



UDS



UNIVERSIDAD DEL

SURESTE

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TEMA

Inhibidores de la síntesis de pared celular: penicilina, cefalosporina

**Inhibidores de síntesis de proteínas: aminoglucósidos, macrólidos,
lincomicina, tetraciclinas y cloranfenicol**

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos: quinolonas, nitrofuranos.

Alumno

Santos Liévano Francisco Arturo

Grado y grupo

2 A

Catedrático

Mvz.Oscar Fabian Diaz

INDICE

Inhibidores de la síntesis de la pared celular: penicilina, cefalosporina.....	4
Penicilinas	4
1. Naturales.....	4
a) Bencilpenicilinas.....	5
b) Fenoxipenicilinas.....	5
2. Sintéticas.....	6
a) Amidinopenicilinas.....	6
b) Aminoipenicilinas.....	6
c) Carboxipenicilinas.....	7
d) Isoxazolilpenicilinas.....	8
e) Ureidopenicilinas.....	8
f) Otras penicilinas semisintéticas.....	8
Cefalosporinas y otros antibióticos relacionados.....	9
1. Cefalosporinas.....	9
Primera generación	9
Segunda generación	10
Tercera generación	11
Cuarta generación	12
a) Carbacefémicos.....	13
b) Carbapenémicos.....	13
c) Monobactámicos.....	14
Inhibidores de betalactamasa	14

Inhibidores de la síntesis de la pared celular: penicilina, cefalospirina

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

Penicilinas

1. Naturales.

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

6-aminopenicilánico (6-APA). Las penicilinas son bactericidas debido a su capacidad de inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana y de activar enzimas que destruyen dicha pared. Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan, las cuales se producen entre el 5 % y el 10 % de las personas, y que van desde una erupción leve hasta una anafilaxia que puede causar la muerte. No obstante, éstas se encuentran entre los antibióticos más útiles y que con más frecuencia se prescriben.

a) Bencilpenicilinas.

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

b) Fenoxipenicilinas.

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

2. Sintéticas.

a) Amidinopenicilinas.

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

b) Aminoipenicilinas.

La ampicilina, la cual tiene un grupo D (-)-a-aminofenilacetamido fue descubierta en 1961 y fue la primera aminopenicilina. Su espectro de acción es mayor que el de la bencilpenicilina, aunque también es sensible a las penicilinasas. Es menos activa contra bacterias grampositivas, pero es activa contra algunas gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella spp.*, aunque se han reportado incrementos en su resistencia. La ampicilina está indicada, fundamentalmente, en infecciones por algunas bacterias gramnegativas y enterococos, pero es ineficaz frente a *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas spp.* Es eficaz en las infecciones debidas a estreptococos y estafilococos sensibles, así como en las infecciones urinarias (IU) causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* y *Enterococcus*, en las meningitis por *H. influenzae*, neumococos y meningococos sensibles y en las infecciones por *Listeria*, incluyendo meningitis. La ampicilina es mejor que las tetraciclinas para el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis causada por *H. influenzae* y pueden obtenerse buenos resultados en el tratamiento de la colangitis y colescistitis provocadas por microorganismos sensibles, dado que los niveles del fármaco en la bilis son altos. Es eficaz en la fiebre tifoidea, combinada con probenecid, y en algunos portadores crónicos de *Salmonella typhi*. Es estable a los ácidos, por lo que puede administrarse por vía oral, pero es inactivada por la penicilinasasa.

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

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

c) Carboxipenicilinas.

La carbenicilina, la cual tiene un grupo carboxifenilacetamido se introdujo en el mercado en 1969 y fue la primera penicilina antiestafilocócica. Posee una actividad similar a la de la ampicilina (la mayoría de los cocos grampositivos, excepto los estafilococos resistentes a la ben-cilpenicilina, *E. coli* y *P. mirabilis*) y es también sensible a las penicilinasas. Además, es activa frente a la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* y *P. aeruginosa* (se utiliza en combinación con un aminoglucósido), *Enterobacter sp.* Y *Proteus* indol-positivos. Se administra en forma inyectable y es menos potente que la ampicilina, por lo que requiere de dosis elevadas. La carfenicilina y carindacilina son los ésteres fenilo e indanilo de la carbenicilina, respectivamente, estos se administran por vía oral y se hidrolizan *in vivo* a carbenicilina. Se utilizan en el tratamiento de IU y prostatitis bacteriana crónica.

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

d) Isoxazolilpenicilinas.

Las isoxazolilpenicilinas, entre las que se hallan la cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina y oxacilina son resistentes a las penicilinasas y a los ácidos gástricos. Sus estructuras son similares y difieren, fundamentalmente, en su absorción. La nafcilina es también resistente a las penicilinasas, pero se absorbe irregularmente en el tracto gastrointestinal. Las isoxazolilpenicilinas constituyen un tratamiento adecuado en las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* sensibles; sin embargo, son ineficaces frente a enterococos, gonococos y bacilos gramnegativos. La nafcilina es el antibiótico de elección en las infecciones por *Staphylococcus aureus* penicilino-resistente, pero sensibles a la meticilina y es también activa contra neumococos y *Streptococcus pyogenes*.

e) Ureidopenicilinas.

La azlocilina y la mezlocilina y las muy semejantes piperacilina y apalcilina, son más activas que la carbenicilina contra *P. aeruginosa* y tienen un espectro de acción más amplio contra las bacterias gramnegativas, aunque son también sensibles a las penicilinasas. La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero también es activa frente a muchas cepas de *Klebsiella* y *Serratia*. La azlocilina y la piperacilina tienen espectros similares al de la mezlocilina, pero su actividad frente a *Pseudomonas* es de 4 a 8 veces mayores. Las ureidopenicilinas, en general, son más activas frente a los enterococos que las carboxipenicilinas y, al igual que éstas, se deben reservar para las infecciones graves. La piperacilina es el antibiótico de elección en infecciones por *P. aeruginosa* en combinación con un aminoglicósido, por lo que se recomienda en el tratamiento de neumonías graves adquiridas en la comunidad, en pacientes adultos con criterio de ingreso. También se usa en infecciones por estreptococos y enterococos, y tiene actividad variable frente a *E. coli* y *Klebsiella*. La asociación de piperacilina con tazobactam no ha demostrado ser más eficaz que la piperacilina sola, pero sí permite reducir las dosis a utilizar de antibiótico, por ejemplo, en el tratamiento de las infecciones graves por *P. aeruginosa* de 18g/día a 12g/día. En general las ureidopenicilinas son caras, el tratamiento con piperacilina sobrepasa los \$40/día.

f) Otras penicilinas semisintéticas.

La más importante es la meticilina, que tiene un grupo 2,6-dimetoxibenzamido, y se introdujo en el mercado en 1959. Fue la primera penicilina resistente a la destrucción por la penicilinasas estafilocócica, pero no es estable en medio ácido y se debe administrar en forma inyectable. Se indica, fundamentalmente, en las infecciones por estafilococos coagulasa-positivos productores de

penicilinas. Existen también azidocilina, benetamina y penicilina clemizol, la primera, de administración oral y, las otras, parenterales de acción prolongada.

Cefalosporinas y otros antibióticos relacionados

1. Cefalosporinas.

Las cefalosporinas o cefems son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibiótico natural producido del hongo *Cephalosporium acremonium*. El núcleo activo, ácido 7-aminocefalosporánico, está muy estrechamente relacionado con el ácido 6-amino-pencilánico, por poseer ambos un anillo betalactámico. Son bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al igual que las penicilinas y se clasifican por generaciones, en base a la similitud de sus actividades antibacterianas y de cuando fueron introducidas en el mercado. Las más modernas han ido incrementando su actividad contra las bacterias gramnegativas. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y los tejidos corporales y las concentraciones que se alcanzan son suficientes para el tratamiento de la infección, especialmente si hay inflamación, la cual facilita su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es relativamente baja, aunque las de tercera generación pueden alcanzar niveles bastante altos en el LCR para el tratamiento de la meningitis.

Primera generación

Todas tienen un mismo espectro, y sus diferencias principales son farmacológicas.

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

La cefazolina es menos dolorosa que la cefalotina cuando se inyecta por vía intramuscular se utiliza en IU, osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y en la profilaxis de la cirugía

perioperativa, con excepción de la coloproctológica. La cefradina, se puede administrar por vía oral e inyectable. La cefroxadina (derivado oximetilo de la cefradina), el cefadroxilo, la cefatrizina, la cefalexina y su éster pivaloiloximetilo, la pivcefalexina, se administran todas oralmente y se utilizan en el tratamiento de infecciones comunitarias leves o moderadas de la piel o urinarias. En general, todos estos compuestos tienen un espectro de actividad antimicrobiana similar a la cefalotina. El cefaclor, el cual también se absorbe por el tracto gastrointestinal, tiene una actividad semejante a la de la cefalotina contra los cocos grampositivos, pero tiene una actividad superior contra las bacterias gramnegativas, particularmente contra el *H. influenzae*, por eso a menudo se clasifica como de segunda generación, al igual que el cefprozilo, también de uso oral, que posee una vida media superior a la del cefaclor.

Segunda generación

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

Las cefamicinas se obtienen del *Streptomyces spp.* o por vía semisintética a partir de la cefamicina C y difieren de las cefalosporinas por la adición de un grupo 7 a- metoxi al núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico, el cual les da una mayor estabilidad frente a las betalactamasas y se consideran también cefalosporinas de segunda generación, aunque son más activas contra las bacterias anaerobias, especialmente *B. fragilis*. Son policaciones de aminoazúcares en unión glucosídica, cuya polaridad es en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas, comunes a todos los miembros del grupo, entre las cuales se encuentran: que ninguna se absorbe bien en el

tracto gastrointestinal, por lo que todas se administran por vía parenteral, no penetran bien el LCR, y se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. La cefoxitina, que fue la primera, y el cefotetán son más activas que las cefalosporinas de primera generación frente a *Proteus* indol-positivos, *Serratia*, bacilos gramnegativos anaerobios, incluido *B. fragilis*, y algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* y *P. mirabilis*. El cefotetán se utiliza en el tratamiento de infecciones combinadas por anaerobios leves o moderadas, como divericulitis, y en cirugía colorrectal y ginecológica para la profilaxis de infecciones anaerobias. Otras cefamicinas son el cefmetazol, la cefbuperazona y el cefminox. El cefmetazol tiene una actividad similar que la cefoxitina o el cefotetán frente a las bacterias anaerobias, pero es menos activo frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos, mientras que el cefmetazol y el cefotetán son más activos que la cefoxitina frente a *H. influenzae*.

Tercera generación

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

La cefixima se administra por vía oral, al igual que el cefdinir, cefetamet pivoxilo, cefpodoxima proxetilo, ceftibuten y latamoxef, que es una oxacefalosporina y difiere de la cefotaxima en su mayor actividad contra *B. fragilis*. La cefixima tiene una excelente actividad frente a los cocos gramnegativos y Enterobacteriaceae y una buena actividad frente a los estreptococos, incluyendo los estreptococos del grupo A y los neumococos, pero su efecto es escaso o nulo frente a los estafilococos. Su utilización fundamental radica en el tratamiento oral de infecciones como la otitis media, la sinusitis y las IU. La cefpodoxima proxetilo se utiliza también en faringitis, infecciones de la

piel y tejidos blandos y del tracto respiratorio inferior y superior por estreptococos, *H. influenzae* y *Moraxella catharralis*, y en gonorrea no complicada.

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

Cuarta generación

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

a) Carbacefémicos.

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

b) Carbapenémicos.

El imipenem, derivado N-formimidoilo de la tienamicina, obtenido del *Streptomyces cattleya*, fue el primer antibiótico betalactámico del grupo de los carba-penémicos. Es también bactericida y actúa, igualmente, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Su espectro de acción es amplio e incluye a microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Se utiliza en el tratamiento de infecciones intraabdominales combinadas, nosocomiales, incluyendo las de microorganismos gramnegativos resistentes, como son las de *Enterobacter* y las originadas por el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa* y *B. fragilis*, pero la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina lo son también al imipenem y la *P. aeruginosa* puede hacerse resistente cuando se usa solo. Se administra por vía parenteral junto con cilastanina, un inhibidor de la dehidropeptidasa I, la cual inhibe el metabolismo renal del imipenem. Esta combinación puede originar retención del medicamento, sobre todo, en pacientes que estén recibiendo altas dosis, que tengan insuficiencia renal y en ancianos. No se debe utilizar en el tratamiento de la meningitis por ser epileptógeno. Es uno de los antibióticos más caros que existen en el mercado actualmente, el costo de un tratamiento puede exceder los \$100/día.

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

c) Monobactámicos

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

Inhibidores de betalactamasa

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

Grupo	Miembros	Modo de acción	Espectro
Beta lactámicos: Penicilinas	Penicilina G	inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Penicilina V	Ídem	Ídem
	Cloxacilina	Ídem	Estafilococos productores de penicilinasa
	Ampicilina	Ídem	Bacterias G+ y G-
Beta lactámicos: Cefalosporinas	Carbenicilina	Ídem	<i>P. aeruginosa</i>
	Cefaloridina	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Cefalexina	Ídem	Ídem agregando actividad frente a Estafilococos productores de penicilinasa
	Cefuroxima	Ídem	Ídem con menos actividad frente a G+ y más frente a G-
	Moxalactam	Ídem	Bacterias G+ Enterobacterias

	Ceftiofur	Ídem	Ídem
	Cefoperazona	Ídem	Pseudomonas aeruginosa
	Cefepima	Ídem	Estafilococos y enterobacterias
Beta lactámicos: Inhibidores de la Beta lactamasa	Ácido clavulánico	Se une a la beta lactamasa inactivándola	Gérmenes productores de beta lactamasa
	Sulbactam	Ídem	Ídem
	Tazobactam	Ídem	Ídem
Beta lactámicos: Carbapenems	Imipenem-cilastatina	Inhiben síntesis de pared	G+ y G- aerobios y anaerobios
Beta lactámicos: Monobactams	Aztreonam	Ídem	Gram negativos aerobios
Aminoglucósidos	Estreptomina	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias G-
	Kanamicina	Ídem	Ídem
	Neomicina	Ídem	Ídem
	Gentamicina	Ídem	Ídem
Aminociclitolos	Espectinomicina	Ídem	Bacterias G- y micoplasmas
Azúcares complejos o Lincosamidas	Lincomicina	Inhiben síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+, anaerobios y micoplasmas
	Clindamicina	Ídem	Ídem
	Pirlimicina	Ídem	Ídem
Rifamicinas	Rifampicina	Inhib e ARN polimerasa	Bacterias Gram positivas micobacterias
Péptidos	Polimixina B	Desorganizan membrana	Pseudomonas aeruginosa
	Colistín	Ídem	Ídem
Glucopéptidos	Vancomicina	Inhibe síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Teicoplanina	Ídem	Ídem
	Avoparcina	Ídem	Ídem
Estreptograminas	Virginamicina	Inhibe peptidil transferasa	Bacterias G+ aerobias y anaerobias
Macrólidos	Eritromicina	Inhibe síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+ y G-
	Oleandomicina	Ídem	Ídem
	Tilosina	Ídem	Ídem
	Espiramicina	Ídem	Ídem
	Tilmicosina	Ídem	Ídem
Fenicoles	Cloranfenicol	Inhibe síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+ y G- rickettsias y chlamydias
	Tianfenicol	Ídem	Ídem
	Florfenicol	Ídem	Ídem
Tetraciclinas	Oxitetraciclina	Inhibe síntesis proteica porción 30S ribosomal	Bacterias G+ y G-, Rickettsias, chlamydias y algunos protozoos

	Doxiciclina	Ídem	Ídem
	Minociclina	Ídem	Ídem
Sulfonamidas	Sulfanilamida	Interfieren síntesis de ácido fólico	Bacterias G+, G- y coccidios
	Sulfadiazina	Ídem	Ídem
	Sulfatiazol	Ídem	Ídem
	Ftalilsulfatiazol	Ídem	Ídem
Diaminopirimidinas	Trimetoprima	Interfieren síntesis de ácido tetrahidrofólico	Bacterias G+, G- aerobias
	Baquiloprima	Ídem	Ídem
Fluoroquinolonas	Enrofloxacina	Inhiben ADN girasa	Bacterias Gram positivas y Gram negativas
	Danofloxacina	Ídem	Ídem
	Marbofloxacina	Ídem	Ídem
	Sarafloxacina	Ídem	Ídem
Ionóforos	Monensina	Alteran flujo de membrana	Coccidiosis, promoción del crecimiento
	Salinomicina	Ídem	Ídem
Nitrofuranos	Nitrofurazona	Previenen traslación ARN mensajero	Bacterias Gram positivas y Gram negativas
	Furazolidona	Ídem	Ídem
Nitroimidazoles	Metronidazol	Disrupción del ADN	Anaerobios
	Dimetridazol	Ídem	Ídem

El descubrimiento de la penicilina en 1929 y su posterior introducción en clínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de la patología infecciosa. Desde entonces, se han incorporado a la práctica clínica decenas de familias de antimicrobianos, con actividad frente a bacterias, hongos, parásitos y virus. En este artículo se abordarán los aspectos microbiológicos del mecanismo de acción de los compuestos con actividad antibacteriana.

Con excepción de la pared celular, la práctica totalidad del resto de las dianas de los antimicrobianos se encuentran también en células eucariotas. Las diferencias estructurales entre las bacterias y las células superiores hacen que la afinidad de los antimicrobianos de interés clínico por las dianas procarióticas sea mucho mayor que por las de sus homólogas eucariotas, disminuyendo así el riesgo de efectos adversos. Las principales diferencias entre las células bacterianas y las eucariotas incluyen en las primeras: a) existencia de un único cromosoma en la bacteria, que no está rodeado de

membrana nuclear y se halla en contacto directo con el citoplasma (por tanto, muy accesible a los antibióticos que actúan sobre la síntesis de ADN); b) presencia de ribosomas del tipo 70S, y c) presencia de una pared celular con peptidoglucano (excepto en *Mycoplasma* spp.), estructura que confiere forma y rigidez a la bacteria.

Para que los antimicrobianos alcancen su diana deben atravesar la cubierta bacteriana, salvo cuando la diana es la propia envoltura externa de los gramnegativos. Las bacterias gramnegativas ofrecen mayor resistencia que las grampositivas a la entrada de antimicrobianos, pues poseen una membrana celular externa, que rodea la capa de peptidoglucano. Esa membrana es una bicapa de lipídica que, a diferencia de las membranas eucariotas, contiene lipolisacárido, y desempeña un importante papel de barrera frente a determinados antimicrobianos. En la misma existen un gran número de proteínas, que representan en torno al 40% de su peso total, entre las cuales se encuentran las porinas, proteínas triméricas o monoméricas que forman conductos o poros hidrófilos que permiten el acceso al peptidoglucano. A través de estos poros difunden de forma pasiva pequeñas moléculas hidrofílicas (menores de 600Da), pero se impide el paso de otras mayores, por ejemplo los glucopéptidos (peso molecular >1.000Da). Por el contrario, los antibióticos más lipofílicos difunden a través de la bicapa lipídica, y algunos utilizan un mecanismo de transporte con gasto de energía. En las bacterias grampositivas, que carecen de membrana externa, se estima que el límite de exclusión es de 100kDa, mucho mayor que el tamaño de la mayoría de los antimicrobianos.

Ya en el interior del microorganismo los antimicrobianos deben evitar su hidrólisis o su transformación en un producto inactivo y reconocer de forma efectiva una diana antes de que algún sistema de expulsión lo lance de nuevo fuera de la bacteria.

Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos de uso clínico ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, alterando la integridad de la membrana citoplásmica, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis o las funciones de ácidos nucleicos. Hay también otros antimicrobianos cuya función es

proteger otros compuestos de las enzimas hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores de β -lactamasas.

Atendiendo a su efecto antibacteriano, los antimicrobianos se han clasificado tradicionalmente en bactericidas (ejercen una acción letal para la bacteria) o bacteriostáticos (sólo inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano). Los límites de ambos conceptos se consideran en la actualidad un tanto difusos, como ya se recoge en otro número de EIMC. Cada grupo de antibióticos actúa preferentemente de una forma u otra, aunque un mismo antibiótico puede comportarse como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la concentración que alcance en la diana, o de su afinidad por la diana de un determinado microorganismo. En general, son bactericidas los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplásmica o interfiriendo con algunos aspectos del metabolismo del ADN, y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos.

Referencias bibliográficas

1. Mandell GL. Introducción a las enfermedades microbianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC ed. Cecil. Tratado de Medicina Interna, 19a ed. México DF: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994: vol 2, part 20, cap 282:1823-4.
2. Madoff LC, Kasper DI. Introduction to infection disease: host-parasite interaction. En: Harrison TR. Principles of Internal Medicine. 13 ed. New York: McGraw-Hill, 1994:485-9.
3. Morejón M. Panorama infeccioso actual. Resumed 1996;9(3):139-44.
4. Mandell GL. Introducción a las enfermedades bacterianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC ed. Cecil. Tratado de Medicina Interna, 19a ed. México DF: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994. vol 2, part 20, cap 283:1824.
5. Los principales grupos bacterianos. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. México DF: El Manual Moderno, 1988:30-5.
6. Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a ed. Parte XI, Capítulo 44. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993: part 11, cap 44:991-1017.
7. Quimioterapia antimicrobiana. En: Jawetz E, Melnick JL, Alderberg EA. Manual de Microbiología Médica, 12a ed. México DF: El Manual Moderno, 1988:110-35.
8. Calderwood SB, Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. En: Stein JH. Internal Medicine. 3th ed. Boston: Little Brown and Co, 1990:1202-18.
9. Frisby AJ. Introduction on the use of the antibiotics. Guideline. Thomas Jefferson University, 1995 [INTERNET(<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/intro.html>)].
10. Reynolds JEF ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1995:79-113.
11. Mandell GL, Sande MA. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Godman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a. ed. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993:1035-64.
12. Demonty J. De la penicilline aessor des B-lactamines. Rev Med Liege 1996;51(1):47-49.
13. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Fármacos antiinfecciosos. En: Berkow R ed. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica, 9a. ed. Madrid: Mosby-Royman Libros 1994:26-52.
14. Parry MF. Penicilinas. Clin Med Nort Am 1987;6:1158-78.
15. Anon. Diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. Medicam y Terap. 1995;14(3):1-6.
16. Anon. La alergia a la penicilina. Medicamen y Terap 1997;16(2):10-2.
17. Cartwright K. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. Br Med J 1992;305:143-7.
18. Penicillins systemic. E: US Pharmacopeial Inc. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 14 ed. Massachusetts: Rand Mc Nally, 1994 vol 1: 751-77.
19. Seppelt U, Betermann H, Sonntag HG. Comparative study of the clinical effectiveness of mecillinam and pivmecillinam versus ampicillin in acute urinary infections. Arzneim Forsh 1992;32:569-71.
20. Vanhoof R, Hubrechts JM, Nyssen HJ, Nulens E, Couvreur ML. Activity of cefotiam in combination with beta-lactam antibiotics on enterobacterial hospital strains. Weekbl Sci Ed 1990;12:104-6.

21. Barnas B, Nimphius N. Antibiotic Guide. Wiscosin, Medical College, 1996. [INTERNET(<http://www.intermed...g /antibiotics.html>)]
22. Anon. Medicamentos para el tratamiento de la otitis media aguda en los niños. *Medicam y Terap* 1994;13(4):56-8.
23. Zimmerlin W. Pneumonia in clinical practice: diagnosis and therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994;83(49):1374-7.
24. Morrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-15.
25. Hernández-Sampelayo T, Gómez JA, Navarro ML, Cristóbal P. Infección en el paciente pediátrico y neonatal. *Medicina* 1995;7(77):3405-19.
26. Anon. Piperacilina/Tazobactam. *Medicam y Terap* 1994;13(4):51-3.
27. Tan JS, File TM Jr. Antipseudomonal penicillins. *Med Clin North Am* 1995;79(4):679-93.
28. Boquet E, Ordeig C, Batle J. Comparative study of three acylureidopenicillins of *Pseudomona aeruginosa*. *Farm Clin Spain* 1985;2:24-28.
29. Oisumi K, Ohno T, Kawakura M. A comparative study of tazobactam piperacillin and piperacillin in bacterial pneumonia. *Jpn J Antibioc* 1995;48(4):449-81.
30. Cifuentes-Osorio J, Ruiz G. Pipiracillin/tazobactam in the treatment of lower respiratory tract infections: an open non-comparative and multicentered trial. Latin American Clinical Research Group. *J Chemoter* 1994;6(3):197-203.
31. Goldberg DM. Cefalosporinas. *Clin Med Nort Am* 1987;6:1179-91.
32. Cephalosporins systemic. En: US Pharmacopeial Inc. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI, 14 ed. Massachusetts: Rand Mc Nally, 1994, Vol 1:751-77.
33. Greenfield RA. Symposium on antimicrobial therapy, IV. The cephalosporins J. *Okla State Med Assoc* 1993;86(1):7-12.
34. Verhaegen J, Verbist L. Oral cephalosporins. *Acta Clin Belg* 1992;47(6):377-86.
35. Wiseman LR, Benfield P. Cefprozili. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993;45(2):295-317.
36. Stutman HR. Cefprozilo. *Pediatr Ann* 1993;22(3):167-8, 171-6.
37. Eriksen NL, Blanco JD. Extended spectrum (second and third generation) cephalosporins. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(3):461-74.
38. Murray BE, Moellering RC. Cephalosporin and cephamycin antibiotics: status report *Clin Ther* 1989;2:155-179.
39. Adu A, Armour CL. Drug utilization review (DUR) of the third generation cephalosporins. Focus on ceftriaxone, ceftazidime and cefotaxime. *Drugs* 1995;50(3):423-39.
40. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am* 1995;79(4):705-19.
41. Dipiro JT, May JR. Use of cephalosporins with enhanced antianaerobic activity for prevention treatment of anaerobic and mixed infections. *Clin Pharm* 1988;7285-302.
42. Borraddell LB, Brogden RN. Cefodizime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1992;44(5):800-34.
43. Farsbender M, Lode H, Schaberg T, Borner K, Koeppe P. Pharmacokinetics of new oral cephalosporins, including a new carbacephem. *Clin Infect Dis* 1993;16(5):646-53.
44. Sakane K, Inamoto Y, Takaya T. A new oral cephem, cefdinir: its structure activity relationships and biological profile. *Jpn J Antibiot* 1992;45(8):909-25.
45. Bryson HM, Brogden RN. Cefatamet pivoxil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1993;45(4):589-62.

46. Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential drugs 1992;44(5):889-917.
47. Anon. Cefpodoxima-proxetilo: una nueva cefalosporina oral. Medicamentos y Terapéutica 1993;12(4):43-5.
48. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. J Chemother 1996;8(Suppl 2):91-104.
49. Bellido F. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. J Chemother 1996;8(Suppl 2):31-6.
50. Pechere JC. Specificities of antibacterial activity of zwitterionic 7-methoxyimino cephems (cephalosporins of fourth generation). Pathol Biol (Paris) 1966;44(2):99-105.
51. Halloway WJ, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. Am J Med 1996 24;100(6A):52S-59S.
52. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1994;47(3):471-505.
53. Hardin TC, Jennings TS. Cefepime. Pharmacotherapy 1994;14(6): 657-68.
54. Liu YC, Huang WK, Cheng DL. Antibacterial activity of cefepime in vitro. Chemotherapy 1994;40(6):384-90.
55. Binfiglio G, Stefani S, Nicoletti G. In vitro activity of cefpirome against betalactamase-inducible and stably depressed Enterobacteriaceae. Chemotherapy 1994;40(5):311-6.
56. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A, Giu MA. Cefepime: a new fourth generation cephalosporin. Am J Hosp Pharm 1994 15;51(4):463-77.
57. Brogden RN, Ravish MC, Lorocarbef D. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1993;45(5):716-36.
58. Force RW, Nahata MC. Lorocarbef: a new orally administered carbacephem antibiotic. Ann Pharmacother 1993;27(3):321-9.
59. Ennis DM, Cobbs CG. The newer cephalosporins. Aztreonam and imipenem. Infect Dis Clin North Am 1995;9(3):687-713.
60. Norrby SR. Carbapenems. Med Clin North Am 1995;79(4):745-59).
61. Alv NG, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. Drug Saf 1995;12(5):305-13.
62. Wiseman LR, Wagstaff Aj, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity. Drugs 1995;50(1):73-101.
63. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. J Antimicrob Chemother 1995;36(Suppl A):1-17.
64. Anon. Meropenem: ¿un antibiótico que ofrece ventajas?. Medicamentos y Terapéutica 1996;15(4):31-3.
65. Madux MS. Effects of beta-lactamase-mediated antimicrobial resistance: role of betalactamase inhibitors. Pharmacotherapy 1991;11(2 Part 2):40S-50S.
66. Livermore DM. Determinants of the activity of beta-lactamase inhibitor combinations. J Antimicrob Chemother 1993 Jan;31 (Suppl A):9-21.

