

# 5

## Avances en la farmacología de los antibióticos $\beta$ -lactámicos

J. CAMI

Probablemente, el campo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos ha sido uno de los que se ha desarrollado con más profusión dentro de la farmacología de los últimos 10 años. Tanto es así, que a veces resulta complicado valorar las ventajas e inconvenientes, en definitiva, los avances reales que se han producido en este campo. De acuerdo con Geddes (1978),<sup>1</sup> comparar un nuevo antibiótico con el arsenal existente obliga inevitablemente a valorar si se ha producido algún avance en una serie de cuestiones básicas (v. tabla 5-1). Estas propiedades definen las limitaciones farmacológicas de los antibióticos actualmente existentes, a la par que son un reflejo del constante desafío que suponen los cambios ecológicos que presentan la mayoría de bacterias responsables de las principales enfermedades infecciosas. Basados en los criterios de Geddes, en el capítulo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos no cabe duda de que se han logrado bastantes éxitos en los puntos 1 y 2, de forma que actualmente se cuenta con preparados más potentes y con un espectro mucho más ampliado que el de la penicilina G. En cambio, el punto 3 debe considerarse parcialmente resuelto, puesto que los microorganismos patógenos se van dotando progresivamente de múltiples sistemas defensivos ante el acoso de los antibióticos; tanto es así, que si bien algunas de las cefalosporinas más modernas son compuestos con una elevada estabilidad frente a la capacidad hidrolizante de los enzimas producidos por algunas bacterias, en las nuevas se-

ries de penicilinas aún no se ha podido desafiar este gran inconveniente. En cuanto al punto 4, las mejoras farmacocinéticas globales no pueden considerarse sustanciales, excepción hecha de algunas mejoras en fórmulas orales, sobre todo en el apartado de las aminopenicilinas y de las cefalosporinas clásicas. Referente al punto 5, los nuevos preparados no han supuesto por ahora ningún incremento en el riesgo de efectos indeseables característicos y ya conocidos de los  $\beta$ -lactámicos, aunque, como es sabido, sólo la experiencia y la utilización a gran escala precisarán estos aspectos. Finalmente, aunque no puede hablarse de retroceso en el punto 6, la utilización de los nuevos  $\beta$ -lactámicos ha originado, sin duda, una terapéutica bastante más costosa que los tratamientos clásicos.

### I. AVANCES EN EL CAMPO DE LAS PENICILINAS

#### Penicilina G

Cuando, en 1928, Fleming estaba realizando un estudio de variantes de estafilococos en el St. Mary's Hospital de Londres y observó que un hongo (el *Penicillium*) que había contaminado uno de sus cultivos producía lisis bacteriana, no podía imaginar la repercusión que tendría posteriormente su observación. Los trabajos iniciados por Florey y cols. en 1939 permitieron caracterizar

las propiedades de la penicilina, y su prosecución posibilitó la obtención de penicilinas unas cien veces más baratas que la obtenida por método original.

Como es sabido, la estructura básica de las penicilinas consiste en un anillo tiazolidínico unido a un anillo  $\beta$ -lactámico; es en este núcleo central (compartido por las cefalosporinas con un anillo dihidrotiacínico) en donde reside la acción antibacteriana, y su manipulación da lugar a la pérdida de tal acción. La cadena lateral es la que condiciona las diferencias en las propiedades farmacocinéticas y en el espectro antibacteriano. El prototipo, la penicilina G sódica o potásica, es todavía la penicilina más usada. Respecto a sus desventajas farmacocinéticas, la breve vida media se ha resuelto o bien mediante la administración conjunta de probenecid, que compite con su excreción renal, o a través de las formulaciones relativamente insolubles para la administración intramuscular, la penicilina G-procaína y la penicilina G-benzatina; por otra parte, al ser la penicilina G muy lábil a la acidez del jugo gástrico, se han desarrollado compuestos más estables por vía oral, como la fenetecilina o la penicilina V (fenoximetilpenicilina).

Pero, a pesar de su enorme impacto en la morbilidad y la mortalidad de las infecciones, la penicilina G ha mostrado en su amplia práctica tres notables deficiencias: no se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, tiene un espectro restringido con pobre actividad frente a enterobacterias y casi nula frente a estafilococos, y es susceptible a la destrucción de los enzimas bacterianos, las penicilinasas. Si bien las formulaciones orales no revisten la seguridad suficiente para considerarlas de primera elección ante infecciones graves por gérmenes susceptibles, son preparados útiles para infecciones leves; el desarrollo progresivo de la resistencia del *S. aureus* se ha resuelto con la introducción de las penicilinas penicilinasas-resistentes, que, si bien no ofrecen la potencia de la penicilina G, referente a su espectro, son aún hoy los preparados de primera elección para el tratamiento de infecciones estafilocócicas (grupo II, tabla 5-2). Entre todas ellas, las diferencias radican en sus características far-

Tabla 5-1. Propiedades que requiere un nuevo antibiótico en comparación con los actualmente existentes (Geddes, 1978)<sup>1</sup>

1. Mayor actividad antibacteriana o potencia
2. Espectro antimicrobiano más ampliado
3. Estabilidad frente a los enzimas inactivadores
4. Mejores propiedades farmacocinéticas
5. Menor incidencia de efectos indeseables
6. Menor coste

macocinéticas, destacando en este sentido la cloxacilina y la dicloxacilina, susceptibles de ser administradas por vía oral y parenteral, y la flucloxacilina, quizá con mayor biodisponibilidad oral. El tema de la ampliación del espectro hacia bacilos gramnegativos no se empieza a resolver hasta el desarrollo de la ampicilina, prototipo de las aminopenicilinas.

### Aminopenicilinas

**Ampicilina.** La ampicilina fue posible en 1961, tras descubrir los métodos prácticos de aislamiento del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico.<sup>2</sup> La introducción de un grupo amínico en posición  $\alpha$  de la cadena lateral confiere a la molécula mayor actividad sobre ciertos bacilos gramnegativos, así como cierta estabilidad en medio ácido. Así, el espectro se amplía hacia el *H. influenzae*, *Pr. mirabilis*, especies de *Salmonella* y *Shigella* y la mayoría de cepas de *E. coli*, y además es posible su administración oral, aunque la absorción es variable e incompleta. La introducción de las aminopenicilinas supone también la introducción de nuevos efectos indeseables relacionados con la vía oral: eventual intolerancia gastrointestinal y diarreas. Pero, lamentablemente, estas modificaciones estructurales no confieren a las aminopenicilinas resistencia alguna a la hidrólisis por las  $\beta$ -lactamasas (sobre todo las producidas por el *S. aureus* y la *E. coli*), y por lo tanto es natural que la investigación prosiguiera con el fin de descubrir nuevas aminopenicilinas con mejores características de absorción y más resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Este tema se ha resuelto parcialmente

con la introducción de la amoxicilina y de las proampicilinas.

**Amoxicilina.** La amoxicilina es un compuesto químicamente relacionado con la ampicilina, que se distingue por su mayor esta-

bilidad en medio ácido, lo que le confiere mayor biodisponibilidad vía oral. El espectro antimicrobiano de la amoxicilina es esencialmente idéntico al de la ampicilina, con la excepción de que la amoxicilina es menos efectiva frente a la *Shigella* y más activa que la ampicilina frente a especies de *Salmonella* y enterococo, aunque ello tenga una importancia clínica relativa.<sup>3-5</sup> El pico de concentraciones plasmáticas alcanzado tras la administración oral de amoxicilina es muy superior al alcanzado por una misma dosis de ampicilina. Además, a diferencia de la ampicilina, la comida no interfiere en la absorción oral de la amoxicilina (fig. 5-1). El hecho de que la amoxicilina presente mayor biodisponibilidad oral explica, a su vez, el que presente menor incidencia de efectos indeseables gastrointestinales, aunque ello no se ha podido demostrar con respecto al riesgo de presentación de otros efectos adversos, por ejemplo, el exantema cutáneo.<sup>6-8</sup> Cuando es de elección la vía oral, resulta más efectivo y cómodo escoger la amoxicilina; un régimen clásico de ampicilina, por ejemplo, 2 g al día distribuidos en cuatro tomas, puede realizarse con la misma eficacia mediante 1 g/día de amoxicilina, distribuido en tres tomas, por ejemplo, durante las comidas. En cambio, en infecciones graves en las que es óbice la vía parenteral, es más aconsejable seguir utilizando la ampicilina, teniendo en cuenta el costo, y sobre todo el ínfimo paso de la amoxicilina al líquido ceforraquídeo.<sup>9</sup>

Tabla 5-2. Penicilinas. Clasificación y vías de administración\*

	Vías de administración
I. Penicilina G y congéneres	
PENICILINA G	Parenteral
PENICILINA V	Oral
FENETICILINA	Oral
II. Penicilinas antiestafilocócicas	
OXACILINA	Oral y parenteral
CLOXACILINA	Oral y parenteral
DICLOXACILINA	Oral y parenteral
FLUCOXACILINA	Oral
Nafcillina	Oral y parenteral
Meticilina	Parenteral
III. Aminopenicilinas y análogos	
AMPICILINA	Oral y parenteral
AMOXICILINA	Oral y parenteral
CICLACILINA	Oral
EPICILINA	Oral y parenteral
FIBRACILINA	Oral y parenteral
METAMPICILINA**	Oral y parenteral
HETACILINA**	Oral y parenteral
TALAMPICILINA**	Oral
PIVAMPICILINA**	Oral
BACAMPICILINA**	Oral
IV. Penicilinas con espectro ampliado a gramnegativos	
CARBENICILINA	Parenteral
CARINDACILINA	Oral
CARFECILINA	Oral
Ticarcilina	Parenteral
Mezlocilina	Parenteral
Azlocilina	Parenteral
Piperacilina	Parenteral
Apalcilina	Parenteral
Mecillinam	Parenteral
Pivmecillinam	Oral y parenteral
Bacmecillinam	Oral

\* En mayúsculas, las penicilinas comercializadas en España. Véase el texto para la distinción entre cada uno de los grupos.

\*\* Son parcial o totalmente proampicilinas.

### Proampicilinas y congéneres de la ampicilina

Existen otros congéneres de la ampicilina, como la *epicilina*, la *ciclacilina* y la *fibracilina*, que no han demostrado ser superiores a la ampicilina en ninguna de sus indicaciones (grupo III, tabla 5-2). Paralelamente al desarrollo de la ampicilina, también se han introducido en el mercado otra serie de aminopenicilinas que consisten en *profármacos*, generalmente ésteres de ampicilina sin actividad intrínseca propia, pero que, una vez administrados por vía oral, se hidrolizan en ampicilina y el resto estérico correspondien-

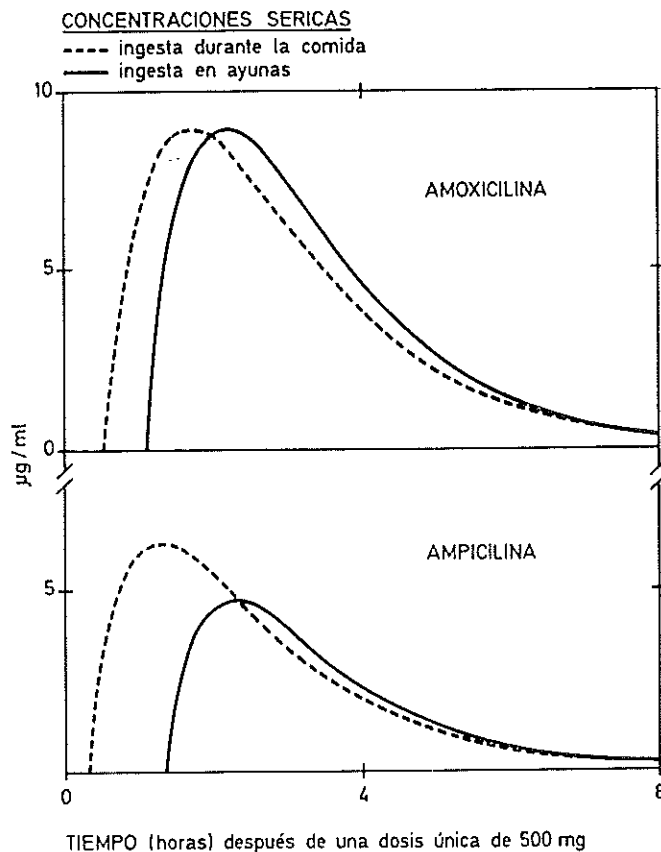


Fig. 5-1. Concentraciones séricas de amoxicilina y de ampicilina tras su ingesta por pacientes en ayunas o durante una comida. Las curvas representan la media de los parámetros farmacocinéticos individuales entre cada grupo. (Tomado de Eshelman, F. N., y Spyker, D. A.: Pharmacokinetics of amoxycillin and ampicillin; crossover study of the effect of food. *Antimicrob. Ag. Chemoter.*, 14, 539-543, 1978.)

te. Tal sería el caso de la pivampicilina (éster pivaloiloximetil), la talampicilina (éster tiazolidocarboxílico), la bacampicilina (éster etoxicarboniloxietil), la hetacilina (ampicilina y acetona) y la metampicilina (ampicilina y formaldehído). La metampicilina oral se hidroliza en el intestino rápidamente a ampicilina, pero, por vía parenteral, parte del fármaco original circula en el plasma sin alterar. Resulta interesante observar el gran número de especialidades de metampicilina existentes en nuestro mercado farmacéutico (tabla 5-3). Estos profármacos frente a la ampicilina sólo ofrecen la ventaja de su mayor biodisponibilidad, aunque no se consideran superiores a la amoxicilina oral.<sup>1, 5</sup>

#### Penicilinas con espectro ampliado a bacilos gramnegativos

**Carbenicilina.** Tal como se describe más adelante, a lo largo de los últimos años se

ha observado un antagonismo creciente de las infecciones intrahospitalarias por bacilos gramnegativos, así como un creciente aumento del índice de cepas resistentes; en estas circunstancias, ni la ampicilina ni la amoxicilina se han mostrado eficaces frente especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus* indol-positivos y *Pseudomonas*.<sup>5</sup> La carbenicilina, con sus ésteres para administración oral (indanfílico o carindacilina, y fenólico o carfecilina), fueron las primeras penicilinas introducidas para afrontar esta situación. La principal ventaja que ofreció la carbenicilina fue su inicial sensibilidad frente *Pseudomonas* y especies de *Proteus*, así como otros bacilos gramnegativos. Pero, debido a su uso y especial susceptibilidad, con la carbenicilina ha sucedido lo mismo que se está observando con todas las penicilinas activas frente a gramnegativos (grupo IV, tabla 5-2); con el tiempo, la sensibilidad se ha ido reduciendo.

Tabla 5-3. Penicilinas. Especialidades farmacéuticas

	Un principio activo	Dos principios activos	Tres ó más principios	Total
I. Penicilina G y sus sales	22	36	135	193
Penicilina G-procaína	6	7	79	92
Penicilina G-benzatina	5	2	14	21
Penicilina V	3	3	11	17
Feneticilina	1	1	—	2
II. Oxacilina	1	3	—	4
Cloxacilina	2	16	21	39
Dicloxacilina	2	14	11	27
Flucloxacilina	1	—	—	1
III. Ampicilina	80	64	123	267
Amoxicilina	28	15	11	54
Ciclacilina	2	—	—	2
Epicilina	1	1	—	2
Fibracilina	1	1	—	2
Metampicilina	84	12	21	117
Hetacilina	6	6	2	14
Talampicilina	1	—	—	1
Pivampicilina	32	—	4	36
Bacampicilina	—	1	—	1
IV. Carbenicilina	3	—	—	3
Carindacilina	1	—	—	1
Total	282	182	432	896

Datos elaborados con el catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1979, publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Se ha incorporado la reciente presentación de la talampicilina; algunas bajas y cambios en el contenido de algunas especialidades realizados hasta la actualidad pueden haber modificado sensiblemente esta relación.

do; por ejemplo, hoy día, en medio hospitalario, sólo 20-30 % de especies de *Pseudomonas* son sensibles a la carbenicilina, excepción hecha de algunos medios donde su prescripción se reserva a una estricta selección de casos. El tema no es nuevo, y ello explica la constante preocupación en desarrollar nuevas sustancias activas frente a gérmenes multirresistentes, característicos del medio hospitalario; nuevas sustancias que estén desprovistas de la toxicidad de algunos preparados clásicos, como los aminoglucosídicos. Pues bien, con el desarrollo de las penicilinas parece que se ha avanzado desde un punto de vista de ampliación de espectro y relativa baja toxicidad, pero, en cambio, con estas nuevas series no se ha resuelto el problema de la inestabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas.

**Otros agentes relacionados.** En Estados Unidos se utiliza una penicilina semisintética

muy similar a la carbenicilina, la **ticarcilina**, que es de dos a cuatro veces más activa frente a especies de *Pseudomonas*. La ticarcilina presenta resistencia cruzada, y es probable que con el tiempo disminuya notablemente su actividad frente a *Pseudomonas*, por la sensibilidad de este antibiótico frente a las  $\beta$ -lactamasas. Respecto a las nuevas ureidopenicilinas, la carbenicilina y la ticarcilina siguen siendo las penicilinas más activas frente a *Proteus mirabilis*.<sup>10, 11</sup>

A continuación se describe una nueva serie de penicilinas, que probablemente serán introducidas, en breve, en nuestro país, y que tienen interés por su espectro de actividad antibacteriana. Inhiben los microorganismos contra los que actúa la carbenicilina, y presentan una actividad importante frente a especies de *Klebsiella*. Además, algunos de estos agentes son más activos que la carbenicilina frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Destacaremos la mezlocilina y la azlocilina, la

piperacilina y la apalcilina; en conjunto, son preparados que se administran sólo por vía parenteral, y son sensibles a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas.

La **mezlocilina**, junto con la azlocilina, forman parte de la serie de las ureido-penicilinas. La mezlocilina difiere químicamente de la carbenicilina por la posición  $\alpha$  de las cadenas laterales. Presenta un espectro de actividad ampliado a *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus* indol-negativos y algunos indol-positivos. La mezlocilina es especialmente activa frente a especies de *Klebsiella*, y es mucho más activa que la carbenicilina frente a *Proteus* (y también frente a *Pseudomonas*, aunque menos que la azlocilina). Se conoce con bastante detalle su farmacocinética, presentando unas propiedades farmacológicas muy similares a las de la ampicilina o la carbenicilina parenteral (tabla 5-4). Al parecer, la mezlocilina se difunde con cierta relevancia a través de las meninges inflamadas.<sup>12, 16</sup>

La **azlocilina**, al igual que la mezlocilina, es una sustancia farmacológicamente similar a la carbenicilina, disponible sólo por vía parenteral y sensible a las  $\beta$ -lactamasas. Por ahora presenta una actividad unas ocho veces superior a la carbenicilina y ticarcilina frente a *Pseudomonas aeruginosa*; frente a *B. fragilis* es dos veces más activa que la carbenicilina, y asimismo presenta una elevada sensibilidad a *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. En particular, tiene interés su combinación, por ejemplo, con la cefoxitina, estable a las  $\beta$ -lactamasas, pues se aprovecha la moderada sinergia ante infecciones graves sin diagnosticar.<sup>12, 17</sup>

La **piperacilina** es un derivado de la piperacina, muy activo frente al género de las enterobacterias, incluyendo *Klebsiella*, y presenta una actividad frente a *Pseudomonas* muy superior a la de todas las penicilinas mencionadas por ahora. Su actividad antimicrobiana es sinérgica con la de los aminoglicosídicos. Los primeros estudios indican que la piperacilina posee unas propiedades farmacocinéticas similares a las de la carbenicilina y ticarcilina.<sup>18-20</sup> Por último, la apalcilina, que también es más activa que la carbenicilina, la ticarcilina y las ureido-penicilinas frente a *E. coli*, especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante, cepas altamente resistentes a la carbenicilina lo son también a la apalcilina.<sup>21</sup>

**Mecilinam.** El mecilinam es un nuevo antibiótico elaborado en Gran Bretaña por Leo, que abre una nueva serie en el grupo de las penicilinas, las amidinopenicilinas. Su espectro antibacteriano difiere notablemente del de las penicilinas clásicas:<sup>22</sup> mientras que es relativamente inactivo frente a cocos gram-positivos, se presenta altamente eficaz ante *E. coli*, especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*. Por el contrario, no inhibe el crecimiento de *Pseudomonas*, la mayoría de los *Proteus* ni el *B. fragilis*. El mecilinam presenta un mecanismo de acción distinto al clásico, ya que se fija a unas proteínas distintas a las que se unen la mayoría de los  $\beta$ -lactámicos, de manera que induce el cambio de conformación de los gérmenes a unas formas esféricas, formas que a su vez resultan mucho más susceptibles a la actuación de los preparados

Tabla 5-4. Penicilinas activas frente a gramnegativos. Algunas características farmacocinéticas

	Tiempo de vida media (horas)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Excreción urinaria sin modificar (%)
Carbenicilina	0,9-1,4	0,18	50	80-90
Ticarcilina	1-1,5	0,14-0,22	45-65	86
Mezlocilina	0,7-1	0,19	30-50	50-70
Azlocilina	0,8-1,2	0,22	30	60-70
Piperacilina	0,9	0,2	22	60-85

La mayoría de datos sobre las sustancias en investigación se han obtenido a partir de los libros de actas del 11th International Congress of Chemotherapy (octubre, 1979), Boston, USA, y del 2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy (octubre, 1980), Niza, Francia.

convencionales como la ampicilina.<sup>22</sup> De esta forma, el mecilinam presenta una actividad sinérgica muy significativa en combinación con otros  $\beta$ -lactámicos. Así, su interés no radica en sí mismo, sino en las propiedades de su combinación con ampicilina, carbenicilina y algunas cefalosporinas en infecciones por gramnegativos.<sup>23-25</sup> Para su administración oral se han desarrollado ésteres del tipo del pivmecilinam o del bacmecilinam.<sup>26</sup> Tras su administración oral, el pico de los niveles aparece al cabo de 1-2 horas; en caso de insuficiencia renal existe tendencia a la acumulación.<sup>27</sup> Ensayos clínicos efectuados en enfermos con infecciones urinarias, con bronquitis crónica, o en enfermos en situaciones críticas o muy graves, han demostrado la eventual eficacia del mecilinam, así como la de su combinación con antibióticos  $\beta$ -lactámicos.<sup>28-31</sup>

## II. EL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS

En los primeros años de empleo de la penicilina, el mayor número de problemas se planteó con la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de penicilinas. Hacia el final de los años 50, las cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina pasaron a ser apenas detectables durante el uso inicial de la penicilina a alcanzar una incidencia en hospitales del orden del 75 %. El desafío que supusieron estas cepas se palió en parte mediante el desarrollo de nuevas y mejores técnicas en el tratamiento de los pacientes (p. ej., un control más sofisticado de las infecciones cruzadas), y por otra parte, mediante la introducción de los derivados de la penicilina más resistentes a la hidrólisis por la penicilinas estafilocócica. Como es sabido, esta capacidad de los gérmenes para producir enzimas hidrolizantes es el principal (aunque no el único) mecanismo de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (para una profundización del tema, véanse las revisiones de A. Foz en esta misma colección, y de Gómez Lus<sup>32, 33</sup>).

Pero, poco después de la comercialización de estas nuevas penicilinas y del desarrollo

paralelo de las cefalosporinas clásicas (inicialmente activas frente al *S. aureus*), a comienzos de los años 60, se produjo un importante cambio en el panorama infeccioso: los estafilococos productores de penicilinas, que hasta entonces habían planteado importantes problemas, disminuyeron en su importancia clínica relativa, a la vez que hacían su aparición en cantidades preocupantes las bacterias gramnegativas productoras de  $\beta$ -lactamasas. De hecho, este cambio en el panorama ecológico coincide con la introducción en 1962 de la ampicilina, penicilina que a pesar de su sensibilidad a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas extiende su espectro antibacteriano hacia bacilos gramnegativos y se utiliza profusamente por su disponibilidad por vía oral.<sup>34</sup> Nunca se ha establecido con certeza si este cambio poblacional del predominio grampositivo o gramnegativo se debió fundamentalmente al impacto de las nuevas penicilinas sobre las poblaciones estafilocócicas a nivel hospitalario, o si fue la invención y utilización clínica de la ampicilina lo que afectó directamente la incidencia de microorganismos gramnegativos. De hecho, la causa real del fenómeno se desconoce, y si bien la aparición de nuevos antibióticos es un condicionante, también hay que considerar tanto las consecuencias de la medicina actual, que permite alargar la vida en condiciones asociadas a medidas de máxima agresividad, como los posibles cambios ondulantes de la ecología bacteriana protagonista en un momento histórico dado. Cualquiera que sea la razón, sin embargo, los problemas infecciosos surgidos en los medios hospitalarios tendieron, desde ese momento, a centrarse en las infecciones por bacilos gramnegativos, constituyendo un cambio de consecuencias graves. Tanto es así, que progresivamente se observa mayor número de cepas de *Haemophilus influenzae* resistentes a la ampicilina; en medio hospitalario, cerca del 50 % de cepas de *E. coli* son resistentes a la ampicilina, e incluso, en infecciones urinarias, más de la mitad de estas cepas de *E. coli* resistentes a la ampicilina lo son también a las cefalosporinas clásicas.<sup>35, 3</sup>

Ante esta situación de pérdida progresiva de sensibilidad por multiresistencia, la in

vestigación y el desarrollo de nuevos antibióticos ha supuesto, fundamentalmente, la potenciación de dos vías: por un lado, la que se basa en la síntesis de nuevos compuestos  $\beta$ -lactámicos más estables a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas, y por otro lado, la que se basa en el desarrollo de sustancias inhibidoras de la actividad  $\beta$ -lactamasa de los microorganismos.

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

Se trata de combatir el efecto de las  $\beta$ -lactamasas a base de desarrollar moléculas que inhiban estas enzimas, y posteriormente combinarlas con un antibiótico potente, pero potencialmente susceptible. Ya hace tiempo que se observó una de las bases de la sinergia antimicrobiana: <sup>37</sup> la cloxacilina inhibe algunas  $\beta$ -lactamasas de especies de bacilos gramnegativos, y las mezclas de cloxacilina con ampicilina se comportan de forma mucho más efectiva que la ampicilina sola frente a algunas especies de *Enterobacteriaceae*.

No obstante, por diversos motivos, esta combinación no ha logrado convencer en la práctica clínica, entre otros motivos por la difícil extrapolación de los resultados *in vitro* a *in vivo* y la real trascendencia de esta sinergia, por las dificultades farmacocinéticas de la combinación y por ser la misma cloxacilina, a veces, sustrato de estas enzimas.

**Ácido clavulánico.** Recientemente, en cultivos de especies de *Streptomyces*, se han detectado diversos compuestos  $\beta$ -lactámicos con una potente acción inhibitoria de muchas  $\beta$ -lactamasas. El primero de estos compuestos en ser descrito fue el ácido clavulánico, <sup>38</sup> obtenido por Beecham a partir de metabolitos procedentes de cultivos de *Streptomyces clavuligerus*. Se trata de una sustancia que difiere estructuralmente de las penicilinas y de las cefalosporinas, aunque conserva el anillo  $\beta$ -lactámico; su interés radica en que, mientras no presenta actividad antibacteriana en sí, se une de una forma irreversible a las  $\beta$ -lactamasas y protege de su destrucción a penicilinas y cefalosporinas. <sup>39</sup>

Por ejemplo, un estafilococo productor de penicilinas requiere, para ser inhibido por la ampicilina, una concentración mínima inhibidora (CMI) del orden de 500  $\mu\text{g/ml}$ ; la adición de 1  $\mu\text{g/ml}$  de ácido clavulánico permite reducir la CMI de ampicilina a 0,8  $\mu\text{g/ml}$ ; también, cepas de *E. coli* resistentes a la amoxicilina requieren una CMI de antibiótico del orden de los 200  $\mu\text{g/ml}$ , mientras que en combinación con el ácido clavulánico, permiten rebajar las CMI de amoxicilina a cifras del orden de los 0,9 a 31  $\mu\text{g/ml}$ . <sup>40</sup> De esta forma, el ácido clavulánico combinado con la amoxicilina presenta una actividad muy superior a la de las aminopenicilinas e incluso a las cefalosporinas clásicas frente a algunas enterobacterias, *Haemophilus* y gonococo. <sup>5, 39, 41</sup> El ácido clavulánico se presenta en sus sales sódica o potásica, y tiene unas propiedades farmacocinéticas muy similares a las de la amoxicilina: el tiempo de vida media es de unos 69-74 minutos, se acumula cuando hay insuficiencia renal, y su paso a través de la barrera hematoencefálica cuando las meninges están normales es muy pobre. <sup>42-44</sup> La eficacia de su presentación asociada a la amoxicilina (en la proporción 1:2 [Augmentin]) empieza a ser establecida, sobre todo en infecciones respiratorias y urinarias. <sup>43, 45, 46</sup> También su combinación con carbenicilina o mezlocilina ha ofrecido notables resultados. <sup>47, 48</sup>

**Otros inhibidores.** Poco después de la aparición de los trabajos con ácido clavulánico se descubrió otro inhibidor, denominado ácido olivánico, a partir de fermentaciones de *Streptomyces olivaceus*; <sup>49</sup> esta molécula también es un potente inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas, aunque el aspecto más importante es que es una parte de la estructura química de la tienamicina, un compuesto  $\beta$ -lactámico producido también por especies de *Streptomyces*. <sup>50</sup> Al contrario del ácido olivánico, la tienamicina es un potente antibiótico, y a su vez, un débil inhibidor de  $\beta$ -lactamasas (p. ej., es más activa que la cefoxitina y cefotaxima frente a *B. fragilis*); <sup>51</sup> resulta interesante observar cómo cambios relativamente pequeños en la estructura básica



pueden convertir un compuesto  $\beta$ -lactámico inhibidor en un antibiótico. Finalmente, hemos de comentar que también existen en fase de ensayo clínico preparados semisintéticos de actividad similar a la del ácido clavulánico, el sulbactam (Pfizer) y el ácido  $\beta$ -bromopenicilánico; el primero es una sulfona del ácido penicilánico menos potente como inhibidor que el ácido clavulánico, aunque mucho más estable en solución.<sup>52</sup> Su actividad inhibidora también afecta a las  $\beta$ -lactamasas del estafilococo, del *H. influenzae* y de los bacilos gramnegativos; para su administración oral se ha desarrollado el éster correspondiente.

Si se valoran los méritos relativos de las dos aproximaciones al problema de las resistencias debidas a las  $\beta$ -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos, el diseño de antibióticos resistentes o la suplementación de antibióticos susceptibles con un inhibidor, parece que en el futuro se preferirá la primera aproximación. Si bien lo primero, en la práctica, se ha demostrado imposible en las series de penicilinas, en el caso de las cefalosporinas modernas los resultados actuales se consideran muy prometedores, como se verá más adelante. Además, usando un solo compuesto, no sólo se obvian los problemas farmacocinéticos derivados de una asociación fija, sino que, en el fondo, se paga por una sola sustancia. Quizás el desarrollo de inhibidores de  $\beta$ -lactamasas puede comportar el renacimiento de las aminopenicilinas en determinadas infecciones clásicas (respiratorias, urinarias), aunque, en cualquier caso, ello permite dar un nuevo impulso a la investigación de nuevos compuestos  $\beta$ -lactámicos.

### III. AVANCES EN EL CAMPO DE LAS CEFALOSPORINAS

#### Cefalosporinas clásicas

En 1948, Giuseppe Brotzu, director del Instituto de Higiene de Cagliari, aisló el hongo *Cephalosporium acremonium* a partir del agua de mar obtenida cerca de la salida de una cloaca de la costa de Cerdeña: el filtrado del cultivo de este hongo contenía di-

versos antibióticos, en uno de los cuales se identificó su núcleo activo, el ácido 6-aminocefalosporánico. Con ello se llegó a la producción de compuestos semisintéticos con una actividad antibacteriana muy superior a la del compuesto original mediante la adición de diferentes cadenas laterales. Serían las ahora denominadas cefalosporinas clásicas o de la «primera generación» (la cefalotina se introdujo en 1962, seguida al cabo de poco tiempo de la cefaloridina (grupos I, II y III, tabla 5-5). El espectro de actividad de este grupo es amplio, con actividad frente a la mayoría de cocos: la mayoría de estafilococos productores de penicilinas, gonococo, meningococo pero no enterococos, así como frente a algunas cepas de bacilos gramnegativos, en particular *E. coli*, *P. mirabilis* y especies de *Klebsiella*; sin embargo, se han descrito cepas de *S. aureus* y *E. coli* resistentes, sobre todo en medio hospitalario. Si bien son activas frente al *H. influenzae*, esta actividad es mucho menor que la de la ampicilina, amoxicilina o cotrimoxazol. Entre toda la serie de preparados que se sintetizaron, las diferencias de espectro antibacteriano no han supuesto ninguna significación clínica. Preparados como la cefazolina, han mejorado las condiciones de su administración (por la vida media más larga y por el menor dolor de la administración intramuscular). Tampoco se ha superado la ineficacia frente al enterococo, y aún no se ha resuelto correctamente el problema del adecuado paso a través de la barrera hematoencefálica para el tratamiento de meningitis bacterianas. Con la cefalexina y la cefradina es posible la utilización de la vía oral y completar así con éxito y menor agresión el tratamiento de infecciones graves. En general, las indicaciones clínicas de este grupo de cefalosporinas son las mismas, constituyen una alternativa en determinados casos de alergia a las penicilinas (aunque puede haber resistencia cruzada) y siempre son más resistentes a las  $\beta$ -lactamasas que las penicilinas. Todas las cefalosporinas clásicas presentan unos efectos indeseables similares, y probablemente su asociación con aminoglucosídicos potencia la toxicidad renal; sólo existen pruebas experimentales y clínicas de que la cefaloridina sea

nefrotóxica, motivo suficiente para que su uso se hubiera abandonado; ello contrasta con que se trata de una de las cefalosporinas con mayor número de especialidades comercializadas en nuestro mercado farmacéutico (tabla 5-6).

### Cefalosporinas modernas

Con el advenimiento de los compuestos de la «segunda generación», el cefaclor, el cefamandol, la cefuroxima y la cefoxitina, se incrementa notablemente el espectro antibacteriano de las cefalosporinas y compuestos relacionados. Estos compuestos son activos, además, frente a especies de *Enterobacter*, *Proteus* indol-positivos, *H. influenzae* y varias especies de *Bacteroides*. En el momento presente se están ensayando otra serie de compuestos denominados de la «tercera generación», que incrementan la actividad y extienden el espectro antimicrobiano de las cefalosporinas conocidas (grupo VI, VII y VIII, tabla 5-5). Su gran interés radica en el equilibrio amplio espectro/baja toxicidad, que puede implicar con el tiempo y la experiencia un racional desplazamiento de sustancias muy utilizadas en la actualidad, como los antibióticos aminoglicosídicos, incrementándose notablemente la relación beneficio/riesgo.

**Cefaclor y relacionados.** El cefaclor es una nueva cefalosporina activa por vía oral y que presenta una actividad superior a la cefalexina y la cefradina. Difiere estructuralmente de la cefalexina por una sustitución en posición 3 del  $\text{CH}_3$  por cloro. El cefaclor es equivalente o superior a la cefalexina o cefradina frente a cocos grampositivos, excepto el enterococo, y también activa frente al gonococo, además de extender su espectro de actividad hacia gramnegativos como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, especies de *Shigella* y de *Salmonella*. Pero mientras las cefalosporinas orales no se han revelado suficientemente eficaces frente a *H. influenzae*, el cefaclor se distingue por su elevada actividad, incluso en cepas resistentes a la ampicilina productoras de  $\beta$ -lactamasas. Así, su interés radica en que puede resultar

**Tabla 5-5. Cefalosporinas. Clasificación, sensibilidad a las  $\beta$ -lactamasas y vías de administración\***

	Resistencia a las $\beta$ -lactamasas**	Vías de administración
<b>A. Cefalosporinas de la primera generación o clásicas (espectro antibacteriano similar)</b>		
I. CEFALOTINA	+	Parenteral
CEFALORIDINA	+	Parenteral
II. CEFAZOLINA	+	Parenteral
CEFACETRILO	+	Parenteral
CEFAPIRINA	+	Parenteral
Cefanona	+	Parenteral
Ceftazol	+	Parenteral
Ceforanida	+	Parenteral
III. CEFALEXINA	+ / + +	Oral y parenteral
CEFRADINA	+	Oral y parenteral
Cefaloglicina	+	Oral
Cefadroxilo	+	Oral
<b>B. Cefalosporinas de la segunda y tercera generación (espectro ampliado a gramnegativos)</b>		
IV. CEFACLOR	++	Oral
Cefaticina	++	Oral y parenteral
Cefroxadina	++	Oral y parenteral
V. CEFAMANDOL	++	Parenteral
VI. CEFUROXIMA	+++	Parenteral
CEFOTAXIMA	+++	Parenteral
Ceftizoxima	+++	Parenteral
Cefoperazona	+++	Parenteral
Cefsulodina	+++	Parenteral
Cefazaflur	+++	Parenteral
Cefotiam	+++	Parenteral
Cefonícida	+++	Parenteral
Ceftriaxona	+++	Parenteral
GR-20263	+++	Parenteral
SM-1652	+++	Parenteral
VII. CEFOXITINA***	++++	Parenteral
Cefmetazol***	++++	Parenteral
YM-09330***	++++	Parenteral
VIII. Moxalactam***	+++	Parenteral

\* En mayúsculas, las cefalosporinas comercializadas en España. Véase el texto para la distinción entre cada uno de los grupos.

\*\* Grado de resistencia atribuido a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas de bacilos gramnegativos.

\*\*\* No son cefalosporinas propiamente, aunque se incluyen aquí por la similitud de sus propiedades farmacológicas: la cefoxitina, el cefmetazol y el YM 09330 son cefamicinas y el moxalactam, una oxabetalactamina.

Tabla 5-6. Cefalosporinas. Especialidades farmacéuticas

	Un principio activo	Dos principios activos	Tres o más principios	Total
I. Cefalotina	3	—	—	3
Cefaloridina	52	4	3	59
II. Cefazolina	12	—	—	12
Cefacetrilo	2	—	—	2
Cefapirina	1	1	1	3
III. Cefalexina	74	6	6	86
Cefradina	8	—	1	9
IV. Cefaclor	1	—	—	1
V. Cefamandol	1	—	—	1
VI. Cefuroxima	1	—	—	1
VII. Cefoxitina	2	—	—	2
Total	157	11	11	179

Datos elaborados con el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1979, publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Se han incorporado las recientes presentaciones del cefaclor y de la cefuroxima, y asimismo, en breve, se comercializará la cefotaxima; algunas bajas y cambios en el contenido de algunas especialidades realizados hasta la actualidad pueden haber modificado sensiblemente esta relación.

útil para el tratamiento de las otitis medias y de otras infecciones, como las respiratorias altas producidas por estos gérmenes. También debe considerarse su utilización en pacientes con exacerbaciones de su enfermedad pulmonar crónica, cuya causa pudiera deberse al *Haemophilus*. Su absorción por vía oral no es perfecta, y no debe ingerirse junto a las comidas.<sup>53, 54</sup>

Otro preparado similar en investigación es la **cefroxadina**, derivado de la cefalexina desarrollado por Ciba-Geigy, que presenta un espectro igual al de la cefalexina, aunque es dos veces más activa frente a *E. coli* y *K. pneumoniae*. Se ha ensayado la vía oral y la parenteral; la ingesta de comida puede modificar sensiblemente la absorción del preparado.<sup>55</sup>

**Cefamandol.** El cefamandol desarrollado por Lilly en 1972, es, de hecho, el antibiótico que inicia esta nueva generación de cefalosporinas con elevada potencia frente a las especies multirresistentes de gramnegativos productoras de graves infecciones hospitalarias. Actividad antibacteriana: el cefamandol presenta una potencia comparable a

la cefalotina y cefazolina frente a gérmenes grampositivos.<sup>56</sup> No obstante, el cefamandol presenta una actividad claramente superior frente a gramnegativos en comparación con las cefalosporinas clásicas;<sup>57</sup> esto es particularmente evidente para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* con CMI inferiores a las de las cefalosporinas clásicas. El cefamandol es activo frente a cepas de *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* y frente a especies tradicionalmente resistentes a las cefalosporinas clásicas, como *Proteus* indolpositivos.<sup>58</sup> De todas las cefalosporinas modernas, el cefamandol es el preparado menos resistente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos. Aspectos farmacológicos y efectos indeseables: El cefamandol no se metaboliza, y se elimina de forma casi exclusiva por el riñón y sin alterar, y también, al igual que la cefalotina, presenta una vida media corta (tabla 5-7). Se distribuye ampliamente y alcanza concentraciones adecuadas en bilis y líquidos ascítico, sinovial y pleural; en cambio, no penetra suficientemente a través de la barrera hematoencefálica, y por lo tanto, no puede emplearse para el tratamiento de meningitis bacterianas.<sup>59, 60</sup>

Los efectos indeseables no son distintos de los registrados por las cefalosporinas clásicas; tras su administración intravenosa puede desarrollarse flebitis, y no hay pruebas de que el antibiótico sea nefrotóxico. Utilización clínica: El amplio espectro del cefamandol lo hace útil en determinadas infecciones graves, fundamentalmente en medio hospitalario; ello es particularmente importante en pacientes con infecciones por *Enterobacter* o algunos *Proteus*, que reciben generalmente tratamiento con aminoglicosídeos.<sup>61</sup> El cefamandol tiene un lugar muy preciso en el tratamiento de infecciones respiratorias por *H. influenzae* resistentes a las aminopenicilinas. También debe considerarse en determinadas infecciones del tracto urinario por bacilos gramnegativos multirresistentes, debido a que el antibiótico se excreta prácticamente sin metabolizar, en su forma activa.

**Cefuroxima y relacionados.** La cefuroxima es un antibiótico investigación de Glaxo (1976), que presenta un espectro antimicrobiano similar al del cefamandol, aunque es un compuesto mucho más resistente a la hi-

drólisis por las  $\beta$ -lactamasas de los bacilos gramnegativos. Actividad antibacteriana: La cefuroxima es considerablemente más activa que la cefalotina frente a especies de *Proteus* indol-positivos (*P. morganii*, *P. rettgeri* y *P. vulgaris*); las especies de *Enterobacter* (*aerogenes* o *cloacae*), tradicionalmente resistentes a la cefalotina, son muy sensibles a la cefuroxima; también es más activa que la cefalotina frente a especies de *Haemophilus*, y presenta una buena actividad antibacteriana frente a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. No obstante, es mucho menos activa que la cefalotina frente al *S. aureus*. La cefuroxima tiene una actividad muy limitada frente a *Ps. aeruginosa*, *B. fragilis*, enterococo y *Serratia marcescens*, aunque es muy activa frente al gonococo y al meningococo.<sup>62, 63</sup> Farmacología: La cefuroxima es bien tolerada tras su administración intramuscular, y presenta una farmacocinética similar a la de la cefaloridina; tras administración parenteral se alcanzan concentraciones elevadas en plasma, bilis y orina; no se metaboliza, y se elimina fundamentalmente por vía renal. Se ha demostrado que alcanza concentraciones en esputo interesantes. Los efec-

Tabla 5-7. Cefalosporinas de la nueva generación. Algunas características farmacocinéticas\*

	Tiempo de vida media (horas)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Excreción urinaria sin modificar (%)
IV. CEFACLOR	0,6 -0,8	0,35	26-50	60-85
Cefroxadina	0,9 -1,1	0,2 -0,28	—	90
V. CEFAMANDOL	0,7 -0,8	0,16-0,25	17-74	90-95
VI. CEFUROXIMA	1,1 -1,4	0,21	32-35	84-95
CEFOTAXIMA	0,9 -1,2	0,2 -0,3	30	59-63**
Ceftizoxima	1,36-1,39	0,23-0,27	—	80
Cefoperazona	1,8 -2,3	0,2 -0,28	90-93	22-34
Cefsulodina	0,7	—	—	74
Ceftriaxona	8 -8,6	0,1 -0,2	3,7-16,7	60
GR-20263	1,3 -1,8	0,14-0,2	17	50-87
VII. CEFOXITINA	0,6 -0,8	0,13-0,16	70-80	75-80
Cefmetazol	0,8 -1	0,26	—	74-90
VIII. Moxalactam	2 -2,5	0,17-0,26	53	60-85

\* En mayúsculas, las cefalosporinas comercializadas en España. La mayoría de los datos sobre las sustancias en investigación se han obtenido a partir de los libros de actas del 11th International Congress of Chemotherapy (octubre, 1979), Boston, USA, y del 2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy (octubre, 1980), Niza, Francia.

\*\* Además, se recoge un 35 % más de producto, correspondiente al metabolito desacetilado de la cefotaxima.

tos indeseables asociados con la administración de cefuroxima son similares a los observados con las cefalosporinas de la primera generación.<sup>64, 65</sup> Utilización clínica: La actividad superior, particularmente frente a *Haemophilus*, especies de *Enterobacter* y algunas cepas de *Proteus* indol-positivos, sugiere que la cefuroxima tendrá una elevada utilidad clínica. Ello incluye el tratamiento de infecciones respiratorias por *Haemophilus* y el de neumonías adquiridas en el hospital, generalmente producidas por estafilococos o gramnegativos del tipo *E. coli*, *K. pneumoniae*, especies de *Enterobacter* y de *Proteus*; la cefuroxima puede tener una aplicación excepcional en el tratamiento de la gonorrea por gérmenes resistentes a la penicilina.

Existen diversos preparados en investigación que se comparan con la cefuroxima, como el cefazafur, preparado con una estabilidad semejante frente a las  $\beta$ -lactamasas y con pobre actividad frente a *Bacteroides* y *Ps. aeruginosa*;<sup>66</sup> el cefotiam, desarrollado por Ciba-Geygi, sustancia más activa *in vitro* que la cefuroxima ante especies de enterobacterias, y con actividad similar frente a *S. aureus*; al igual que las cefalosporinas clásicas, el cefotiam no es útil para el tratamiento de infecciones por enterococos, *Ps. aeruginosa* y *B. fragilis*;<sup>67</sup> la cefonicida, desarrollada por la firma americana SKF, con una vida media prolongada (3,75 horas), y también más activa frente a gramnegativos, excepción de *Ps. aeruginosa* y *B. fragilis*; además se caracteriza por ser de dos a ocho veces más activa que la cefalotina frente a grampositivos como estafilococos y estreptococos.<sup>68, 69</sup>

**Cefalosporinas con actividad antipseudomonas.** El interés de este grupo es más bien experimental, con pocas repercusiones en la práctica clínica; la cefsulodina, desarrollada por Ciba-Geygi, destacó por su espectro reducido, excepción hecha de una elevadísima actividad antipseudomonas, propiedades poco frecuentes dentro de las cefalosporinas; respecto al resto de bacilos gramnegativos no es tan activa como la carbenicilina, y frente a grampositivos, la cefalotina es mucho más activa.<sup>70, 71</sup> Reciente-

mente se estudian el SM 1652, nueva cefalosporina de investigación japonesa (Sumitomo Chemical Co.) que presenta una elevada resistencia a las  $\beta$ -lactamasas y una actividad frente a especies de *Pseudomonas* unas dieciséis veces superior a la carbenicilina, comparable a la cefsulodina;<sup>72</sup> y el GR 20263, aminotiazilcefalosporina parenteral desarrollada por Glaxo, y que se distingue por su actividad antipseudomonas, comparable a la de los aminoglucosídicos.<sup>73, 74</sup>

**Cefotaxima y relacionados.** La cefotaxima cefalosporina semisintética desarrollada por Hoechst/Roussel, es uno de los mejores preparados introducidos recientemente en la clínica. Actividad antibacteriana: La cefotaxima es menos activa que la cefalotina o el cefamandol frente a estafilococos, aunque más que la cefoxitina. La cefotaxima parece ser más activa que el resto de cefalosporinas mencionadas ante estreptococos no entéricos, y sobre todo posee una actividad muy superior frente a enterobacterias, como *E. coli*, *K. pneumoniae*, especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y de *Proteus* indol-positivos e indol-negativos. Su interés radica en que, además algunas cepas de *Ps. aeruginosa* son susceptibles y puede ser activa frente a cepas de *Pseudomonas* resistentes a los aminoglucosídicos.<sup>75</sup> Farmacología y utilización clínica: la cefotaxima se administra sólo por vía parenteral, circula unida en un 30 % a las proteínas plasmáticas y se metaboliza ampliamente en un derivado acetilado con actividad farmacológica (tabla 5-7). Se ha ensayado clínicamente en infecciones respiratorias bajas y en sepsis graves en general, con bastante éxito. Su relativo buen paso por la barrera hematoencefálica ha posibilitado unos primeros ensayos con éxito en el tratamiento de meningitis bacterianas neonatal y del adulto.<sup>76-81</sup> Presenta unos efectos indeseables semejantes a los del resto de cefalosporinas; hay que destacar, en todo caso, el dolor que produce su administración intramuscular.<sup>82</sup> La cefotaxima es una cefalosporina prometedora por su amplio espectro antibacteriano y por su estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas, y puede desplazar el papel actual del cefamandol y de la cefuroxima, y

en todo caso, protagonizando el tratamiento inicial de pacientes con infecciones graves, en espera de los primeros resultados bacteriológicos.

Un compuesto semejante a la cefotaxima es la **ceftizoxima**, derivado desacetoximetil de la cefotaxima. Se trata de una cefalosporina desarrollada por Fujisawa Pharm. Co. y bajo investigación, que presenta una elevada estabilidad ante las  $\beta$ -lactamasas. En comparación con el resto de cefalosporinas, es la más potente frente *E. coli* y *K. pneumoniae*; es más activa que la cefotaxima frente a especies de *Enterobacter*, y más que la cefoxitina, la cefotaxima y la cefoperazona ante *P. mirabilis* y *Proteus* indol-positivos. También es de las cefalosporinas más activas frente a *Serratia*; ante especies de *Pseudomonas*, es superior a la carbenicilina, aunque no tanto como la cefotaxima y la cefoperazona.<sup>83-85</sup>

**Cefoperazona y análogos.** La cefoperazona, otra cefalosporina japonesa desarrollada por Toyama Chemical Co., se distingue, junto con la cefatriaxona, por sus peculiaridades farmacocinéticas que acompañan a un espectro antibacteriano muy relevante contra bacilos gramnegativos. La **cefoperazona** es un derivado de la piperazina, que, al igual que la cefoxitina y la cefotaxima, es activa contra los estafilococos, aunque no tanto como la cefalotina o el cefamandol. Es igual de efectiva que la cefoxitina, el cefamandol o la cefotaxima frente a *H. influenzae*; la cefoperazona inhibe la mayoría de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, mientras que algunas cepas de *Enterobacter* son resistentes; al igual que la cefoxitina, la cefoperazona es activa ante *Proteus* indol-positivos, aunque ambos agentes son menos activos que la cefotaxima.<sup>86</sup> Las  $\beta$ -lactamasas producidas por *B. fragilis* destruyen a este antibiótico.<sup>87</sup> Se han realizado bastantes ensayos clínicos con cefoperazona en exacerbaciones de bronquitis crónicas, en infecciones respiratorias, urinarias complicadas y sepsis intraabdominales. Incluso existe un estudio de eficacia en meningitis por *Haemophilus* que contrasta con los malos resultados de su paso al LCR en voluntarios sa-

nos.<sup>88, 89</sup> Diversos estudios farmacocinéticos han destacado que esta cefalosporina se elimina fundamentalmente de forma extrarrenal, por la bilis, de manera que su curso varía notablemente en pacientes con insuficiencia hepática.<sup>90, 91</sup> Un estudio japonés sobre más de mil casos tratados ha comunicado una incidencia similar de efectos indeseables a la conocida para las cefalosporinas clásicas.<sup>92</sup>

La cefatriaxona es una cefalosporina en fase de investigación por Roche, que presenta una resistencia a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas similar a la de la cefuroxima y de la cefotaxima; comparada con la cefotaxima, presenta una actividad superior frente a *P. mirabilis*, *H. influenzae*, gonococo y meningococo, menos activa frente *S. aureus*, y con buena actividad antipseudomonas. Indudablemente, su interés radica en el prolongadísimo tiempo de vida media (igual o superior a las 8 horas), que puede hacerla muy interesante en clínica para el tratamiento de infecciones a base de una sola administración diaria.<sup>93-95</sup>

#### IV. NUEVOS ANTIBIOTICOS RELACIONADOS CON LAS CEFALOSPORINAS

##### Cefamicinas

**Cefoxitina.** La cefoxitina es un miembro de una nueva familia, las cefamicinas, desarrolladas inicialmente por MSD en 1972, y que difieren de las cefalosporinas clásicas en la naturaleza de sus sustituyentes en las posiciones 3 y 7. Mientras que las cefalosporinas derivan de especies del *Cephalosporium*, las cefamicinas se obtienen a través de cultivos de *Streptomyces*. La principal característica diferencial de la cefoxitina con el resto de cefalosporinas es su gran estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos. Al parecer, los grupos metoxi situados estratégicamente en su estructura hacen de trampas electrónicas para las  $\beta$ -lactamasas.<sup>96, 97</sup> Actividad antibacteriana: La cefoxitina, activa frente *S. aureus* y estreptococos, es menos potente que

la cefalotina y el cefamandol, frente a gram-positivos. La cefoxitina es, quizás, uno de los antibióticos más estables frente a  $\beta$ -lactamasas, aunque con actividad intrínseca menor que la cefuroxima. Así, la cefoxitina es activa frente a *E. coli*, *Pr. mirabilis* y especies de *Proteus* indol-positivos, *K. pneumoniae* y *Serratia*; es también activa frente a especies de *Enterobacter* y *Haemophilus*, aunque menos que el cefamandol. La cefoxitina es activa frente a cepas de *N. gonorrhoeae* (resistentes o no a la penicilina) y ante *N. meningitidis*. Una de las características principales de este compuesto es su elevada sensibilidad frente al amplio abanico de anaerobios estrictos, como el *B. fragilis* y otras especies de *Bacteroides*,<sup>98, 99</sup> acción que la distingue del resto de cefalosporinas. No hay que olvidar que ante una infección por clostridrios, el antibiótico más activo del que aún se dispone en la actualidad es la penicilina G. Farmacología: La cefoxitina se metaboliza muy poco (un 2 % se descarbamila), y se excreta muy rápidamente por la orina, casi sin alterar, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular; en caso de insuficiencia renal, el antibiótico se acumula en el organismo. Se administra sólo parenteralmente, y presenta una vida media escasa de 45 minutos, menor aún que la de la cefalotina. Las concentraciones alcanzadas en secreciones bronquiales y bilis son adecuadas para la mayoría de microorganismos responsables de infecciones a ese nivel. Atraviesa la barrera placentaria, aunque el paso de concentraciones suficientes de cefoxitina por la barrera hematoencefálica es variable y está en controversia su utilización en meningitis bacterianas. Respecto a los efectos indeseables, pueden compararse a los de las cefalosporinas; su administración intramuscular es dolorosa, y requiere la adición de lidocaína.<sup>100, 101</sup> Utilización clínica: A pesar de su actividad, la cefoxitina no se recomienda como fármaco de primera elección para el tratamiento de infecciones por estafilococos o por estreptococos. Frente a gramnegativos aerobios, la potencia de la cefoxitina es superior a la de las cefalosporinas clásicas, aunque inferior a la del cefamandol y cefuroxima; a pesar de esto, puede

ser empleada como sustituto de los aminoglicosídicos en infecciones muy graves, en particular las producidas por especies de *Proteus* indol-positivos. Frente a bacterias anaerobias estrictas (especies de *Bacteroides*), la cefoxitina se presenta claramente superior al resto de cefalosporinas; si bien el cloranfenicol, y sobre todo la clindamicina, son igual o más activos que la cefoxitina frente a cepas de *B. fragilis*, la cefoxitina presenta un potencial de efectos indeseables significativamente inferior. Por otra parte, se ha ensayado en infecciones por gonococos resistentes a la penicilina,<sup>102</sup> y se ha demostrado su utilidad en infecciones graves y abscesos del aparato respiratorio, hueso, endocardio y tracto genital femenino, donde se sospechaba particularmente la presencia de ciertas especies de *Proteus* indol-positivos o de *B. fragilis*.<sup>101</sup>

**Otras cefamicinas.** Recientemente, se han sometido a investigación clínica dos nuevas cefamicinas japonesas, el cefmetazol, que al igual que la cefoxitina es muy resistente a las  $\beta$ -lactamasas,<sup>103</sup> y el YM 09330, de Yamanouchi Pharm. Co., que se caracteriza por tener un tiempo de vida media más prolongado que la cefoxitina y el cefmetazol.<sup>104</sup>

### Oxabetalactaminas

**Moxalactam.** El moxalactam es un antibiótico  $\beta$ -lactámico descubierto por Shionogi Res. Lab., y en investigación por Lilly. Aunque no es una cefalosporina propiamente dicha, posee un espectro de actividad similar al de las cefalosporinas más modernas. En estudios preliminares, el moxalactam fue designado como una *l*-oxa-cefalosporina, aunque ello no es estrictamente exacto, ya que, en su estructura, la  $\beta$ -lactamina está condensada con un anillo dihidroxazínico en vez del anillo dihidrotiazínico característico de las cefalosporinas. El moxalactam es resistente a las  $\beta$ -lactamasas como la cefotaxima; es activo frente a cocos grampositivos, al igual que las cefalosporinas clásicas, aunque es mucho menos activo frente a estafilococos. Pero las propiedades importantes del moxalactam hacen referencia a su actividad

frente a enterobacterias; es activo ante *E. coli*, *Pr. mirabilis*, especies de *Proteus* indol-positivos, de *Enterobacter*, de *Citrobacter*, *Serratia marcescens* y *Ps. aeruginosa*, incluso cepas resistentes a la gentamicina. Además, el moxalactam es más activo que la cefotaxima o la cefoxitina frente la mayoría de cepas de *B. fragilis*.<sup>105-107</sup> Cinéticamente presenta un tiempo de vida media más largo en comparación con las cefalosporinas más utilizadas.<sup>108</sup> Se ha ensayado clínicamente en sepsis por gérmenes multirresistentes, meningitis, infecciones respiratorias y urinarias y en pediatría. Aunque se tiene poca experiencia del preparado, los primeros ensayos clínicos han revelado una baja incidencia de efectos indeseables, comparables a los de las cefalosporinas clásicas. De acuerdo con su espectro antibacteriano, el moxalactam podría ser muy útil en aquellas situaciones clínicas en las que hoy se utilizan aminoglicosídicos o clindamicina o ambos, e incluso puede llegar a desplazarlos. Estudios futuros precisarán el papel exacto de este nuevo antibiótico en el tratamiento de las infecciones.

#### BIBLIOGRAFIA

- Geddes, A. M.: Ester semi-synthetic penicillins. En: Topics in therapeutics. 4.<sup>a</sup> ed. D. W. Vere. Pitman Med. Publs. Co., 1978.
- Rolinson, G. N., y Stevens, S.: Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin «Penbritin». Br. Med. J., 2:191-196, 1961.
- International Symposium. Amoxicillin: clinical perspectives. J. Infect. Dis., Suppl., 129:S121-S274, 1974.
- Brogden, R. N.; Speight, T. M., y Avery, G. S.: Amoxycillin: a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs, 9:88-140, 1975.
- Neu, H. C.: Amoxicillin, Ann. Int. Med., 90:356-360, 1979.
- Wise, P. J., y Neu, H. C.: Experience with amoxicillin: an overall summary of clinical trials in the United States. J. Infect. Dis., Suppl., 129:266-271, 1974.
- Nordbring, F.: Review of side-effects of aminopenicillins. Infection, Suppl. 5, 7:S503-S506, 1979.
- Porter, J., y Jick, H.: Amoxicillin and ampicillin: rashes equally likely. Lancet, i:1037, 1980.
- Clumeck, N.; Thys, J. P.; Vanhoof, R.; Vanderlinden, M. P.; Butzler, J. P., y Yourasowsky, E.: Amoxicillin entry into human cerebrospinal fluid: comparison with ampicillin. Antimicrob. Ag. Chemoter., 14:531-532, 1978.
- Parry, M. F., y Neu, H. C.: Ticarcillin for treatment of serious infections with gram-negative bacteria. J. Infect. Dis., 134:S476-S485, 1976.
- Ticarcillyn: Med. Letter, 19:17-18, 1977.
- Lode, H.; Niestrah, U.; Koeppe, P., y Langmaach, H.: Azlocillin und mezlocillin: Zwei neue semisynthetische acylureidopenicilline. Infection, 5:163-169, 1977.
- Bodey, G. P., y Pan, T.: Mezlocillin: in vitro studies of a new broad-spectrum penicillin. Antimicrob. Ag. Chemoter., 11:74-83, 1977.
- Bergan, T.: Pharmacokinetics of mezlocillin in healthy volunteers. Antimicrob. Ag. Chemoter., 14:801-806, 1978.
- Pancoast, S. J., y Neu, H. C.: Kinetics of mezlocillin and carbenicillin. Clin. Pharmacol. Ther., 24:108-116, 1978.
- Francke, E.; Mehta, S.; Neu, H. C., y Appel, G. B.: Kinetics of intravenous mezlocillin in chronic hemodialysis patients. Clin. Pharmacol. Ther., 26:228-231, 1979.
- Wise, R.: Azlocillin and mezlocillin, two new α-amino-substituted penicillins. Azzneim-Forsch/Drug Res., 29:1929-1932, 1979.
- Dickinson, G. M.; Cleary, T. J., y Hoffman, T. S.: Comparative evaluation of piperacillin in vitro. Antimicrob. Agents Chemoter., 14:919-921, 1978.
- Schafer, F., y Norden, C.: Piperacillin plus aminoglycosides is more frequently synergistic against Pseudomonas aeruginosa than carbenicillin plus aminoglycosides. Abs. n.º 584. 11th International Congress of Chemotherapy. Boston, 1979.
- Just, M.; Langmaack, H.; Stefens, A., y Daschner, F. D.: Synergy studies of piperacillin, HR756 and cefsulodin in combination with aminoglycosides against nosocomial nonfermenting organisms. Abs. n.º 585. 11th International Congress of Chemotherapy, Boston, 1979.
- Bodey, G. P.; Weaver, S., y Pan, T.: PC-904, a new semisynthetic penicillin. Antimicrob. Agents Chemoter., 13:14-23, 1978.
- Spratt, B. G.: The mechanism of action of mecillinam. J. Antimicrob. Chemoter., Suppl. B, 3:13-19, 1977.
- Neu, H. C.: Mecillinam-an amidinopenicillin which acts synergistically with other β-lactam components. J. Antimicrob. Chemoter., Suppl. B, 3:43-52, 1977.
- Grunberg, E., y Cleland, R.: In vivo activity of the 6-β-amidinopenicillanic acid derivative, mecillinam, chemically linked or combined in varying ratios with 6-aminopenicillanic acid derivatives. J. Antimicrob. Chemoter., Suppl. B, 3:59-68, 1977.
- Cleland, R.; Delorenzo, W.; Beskid, G.; Tittsworth, E.; Christenson, J., y Grunberg, E.: Correlation of in vivo and in vitro synergistic responses of Enterobacteriaceae to mecillinam combined in 1:10 ratios with ampicillin, carbenicillin and cephalotin. Current chemotherapy and Infectious Diseases: Proceedings of the 11th International Con-



- gress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 1, 310-312, Boston, 1979. Nelson, J. D., y Grassi, C. (dirs.). Am. Soc. Microbiol., Washington, 1980.
26. Lernersted, J. O.; Pring, B. G., y Westerlund, D.: Comparative clinical pharmacology of bacmecillinam alone or in combination with bacampicillin and of pivmecillinam. En ref. 25:314-316.
  27. Wise, R.; Reeves, D. S.; Symonds, J. M., y Wilkinson, P. J. A.: A clinical investigation of pivmecillinam. A novel  $\beta$ -lactam antibiotic in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy*, 22:335-339, 1976.
  28. Bresky, B.: Controlled randomized study comparing amoxicillin and pivmecillinam in adult out-patients presenting with symptoms of acute urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother. Suppl. B*, 3:121-127, 1977.
  29. Editorial: Mecillinam. *Lancet*, i:252-253, 1978.
  30. Najjar, S., y Smith, L. G.: Mecillinam in the treatment of serious gram-negative infections. En ref. 25:316-318.
  31. Pancoast, S. J.; Francke, E. L., y Neu, H. C.: Clinical studies of mecillinam. En ref. 25:320-322.
  32. Foz, A.: Mecanismos de adquisición de resistencia de las bacterias a los antibióticos. En *Avances en Terapéutica 4*. J. Laporte y J. A. Salvá (dirs.); 85-112. Salvat Editores, S. A., Barcelona, 1973.
  33. Gómez Lus, R.: Resistencia bacteriana por plásmidos R. En curso sobre antibioticoterapia. L. Drobnic y J. A. Salvá (dirs.); 59-70. Ed. Antibióticos, S. A., Madrid, 1980.
  34. Richmond, M. H.:  $\beta$ -lactam antibiotics and  $\beta$ -lactamases: two sides of a continuing story. *Rev. Inf. Dis.*, 1:30-36, 1979.
  35. Sykes, R. B., y Matthew, M.: The  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2:115-158, 1976.
  36. Editorial:  $\beta$ -lactamase inhibitors: a novel approach. *Lancet*, ii:565-566, 1979.
  37. Hamilton-Miller, J. M. T., y Smith, J. I.: Inhibition of penicillinase from gram-positive and gram-negative bacteria by substrate analogues. *Nature*, 201:999-1001, 1963.
  38. Howarth, T. T.; Brown, A. G., y Kind, T. J.: The structure of clavulins  $\beta$ -lactamase inhibitors from *Streptomyces clavuligerus*. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 266-268, 1976.
  39. Neu, Hc., y Fu, K. P.: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14:650-655, 1978.
  40. Reading, C., y Cole, M.: Clavulanic acid: a  $\beta$ -lactamase inhibiting  $\beta$ -lactam for *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11:852-877, 1977.
  41. Wise, R.; Andrews, J. M., y Beford, K. A.: In vitro studies of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13:389-393, 1978.
  42. Höffler, D., y Dalhoff, A.: Pharmacokinetics of clavulanic acid in patients with normal and impaired renal function. En ref. 25:322-323.
  43. Ball, A. P.; Farrell, I. D.; Geddes, A. M. Davey, P., y Brookes, G. R.: Clinical and pharmacokinetics studies with clavulanic acid. En ref. 25:336-338.
  44. Münich, R.; Lüthy, R.; Blaser, J., y Siegenthaler, W.: Clavulanic acid: human pharmacokinetics and CSF penetration. En ref. 25:345-347.
  45. Ninane, G.; Joly, J.; Kravtman, M., y Piot P.: Bronchopulmonary infection due to  $\beta$ -lactamase producing *Branhamella catarrhalis* treated with amoxicillin/clavulanic acid. *Lancet*, ii:257, 1978.
  46. Ball, A. P.; Geddes, A. M.; Davey, P. G. Farrell, I. D., y Brookes, G. R.: Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical, bacteriological and pharmacological study, *Lancet*, i:620-623, 1980.
  47. Sjöberg, B.; Ekström, B.; Forsgren, U.; Magni, L., y Pring, B. G.: Synergy of mecillinam and clavulanic acid with other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Infection. Suppl. 1*, 6:17-27, 1978.
  48. Wise, R.; Gillet, A. P., y Andrews, J. M.: The in vitro activity of mezlocillin when combined with cefoxitin or clavulanic acid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5:301-306, 1979.
  49. Brown, A. G.; Corbett, D. F.; Eglington A. J., y Howarth, T. T.: Structures of olivonic acid derivatives MM4550 and MM12902 two new fused  $\beta$ -lactams isolated from *Streptomyces olivaceus*. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 523-525, 1977.
  50. Tally, F. P.; Jacobus, N. V., y Gorbach S. L.: In vitro activity of thienamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14:436-439, 1978.
  51. Romagnoli, M. F.; Fu, K. P., y Neu, H. C.: Antibacterial activity of thienamycin compared with  $\beta$ -lactamase-stable compounds against multiresistant bacteria. En ref. 25:494-495.
  52. English, A. R.; Retsema, J. A.; Girard, J. E.; Linch, J. E., y Barth, W. E.: CP-45,896 a  $\beta$ -lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of  $\beta$ -lactams: initial bacteriological characterisation. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14:414-419, 1978.
  53. Silver, M. S.; Counts, G. W.; Zeleznick D., y Turck, M.: Comparison of in vitro antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin and cephadrin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 12:591-596, 1977.
  54. Dos nuevas cefalosporinas orales. *Mex Lett. (ed. esp.)*, 1, n.º 25, 1979.
  55. Yasuda, K.; Kurashige, S., y Mitsuhashi, S.: Cefroxadine (CGP-9000), an orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 18:105-110, 1980.
  56. Kaiser, G. V.; Gorman, M., y Webber, A.: Cefamandole - a review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis., Suppl.* 137:510-516, 1978.
  57. Meyers, B. R., y Hopschman, S. Z.: Antibacterial activity of cefamandole in vitro. *J. Infect. Dis.*, 137:527-531, 1978.
  58. Jones, R. N., y Fuchs, P. C.: Comparison of in vitro antimicrobial activity of cefamandole and cefalozin with cephalotin against

- over 8000 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 9:1066-1069, 1976.
59. Symposium on cefamandole. Moellering, R. C. (dir.). *J. Infect. Dis.*, 137:S1-S194, 1978.
  60. Neu, H. C.: Comparison of the pharmacokinetics of cefamandole and other cephalosporin compounds. *J. Infect. Dis., Suppl.*, 137:S80-S87, 1978.
  61. Parry, M. F.; Goldberger, M. J., y Neu, H. C.: Therapy of serious infections with cefamandole. *Infection*, 6:236-240, 1978.
  62. Brorson, J. E., y Norrby, R.: Comparative in vitro activity of cefamandole, cefoxitin, cefuroxime and cephalotin. *Scand. J. Inf. Dis., Suppl.*, 13:88-93, 1978.
  63. Neu, H. C., y Fu, K. P.: Cefuroxime, a  $\beta$ -lactamase resistant cephalosporin with a broad spectrum of gram-positive and negative activity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13:657-664, 1978.
  64. Foord, R. D.: Cefuroxime: human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 9:741-747, 1976.
  65. Geddes, A. M.; McGhie, D.; Ball, A. P., y Gould, I.: Studies with cefuroxime and cefoxitin. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, 13:78-81, 1978.
  66. Counts, G. W.; Gregory, D.; Zeleznik, D., y Turck, M.: Cefazalilur, a new parenteral cephalosporin: in vitro studies. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11:708-712, 1977.
  67. Holt, H. A.; Bywater, M. J., y Reeves, D. S.: Activity in vitro of 14.221 compared with 8 other antibiotics. Abs. n.º 130. 2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy, Niza, 1980.
  68. Actor, P.; Uri, J. V.; Zajac, I.; Guarini, J. R.; Phillips, L.; Pitkin, D. H.; Berges, D. A.; Dunn, G. L.; Hoover, J. R. E., y Weisbach, J. A.: SKF 75073, new parenteral broad-spectrum cephalosporin with high and prolonged serum levels. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13:784-789, 1978.
  69. Pitkin, D. H.; Actor, P.; Alexander, F.; Dubb, J.; Stote, R., y Wetsbach, J. A.: Cefonicid (SKF75073) serum levels and urinary recovery after intramuscular and intravenous administrations. En ref. 25:252-254.
  70. Tsuchiya, K.; Kondo, M., y Nagatomo, H.: SCE-129, antipseudomonal cephalosporin: in vitro and in vivo antibacterial activities. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13:137-141, 1977.
  71. Naber, K.; Rugendorff, E.; Kees, F., y Strehl, E.: Cefsulodin: pharmacokinetics in volunteers and therapeutic efficacy in treatment of complicated urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Abs. n.º 276 de la referencia 67.
  72. Komatsu, T.; Okuda, T.; Noguchi, H.; Fukazawa, M.; Yano, K.; Kato, M., y Mitsuhashi, S.: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. En ref. 25:275-278.
  73. Harper, P. B.; Kirby, S. M., y O'Callaghan, C. H.: The in vitro properties of GR20263 - a highly active broad spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. En ref. 25:269-271.
  74. O'Callaghan, C. H.; Acred, P.; Harper, P. B.; Ryan, D. M.; Kirby, S. M., y Harding, S. M.: GR20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17:876-883, 1980.
  75. Sosna, J. P.; Murray, P. R., y Medoff, G.: Comparison of the in vitro activities of HR 756 with cephalotin, cefoxitin, and cefamandole. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14:876-879, 1978.
  76. Luthy, R.; Munch, R.; Blaser, J.; Bhend, H., y Siegenthaler, W.: Human pharmacology of cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16:127-133, 1979.
  77. Fu, K. P.; Aswapokee, P.; Ho, I.; Matthijsen, C., y Neu, H. C.: Pharmacokinetics of cefotaxime. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16:592-597, 1979.
  78. Kafetzis, D. A.; Kapiti, A.; Mathioudakis, J., y Papadatos, C. J.: Treatment of bacterial meningitis in pediatric patients with cefotaxime. En ref. 67, Abs. n.º 206.
  79. Borderon, J. C.; Despert, F.; Laugier, J.; Grenier, B., y Boulard, P.: Traitement des meningites par cefotaxime. En ref. 67, Abs. n.º 300.
  80. Kafetzis, D. A.; Kadiki, A.; Mathioudakis, J.; Papadatos, C. J.: Treatment of bacterial meningitis in pediatric patients with cefotaxime. En ref. 67, Abs. n.º 301.
  81. Belohradsky, B. H.; Bruck, K.; Geiss, D.; Kafetzis, D.; Marget, W.; Peters, G.: Intravenous cefotaxime in children with bacterial meningitis. *Lancet*, i:61-63, 1980.
  82. Guibert, J.; Justin, C. L., y Goldstein, F. W.: Evaluation clinique du cefotaxime dans les infections urinaires. En ref. 67, Abs. n.º 285.
  83. Greenwood, A.; Pearson, N.; Eley, A., y O'Grady, F.: Comparative in vitro activities of cefotaxime and ceftizoxima (FK 749): new cephalosporins with exceptional potency. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17:397-401, 1980.
  84. Fu, K. P., y Neu, H. C.: Antibacterial activity of ceftizoxime, a  $\beta$ -lactamase stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17:583-590, 1980.
  85. Takaya, T.; Kamimura, T.; Kojo, H.; Mine, Y.; Nishida, M.; Goto, S., y Kuwahara, S.: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin; in vitro and in vivo antibacterial activities. En ref. 25:255-257.
  86. Neu, H. C.; Fu, K. P.; Aswapokee, N.; Aswapokee, P., y Kung, K.: Comparative activity and  $\beta$ -lactamase stability of cefoperazone, a piperazine cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16:150-157, 1979.
  87. Perea, E. J.; Jiménez, R.; Aznar, J., y Borobi O, M. V.: Comparative «in vitro» activity of cefoperazone on anaerobic bacteria. En ref. 67, Abs. n.º 85.
  88. Thys, J. P.; Lagast, H.; Clumeck, N.; Szyper, M., y Van Hoof, R.: Penetration of cefoperazone in normal cerebrospinal fluid. En ref. 67, Abs. n.º 143.
  89. Aznar, J.; García-Iglesias, M. C.; Alejo, A.; Borobi O, M. V., y Perea, E. J.: Meningitis due to  $\beta$ -lactamase producing *Haemophilus*

72 Avances en terapéutica

- influenzae: Successful treatment with cefuroxime. En ref. 67, Abs. n.º 200.
90. Fourtillan, J. B., y Brisson, A. M.: Etude pharmacocinetique de la cefoperazone (T-1551) chez l'homme après administration intraveineuse de doses de 1g et 2g; dosages effectués par chromatographie liquide haute performance. En ref. 67, Abs. n.º 177.
91. Aoki, N.; Sekine, O.; Usuda, Y.; Shimizu, T.; Hirasawa, Y., y Aoki, T.: Serum, urine, and bile levels of cefoperazone (T-551). En ref. 25:159-161.
92. Ueda, Y.; Saito, A.; Ohmori, M., y Shiba, K.: Clinical studies on T-1551 in the field of internal medicine in Japan. En ref. 25:165-166.
93. Seiler, W.; Stähelin, H. B., y Bohni, E.: Clinical and bacteriological results in urinary tract infections with single dose RO-139904. En ref. 67, Abs. n.º 288.
94. Angehrn, P., y Probst, P. J.: Antibacterial properties of RO-139904 a new broad-spectrum cephalosporin. En ref. 67, Abs. n.º 470.
95. Then, R. L.: Properties of RO-139904 as a substrate and inhibitor of  $\beta$ -lactamases. En ref. 67, Abs. n.º 471.
96. Neu, H. C.: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: antibacterial spectrum and resistance to hydrolysis by gram-negative  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 6:170-176, 1974.
97. Neu, H. C.: A new  $\beta$ -lactam antibiotic: is it a major advance? *Drugs*, 17:153-156, 1979.
98. Eickhoff, T. C., y Ehret, J. M.: In vitro comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalixin and cephalotin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 9:994-999, 1976.
99. Chow, A. W., y Bednorz, D.: Comparative in vitro activity of newer cephalosporins against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14:668-671, 1978.
100. Williams, J. D.; Geddes, A. M., y Neu, H. C.: Cefoxitin: microbiology, pharmacology and clinical use. *J. Antimicrob. Chemother.*, Suppl. B, 4:1-256, 1978.
101. Kass, E. H., y Evans, D. A. (dirs.): Future prospects and past problems in antimicrobial therapy: the role of cefoxitin. *Rev. Infect. Dis.*, 1:1-244, 1979.
102. Berg, S. W.; Kilpatrick, M. E.; Harrison, W. O., y McCutchan, J. A.: Cefoxitin as a single-dose treatment for urethritis caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N. Engl. J. Med.*, 301:509-511, 1979.
103. Mashimo, K.: Clinical experiences with cefmetazole in Japan. En ref. 25:238-240.
104. Toda, M.; Saito, T.; Yano, K.; Suzaki, K.; Saito, M., y Mitsuhashi, S.: In vitro and in vivo antibacterial activities of YM-09330, a new cephamycin derivative. En ref. 25:280-281.
105. Neu, H. C.; Aswapokee, N.; Fu, K. P., y Aswapokee, P.: Antibacterial activity of a new 1-oxa/cephalosporin compared with that of other  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16:141-149, 1979.
106. Barza, M.; Tally, F. P.; Jacobus, N. V., y Gorbach, S. L.: In vitro activity of LY-127935. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16:287-292, 1979.
107. Wise, R.; Andrews, J. M., y Bedford, K. A.: LY-127935, a novel oxa- $\beta$ -lactam: An in vitro comparison with other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16:341-345, 1979.
108. Cadorniga, R.; Pasoriza, P.; Saiz Vellido, M. C.; Escalada, J. R.; Molina, I. T., y Evara, C. M.: Pharmacokinetics of moxalactam in humans. En ref. 67, Abs. n.º 385.