

BETALACTÁMICOS

Penicilinas

Las penicilinas son activas sobre cepas sensibles de bacterias gram-positivas y gram-negativas, espiroquetas y actinomices. Son inactivadas por las β -lactamasas. La resistencia se debe a 3 mecanismos: alteración de los sitios blanco de antibióticos, disminución de permeabilidad de la pared celular e inactivación de penicilinas por enzimas (β -lactamasas). Este último mecanismo es el más común y el más importante.¹ Se ha documentado en Nicaragua, resistencia de *S. aureus* adquirido en la comunidad a penicilina en un 95% en 2004 (N=11)¹ y de 97% en 2003 y 2004 (N=598 y 256 respectivamente) a nivel hospitalario. No se encontró resistencia de *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* a penicilina en 2004 (N=6 en ambos agentes), tampoco en 2003 (N=7 y 6 respectivamente).²

Las penicilinas disponibles, así como su espectro de acción antibacteriana se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de penicilinas y espectro antibacteriano.

Clasificación	Cefalosporina	Espectro antimicrobiano
Penicilinas naturales	penicilina G (benzatinica, procainica), penicilina V (fenoximetilpenicilina)	Tienen actividad contra muchos gram-positivos, cocos gram negativos y algunos otros organismos gram-negativos. Sin embargo, la mayoría de cepas de estafilococos (<i>aureus</i> y <i>epidermidis</i>) producen β -lactamasa que destruyen a estas penicilinas.
Amino-penicilinas	ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina	Tienen actividad contra bacterias gram-positivas sensibles a penicilina, incluyendo <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> sp y <i>H. influenzae</i> . Sin embargo, muchas enterobacterias, <i>H. influenzae</i> , <i>salmonella</i> y <i>shigella</i> producen β -lactamasas.
Penicilinas anti-estafilocócicas	cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina	Son activas contra estafilococos productores de β -lactamasa. También contra cepas de <i>S. pyogenes</i> y <i>S. pneumoniae</i> . Tienen menos actividad contra <i>Enterococcus faecalis</i> y organismos gram-negativos
Penicilinas anti-pseudomonas	carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina.	Tienen menos actividad contra gram-positivos que otras penicilinas, pero tienen gran actividad sobre gram-negativos, incluyendo <i>p. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Morganella</i> y <i>Providencia spp.</i>

¹ N= número de cepas o muestras examinadas en el CNDR, las cuales son referidas de 11 laboratorios que conforman la red de vigilancia de resistencia antimicrobiana a nivel nacional.

Efectos adversos de las penicilinas

Efectos que necesitan atención inmediata

Menos frecuentes reacciones alérgicas (anafilaxia); dermatitis exfoliativa; reacción similar a la enfermedad del suero; erupción de piel, urticaria, prurito. *Raros*: hepatotoxicidad; colitis por *C. difficile*; nefritis intersticial; leucopenia o neutropenia; trastornos mentales; dolor en el sitio de inyección; disfunción plaquetaria o trombocitopenia; convulsiones.

Efectos que necesitan atención si son persistentes

Más frecuentes: trastornos gastrointestinales; cefalea; candidiasis oral; candidiasis vaginal.

Precauciones de penicilinas

Contraindicaciones: absoluta en el caso de alergia a penicilinas. Debe considerarse el beneficio riesgo en caso de historia de alergia en general; antecedentes de sangrado; deficiencia de carnitina; insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o hipertensión, debido al sodio contenido en ticarcilina y cerbenicilina; fibrosis quística, en particular con carbenicilina; enfermedad gastrointestinal, por la posibilidad de colitis pseudomembranosa; mononucleosis infecciosa, debido a la posibilidad de presentar erupción de piel en 43% – 100% de los tratados con ampicilina, bacampicilina o pivampicilina; fenilcetonuria, debido al aspartame (que se metaboliza a fenilalanina) contenido en amoxicilina con ácido clavulánico; insuficiencia renal, debido a que la mayoría de penicilinas se excretan por vía renal, debe reducirse la dosis o incrementar los intervalos de dosis.

Interacciones: La administración de ampicilina, amoxicilina o bacampicilina con alopurinol aumenta el riesgo de erupción de piel; penicilinas y aminoglucósidos se inactivan mutuamente *in vitro*, si es necesario su uso concomitante, deben administrarse en sitios separados con al menos 1 hora de diferencia; penicilina G puede aumentar el efecto acumulador de potasio sérico de los IECA, diuréticos ahorradores de potasio, medicamentos y suplementos con potasio; la interacción de penicilinas antipseudomónicas con anticoagulantes, heparina y trombolíticos puede aumentar el riesgo de hemorragia debido a la inhibición de la agregación plaquetaria; AINE (especialmente aspirina y diflunisal), otros salicilatos y otros inhibidores de la agregación plaquetaria administrados

con penicilinas antipseudomónicas aumenta el riesgo de hemorragia por efecto aditivo de la inhibición plaquetaria; con cloranfenicol, eritromicinas, sulfonamidas o tetraciclinas, las penicilinas pierden el efecto bactericida en situaciones donde se requiere efecto rápido; los contraceptivos a base de estrógeno pierden efectividad cuando se administra con ampicilina, amoxicilina y penicilina V; con medicamentos hepatotóxicos el uso de penicilinas antiestafilococos, mezlocilina y piperacilina puede aumentarse el efecto hepatotóxico; las penicilinas disminuyen la depuración renal de metotrexate; el probenecid disminuye la secreción tubular renal de las penicilinas.

Embarazo y lactancia: todas las penicilinas tienen clasificación B de la FDA en el embarazo. Se distribuyen en la leche materna, algunas en bajas concentraciones. Aunque no se ha documentado problemas significativos en humanos, el uso de las penicilinas por madres lactantes puede conducir a sensibilización, diarrea, candidiasis y erupción de piel en el infante.³

Bibliografía complementaria

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease, Treatment of Bacterial Meningitis, *Pediatrics*, 1988;161(6):904 – 7.
2. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, Tenover FC. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis*. 1998;26:811 – 838.
3. Choi EH, Lee NJ. Clinical outcome of invasive infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1346–1354.
4. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis And prevention Rheumatic Fever : A Statement for health Professionals, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of The Council on Cardiovascular Disease in the Young, The American Heart Association, *Pediatrics*, 1995 96(4 Pt 1):758 – 64.
5. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 1994;331:377–382.
6. Kaplan EL, Berrios X, Speth J. et al Pharmacokinetic of Benzathine Penicillin G: Serum Levels During the 28 days After Intramuscular Injection 1,200 units, *J Pediatr* 1994, 125(3):471 – 5.
7. Payani S.G. Vaughn AJ, Crosby M. et al. Treatment of Asymptomatic Congenital Syphilis: Benzathine versus procaine Penicillin Therapy *J Pediatr* 1989, 115(1):146 – 50.
8. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42:519–537.
9. Butterworth Heinemann. *The Use Of Antibiotics*, Fifth Edition, 1997.

Penicilina G sódica

(Benzilpenicilina sódica o penicilina cristalina)

Polvo liofilizado en frasco de 1,000,000 de UI; en el comercio regional se encuentran presentaciones de 5, 10 y 20 millones de UI.

La penicilina cristalina es una sal altamente soluble, la dosis puede ser completamente disuelta en pocos mililitros de agua previa a su administración. Las dosis de esta y otras penicilinas se expresan en unidades. Una unidad internacional (UI) es equivalente a 0.6 mcg de Penicilina G sódica.

Indicaciones^{1,2}

Se recomienda como primera elección en:

- Adultos con meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad.
- Neumonía adquirida en la comunidad de evolución grave sin complicaciones.
- Neumonía aguda no complicada en niños hospitalizados mayores de 5 años.
- Sífilis.
- Infecciones genitales por Clostridium.
- Infecciones puerperales por Streptococcus anaerobios o Streptococcus del grupo B.
- Infecciones anaeróbicas de la boca por cocos gram positivos o gram negativos.
- Actinomicosis.

Se recomienda como segunda elección en:

- Adultos con neumonía adquirida en la comunidad complicada por absceso o por aspiración.
- Absceso cerebral.
- Gangrena gaseosa.
- Fasciitis necrotizante.
- Endocarditis.

Dosificación^{1,2,3}

Adultos: 2 – 2.4 millones UI/día IM o IV dividido cada 4 – 6 horas.

Niños: 100,000 – 250,000 UI/kg/día IM ó IV cada 4 – 6 horas.

En infecciones severas: 250,000 – 400,000 UI/kg/día cada 4 – 6 horas (dosis máxima 2.4 millones/día). Neonatos: Menores de 7 días con peso menor a 2,000 g, 50,000 UI/kg/día cada 12 hrs, en *meningitis*, 100,000 UI/kg/día dividida cada 12 horas; en menores de 7 días y con peso mayor a 2,000 g, 75,000 UI/kg/día cada 8 horas, en *meningitis* 150,000 UI/kg/día cada

8 horas; en la *sífilis congénita*, 100,000 UI/kg/día cada 8 horas; en *meningitis por Streptococos del grupo B*, 450,000 UI/kg/día IV cada 6 horas.

Efectos adversos y precauciones: ver penicilinas en p. 2.

Nivel de uso: H.

Costo: frasco de 1,000,000 UI, C\$41.36.

Penicilina G procaínica

(*Benzil penicilina procaínica* o *penicilina G procaínica acuosa*)
Polvo liofilizado de 800,000 UI; presentaciones de 400,000 UI, 1 millón, 4 millones y 4.8 millones se encuentran disponibles en el comercio.

Es una sal menos soluble. Se administra IM como una suspensión de partículas de cristal, se disuelve lentamente y la absorción de esta penicilina G liberada toma un tiempo prolongado. Una unidad de actividad es equivalente a 1 mcg de penicilina procaínica pura.

Indicaciones^{1,2}

- Infecciones del tracto respiratorio: neumonía.
- Infecciones moderadas a severas por *T. pallidum* (Sífilis).
- Infección por *bacillus anthracis*, incluso inhalación de ántrax.
- Infecciones de piel y tejidos blandos (erisipelas).
- Endocarditis.
- Fiebre por mordedura de ratas.
- Actinomicosis.
- Empiema.
- Infecciones por pasteurella.

Dosificación^{1,2,3}

Adultos: 0.6 – 4.8 millones divididos cada 12 – 24 horas. En el tratamiento de *endocarditis infecciosa por S. viridans* administrar con un aminoglucósido cada 6 horas por 2 – 4 semanas. En *neurosífilis*: 2.4 millones de unidades una vez al día por 10 días con probenecid 500 mg cada 6 horas.

Niños: 25,000 – 50,000 UI/kg/día dividido cada 12 – 24 hrs, no exceder de 4.8 millones de UI/día. Neonatos: debe evitarse en neonatos con peso menor o igual a 1,200 g, por el riesgo de

abscesos fríos y efectos tóxicos en este grupo de edad. En la *sífilis congénita*: 50,000 UI/día por 10 días.

Efectos adversos y precauciones: ver penicilinas en p. 2.

Nivel de uso: H, CS y PS.

Costo: FAM de 800,000UI, C\$41.44; combinada con Penicilina G sódica FAM de 600,000UI, C\$19.10.

Benzil penicilina G (*penicilina benzatínica*).

Polvo liofilizado de 1,2 millones de UI; presentaciones de 600,000 UI y de 2.4 millones también están disponibles en el comercio local.

Es una sal mucho menos soluble, se absorbe más lentamente del sitio de aplicación IM, resultando en niveles prolongados de penicilina. Una unidad de actividad es equivalente a 0.75 mcg de la sustancia pura.

Indicaciones

- Faringitis/amigdalitis por *Streptococcus pyogenes*.
- Profilaxis de infecciones causadas por el *S. pyogenes* en fiebre reumática.

Dosificación^{1,2,3}

Adultos: para *infecciones del sistema respiratorio superior* por *S. pyogenes*, 1.2 millones de UI en dosis única cada 3 – 4 semanas o una dosis de 600,000 unidades cada 15 días. En *sífilis* temprana 2.4 millones de UI en dos sitios de inyección semanal por 3 dosis.

Niños: en menores de 27 kg, 300,000 – 600,000 UI en dosis única; en mayores o iguales a 27 kg, 900,000 UI en dosis única. En fiebre reumática recurrente, 25,000 – 50,000 UI/kg cada 3 – 4 semanas, dosis máxima de 1.2 millones de UI/dosis. En la *sífilis congénita*, 50,000 UI/kg cada 3 semanas, no exceder 4.8 millones UI/dosis. En *sífilis de más de un año de evolución*, 50,000 UI/kg cada 3 semanas, no exceder de 4.8 millones de UI/dosis. En *infección del sistema respiratorio superior*, 25,000 – 50,000 UI/kg en una sola dosis, dosis máxima 1.2

millones de UI/dosis. Neonatos: con peso mayor a 1,200 g en *sífilis congénita asintomática*, 50,000 UI/kg, única dosis.

Efectos adversos y precauciones:

Ver penicilinas en p. 2.

Nivel de uso: H, CS y PS.

Costo: frasco de 1.2 millones, C\$18.74 – C\$131.98

Bibliografía complementaria

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease, Treatment of Bacterial Meningitis, Pediatrics, 1988;81(6):904 – 7.
2. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, Tenover FC. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis. 1998;26:811–838.
3. Choi EH, Lee NJ. Clinical outcome of invasive infections caused by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Korean children. Clin Infect Dis. 1998;26:1346–1354.
4. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis and prevention Rheumatic Fever : A Statement for health Professionals, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of The Council on Cardiovascular Disease in the Young, The American Heart Association, Pediatrics, 1995 96(4Pt 1):758 – 64.
5. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med. 1994;331:377–382.
6. Kaplan EL, Berrios X, Speth J, et al. Pharmacokinetic of Benzathine Penicillin G: Serum Levels During the 28 days After Intramuscular Injection 1,200 units, J Pediatr 1994, 125(3):471 – 5.
7. Payani S.G, Vaughn AJ, Crosby M, et al. Treatment of Asymptomatic Congenital Syphilis: Benzathine versus procaine Penicillin Therapy J Pediatr 1989, 115(1):146 – 50.
8. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. Pediatr Clin North Am. 1995;42:519–537.
9. The Use Of Antibiotics Fifth Edition, Butterworth Heinemann, 1997.

Cloxacilina y dicloxacilina

Frasco-ampolla de 500 mg (cloxacilina); cápsulas de 500 mg, y suspensión de 125 mg/5 mL (dicloxacilina).

Indicaciones^{1,2}

Cloxacilina:

Infecciones por estafilococos, incluyendo:

- Infecciones de la piel y tejidos blandos. Particularmente en infecciones óseas y articulares.
- Infecciones del tracto respiratorio: neumonía, bronquitis, faringitis, sinusitis, endocarditis.

- Septicemia.

No se detectó resistencia de *S. aureus* a oxacilina en 11 cepas examinadas por el CNDR en 2004. Tampoco se encontró resistencia en 6 cepas, de *Streptococcus pneumoniae* de menores de 5 años, ni en un número igual de cepas en mayores de 5 años.³

Dicloxacilina:

Infecciones por estafilococos y por estreptococos:

- Infecciones del tracto respiratorio (faringitis y neumonía).
- Infecciones de piel y tejido blando.

Dosificación^{1,2,4}

Infecciones leves a moderadas del tracto respiratorio superior o infecciones localizadas de la piel y sus estructuras:

Cloxacilina (PO e IV):

Adultos y niños de más de 20 kg, 250 mg cada 6 hrs.

Niños mayores de 1 mes y con peso menor de 20 kg, 50 mg/kg día dividido en dosis cada 6 horas.

Dicloxacilina (PO):

Adultos y niños de más de 40 Kg, 125 mg cada 6 horas, máximo de 6 g/día.

Niños mayores de 1 mes y peso menor de 40 Kg; 12.5 – 25 mg/kg/día, dividido en 4 dosis.

En infecciones más severas tales como: *infecciones del tracto respiratorio inferior o infecciones diseminadas*:

Cloxacilina (PO e IV):

Adultos y niños mayores de 20 kg, 500 mg cada 6 horas.

Niños mayores de 1 mes y con peso menor de 20 kg, 100 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 horas.

Dicloxacilina (PO):

Adultos y niños de más de 40 kg, 250 mg cada 6 horas.

Niños mayores de 1 mes y peso menor de 40 Kg, 25 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 horas.

Efectos adversos y precauciones:

Ver penicilinas en p. 2.

Tener precaución en el cálculo de dosis, particularmente al cambiar la prescripción de cloxacilina IV a dicloxacilina PO.

Nivel de uso: Cloxacilina: H (IV). Dicloxacilina: H, CS y PS.

Costo: Dicloxacilina cápsula 500 mg: C\$4.27 – C\$11.87.
En suspensión: C\$61 – C\$145.

Amoxicilina

Cápsulas de 250 y 500 mg.

Suspensión oral de 125 mg/5 mL y 250 mg/5 mL.

En el comercio regional existen comprimidos masticables de 125 y 250 mg.

Indicaciones^{1,2,3,4,5,6,7}

En adultos:

- Primera elección en el tratamiento de la exacerbación aguda de la EPOC y en la sinusitis.
- Primera elección en el tratamiento de la erisipela.
- Profilaxis de la endocarditis bacteriana.
- Tratamiento combinado de erradicación del *H. pylori*.
- Alternativa en el tratamiento de la amigdalitis.
- Alternativa a otros antibióticos (ciprofloxacina, ceftriaxona, cloranfenicol) en el tratamiento de la tifoidea.

En niños:

- Primera elección en el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda y la otitis media aguda.
- Primera elección en el tratamiento empírico inicial de la neumonía en niños de 3 meses – 5 años.
- Segunda elección en el tratamiento empírico inicial de la neumonía de niños mayores de 5 años.
- Alternativa en profilaxis de la otitis media aguda recurrente (más de 3 episodios/6 meses ó más de 4 episodios/1 año).

Se utiliza en combinación con un aminoglucósido para tratar infecciones en personas neutropénicas.

Dosificación

Adultos: Infecciones del tracto respiratorio superior leves a moderadas, 500 mg cada 12 hrs o 250 mg cada 8 hrs.; severas, 500 mg cada 8 hrs.

Infecciones del tracto respiratorio inferior leves, moderadas o severas, 500 mg cada 8 hrs.

Infecciones de piel leves o moderadas, 500 mg cada 12 hrs. o 250 mg cada 8 hrs.; severas, 500 mg cada 8 hrs.

Profilaxis de la endocarditis bacteriana: 3 g PO una hora antes de procedimientos quirúrgicos, después 1.5 g a las 6 hrs de la primera dosis.

Erradicación del H pylori: ver p. **¡Error! Marcador no definido.**

Niños de 3 meses o más y niños con peso menor de 40 kg: *Infecciones respiratorias superiores leves a moderadas*, 20 mg/kg/día divididos cada 8 hrs o 25 mg/kg/día divididos cada 12 horas; *severas*, 40 mg/kg/día divididos cada 8 hrs o 45 mg/kg/día divididos cada 12 hrs.

Infecciones respiratorias inferiores leves, moderadas o severas, 40 mg/kg/día divididos cada 8 hrs.⁸ También puede administrarse a 50 mg/kg/día divididos cada 12 hrs.⁹

En la *profilaxis de otitis media recurrente*, 20 mg/kg al día. El tratamiento debe extenderse por 3 meses, especialmente en la época de más frecuencia de infecciones respiratorias.

En neonatos y niños hasta 3 meses: no mayor de 30 mg/kg/día divididos cada 12 horas.

Efectos adversos y precauciones: ver penicilinas en p. 2.

Nivel de uso: H, CS y PS

Costo: suspensión 250mg/5mL, C\$24.18 – C\$ 140.01; cápsula 500 mg, C\$3.06 – C\$14.00

Amoxicilina/ácido clavulánico

Presentaciones de 125 mg/31.25 mg, 200 mg/28.5 mg, 250 mg/62.5 mg y 400 mg/57 mg de amoxicilina/ácido clavulánico potásico en suspensión; tabletas de 250 mg/125 mg, 500 mg/125 mg y 875 mg/125 mg de amoxicilina/ácido clavulánico potásico.

Indicaciones^{1,2}

Adultos:

- Primera elección en la otitis media aguda.
- Primera alternativa en manejo hospitalario de la neumonía complicada con absceso o por aspiración y en pacientes con neumonía nosocomial sin ventilación mecánica.
- Alternativa a amoxicilina en exacerbación aguda del EPOC.

Niños:

- Primera elección en la celulitis por mordedura de animales (perros, gatos) y humanos.

- Segunda alternativa a la amoxicilina en el tratamiento de la sinusitis bacteriana, la otitis media aguda, la neumonía adquirida en la comunidad en niños de 3 meses a 5 años, en hospitalizados con neumonía complicada, no complicada, muy graves o en UCI.
- Alternativa a la nitrofurantoína en el tratamiento de la ITU no complicada.

Dosificación³

Las dosis de amoxicilina/clavulanato están basadas en el componente amoxicilina.

Adultos: *Neumonía y otras infecciones severas*: 1 tableta de 875/125 mg cada 12 horas o 500/125 mg cada 8 horas. *Otras infecciones*, 500/125 mg cada 12 horas o 250/125 mg cada 8 horas. En el chancroide, 500/125 mg cada 8 horas por 3 a 7 días.

Niños mayores de 3 meses y mayores de 40 kg: En *otitis media aguda, neumonía, sinusitis y otras infecciones severas*: 22.5 mg/kg cada 12 hrs. (fórmula de 200 ó 400 mg de amoxicilina) o 13.3 mg/kg cada 8 hrs. (fórmula de 125 mg o 250 mg de amoxicilina). En *infecciones menos severas*, 12.5 mg/kg cada 12 hrs (fórmula de 200 ó 400 mg) o 6.7 mg/kg cada 8 hrs. (fórmula de 125 ó 250 mg). Niños que pesan más de 40 kg, ver dosis de adulto.

Neonatos y niños hasta 3 meses: 15 mg/kg cada 12 hrs.

Efectos adversos:^{3,4,5,6}

Efectos que necesitan atención inmediata

Menos frecuentes reacciones alérgicas (anafilaxia), elevación de valores en pruebas hepáticas, candidiasis oral, reacción similar a enfermedad de suero, erupción de piel, urticaria ó prurito, tromboflebitis, candidiasis vaginal. *Raros*: dolor precordial, colitis por clostridium difficile, disuria o retención urinaria, edema, eritema multiforme o síndrome de stevens johnson, disfunción hepática (incluyendo hepatitis colestática), glositis, leucopenia o neutropenia, disfunción plaquetaria, proteinuria o piuria, convulsiones, necrólisis epidérmica tóxica.

Efectos que necesitan atención si son persistentes

Mas frecuentes: trastornos gastrointestinales, cefalea. *Raros*: escalofríos, epistaxis, fatiga, malestar general, relajación muscular prolongada.

Precauciones

Debería considerarse el beneficio riesgo en caso de historia general de alergia como asma, eczema, fiebre del heno, urticaria, alergia a penicilinas, antecedente de trastornos hematológicos, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, fibrosis quística, enfermedad gastrointestinal, disfunción hepática, mononucleosis infecciosa, fenilcetonuria, insuficiencia renal.

Contraindicaciones: Alergia a penicilinas o inhibidores de la betalactamasa, antecedente de ictericia colestática o disfunción hepática asociada amoxicilina/clavulanato.

Interacciones: Ver interacciones de las penicilinas en p. 2. El ácido clavulánico no interactúa con el probenecid.

Embarazo y lactancia: clasificación B de la FDA en el embarazo. Se distribuyen a bajas concentraciones en la leche materna. Se desconoce si el ácido clavulánico se distribuye en la leche materna.^{3,7}

Nivel de uso: H.

Costo: susp. 125mg+31.25mg/5mL, C\$165.46 – C\$191.24; susp. 250mg+62.50/5mL, C\$207.79 – C\$276.84; tab. 500mg+125mg, C\$26.51 – C\$38.40.

Piperacilina/tazobactam

Frasco ampolla de 2.25 g: piperacilina 2 g + tazobactam 250 mg. Frasco ampolla de 3.375 g: piperacilina 3 g + tazobactam 375 mg. Frasco ampolla 4.5 g: piperacilina 4 g + tazobactam 500 mg.

Piperacilina y tazobactam es una combinación a dosis fijas de sales de sodio (relación 8/1), cuyo espectro de actividad incluye Gram-positivos y Gram-negativos, aerobios y anaerobios. Piperacilina es una ureidopenicilina con acción antimicrobiana similar al de carbenicilina y ticarcilina. Tazobactam es una sulfona derivada del ácido penicilánico inhibidor de la β -lactamasas. Es considerado más potente que el sulbactam. Incrementa la actividad de los β -lactámicos contra las bacterias productoras de β -lactamasas.¹

Indicaciones^{2,3,4,5}

- Infecciones ginecológicas: enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis post-parto.
- Infección intra-abdominal: peritonitis, apendicitis, absceso intra-abdominal.
- Infección de la piel y sus anexos: incluyendo infección de pie diabético.
- Neumonía adquirida en la comunidad de evolución grave.
- Neumonía nosocomial: neumonía tardía en pacientes con ventilación mecánica.
- Otras: diverticulitis, absceso, empiema, colangitis, gangrena gaseosa, colecistitis.

Se utiliza en combinación con un aminoglucósido para tratar infecciones en personas neutropénicas.

Dosificación^{1,3,4}

Infecciones del tracto respiratorio bajo, infecciones intra-abdominales, de la piel y septicemia; adultos y niños mayores de 12 años por vía IV: 2.25 – 4.5 g cada 6 – 8 hrs. En *apendicitis complicada*, en niños de 2 – 12 años, 112.5 mg/kg cada 8 hrs (máximo 4.5 g cada 8 hrs) por 5 – 14 días. *Infecciones en personas neutropénicas* (combinado con un aminoglucósido) vía IV, adultos y niños de más 50 kg, 4.5 g cada 6 hrs. Niños con menos de 50 kg, 90 mg/kg cada 6 hrs.

Efectos adversos y precauciones: ver penicilinas en p. 2.

Nivel de uso: H

Costo: ND.

Meropenem

Frasco ampolla de 250 mg, 500 mg y 1 g.

Indicaciones^{1,2,3,4,5,6,7}

El meropenem es eficaz en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas, sólo o combinado con otros antimicrobianos.

Se recomienda como segunda alternativa en el tratamiento de:

- Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía aspirativa, asociada a ventilador.
- ITU complicada, en pacientes con riesgo de infección multirresistente.¹
- Infecciones intra-abdominales (apendicitis, peritonitis, enterocolitis necrotizante)
- Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Meningitis: incluyendo ancianos.
- Tratamiento empírico ante sospecha de infecciones en pacientes adultos con neutropenia febril, ya sea en monoterapia o combinado con agentes antivirales o antimicóticos.

Dosificación^{1,2,7}

Adultos: en *neumonía, infección de vías urinarias, infecciones ginecológicas e infecciones de la piel y tejidos blandos*, 500 mg IV cada 8 horas; en *neumonía nosocomial, peritonitis y sospechas de infección en pacientes neutropénicos y septicemia*, 1 g IV cada 8 horas; en *meningitis*, 2 g cada 8 horas.

Niños para todas las indicaciones: 60 mg/kg/día dividido cada 8 horas; en meningitis, 120 mg/kg/día dividido cada 8 horas; en niños de más de 50 kg utilizar dosis de adulto.

Neonatos: con menos de 2,000 g de 0 – 7 días, 20 mg/kg cada 12 horas, mayor de 7 días, 20 mg/kg cada 12 horas; neonatos con más de 2,000 g de 0 – 7 días, 20 mg/kg cada 12 horas, mayores de 7 días, 20 mg/kg cada 8 horas.

Efectos adversos^{1,2,6}

Efectos que necesitan atención inmediata

Mas frecuentes: inflamación en el sitio de inyección. *Menos frecuentes* erupción de piel y prurito, tromboflebitis. *Raros:* episodios de sangrados, tales como heces o vómitos sanguinolentos y oscuros y epistaxis; convulsiones; colitis pseudomembranosa.

Efectos que necesitan atención si son persistentes

Mas frecuentes: trastornos gastrointestinales (constipación, diarrea, náusea y vómito). *Menos frecuentes* cefalea.

¹ *Paciente con hospitalización reciente, vejiga neurogénica, diabetes mellitus, inmunosupresión, o cateterización uretral.*

Precauciones

Contraindicaciones: alergia a meropenem u otro antibiótico betalactámico (Ej.: penicilinas, cefalosporinas, imipenem). Debe considerarse el beneficio riesgo en caso de trastornos del SNC, meningitis bacteriana e insuficiencia renal, por el aumento del riesgo de convulsiones.^{1,2,6}

Interacciones: compete con el probenecid en la secreción tubular activa, resultando en aumento en la vida media del 38% y del 56% de extensión de la exposición sistémica a meropenem.^{1,2}

Embarazo y lactancia: categoría de riesgo en el embarazo B. Se desconoce si meropenem se distribuye en la leche materna.^{1,6}

Nivel de uso: H

Costo: ND.

Imipenem/cilastatina

Frasco ampolla (IV) de 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina sódica; frasco ampolla (polvo) de 500 mg y frasco (con diluyente) de 2 mL de lidocaína al 1% sin epinefrina para reconstituir de 500 mg.

El imipenem es un antibiótico de amplio espectro. Como es parcialmente inactivado por la actividad enzimática en el riñón, se administra con cilastatina, que inhibe el metabolismo renal del mismo.¹

La actividad de imipenem contra un espectro excepcionalmente amplio de bacterias patógenas lo hace particularmente útil en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y de infecciones mixtas por aerobios y anaerobios solo o combinado con otros antimicrobianos y como tratamiento inicial antes de identificar los gérmenes causantes.

Indicaciones^{2,3,4,5}

Primera alternativa en:

- Neumonía nosocomial en adultos y/o por aspiración.

- Sepsis intra-abdominal terciaria.¹
- Sepsis nosocomial.

Segunda alternativa en

- Tratamiento de las infecciones intra-abdominales.
- Neumonía nosocomial y/o asociada a ventilador.
- Infecciones ginecológicas.
- Infecciones complicadas del aparato genitourinario.
- Infecciones de huesos y articulaciones.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos complicadas (necróticas, profundas, en diabetes).
- Endocarditis nosocomial.
- Neutropenia febril.
- Profilaxis post – operatoria.

Dosificación

En infusión IV y en *infecciones leves*, 250 mg – 500 mg cada 6 hrs; en *infecciones moderadas*, 500 mg cada 6 a 8 hrs hasta 1 g cada 8 hrs; en *infecciones severas* que amenazan la vida, 500 mg cada 6 hrs hasta 1 g cada 6 – 8 hrs. En la *ITU no complicada* se recomienda 250 mg cada 6 hrs y en la *ITU complicada*, 500 mg cada 6 hrs. La dosis máxima para cualquier indicación es de 50 mg/kg ó 4 g al día, cualquiera sea el más bajo.

Las infecciones causadas por organismos gram-positivos, anaerobios y gram-negativos altamente susceptibles requieren dosis bajas y las infecciones causadas por otros gram-negativos requieren altas dosis.

La dosificación en adulto con deterioro de la función renal puede requerir ajuste en base a la depuración de la creatinina. Una propuesta de cálculo de reducción de dosis, basada en personas con peso promedio de 70 kg, se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Dosis de imipenem/cilastatina según depuración de creatinina.

Depuración de creatinina (mL/min/1.73 m ²)/(mL/sec)	Dosis recomendada
--	-------------------

¹ Se refiere a la infección peritoneal persistente o recurrente que usualmente ocurre en un paciente crítico con peritonitis secundaria, cuando las defensas del huésped y la terapia antimicrobiana han fracasado y se produce la sobreinfección por organismos resistentes, usualmente bacilos gram negativos u hongos.

Mayor de 7/1.7	Dosis usuales
30 – 70/0.50 – 1.17	500 mg cada 6 – 8 horas
20 – 30/0.33 – 0.50	500 mg cada 8 – 12 horas
0 – 20/0 – 0.33	250 mg – 500 mg cada 12 horas
Pacientes hemodializados	Administrar una dosis adicional después de la hemodiálisis, a menos que la siguiente dosis le corresponda en 4 horas o menos.

Niños: 60 mg a 100 mg/kg/día dividido cada 6 horas.

Neonatos: con peso menor a 2,000 g y menor de 7 días, 20 mg/kg cada 12 horas.

Neonatos con peso mayor a 2,000 g:

20 mg/kg cada 12 horas en menores de 7 días.

20 mg/kg cada 8 horas en mayores de 7 días.

Efectos adversos

Menos frecuentes Reacciones de hipersensibilidad tales como erupción de piel, eosinofilia, fiebre y raramente anafilaxia; efectos gastrointestinales tales como náuseas, vómito y diarrea se han presentado en un 4% de personas que toman el medicamento, además de decoloración de los dientes o la lengua y trastornos del gusto; sobreinfección con organismos no sensibles tales como *Enterococcus faecium*, cepas de *Pseudomona aeruginosa* con resistencia adquirida y *Cándida*; colitis pseudomembranosa.⁶

Raros: necrólisis epidérmica tóxica, incremento de enzimas hepáticas y anormalidades en parámetros hematológicos, incluyendo el test de coombs positivo; reacciones locales como dolor o tromboflebitis después de la inyección; se ha reportado convulsiones, particularmente en personas con historia de lesiones del SNC y/o pobre función renal; trastornos mentales y confusión han sido reportados también.

Precauciones

Imipenem-cilastatina no debería administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al mismo y con precaución a pacientes sensibles a penicilinas, cefalosporinas u otro β -

lactámico por la posibilidad de sensibilidad cruzada. Debe darse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, reduciendo la dosis apropiadamente. Es necesario tener especial cuidado en personas con trastornos del SNC tales como epilepsia.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Debido a que su diluyente contiene clorhidrato de lidocaína, imipenem IM está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida, en estado de choque severo o en bloqueo cardiaco.

Embarazo y lactancia: categoría de riesgo en el embarazo C. Imipenem se distribuye en la leche materna, por lo que debe administrarse con precaución en mujeres lactantes. A la fecha, estudios en ratas lactantes no muestran efectos adversos.

Nivel de uso: H.

Costo: FAM de 100mL de monohidrato de imipenem 500mg + cilastatina 500mg, C\$429.57.

Bibliografía complementaria

1. Bhatt DR, Bruggman D.S. y Col. Neonatal Drug Formulary 5th Ed., 2002.
2. Bradley J.S, Nelson, J.D. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. Fifteenth Edition, 2002 – 2003.
3. Youns T.E. Mangum B, PharmD Neofax Sixteenth Edition 2003.
4. Goodman Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica Capítulo Antimicrobianos. Décima edición 2000.
5. Ronal N. Jones and the MYSTIC Advisory Board. Detection of emergins resistance patterns within, longitudinal surveillance systems; data sensitivity and microbial susceptibility JAC (2000) 46, Topic T2, 1 – 8.
6. P.J. Turner MYSTIC (Meropenem Yearly Suceptibility test Information Collection): a global overview JAC (2000) 46, Topic T2 9 – 23.
7. Michael A. Pfaller, Ronald N. Jones for the MYSTIC Study group (Americas) MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility test Information Collection) results from, the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. JAC (2000) 46, topic T2, 25 – 37.
8. J. Gert van Enk, Daniel J. Touw, and Harry N. Lafeber Pharmacokinetics of Meropenem in Preterm Neonats Therapeutic Drug. Monitoring 2001; 23(3) 196 – 201.

Referencias

-
1. OPS/OMS. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2002.
 2. MINSA. Sensibilidad Nicaragua 2004 (Informe de análisis de vigilancia). Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR). Junio de 2005.
 3. Thomson – Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. (impreso y on line) Ed. 24. 2004. En uspdi.micromedex.com.
 1. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la salud-Organización Mundial de la Salud 2002.
 2. Thomson Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. Ed. 24. 2004. Con acceso en documento impreso y en <http://uspdi.micromedex.com>.
 3. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. Pediatric Dosage Handbook. Penicillin. 11th Edition. Lexi-Comp. 2004.
 1. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la salud-Organización Mundial de la Salud 2002.
 2. Thomson Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. Ed. 24. 2004. Con acceso en documento impreso y en <http://uspdi.micromedex.com>.
 3. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. Pediatric Dosage Handbook. Penicillin. 11th Edition. Lexi-Comp. 2004.
 1. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS-OMS 2002.
 2. Thomson Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. Ed. 24. 2004. Acceso en documento impreso en uspdi.micromedex.com.
 3. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. Pediatric Dosage Handbook. Penicillin. 11th Edition. Lexi-Comp. 2004.
 1. Thomson Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. Ed. 24. 2004. Con acceso en documento impreso y en <http://uspdi.micromedex.com>.
 2. Johns Hopkins POC-IT (Points Of Care – Information Technology). Antibiotic Guide. Antibacterials: Penicillins. Last updated Nov. 2004. con acceso en <http://hopkins-abxguide.org>.
 3. MINSA. Sensibilidad Nicaragua 2004 (Informe de análisis de vigilancia). Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR). Junio de 2005.
 4. American Hospital Formulary Service. AHFS – Drug Information. Ed. 2002.
 1. OPS/OMS. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2002.
 2. Ministerio de Salud. Propuestas de uso de antimicrobianos para la Lista de Medicamentos Esenciales de Nicaragua 2005. Consenso del grupo de revisión de infectología. Diciembre de 2004.
 3. Thomson Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. Ed. 24. 2004. Con acceso en documento impreso y en <http://uspdi.micromedex.com>.
 4. Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. London, 2003. (CD-ROM).
 5. OMS. Formulario Modelo OMS 2004. Antimicrobianos. P. 76 – 104. Con acceso en <http://mednet3.who.int/emL/wmf/Spanish/index.htm>.
 6. Johns Hopkins POC-IT (Points Of Care – Information Technology). Antibiotic Guide. Antibiotics: Amino PCN. Last updated Nov. 2004. Con acceso en <http://hopkins-abxguide.org>.
 7. American Hospital Formulary Service. AHFS – Drug Information. Ed. 2002.
 8. Cotrimoxazole Amoxicillin Trial in Children Under 5 Years For Pneumonia (CATCHUP Study Group). Clinical efficacy of cotrimoxazole versus amoxicillin twice daily for treatment of pneumonia: A randomized controlled clinical trial in Pakistan. Arch Dis Child 2002; 86:113-118.
 9. World Health Organization. Technical updates of the guidelines on the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI). Evidence and recommendations for further adaptation. 2005, pp. 5 – 10.
 1. OPS/OMS. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2002.
 2. Ministerio de Salud. Propuestas de uso de antimicrobianos para la Lista de Medicamentos Esenciales de Nicaragua 2005. Consenso del grupo de revisión de infectología. Diciembre de 2004.
 3. Thomson Microdemex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Profesional. Ed. 24. 2004. Con acceso en <http://uspdi.micromedex.com>.
 4. Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. London, 2003. (CD-ROM).
 5. American Hospital Formulary Service. AHFS – Drug Information. Ed. 2002.
 6. British Medical Association and Royal Pharmaceutical of Great Britain. British Nacional Formulary. 48th edition. (on line). Con acceso en www.bnf.org en marzo de 2005.
 7. Perinatology.com. Drugs in Pregnancy and Breastfeeding. Con acceso en www.perinatology.com en marzo de 2005.
 1. Martindale. The Complete Drug Reference 2005. The Pharmaceutical Press. (on line). Consulta Marzo 11 del 2005.
 2. American Hospital Formulary Service. AHFS – Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, 2002 edition. Pages 420 – 423.
 3. Johns Hopkins POC-IT (Points Of Care – Information Technology). Antibiotic Guide. Antibacterials: Penicillins. Last updated Nov. 2004. con acceso en <http://hopkins-abxguide.org>
 4. British Nacional Formulary. 48° edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical of Great Britain; 2004 (on line). Consulta Marzo 11 2005.
 5. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la salud-Organización Mundial de la Salud 2002.

-
1. Thomson – Micromedex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Professional. 24 th, 2004, p. 85 – 93.
 2. Martindale: The Complete Drug Reference 2005. The Pharmaceutical Press. (on line). Consulta Marzo 11 del 2005.
 3. Johns Hopkins POC-IT (Points Of Care – Information Technology). Antibiotic Guide. Antibiotic: Carbapenem. Last updated Nov. 2004. con acceso en <http://hopkins-abxguide.org> en marzo 2005.
 4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical of Great Britain. British National Formulary. 48th edition; 2004 (on line). Consultado en marzo 2005.
 5. Formulario Modelo de la OMS. Edición español 2004. Sección Sexta: antimicrobianos. Sub-sección, aminoglucósidos, P. 111 – 112.
 6. OPS/OMS. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2002.
 7. MINSA. Consenso de comité de expertos: Propuesta de uso de antimicrobianos para Lista de Medicamentos Esenciales de Nicaragua realizada por el grupo de revisión de infectología para la LME de Nicaragua. Enero, 2005.
 1. Formulario Modelo de la OMS. Edición español 2004. Sección Sexta: antimicrobianos. Sub-sección, aminoglucósidos, P. 111 – 112.
 2. Thomson – Micromedex. USP-DI. Drug Information for the Health Care Professional. 24 th, 2004, p. 85 – 93.
 3. Martindale: The Complete Drug Reference 2005. The Pharmaceutical Press. (on line). Consulta Marzo 11 del 2005.
 4. OPS/OMS. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2002.
 5. Ministerio de Salud. Consenso de comité de expertos: Propuestas de uso de antimicrobianos para Lista de Medicamentos Esenciales de Nicaragua. Propuesta realizada por el grupo de revisión de infectología para la Lista de Medicamentos Esenciales de Nicaragua. Enero, 2005.
 6. American Hospital Formulary Service. AHFS – Drug Information. Miscellaneous beta lactam antibiotics: Imipenem/cilastatin sodium. Ed. 2003.