens PHRS, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA. Ceftaroline. A novel Broad-Spectrum Cephalosporin with activity against Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009; 69:809-837.
10. Muñoz Bellido JL, Muñoz Criado S, Gutierrez Zufiaurre N. Cefalosporinas. En (García Rodríguez Ed) *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona- Prous Science. 2ª Edición 2006: 163-172.
11. Saraviolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: A novel cephalosporin with activity against Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1156-1163.
12. Gómez J, Gobernado M, García Vázquez E. Tratamiento Etiológico y medidas complementarias de los grandes síndromes infecciosos. En (Gómez J, Gobernado M. Eds) *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª edición 2013: 739-760.
13. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo J, Salavert M, Alvarez-Rocha L, Maseda E, Moreno A, Pasquau J, Gómez J, et. al *Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(suplemento 1): 1-84.
14. Mensa J, Gatell JM, García Sánchez E. *Guía de Terapéutica Bacteriana* 2013. Barcelona. Editorial Antares.