



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PRINCIPALES ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS, GLUCEPTIDOS Y MACROLIDOS; MECANISMO DE ACCION, RESISTENCIA BACTERIANA Y USOS CLINICOS COMUNES.

2001

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO PRESENTA: FERNANDO CALDERON OZUMBILLA



MEXICO, D.F.

2001



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Ma. Del Carmen Cortes Decuir

Vocal: Raúl Garza Velasco

Secretario: Ma. De los Angeles Granados Silvestre

1er. Suplente: Norma Trejo Medina

2do. Suplente: Irma Ruiz Silva

Sitio donde se desarrolló el tema:

Bibliotecas de la Facultad de Química y del Sector Salud.

Asesor


Q.F.B. Raúl Garza Velasco

Sustentante


Fernando Calderón Ozumbilla

DEDICATORIAS:

A mis padres: Por haber impulsado mi carrera, por hacerme un hombre responsable, por enseñarme a luchar por mis anhelos, pero sobre todo por su incansable apoyo y su infinito amor, gracias por haberme dado la vida, y por haber apoyado mis decisiones y sueños, mil gracias a los dos por hacer de mi un hombre valioso, comprometido y completo...

A mi hermano: Por estar siempre ahí cuando realmente requerí su apoyo, por hacerme sentir orgulloso, por compartir mis sueños y seguir de cerca de mi camino y mis anhelos, te agradezco tu apoyo...

A Lucía: Por llenar de dicha y felicidad mis días, por haberme enseñado como amar, por haber inundado mi camino de luz y de alegría, por haber cambiado para siempre y para bien mi vida, por el infinito apoyo y ternura que has traído a mi, gracias, te agradeceré por siempre el que me ames tanto como te amo a ti...

A Cristian, Lourdes y Gabriela: Por todos los momentos de sufrimiento y dicha que tuvimos juntos, por todo el apoyo que me dieron y por la amistad sincera que me ofrecieron, gracias por todos esos momentos, y espero que sepan que cuentan conmigo donde quiera que estemos...

A Rodrigo, Mario, Julio, Alberto, Fabián, David, Alfonso, Alejandra, Carolina, Martha, Emma, Idania, Malú, Fabiola, Andrea, Idania Gabriela, Ma. Elena, Martín, Federico, y a todos los que en esta lista pudiera olvidar en este momento: porque con una sonrisa, una palabra, un momento de su tiempo, me demostraron su amistad y su apoyo, no los olvidaré....

Al Profesor Raúl Garza: por su dedicación, por su apoyo para la realización de este trabajo y por la enseñanza más grande que ningún otro maestro me dejó "Al terminar las materias de licenciatura, La Facultad de Química te enseña a luchar, pero es necesaria obtener el título para aprender a ganar...".

A mis familiares, mis maestros y los amigos que no mencione por la premura de este escrito, gracias, cada uno ha sido una parte importante de mi vida...

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	4
I. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS	5
1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular	5
2. Antibióticos que inhiben la función de la membrana celular	13
3. Antibióticos que inhiben síntesis proteica	16
4. Antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos	22
II. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	25
1. Concepto de resistencia	25
2. Genética bacteriana asociada a la resistencia	30
3. Resistencia bacteriana residente en el cromosoma bacteriano	30
4. Resistencia bacteriana residente en plásmidos	34
5. Resistencia bacteriana residente en profagos	35
6. Mecanismos de recombinación genética	35
7. Mecanismos implicados en la resistencia a antibióticos	38
8. Mecanismos de inactivación o modificación del fármaco	39
9. Cambios en la permeabilidad a los antibióticos	41
10. Alteración del sitio "blanco" para el antibiótico	43
11. Desarrollo de vías metabólicas alternas o enzimas insensibles a la acción del antibiótico	45
III. AMINOGLUCÓSIDOS	46
1. Mecanismo de acción de los aminoglucósidos	49

2. Neomicina y kanamicina	50
3. Amikacina	53
4. Gentamicina	55
5. Tobramicina	58
6. Netilmicina	59
7. Estreptomicina	61
8. Espectinomina	63
IV. GLUCOPÉPTIDOS Y OTROS ANTIBIÓTICOS PEPTÍDICOS	65
1. Mecanismos de resistencia a los glucopéptidos	66
2. Clindamicina y lincomicina	68
3. Vancomicina	70
4. Teicoplanina	72
5. Bacitracina	74
6. Polimixina	74
V. MACRÓLIDOS	76
1. Eritromicina	78
2. Claritromicina	82
3. Azitromicina	84
4. Tilosina, Espiramicina y calcomicina	85
VI. FACTORES A CONSIDERAR AL PRESCRIBIRSE ANTIBIÓTICOS	87
CONCLUSIONES	90
BIBLIOGRAFÍA	93



¡ LLAMAVOS !

(044) 26-88-84-75

(044) 21-80-23-38

TEL.: 26-82-38-62

(segundo local)

CALLE CALERA DE LA HERRERA ARGON

COL. IMPULSORA

FINCA DE LA GAVIA # 61 C

TRABAJO SOCIALES Y COMERCIALES

Y ENCUADERNACION

• LIBROS • REVISTAS • FOLLETOS



URGENTES
ARAGON



INTRODUCCIÓN

Hoy en día, entre las temáticas más importantes que implican a las enfermedades infecciosas, destaca la referente a la búsqueda y caracterización de los factores que confieren patogenicidad a los agentes etiológicos, en razón de que los hallazgos pueden conducir a la elaboración de vacunas eficaces y, adicionalmente, al diseño de pruebas diagnósticas más rápidas y confiables.

Sin embargo, es muy probable que los estudios involucrados deban realizarse a ritmos mucho más intensos que los habituales, habida cuenta que la competencia entre la adquisición de resistencia bacteriana a los antimicrobianos y el descubrimiento o desarrollo de nuevos antibióticos, en los últimos lustros se ha venido resolviendo categóricamente a favor de los agentes infecciosos.

De hecho, los tópicos que se abordan sobre este particular en las revistas científicas especializadas aluden a la franca posibilidad de que, en muy pocos años, regresemos a una situación semejante a la que se vivía en la era preantibiótica (antes de 1950): muchos de los numerosos padecimientos infecciosos que actualmente se curan con relativa facilidad, podrían volver a relacionarse con inusitadas tasas de mortalidad.

En otras palabras, los investigadores dedicados al campo de la Infectología cuentan con muy poco tiempo para lograr avances espectaculares en la terapéutica antimicrobiana, al mismo tiempo que las autoridades de salud pública deberán llamar la atención de médicos y usuarios, acerca de la emergencia que hemos venido generando con nuestro exagerado, irracional e indiscriminado uso de los antibióticos.

Lógicamente, una parte del problema reside en el origen mutacional de las cepas resistentes y en la especial eficacia de la transferencia de los genes involucrados, desde las clonas resistentes hacia las que no lo son. Sin embargo, el componente negativo más determinante es responsabilidad del ser humano quien, al emplear los antimicrobianos sin conciencia ni restricción alguna, ha provocado la desaparición de las cepas sensibles, induciendo el predominio y selección de las clonas resistentes; bajo tales condiciones y, en caso de que no modificáramos oportunamente nuestro erróneo proceder, es obvio que, en el corto plazo, la gran mayoría de las enfermedades serían ocasionadas por microorganismos no susceptibles a los medicamentos con que contamos, lo que se traduciría en largos períodos de discapacidad, cuantiosos fallecimientos y otros severos problemas sociales, económicos y de salud pública.

Hasta el momento, el impreciso uso de los antimicrobianos ha generado e incrementado la resistencia de diversos agentes etiológicos hacia los fármacos más utilizados en su contra; por ejemplo, hoy en día predominan:

los estafilococos resistentes a la meticilina; los enterococos altamente resistentes a aminoglucósidos, beta-lactaminas, vancomicina y teicoplanina; los neumococos resistentes a la penicilina y el cloranfenicol; las cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b resistentes a ampicilina y cloranfenicol; las moraxelas resistentes a las beta-lactaminas; los gonococos resistentes a penicilina y tetraciclina; las micobacterias resistentes a isoniazida, etambutol, estreptomycin y rifamicina; las salmonelas y shigelas resistentes a ampicilina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol y, en general, innumerables microorganismos que afectan al ser humano, los cuales ahora manifiestan resistencia hacia los medicamentos que se elegían para combatirlos efectivamente.

En tal contexto, el presente trabajo describe los más relevantes mecanismos de acción de los antibióticos y los procesos mediante los cuales éstos son inactivados o neutralizados por los diversos sistemas bacterianos, subrayando las más destacadas características farmacológicas y clínicas de los principales aminoglucósidos, glucopéptidos y macrólidos.

OBJETIVOS

- Describir los más importantes mecanismos de acción de los antibióticos, incluyendo a los que ejercen su acción antimicrobiana a los niveles de síntesis de pared celular, estabilidad de la membrana citoplásmica, síntesis proteica y producción / reparación del DNA.
- Señalar los mecanismos a través de los cuales los agentes bacterianos inactivan o neutralizan a los antibióticos, particularmente a los agrupados dentro de los aminoglucósidos, glucopéptidos y macrólidos.
- Describir algunas de las más destacadas características clínicas y farmacológicas de los principales antimicrobianos que fungen como prototipos de los tres grupos de antibióticos antes mencionados.

I. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

En respuesta a la importancia de las numerosas afecciones provocadas por microorganismos, las moléculas empleadas para destruir a estos agentes patógenos han sido objeto de diversos estudios encaminados a determinar cada uno de los diferentes mecanismos de acción de estos compuestos denominados de manera general antibióticos, gracias a estos estudios se ha logrado establecer que los mencionados antimicrobianos se dividen en cuatro tipos de acuerdo a su forma de ataque contra los agentes infecciosos:

1. Los que inhiben la síntesis de la pared celular.
2. Los que impiden las funciones de la membrana celular.
3. Los que evitan la síntesis proteínica al inhibir la traducción de material genético.
4. Los que impiden la síntesis de ácidos nucleicos.

A continuación se describen los principales aspectos asociados a cada uno de dichos mecanismos de acción de los antibióticos. (22)

1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular

La esencia de una efectiva quimioterapia antimicrobiana radica en la toxicidad selectiva del fármaco seleccionado, lo que se logra con mayor

claridad cuando éste apunta hacia la pared celular, habida cuenta que prácticamente todas las bacterias presentan ésta, a diferencia de las células de los mamíferos, las cuales carecen de ella (Ver figura 1). (22)

Sin embargo, es importante subrayar que los diversos géneros bacterianos evidencian diferencias, en muchas ocasiones muy notables, en relación con los componentes de su respectiva pared celular.

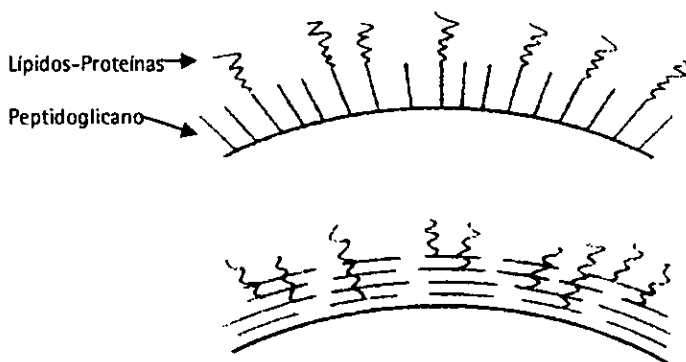


Figura 1. Representación esquemática de la pared celular bacteriana.

Por lo general, se acepta que existen por lo menos dos tipos de pared celular, los cuales presentan patrones básicos diferenciables mediante la tinción de Gram; de hecho, ello representa la herramienta fundamental para dividir a las bacterias en Gram positivas y Gram negativas.

Las paredes celulares de ambos grupos difieren en numerosos aspectos, si bien todas presentan cadenas cruzadas de peptidoglicano. Este último consiste en una columna compuesta por unidades alternadas de *N*-acetilglucosamina (NAG) y ácido *N*-acetilmurámico (NAMA). (22, 29)

Los peptidoglicanos forman mallas que, debido a sus múltiples uniones transversales, pueden readaptarse y persistir aún después de que ocurren algunas rupturas de diversos enlaces durante el crecimiento de la pared celular; en los microorganismos Gram positivos, tal estructura es muy densa y sus residuos se entrelazan con poliglucosaminos como el polisacárido C- o con los ácidos teicoicos; por su parte, las bacterias Gram negativas poseen una capa delgada, la cual generalmente no presenta poliazúcares, aunque sí algunos lípidos y proteínas; en otras palabras, aunque ambos tipos de pared celular manifiestan diferencias estructurales, su ensamblaje suele ser muy similar, ya que comparten la estructura que funge como soporte básico. (62)

En términos generales, el peptidoglicano bacteriano se ensambla de la siguiente manera: el punto de partida incluye dos tipos de unidades moleculares, denominadas UDP-NAG (uridín-difosfato *N*-acetilglucosamina) y UDP-NAMA (uridín-difosfato *N*-acetilglucosamina); inclusive, las unidades de UDP-NAMA se originan a partir de las de UDP-NAG, a las que previamente se les ha adicionado una molécula de ácido láctico (derivado metabólico del fosfoenolpiruvato). (22, 73)

A continuación, el residuo NAMA recibe en forma secuencial cada uno los siguientes aminoácidos: L-alanina, ácido D-glutámico y, un tercero, que en los microorganismos Gram positivos es L-lisina mientras que, en los Gram negativos, corresponde al ácido meso-diaminopimérico. Paralelamente, dos residuos de D-alanina -producidos por la enzima alanina racemasa- se unen entre sí mediante la acción una D-alanina sintetasa y forman una molécula de D-alaninil D-alanina; ésta se suma a la cadena lateral de tripéptidos unida al NAMA y origina un NAMA-pentapéptido que se liga a un acarreador de lípidos ubicado dentro de la membrana celular. (22, 29)

Gracias a la participación de dicho acarreador, la unidad UDP-NAG cede su residuo NAG al NAMA-pentapéptido -por medio de una reacción enzimática- y ambos a través de un enlace glucosídico β -1,4 (Ver figura 2). (22)

Una vez ocurrido el enlace mencionado, la cadena peptídica se une a otra hebra de peptidoglicano, merced a la reacción que se genera entre su residuo terminal de D-alanina y el grupo amino libre del ácido mesodiaminopimérico, o bien, el grupo α -carboxilo del residuo de ácido D-glutámico. (22)

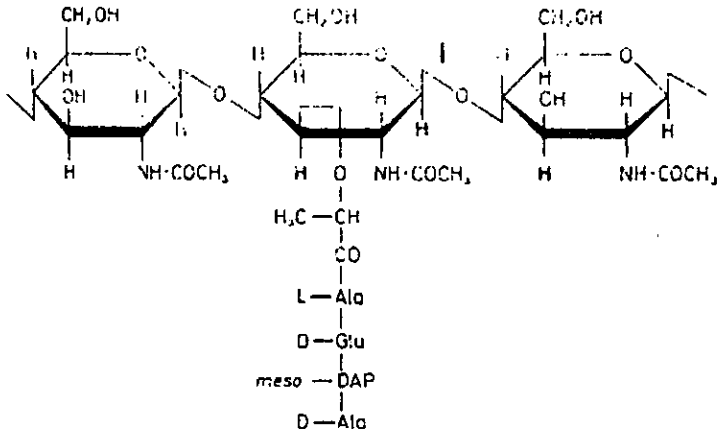


Figura 2. Enlaces glucosídicos β-1,4 de la pared celular bacteriana.

La unión transversal puede generarse por un enlace directo como en el caso D-alanil-ácido mesodiaminopimélico, por la presencia de un solo aminoácido adicional –frecuentemente un residuo de glicina-, por medio de una cadena peptídica adicional compuesta de glicina y otros aminoácidos neutros, gracias a uno o varios péptidos con secuencia similar a los unidos directamente al peptidoglicano, o bien, por un residuo diaminoácido tal como la D-ornitina o la D-lisina. (29)

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, los antibióticos que interfieren la síntesis de la pared celular bloquean sitios de unión para las enzimas participantes, inhiben directamente a estas últimas o bloquean el transporte de los precursores, e inclusive, secuestran a estos últimos.

En tales rubros figuran los glucopéptidos y los β -lactámicos, aunque la bacitracina, cicloserina y fosfomicina también actúan a este nivel.

Por lo que se refiere a los glucopéptidos, estos se unen a las unidades de peptidoglicano acil-D-alanil-D-alanina, impidiendo la adición de nuevos bloques a la pared celular en formación, e inclusive, obstaculizando la transglucosilación y transpeptidación, los dos pasos finales en la síntesis del peptidoglicano. Algunos ejemplos de este grupo de antibióticos, son la vancomicina, teicoplanina, daptomicina y la ramoplanina. (20)

Las penicilinas y otros antibióticos β -lactámicos actúan evitando selectivamente la síntesis de la pared celular bacteriana: el fármaco se fija a las moléculas llamadas PFPs (proteínas fijadoras de penicilinas), enzimas bacterianas esenciales para la síntesis del peptidoglicano, lo que provoca la inhibición de la reacción de transpeptidación, necesaria para generar los enlaces cruzados de cadenas peptídicas que confieren rigidez a la pared celular; adicionalmente, en años recientes se ha observado que dichos antibióticos estimulan a ciertas enzimas bacterianas endógenas que degradan al peptidoglicano, lo que contribuye a incrementar su poder bactericida. (22)

La bacitracina impide la regeneración del acarreador de lípidos en la membrana celular, inhibiendo su desfosforilación; así, al conservarlo en su forma fosforilada inactiva, no se verifica el enlace entre las unidades NAG y

NAMA, bloqueándose la síntesis de la estructura básica del peptidoglicano

(Ver figuras 3 y 4). (4)

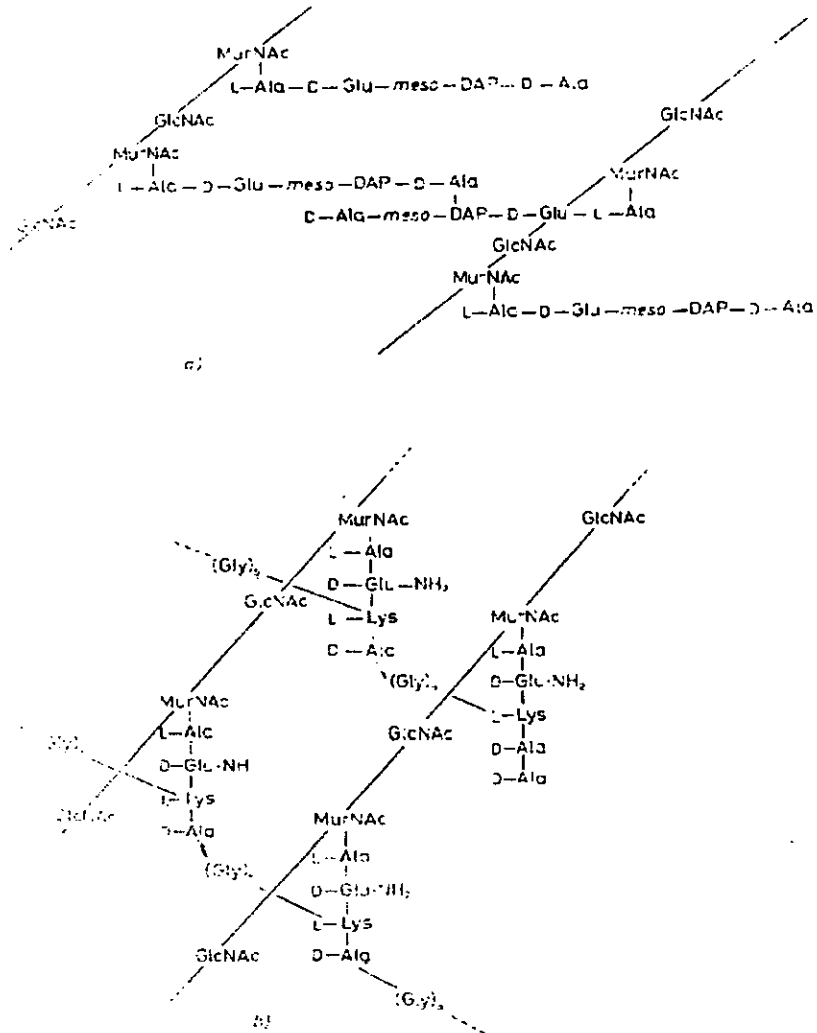


Figura 3. Ejemplos de enlaces entre hebras de peptidoglicano en la pared celular.

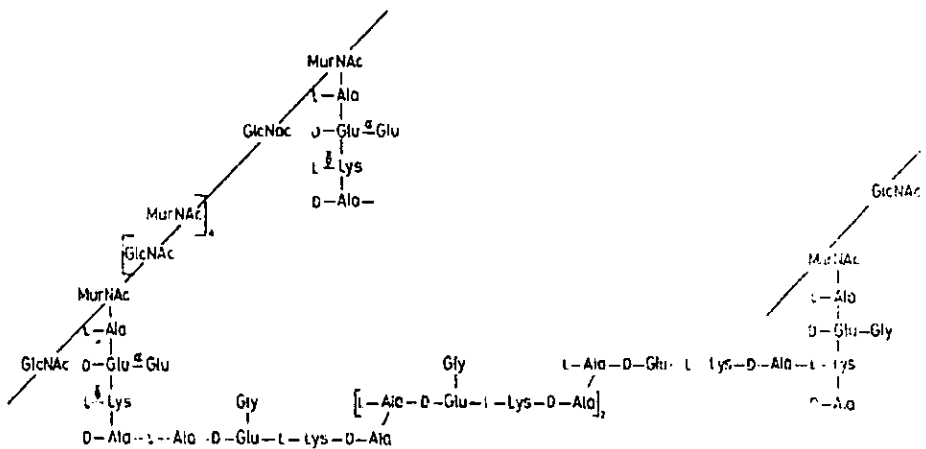


Figura 4. Ejemplo de enlaces puente entre hebras de peptidoglicano.

La cicloserina posee un parecido estructural al isómero D-alanina, por lo que desvía la participación de la alanina racemasa y, por ende, la de la enzima sintetasa; en otras palabras, impide la formación de las unidades de D-alanil D-alanina que se insertarían en la pared celular para generar el NAMA-pentapéptido (Ver figura 5). (29).

La fosfomicina inhibe a la enzima piruvil transferasa, que participa de manera determinante en el origen del NAMA a partir de la N-acetilglucosamina.

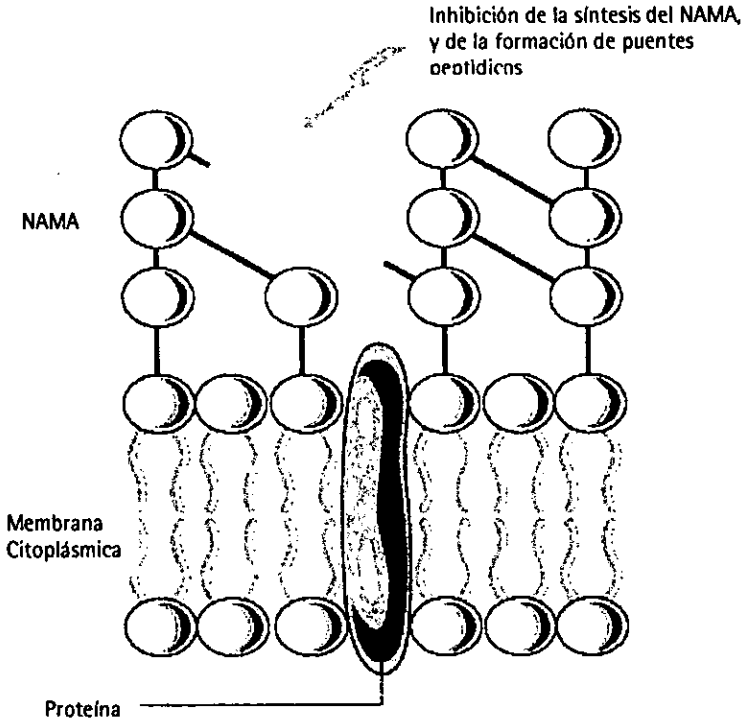


Figura 5. Punto de acción de los antibióticos que impiden la formación de pared celular.

2. Antibióticos que inhiben la función de la membrana celular

Los agentes antimicrobianos que actúan a este nivel no se consideran de uso generalizado, ya que la membrana celular también es un constituyente fundamental de las células eucariotes; además, la selectividad de los antibióticos involucrados no es elevada y, por lo tanto, la mayoría suele provocar efectos tóxicos sumamente importantes que impiden su uso sistémico.

Entre los principales antibióticos implicados en esta categoría, destacan las polimixinas, los imidazoles y los polienos, a los cuales también se suman otros agentes antimicrobianos clasificados como desinfectantes. (29)

Las polimixinas representan una familia integrada principalmente por cinco compuestos (polimixinas A, B, C, D y E) producidos por la especie *Bacillus polymyxa*, el más destacado de los cuales es la polimixina E, también conocida como colistina. Todos ellos corresponden a polipéptidos arreglados de manera cíclica -con una larga cola hidrofóbica-, los cuales actúan como detergentes catiónicos: se unen a la membrana celular de la bacteria y provocan la fuga de contenido citoplasmático esencial. Su escasa o nula selectividad se refleja en su elevada toxicidad, por lo que prácticamente han caído en desuso para terapias sistémicas, y sólo se les continúa empleando como parte de algunas formulaciones de aplicación tópica (Ver figura 6). (29)

Los antibióticos del complejo tirotricina (gramicidina y tirocidina) son decapeptidos cíclicos (imidazoles) que se unen a las membranas celulares y forman canales que permiten el flujo incontrolado de iones potasio (K^+), esenciales para las bacterias; aunque ello logra efectos bactericidas, también explica sus elevados índices de toxicidad en humanos.

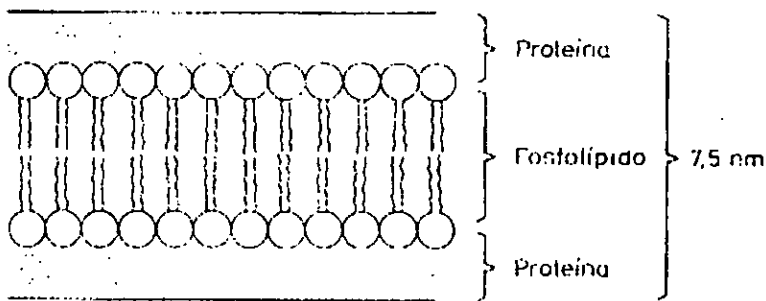


Figura 6. Conformación de la membrana celular bacteriana.

La monensina, ejemplo destacado entre los polienos, es un poliéter coccidiostático que también actúa contra bacterias Gram positivas; también promueve la fuga de iones K^+ y, por ende, su afinidad hacia la membrana celular de mamíferos la coloca como otro antibiótico demasiado tóxico no recomendable para uso sistémico.

Dentro del grupo de antimicrobianos que afectan la función de la membrana citoplásmica microbiana también se incluye a numerosos desinfectantes, entre los que destacan los fenoles, las sales cuaternarias de amonio y muchos otros que promueven la salida de macromoléculas y iones diversos hasta originar la muerte celular; de hecho, estos agentes bactericidas no se utilizan en la terapéutica debido a su elevada toxicidad.

3. Antibióticos que Inhiben síntesis proteica

Como es sabido, la síntesis proteica diferencia tres importantes etapas: la transcripción, la traducción y la elongación de las cadenas peptídicas.

La primera de ellas inicia cuando la célula enfrenta la carencia de alguna proteína; bajo tales condiciones, se activa una cascada de señales bioquímicas que arranca la producción correspondiente y, en este sentido, la doble cadena de DNA se desenrolla por influencia de una enzima RNA-polimerasa-DNA-dirigida, la cual además puede reconocer el punto de iniciación del gen que codifica para la proteína requerida. Esta enzima lee una hebra de DNA y va formando cadenas complementarias de mRNA a partir de los ribonucleósidos-5'-trifosfatos; dichos RNAs son modificados mediante el acoplamiento de una larga cola de poli-A en su extremo 3' y la molécula resultante funge como guía para empezar el ensamblado secuencial correcto de los aminoácidos. (40)

Los pasos de traducción y elongación presentes en el proceso de síntesis de las proteínas tienen lugar en la superficie de los ribosomas y ocurren de manera simultánea; para ello, los aminoácidos se activan inicialmente en el citoplasma -se unen a RNAs de transferencia (tRNAs) específicos para cada aminoácido- gracias a la acción de las aminoacil-tRNA-sintetasas que forman ésteres aminoacilo de tRNAs homólogos. (60)

El paso de traducción requiere de las dos subunidades ribosomales (50S y 30S) así como de un metionil tRNA (que en las bacterias se encuentra *N*-formilado); el tRNA ocupa el sitio donador de péptidos (sitio P) de la subunidad ribosomal más grande (la subunidad ribosomal 50S). Posteriormente, el aminoacil tRNA apropiado -de acuerdo a su compatibilidad con el siguiente codón de mRNA mensajero- se coloca dentro del sitio aceptor (sitio A, que corresponde a la subunidad ribosomal 30s) y la enzima peptidil transferasa une la metionina al aminoácido, formando un enlace peptídico. El mRNA y el ribosoma se mueven de modo que el dipéptido se desplaza del sitio A al sitio P y el siguiente codón del mRNA se alinea con el sitio A para alistarse a recibir al nuevo aminoacil tRNA. Este proceso continúa hasta construir la cadena peptídica -de acuerdo con el orden dictado por el mRNA- y encontrar un codón sin sentido que señale la terminación de la cadena. (60)

Las cadenas polipeptídicas se van elongando a partir del resto aminoácido *N*-terminal; los nuevos aminoacilos se van añadiendo al grupo carboxilo terminal del peptidil-tRNA -mediante una reacción enzimática de desplazamiento nucleofílico-, donde se intercambia el tRNA por otro aminoacilo que se coloca en el carbono carboxílico (Ver figura 7). (60)

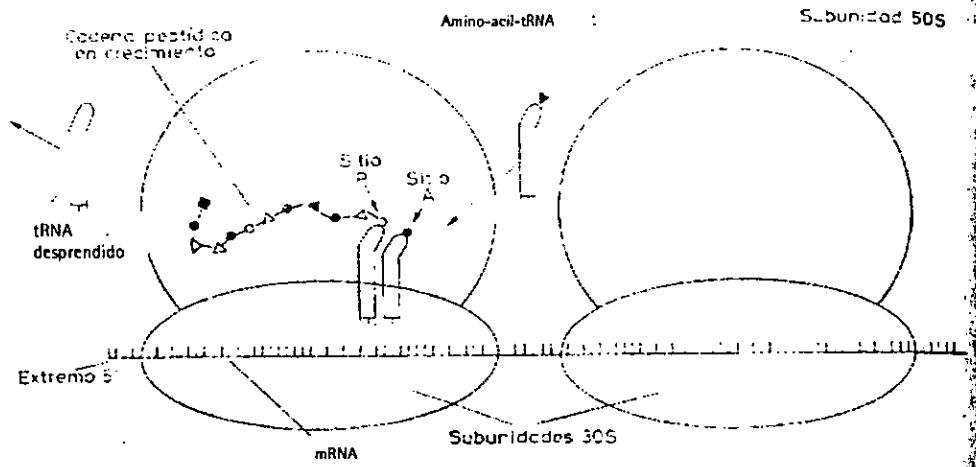


Figura 7. Pasos de traducción y elongación durante la síntesis de proteínas.

Afortunadamente, gracias a que el mecanismo de síntesis de proteínas en las células bacterianas es relativamente diferente al que ocurre en las células de los mamíferos, se cuenta con un cierto campo de toxicidad selectiva que permite el uso terapéutico de los agentes antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica en las bacterias.

En tal contexto, la diferencia principal reside en que las estructuras ribosomales bacterianas exhiben un coeficiente de sedimentación de 70S y se disocian en subunidades 50S y 30S, mientras que los ribosomas de los mamíferos exhiben un coeficiente de sedimentación de 80S y presentan subunidades 60S y 40S. (44, 60)

Sin embargo, la selectividad de los antibióticos que actúan impidiendo la síntesis proteica no es total y algunos de ellos pueden afectar las mitocondrias de las células eucarióticas; es decir, esta selectividad sólo es producto de las diferencias estructurales fundamentales en los "blancos" ribosomales y de la afinidad que presentan los antimicrobianos hacia tales regiones. (44)

Dentro de los antibióticos cuya selectividad resulta suficiente para considerarles útiles en la terapéutica humana, destacan los aminoglucósidos, el cloranfenicol, las tetraciclinas, el ácido fusídico, los macrólidos, las lincosamidas, las estreptograminas y la mupirocina.

Los aminoglucósidos, son potentes agentes bactericidas de amplio espectro, los cuales deben administrarse por vía parenteral debido a su pobre absorción cuando se aplican oralmente; no obstante, carecen de actividad contra los estreptococos y los microorganismos anaerobios, muestran una pobre penetración en las células de mamíferos y su eficacia es limitada en los casos de infecciones causadas por bacterias intracelulares. Actúan uniéndose a una proteína constitutiva de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, provocando fallas en la lectura de algunos codones de mRNA, lo que conduce a la producción de proteínas defectuosas no funcionales; además, algunas evidencias sugieren que estos antibióticos también son capaces de formar complejos disfuncionales e inhiben la translocación (el traslado de la cadena peptídica, desde el sitio P al A), lo que provoca la

acumulación de polipéptidos no funcionales y la ineficacia en la síntesis de proteínas. (2, 44)

El cloranfenicol actúa inhibiendo la acción de la peptidil transferasa en los ribosomas 70S, lo que impide la formación de enlaces peptídicos; este antibiótico es efectivo contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, si bien su acción contra las enterobacterias es solamente bacteriostática. La resistencia a este fármaco se basa en la participación de enzimas bacterianas que acetilan los dos grupos hidroxilo presentes en la molécula del antibiótico, impidiendo su acción antibacteriana.

Las tetraciclinas manifiestan el espectro más amplio que se conoce entre los agentes antimicrobianos, mostrando una eficaz actividad contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, rickettsias, clamidias, micoplasmas y espiroquetas; las bacterias susceptibles concentran a las tetraciclinas por medio de un proceso de transporte activo y éstas interactúan con la subunidad ribosomal 30S interfiriendo la unión del aminoacil tRNA al sitio A del ribosoma, lo que provoca que el péptido creciente no pueda continuar formándose. La resistencia a este antibiótico ocurre cuando las bacterias adquieren la capacidad de sintetizar ciertas proteínas que impiden su penetración a las células bacterianas. (51,60)

El ácido fusídico actúa previniendo el paso de translocación -en la síntesis de proteínas bacterianas-, al inhibir a una de las sustancias esenciales para esta reacción, el factor G; de esta manera, el proceso de síntesis se queda estancado al producirse un dipéptido disfuncional.

Los macrólidos presentan actividad antiestafilocócica y antiestreptocócica, aunque también pueden afectar a otros agentes patógenos de importancia; de hecho, poseen varias propiedades interesantes, incluida su ventaja de ser bien tolerados por vía oral y de penetrar adecuadamente en los tejidos. Actúan provocando que la cadena peptídica en crecimiento se disocie del ribosoma durante el paso de translocación, lo que evita que aquélla alcance su completa formación. (52)

Las lincosamidas interfieren el proceso de elongación peptídica, si bien el mecanismo implicado aún no se ha logrado definir de manera precisa; al parecer, su sitio de unión al ribosoma bacteriano es similar al de la eritromicina, ya que la resistencia a la eritromicina, provocada por la metilación de su región ribosómica "blanco", también deja sin actividad antimicrobiana a las lincosamidas. (72)

Las estreptograminas adelgazan el canal a través del cual el péptido naciente es liberado desde el ribosoma; de este modo, la síntesis de proteínas se bloquea completamente y las consecuencias resultan letales para la célula bacteriana. (72)

La muropirocina presenta una estructura terminal parecida a la de la isoleucina, por lo que inhibe la síntesis de proteínas al bloquear la incorporación de la isoleucina en los polipéptidos.

4. Antibióticos que Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Los agentes antimicrobianos que manifiestan este mecanismo de acción suelen inactivar a alguna de las enzimas que participan en la producción del ácido tetrahidrofólico, un cofactor esencial para que se realicen las reacciones que generan los ácidos nucleicos. Además, dado que las células de mamíferos no sintetizan tetrahidrofolato y requieren el ácido fólico preformado, los antimicrobianos implicados no afectan significativamente al humano. En este grupo de fármacos destacan las sulfonamidas, las diaminopirimidinas, las quinolonas, los imidazoles y las rifamicinas. (53, 55,67,75)

Las sulfonamidas bloquean una etapa temprana en la síntesis del folato que es la condensación del ácido *para*-aminobenzóico con la dihidropteridina, para formar ácido dihidripterico, esto se logra gracias a que el antibiótico es estructuralmente similar al ácido *para*-aminobenzoico, por lo que inhibe competitivamente a la enzima que lleva a cabo el primer paso de la vía de síntesis del folato; ello conduce a la falla en la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidina. (9).

Las diaminopirimidinas inhiben competitivamente a la enzima dihidrofolato-reductasa, debido a su parecido estructural con el ácido hidrofólico; de este modo, se bloquea a la enzima que genera el tetrahidrofolato, la forma activa de la vitamina. Como el trimetoprim (el agente antibacteriano más importante dentro de este grupo) y las sulfonamidas actúan en puntos diferentes de la misma ruta metabólica, su acción resulta sinérgica y son capaces de interactuar con sinergismo y por esta razón frecuentemente se usan en combinación. (9,33).

Las quinolonas actúan impidiendo la replicación del DNA bacteriano, uniéndose en la subunidad α de la DNA girasa la enzima encargada de desenredar la hélice de DNA super enrollada para su replicación y transcripción impidiendo entonces estos procesos vitales para la célula bacteriana. La novobiocina al igual que las quinolonas también inhibe la enzima DNA girasa, pero la novobiocina se une a una subunidad diferente dentro de la misma enzima. (53, 54, 55, 67)

Los imidazoles se piensa que en su forma reducida actúan induciendo la ruptura de cadena en el DNA bacteriano de una manera aún no determinada con precisión. Los nitrofuranos por otra parte, se cree de igual manera que actúan contra el DNA bacteriano al encontrarse reducidos. (22, 48).

Las rifamicinas como grupo interfieren con la formación de mRNA uniéndose la subunidad α de la RNA polimerasa dependiente de DNA. La rifampicina

en particular, que es la rifamicina de uso más extendido, es hasta el momento una de las armas más efectivas contra las afecciones producidas por las micobacterias; inhibe el desarrollo bacteriano enlazándose a la polimerasa del RNA dependiente del DNA de las bacterias, también presenta acción contra algunos virus al bloquear la última etapa en el ensamble de los poxvirus. (30, 53,75)

II. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

1. Concepto de resistencia

La decisión de etiquetar a una bacteria como sensible o resistente a un antimicrobiano considera la forma en la que se espera que la infección implicada responda al ser tratada con el antibiótico en turno; no obstante, usualmente es difícil establecer un juicio real que relacione a la MIC (Concentración Mínima Inhibitoria) o la MBC (Concentración Mínima Bactericida) con la respuesta clínica observada en el paciente. (22).

Es decir que, frecuentemente, el éxito terapéutico no sólo depende de la actividad *in vitro* del agente antimicrobiano contra el patógeno involucrado, ya que también influyen otros factores; por ejemplo: que el fármaco logre alcanzar el sitio de la infección en una concentración adecuada y que las defensas del hospedero contribuyan eficazmente para erradicar al agente etiológico. En conclusión, los microorganismos clasificados inicialmente como no susceptibles, pueden llegar a ser resistentes a los antibióticos, ya sea de manera intrínseca o adquirida.

El que un microorganismo tenga una resistencia intrínseca a un antibiótico depende primordialmente de la presencia o ausencia del blanco de acción del fármaco como un ejemplo de esto se tiene la resistencia natural de

Mycobacterium kansasii a la pirazinamida; esta resistencia intrínseca puede predecirse en una situación clínica, y comúnmente no causa problemas cuando se realiza una elección informada y apropiada de la terapia antimicrobiana a seguir. El problema de resistencia más importante es entonces la resistencia adquirida de los microorganismos (65).

De manera general, se puede afirmar que la resistencia adquirida representa un proceso evolutivo de defensa desarrollado por los agentes causales; la introducción de antimicrobianos efectivos clínicamente ha conducido invariablemente al pronto surgimiento de cepas resistentes pertenecientes a especies anteriormente sensibles y, por ende, a la reducción del actual valor terapéutico de numerosos y destacados antibióticos. (22).

Si bien no se cuenta con una explicación sencilla para establecer las marcadas diferencias en la adquisición de mecanismos de resistencia entre distintas especies de bacterias, es claro que la capacidad genética para promoverla no representa el motivo suficiente para asegurar la prevalencia de estas ventajas evolutivas en determinadas clonas.

Además, debe señalarse que la introducción de nuevos antibióticos ha generado cambios en el espectro de microorganismos predominantemente responsables de ciertas patologías: aún cuando en la pasada década de los 60 la incorporación de penicilinas y cefalosporinas semisintéticas estables a las β -lactamasas resolvieron el problema de las infecciones estafilocócicas,

las bacterias Gram-negativas empezaron a manifestarse como los patógenos intrahospitalarios más importantes –los cuales paulativamente fueron desarrollando multirresistencia-; poco después, en los 70, se observó el surgimiento de los primeros brotes de infecciones nosocomiales por estafilococos multirresistentes. (38)

Otro paradigma análogo es el del caso de la vancomicina: durante los pasados 30 años, ésta se empleaba de manera poco frecuente, en virtud de que su forma original resultaba demasiado tóxica; por ende, la existencia de cepas resistentes fue poco significativa, hasta los tiempos actuales, en los que la disponibilidad de preparaciones menos tóxicas ha desencadenado un notable incremento en su utilización, lo que se ha traducido en el dramático surgimiento de resistencia a dicho glucopéptido en los enterococos y, secuencialmente, en otros relevantes patógenos tales como los estafilococos coagulasa negativa (ECN) y *Staphylococcus aureus*. (20, 38)

En lo general, se alcanzan a percibir dos tipos principales de resistencia adquirida en las bacterias: la mutacional y la transmisible; en cuanto a la mutacional, es bien sabido que en una población grande de células bacterianas, algunas adquieren resistencia de manera espontánea y, al entrar en contacto con algún antibiótico, aquéllas proliferan normalmente, al tiempo de que las células susceptibles desaparecen, llegándose a generar una población nueva completamente resistente; este fenómeno ocurre

predominantemente al llevarse a cabo tratamientos prolongados, como los que caracterizan a los pacientes tuberculosos o con afecciones venéreas. (6)

Con respecto a la resistencia transmisible, ésta ocurre cuando los genes que confieren resistencia a los antibióticos se transfieren de una célula bacteriana resistente a una sensible; del mismo modo, el desarrollo de células resistentes no es frecuente o a gran escala: un solo evento de mutación o de transferencia conduce al reemplazo de una población sensible por una resistente sólo si está operando una presión selectiva apropiada, es decir, cuando en el nicho correspondiente se encuentra el antibiótico homólogo. (9)

Por otra parte, si una célula bacteriana presenta resistencia a varios antimicrobianos, se puede sospechar de dos tipos de resistencia acumulada: la cruzada y la múltiple. La primera involucra la falta de susceptibilidad a diferentes miembros de un grupo de agentes antibacterianos químicamente relacionados, los cuales son afectados por el mismo mecanismo de resistencia; así, existe la resistencia cruzada, casi total, entre las diferentes tetraciclinas, e inclusive, la resistencia a los aminoglucósidos puede estar mediada por una de varias enzimas capaces de inactivar al fármaco. (77)

En *S. aureus*, la mutación del gen *rpoB* confiere resistencia cruzada a la rifampina, la rifabutina y la rifapentina. Además, estudios recientes han puesto de manifiesto a un gen de resistencia cruzada para florfenicol y cloranfenicol (9, 12, 75).

Evidentemente, en algunos casos también se ha logrado comprobar resistencia cruzada entre antibióticos no relacionados químicamente, evento que tiene lugar cuando alguna enzima tendiente a inactivar el paso de un determinado antimicrobiano induce cambios en la membrana exterior de los bacilos Gram negativos, que adicionalmente impiden el acceso a los sitios "blanco" de otros fármacos. (17, 38)

Sin embargo, el caso más común de resistencia a múltiples fármacos implica la capacidad de que una bacteria impida, a través de diferentes mecanismos, los efectos tóxicos de varios antibióticos no relacionados; tal sería el caso de un estafilococo que destruye a la penicilina con una β -lactamasa, que inactiva a la gentamicina merced a una enzima modificante de aminoglucósidos y que elimina a la tetraciclina a través de un mecanismo activo de reflujo. Evidentemente, los genes que confieren estas propiedades son independientes pero pueden o no transferirse en bloque, desde una célula bacteriana hasta otra, aparentando que se trata de resistencia cruzada; por obvio, se requeriría de un detallado análisis genético-bioquímico, para afirmar o negar que se trata de mecanismos distintos, aún cuando los genes implicados se encontraran unidos y se hubieran recibido en el mismo plásmido (47, 51, 68).

La resistencia a los fármacos representa un desafío clínico de extrema importancia; de hecho, en estos momentos preocupa la muy factible posibilidad de que, en las próximas décadas, esta clase de procesos se

refleje en la reaparición de la problemática que se enfrentó durante la era previa a los antibióticos, en la que los equipos de salud no encontraban regímenes terapéuticos eficaces contra infecciones cuya erradicación resulta hoy en día de relativa facilidad.

2. Genética bacteriana asociada a la resistencia

La información heredable en una célula bacteriana reside en una secuencia de pares de nucleótidos, ordenados dentro de moléculas de DNA que, gracias al proceso de transcripción, dan lugar a la formación de RNA mensajero (RNAm); a su vez, la traducción de este último rinde la producción de proteínas funcionales por parte de los ribosomas, proceso global que ocurre de manera similar al que tiene lugar en otras células más evolucionadas. (47).

Cada célula bacteriana posee un solo cromosoma, formado comúnmente por una molécula de DNA cerrada y circular; dicho cromosoma se encuentra enrollado y compactado en el citoplasma, aunque sin delimitaciones membranosas; evidentemente, ello explica el hecho de que la transcripción de DNA y la traducción del RNAm resultante puedan realizarse de manera simultánea.

3. Resistencia bacteriana residente en el cromosoma bacteriano

El contenido de DNA cromosómico resulta suficiente para albergar entre 1,000 y 3,000 genes diferentes, aunque no todos ellos se expresan al mismo tiempo, por lo que se requiere de su regulación a nivel transcripcional o traduccional. Es precisamente en este punto y durante el proceso de replicación donde pueden aparecer las mutaciones. (16,53).

Las mutaciones espontáneas provienen generalmente de errores ocurridos durante el proceso de replicación del DNA: 1 de cada 10^4 a 10^{10} divisiones celulares implica la desaparición, sustitución o adición de uno o más pares de bases, lo que provoca la alteración en la secuencia de aminoácidos de un péptido; dichos errores son al azar y aparecen independientemente de la presencia o ausencia de fármacos. Sin embargo, la participación de algún antibiótico puede influir, seleccionando las mutantes espontáneas que hayan adquirido resistencia, las cuales proliferan hasta convertirse en el tipo predominante. (75)

En general, esta clase de mutaciones induce resistencia a los antimicrobianos, a través de procesos que provocan cambios en la permeabilidad o en los sitios "blanco" de los fármacos y, sólo esporádicamente, mediante el desarrollo de vías metabólicas adicionales. (78)

Una mutación puntual que genera resistencia origina un súbito incremento en la MIC correspondiente; por su parte, las mutaciones secuenciales van aumentando gradualmente dicho parámetro.

La generación de resistencia por medio de mutaciones abarca a los siguientes ejemplos:

- La resistencia al metronidazol por *H. pylori*, debida a una mutación puntual en el gen *rdxA* que codifica para una nitroreductasa NADPH no sensible a oxígeno. El fenómeno ocurre debido a que el metronidazol debe encontrarse reducido y ser convertido en un metabolito tóxico después de haber atravesado la membrana; sin embargo, al generarse la mencionada mutación, no se produce la enzima encargada de promover la formación de dicho metabolito tóxico (16).
- Se ha encontrado un incremento en la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la rifampina; gracias a mutaciones sin sentido dentro del gen *rpoB*, la rifampina, un derivado semisintético de las rifamicinas es activa contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, a este fármaco se le ha utilizado principalmente en el tratamiento de la tuberculosis, pero también se le ha dado uso en la terapia de infecciones ocasionadas por estafilococos, legionelas, brucelas y como un tratamiento profiláctico contra los pacientes portadores de

meningococos y de *Haemophilus influenzae*. Este fármaco sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria en el tratamiento de infecciones pneumocóccicas, pero llega a formar parte de terapia de combinación junto con la ceftriaxona o la cefotaxima en los casos de meningitis provocada por neumococos cefalosporino resistentes. La rifampina actúa mediante su habilidad para unir e inactivar la RNA polimerasa DNA-dependiente, modo de acción que no comparte ningún otro antibiótico actualmente en uso. Dado este modo de acción, la mutación en alguna de las cinco subunidades que forman a esta rNA polimerasa en particular dentro del gen *rpoB* causan alteraciones al sitio blanco de unión de la rifampina provocando la aparición de organismos altamente resistentes (53).

- Se sabe que las mutaciones en el gen *gyrA* causa resistencia a las fluoroquinolonas alterando la secuencia de aminoácidos cerca del sitio activo de la proteína GyrA, la localización de estas mutaciones generalmente se encuentra entre los codones 67 y 106 cerca del sitio catalítico Tyr-122 de la DNA girasa (78).
- Como otro ejemplo podemos mencionar la resistencia de *Campylobacter jejuni* a la acción de las Sulfonamidas por cambios mutacionales en la enzima dihidropterato sintetasa cromosomal (23).

- *H. pylori* que presenta un mecanismo de resistencia a los macrólidos mediante la falta de unión de estos con los componentes de su RNA ribosomal 23S mediante modificación del sitio blanco por metilación o por mutaciones puntuales (70).
- La Resistencia de *Bacteroides fragilis* a las fluoroquinolonas y la contribución de las mutaciones en la topoisomerasa IV y la DNA girasa en la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a fluoroquinolonas nuevas (54, 55).

4. Resistencia bacteriana residente en plásmidos

Además del cromosoma, las bacterias generalmente pueden adquirir moléculas adicionales de DNA de entre 2 y 200 kilobases, conocidas como plásmidos; éstos se localizan separados del cromosoma y se replican de manera independiente, además de contener genes que confieren a la bacteria una amplia variedad de propiedades que, si bien no resultan esenciales para la supervivencia bajo condiciones comunes, proveen de diversas ventajas para la adaptación del microorganismo a situaciones adversas o para lograr mayor fertilidad; en estos rubros, se incluyen la resistencia a los antibióticos, la posibilidad de producir bacteriocinas y toxinas, la inmunidad a bacteriófagos y la capacidad para utilizar azúcares inusuales y otros sustratos -como nutrientes alternativos-. (39, 41, 46)

En *S. pneumoniae* por ejemplo, la resistencia a los macrólidos puede ser mediada por modificación ribosomal o por transporte activo, adquiriéndose ambos mecanismos de resistencia por los genes *ermAM* (el cual codifica una enzima modificadora ribosomal) y el *mefE* (que confiere el sistema de transporte). Se han hecho estudios también que describen la distribución de los genes de resistencia en diferentes especies de estafilococos, hallándose un amplio rango de distribución en los mismos (41, 52).

5. Resistencia bacteriana residente en profagos

Una tercera fuente de información genética para una célula bacteriana consiste en los bacteriófagos; por un lado, los fagos virulentos, al momento de formarse los nuevos virus, pueden llegar a incorporar una parte del cromosoma bacteriano -de manera aleatoria- y, posteriormente, al replicarse en su nuevo hospedero, le proporcionan a éste diversos genes adicionales, actuando como fagos lisogénicos; en tal sentido, la bacteria receptora adquiere propiedades interesantes adicionales, hasta que el profago (nombre que recibe el ácido nucleico viral mientras se encuentra inserto en el cromosoma bacteriano) entra en ciclo lítico. (47).

6. Mecanismos de recombinación genética

La información genética puede transferirse de una célula bacteriana a otra, de las siguientes tres maneras:

- **Transformación.** Involucra la lisis de una célula bacteriana y la liberación de su DNA desnudo en el medio circundante; así, una parte de dicho material nucleico puede ser adquirido por otras células bacterianas intactas, las cuales lo integran a su cromosoma.
- **Transducción.** Ésta implica la incorporación accidental de DNA bacteriano (proveniente del cromosoma o de algún plásmido), a partir de un bacteriófago que actúa como vector de transferencia del DNA hacia la próxima célula infectada.
- **Conjugación.** Requiere del previo contacto físico entre las células bacterianas protagonistas: la donadora y la receptora.

La importancia de estos mecanismos de intercambio genético en la clínica es impresionante, como ejemplo se puede mencionar un estudio el cual ha demostrado que entre 1987 y 1994 se ha incrementado de un 0 a un 42.5% la presencia de cepas de *Salmonella spp.* resistentes a la amoxicilina, debido al intercambio de plásmidos recombinantes con otras cepas bacterianas como *E. coli*. Otro ejemplo lo tenemos en los estreptococos del grupo viridans que son parte de la flora normal humana y que tienen potencial para transferir genes de resistencia a *S. pneumoniae* y otras especies patógenas (43, 54, 57, 78).

Por otro lado, es importante señalar la posibilidad de que el proceso de recombinación ocurra entre plásmidos diferentes, o bien, entre alguna molécula plasmídica y el propio cromosoma bacteriano; en ambos casos, se obtienen nuevas combinaciones de genes de resistencia a antibióticos, lo cual no resulta tan común, excepto cuando se trata de eventos menos clásicos de recombinación (transposiciones), mediados precisamente por elementos genéticos denominados transposones. Éstos presentan sitios de reconocimiento para ciertas enzimas, conocidas como transposasas, que catalizan el desplazamiento de aquéllos, desde un replicón del DNA a otro, sin requerirse de secuencias nucleotídicas homólogas. Adicionalmente, los integrones representan otros vectores que promueven la formación de nuevas combinaciones de genes de resistencia. (50)

Un microorganismo patógeno de importancia como es *Shigella* ha desarrollado multiresistencia y se observa que ha perdido la susceptibilidad a múltiples fármacos gracias a la presencia de plásmidos e integrones. También se ha observado un surgimiento de cepas multiresistentes de *Listeria spp.* por medio de conjugación por plásmidos y por transposones con genes de resistencia transferidos de los enterococos y los estreptococos a *Listeria* y entre diferentes especies del género. Otro ejemplo para esto es la resistencia a la rifampina mediada por integrones que se presenta en el patógeno *Pseudomonas aeruginosa* (12, 67).

7. Mecanismos implicados en la resistencia a antibióticos

Por lo general, la inhibición de una bacteria sensible por parte de un antibiótico, requiere de tres condiciones básicas:

1. La existencia en la célula bacteriana de un "blanco" susceptible a la acción de bajas concentraciones del fármaco.
2. La interacción "blanco"-antimicrobiano.
3. Que el fármaco no sea inactivado antes de interactuar con el "blanco".

Comúnmente, los respectivos "blancos" de los antibióticos inciden en enzimas u otras proteínas esenciales; de cualquier manera, buena parte de los antimicrobianos deben atravesar la pared celular y la membrana externa bacterianas, lo cual ocurre merced a los mecanismos de transporte activo destinados al traslado de azúcares y otras sustancias de utilidad para el agente infeccioso.

Los siguientes son factores que promueven la resistencia a los antibióticos:

1. Enzimas que destruyen o modifican la forma activa del medicamento, tal como sucede en el caso de los estafilococos resistentes a la penicilina G –con las β lactamasas- y con diversas bacterias Gram negativas –a través de enzimas adenilantes, fosforilantes o acetilantes de los aminoglucósidos-. (71)

2. Los cambios de permeabilidad al medicamento, tal como se observa en numerosos microorganismos resistentes a la amikacina y a algunos otros aminoglucósidos, cuyas modificaciones a nivel de la membrana externa impiden el transporte activo del fármaco y, por ende, el paso de este último hacia el interior de la célula. (49, 62, 63)

3. La alteración de la estructura del "blanco" correspondiente, como sucede en ciertas bacterias resistentes a los aminoglucósidos: la resistencia cromosómica se traduce en la pérdida o modificación de alguna proteína específica ubicada sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Análogamente, otros agentes causales son resistentes a la eritromicina, gracias a la alteración de un receptor localizado sobre la subunidad ribosomal. (1, 70)

4. El desarrollo de vías metabólicas alternas que fungen como "libramiento" de ciertas rutas susceptibles a la acción del medicamento, o bien, la elaboración de enzimas relativamente diferentes de las originales, capaces de llevar a cabo la función metabólica encomendada, pero no susceptibles de inactivación por el antibiótico. (40)

8. Mecanismos de inactivación o modificación del fármaco

Los mecanismos de inactivación o modificación son probablemente los más importantes en la práctica clínica, y afectan principalmente a los antibióticos β -lactámicos, al cloranfenicol y a los aminoglucósidos.

Existe un gran número de β -lactamasas que catalizan la hidrólisis del anillo β -lactámico reeditando un producto inactivo. Al parecer, la función normal y evolucionaria de dichas enzimas es la de romper una estructura β -lactámica que se forma como intermediario transitorio durante la síntesis de la pared celular, pero por lo general estas enzimas se producen solo en una pequeña cantidad, por lo que desde un punto de vista clínico el interés se centra en el gran número de enzimas codificadas en plásmidos que constituyen la principal causa de resistencia bacteriana a las penicilinas y las cefalosporinas. (75)

La resistencia al cloranfenicol se asocia a una acetil transferasa, que convierte al fármaco en un monoacetato o diacetato, incapaz de unirse al ribosoma bacteriano y, por ende, de impedir la síntesis de proteínas en la bacteria. (9).

Los grupos hidroxilo libres de varios aminoglucósidos pueden ser fosforilados por *O*-fosfotransferasas o adenilados por *O*-adeniltransferasas, mientras que los grupos amino libres funcionan como sustrato de las *N*-acetiltransferasas. (13)

9. Cambios en la permeabilidad a los antibióticos

La interferencia del transporte y la acumulación del fármaco usualmente se acompañan por cambios fenotípicos y van avanzando en escalada, incrementando la resistencia por modificación de la permeabilidad del fármaco. La interferencia del transporte de los fármacos afecta, entre otros antibióticos, a las tetraciclinas, a los β lactámicos, al cloranfenicol y a las quinolonas. (9, 51, 54).

Además, los sistemas de flujo activo contra múltiples fármacos constituyen un eficiente mecanismo de resistencia en microorganismos tales como *P. aeruginosa*, a través del sistema MexAB-OprM, que se expresa de manera constitutiva en diversas cepas silvestres y contribuye a la resistencia natural contra β -lactámicos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprim, sulfas y novobiocina. (1)

Este sistema puede conferir altos niveles de resistencia a las cepas clínicas, sobre todo cuando se sobreexpresa como resultado de mutaciones en el gen regulatorio *mexR*. Así mismo, el MexCD-OprJ y el MexEF-OprN se asocian a multiresistencia, tanto en mutantes de laboratorio como en las detectadas en la clínica (1).

Otro ejemplo relacionado alude a la resistencia a mitomicina, a través de un sistema de transporte que involucra la unión del fármaco a algunas proteínas (62).

Normalmente, las tetraciclinas ingresan a las bacterias mediante un mecanismo de transporte activo que conduce a la acumulación intracelular del fármaco; por su parte, el mecanismo de resistencia se asocia a la síntesis de proteínas adicionales de membrana que median el rápido reflujo del antibiótico; éste es eliminado casi simultáneamente a su penetración –con gasto energético-, de manera que nunca alcanza concentraciones intracelulares que originen bacteriostasis. Los genes de resistencia a tetraciclina pertenecen a la familia *TetA*, suelen residir en plásmidos conjugativos y conviven con elementos móviles o potencialmente móviles tales como el Tn1721, el Tn10 y otros diversos transposones (60).

Recientemente, se han encontrado algunas moléculas cuya estructura es similar a la de las tetraciclinas, capaces de inducir alteraciones en el sistema bacteriano implicado en la resistencia a estos antimicrobianos; se espera que el hallazgo de tales moléculas conduzca en el corto plazo a la reversión del fenómeno (51).

En los bacilos Gram-negativos, los antibióticos β -lactámicos alcanzan su "blanco" al pasar a través de las porinas ubicadas en la bicapa de la membrana externa; en contraparte, la resistencia a dichos antibióticos

también suele ser el resultado de modificaciones en el tamaño o la función de las porinas involucradas. (6).

En los propios bacilos Gram negativos, la resistencia al cloranfenicol parece residir en un plásmido que confiere impermeabilidad al antimicrobiano. (9).

Análogamente, la resistencia a quinolonas puede derivar, entre algunos otros procesos, de la impermeabilidad asociada a la disminución de porina OmpF de membrana externa, correspondiente a la molécula que permite el acceso de dicha clase de antibióticos. (54).

10. Alteración del sitio “blanco” para el antibiótico

Este tipo de mecanismo de resistencia surge de la selección de mutantes, en las cuales se observan cambios directos asociados a la estructura del “blanco”, aunque también son frecuentes las modificaciones de este último vía ciertos mecanismos indirectos ligados a la acción de diversas enzimas. Los antibióticos inactivados por este mecanismo incluyen a los β -lactámicos, la estreptomicina, la eritromicina, el cloranfenicol, el ácido fusídico, las quinolonas, la rifampicina y los glucopéptidos; cabe señalar que esta clase de resistencia se puede prevenir mediante el empleo de combinaciones de antibióticos. (75)

Algunos microorganismos, entre ellos *Streptococcus pneumoniae*, adquieren resistencia a los antibióticos β -lactámicos cuando aparecen ciertas alteraciones en las proteínas ligantes de penicilinas (PBPs); este mecanismo también se asocia a otras β lactaminas tales como la meticilina. (75)

En cuanto a la estreptomina, se ha demostrado que la mutación de un solo aminoácido suele cambiar la estructura de la proteína S12 de la subunidad ribosomal 30S –que funge como receptora del antibiótico-; no obstante, esta modificación resulta demasiado específica y no afecta la acción de otros aminoglucósidos como la kanamicina y la gentamicina. (68)

En los estafilococos y estreptococos, la resistencia a eritromicina se debe frecuentemente a la metilación de la subunidad ribosomal 23S de RNA, provocada por una enzima de origen plasmídico. Es importante subrayar que dicha alteración también le aporta a la bacteria resistencia a otros macrólidos, e inclusive, a lincomicina y clindamicina, pero sólo ocurre en presencia de eritromicina, único antibiótico capaz de inducir la producción de la enzima metilante implicada. A esta clase de particular fenómeno se le conoce como resistencia disociada. (61)

La resistencia al ácido fusídico se debe a una alteración en la proteína de elongación denominada Factor G en tanto que, la resistencia a las quinolonas, se debe a una variación en la estructura de una de las subunidades de la DNA girasa o de la topoisomerasa IV, las cuales

representan las moléculas "blanco" afectadas por este tipo de antibióticos. (54).

La resistencia a la rifampicina por otra parte es de manera invariable el resultado de la alteración estructural en la subunidad α de la RNA polimerasa reduciendo así la afinidad de esta por la rifampicina. (75)

La resistencia a los glucopéptidos se debe a la producción de dos enzimas, una ligasa y una deshidrogenasa, que provocan la formación de un nuevo término depsipéptido D-alanil-D-lactato que se une al pentapéptido permitiendo así que continúe la síntesis de pared celular aún en presencia del antibiótico. (19, 45, 64)

11. Desarrollo de vías metabólicas alternas o enzimas insensibles a la acción del antibiótico

Entre los antibióticos contra los cuales se presenta este tipo de resistencia bacteriana figuran las sulfonamidas y el trimetoprim. En cuanto a las primeras, los microorganismos resistentes sintetizan una enzima dihidropteroato sintetasa que puede funcionar aún en presencia de estos fármacos. Así mismo, las cepas resistentes al trimetoprim sintetizan enzimas dihidrofolato reductasas insensibles al fármaco. (33)

III. AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos representan un grupo de medicamentos con características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas similares, que incluye a fármacos tan importantes tales como la neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, estreptomina y sisomicina, entre algunos otros. Su mecanismo de acción se asocia a la inhibición de la síntesis proteínica de las bacterias, mediante la inserción y bloqueo de la subunidad ribosomal 30S (40).

En contra-sentido, puede establecerse la existencia de tres principales mecanismos de resistencia bacteriana hacia estos antibióticos (57):

- Deficiencia en el receptor ribosómico del aminoglucósido.
- Falta de permeabilidad y falta de transporte activo hacia el interior de la célula, lo cual suele depender del cromosoma bacteriano o de moléculas plasmídicas.
- Destrucción enzimática del medicamento, a través de proteínas codificadas por plásmidos.

En tal contexto, los dos mecanismos de resistencia mencionados en primer término se observan poco frecuentemente, si bien sobresale, en el rubro de falta de permeabilidad, el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, cuyo sistema

de transporte activo MexXY promueve una elevada resistencia intrínseca a los aminoglucósidos (40, 63).

Es decir, el fenómeno de resistencia más relevante desde el punto de vista clínico está constituido por la modificación enzimática de este grupo de agentes terapéuticos y generalmente es generado por una o más de tres diferentes clases de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos (AMEs) que cuentan con diversos "blancos" en la estructura molecular de dichos fármacos (2).

Las AMEs comúnmente están codificadas en plásmidos, aunque también se han asociado a transposones, integrones y al cromosoma bacteriano. De cualquier manera, se clasifican de acuerdo al tipo de cambio que provocan o con base en el sitio de conversión, si bien suelen reconocerse tres grupos principales: enzimas acetilantes de los aminoglucósidos (AAC), enzimas adenilantes de los aminoglucósidos (AAD) y enzimas fosforilantes de los aminoglucósidos (APH) (13, 44, 69).

A su vez, las AAC se subdividen en AAC(1), AAC(2'), AAC(3) y AAC(6'), dependiendo de la región en la que ocurre la acetilación del núcleo estreptamina del aminoglucósido y, entre ellas, la más reconocida es la AAC(2'), la cual confiere resistencia a la gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina y 6'-N-etilnetilmicina. En general, las AAC catalizan la transferencia del acetato de la acetil-coenzima A hacia uno de los radicales

"amino" del antimicrobiano, aunque sólomente modifican a los aminoglucósidos que contienen desoxyestreptamina, por lo que no muestran efecto alguno sobre la estreptomina o la espectomicina. (74)

Por su parte, las AAD corresponden a nucleotidil transferasas que emplean al ATP u otras moléculas para adicionar nucleótidos a los grupos hidroxilos expuestos y, finalmente, las APH también modifican grupos hidroxilos, sustituyéndolos por moléculas de fosfato (71).

Cabe señalar que varias bacterias provenientes de muestras clínicas producen más de una AME, lo que origina serias dificultades para predecir su sensibilidad o resistencia a todos los aminoglucósidos, cuando sólo es enfrentada a uno de los antibióticos del grupo mencionado. Además, la presencia o ausencia de grupos amino o hidroxilo afecta los patrones de susceptibilidad de estos fármacos a las enzimas mencionadas, ya que al modificarse unas cuantas moléculas del fármaco, se bloquea el transporte de los antibióticos hacia el interior de la célula, al fijarse éstos "irreversiblemente" a las proteínas exteriores de la membrana eucariote. (44)

En lo general, poco se sabe sobre la enzimología de las AMEs, e inclusive, se desconoce si su sitio de acción es intracelular o periplásmico; por ejemplo, se piensa que la amikacin 3'-fosfotransferasa de *Escherichia coli* se localiza en el citoplasma, mientras que la gentamicin 3'-N-acetiltransferasa y una estreptomycin-estreptomycin adeniltransferasa de *Escherichia coli* se localizan

periplásmicamente, lo cual resulta más razonable, dado que un eficaz mecanismo de resistencia incluye la modificación del aminoglucósido antes de que éste logre entrar al citoplasma. (71)

1. Mecanismo de acción de los aminoglucósidos

Los aminoglucósidos actúan en cuatro etapas: en la primera se insertan en una proteína receptora especial ubicada sobre la subunidad 30S del ribosoma microbiano (sitio A); en la segunda, el antimicrobiano interrumpe la actividad normal del complejo de iniciación de la formación del péptido y, en la tercera, provoca que el mensaje del mRNA se lea incorrectamente sobre la región de reconocimiento del ribosoma, ocasionando la incorporación de aminoácidos inadecuados dentro del péptido, por lo que se forma una proteína no funcional. Finalmente, en la cuarta etapa, la inserción del aminoglucósido provoca la demolición de los polisomas y su separación en monosomas, los cuales carecen de la capacidad para efectuar síntesis proteínica, lo que se traduce en la muerte de la célula bacteriana. (40)

Los aminoglucósidos son particularmente activos contra las bacterias aerobias Gram negativas, aunque pueden mostrar una acción por sinergismo contra diversas Gram positivas. Sin lugar a dudas, el más utilizado en la clínica es la gentamicina, si bien la amikacina suele ser particularmente útil contra microorganismos resistentes; por lo regular, ambos se utilizan en el tratamiento de severas infecciones abdominales y del tracto urinario, pero

también llegan a administrarse en casos de bacteremia y endocarditis: No obstante, en cuanto a esta última afección, debe señalarse que la aparición de cepas de enterococos altamente resistentes a los aminoglucósidos ha disminuido el uso empírico de estos antibióticos (21).

Los aminoglucósidos presentan mayor actividad a pH alcalino que en condiciones ácidas y, entre sus contraindicaciones, destaca su ototoxicidad y nefrotoxicidad, sobre todo cuando el paciente padece de insuficiencia renal.

2. Neomicina y kanamicina

Ambos fármacos presentan similar actividad y resistencia cruzada completa; así mismo, son muy estables aunque se absorben pobremente a partir de las vías gastrointestinales y otras superficies mucosas. (Ver figuras 7 y 8).

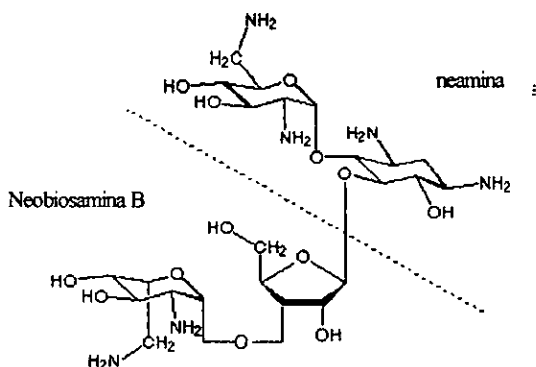
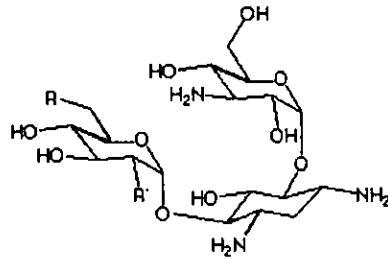


Figura 8. Neomicina (Merck Index en CD-ROM)



	R	R'
Kanamicina A	NH ₂	OH
Kanamicina B	NH ₂	NH ₂
Kanamicina C	OH	NH ₂

Figura 9: Kanamicina (Merck Index en CD-ROM)

En 1949, Waksman y Lechevalier lograron obtener a la neomicina, a partir de la especie *Streptomyces fradiae*; este fármaco exhibe su mayor actividad antibacteriana en contra de bacilos Gram negativos aerobios.

Al igual que los demás aminoglucósidos, se absorbe pobremente en el tracto intestinal, pero lo hace con gran eficacia cuando se administra por vía intramuscular; su aplicación no es recomendable durante el embarazo, ya que se acumula en plasma fetal y líquido amniótico, pudiendo ocasionarle problemas de ototoxicidad al neonato. (40)

En concentraciones de 5 a 10 µg/ml, este antibiótico inhibe a microorganismos sensibles tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*, aunque también llega

a emplearse contra bacterias Gram positivas de las especies *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, e inclusive, ha resultado exitoso para erradicar algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.

La neomicina también se presenta en formas farmacéuticas de administración tópica y oral; de hecho, se le incluye en cremas, pomadas y otros productos destinados a combatir las infecciones de piel, mucosas, quemaduras, heridas diversas, úlceras y dermatosis. Por su parte, sus presentaciones orales se utilizan para preparar al intestino antes de las intervenciones quirúrgicas o para complementar los regímenes terapéuticos asociados al coma hepático. (40)

Por lo que respecta a la kanamicina, ésta fue aislada por Umezawa en 1957, es producida por *Streptomyces kanamyceticus*, y su espectro de acción es más limitado que el de otros aminoglucósidos ya que, de hecho, muestra una poca o nula actividad contra microorganismos anaerobios.

Este antibiótico se utiliza muy esporádicamente -dado su reducido espectro-; sin embargo, el sulfato de kanamicina se distribuye en presentaciones inyectable y oral con dosis parenterales diarias de 15 mg/kg. En cuanto a su excreción urinaria, ésta es del 90 %, no presenta unión a proteínas plasmáticas, se depura a razón de 1.4 ± 0.2 ml/min Kg y presenta un volumen de distribución de aproximadamente 0.26 ± 0.05 L/kg, así como una vida media de 21 ± 0.2 horas.

La kanamicina se ha empleado para tratar la tuberculosis, combinándola con otros fármacos eficaces; empero, sólo debe administrarse a pacientes afectados por microorganismos resistentes a los medicamentos de uso más común. Por último, al igual que la neomicina, este antibiótico también suele emplearse como tratamiento complementario en casos de coma hepático.
(40)

3. Amikacina

Ésta corresponde a un derivado semisintético de la kanamicina, obtenido en 1972 por Kawaguchi y cols y, puesto que destaca por ser muy resistente a la acción de varias enzimas inactivadoras de gentamicina y tobramicina, sustituye a estos antimicrobianos cuando se sospecha de resistencia hacia ellos.

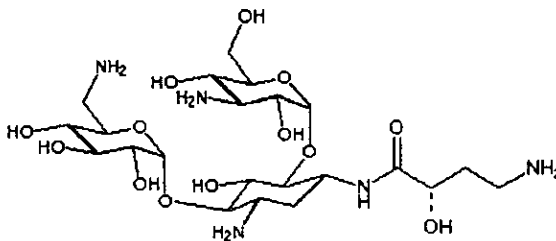


Figura 10: Amikacina (Merck Index en CD-ROM)

El mecanismo común de resistencia bacteriana hacia este antibiótico incide fundamentalmente en la impermeabilidad y, al igual que los demás aminoglucósidos, la amikacina es nefrotóxica y ototóxica, por lo que se

emplea casi exclusivamente para tratar padecimientos muy graves e infecciones del sistema nervioso central (SNC). (40)

El espectro de actividad antimicrobiana de la amikacina es el de más amplio rango entre los antibióticos de este grupo y tanto sus dosis terapéuticas como sus propiedades farmacocinéticas semejan notablemente a las descritas para la kanamicina.

La dosis diaria recomendada en la administración de este antibiótico es de 15 mg/kg. Este fármaco se absorbe con rapidez después de haberse aplicado intramuscularmente, presenta un porcentaje de excreción urinaria de 98% y se une a las proteínas plasmáticas en razón de 4 a 12%; se distribuye en el cuerpo a volúmenes de 0.27 ± 0.06 L/kg, su vida media es aproximadamente de 2.3 ± 0.4 h y su tasa de eliminación es de 1.3 ± 0.6 ml/min kg.

La amikacina representa uno de los compuestos preferidos para tratar las infecciones intrahospitalarias provocadas por bacilos Gram negativos, ya que muestra actividad antimicrobiana contra numerosas cepas de *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Escherichia coli*, que presentan resistencia contra los demás aminoglucósidos. También se ha utilizado exitosamente para el tratamiento de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y algunas otras micobacterias atípicas; sin embargo, desafortunadamente no es efectiva contra los enterococos. (40)

4. Gentamicina

La gentamicina también se obtiene a partir de algunas especies del actinomiceto *Micromonospora*, fue descrita y estudiada originalmente en el año de 1963 por Weinstein y llegó a ser purificada en 1964 por Rosellot y cols.

La gentamicina es un fármaco importante en lo que se refiere al tratamiento de numerosas infecciones graves ocasionadas por bacilos Gram negativos, e inclusive, se le considera como el aminoglucósido de primera elección, debido a su bajo costo y a su eficacia contra casi todos los aerobios Gram negativos. (40)

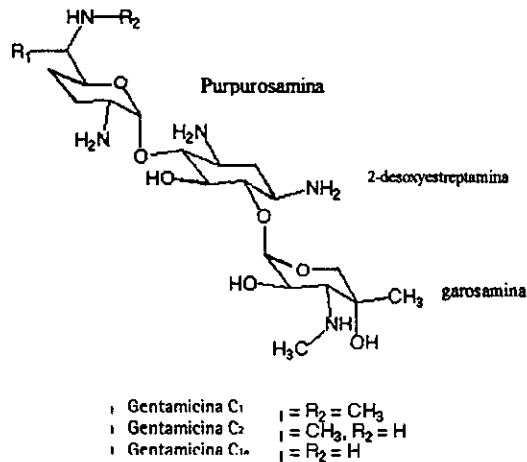


Figura 11: Gentamicina (Merck Index en CD-ROM)

La gentamicina se elimina en más de 90 % por vía renal, su unión a proteínas plasmáticas es menor de 10 %, su volumen de distribución en el

organismo es de 0.31 ± 0.1 L / Kg, su vida media es de aproximadamente 2 a 3 h y se depura a razón de 0.82 ml/min kg.

Junto con otros aminoglucósidos, este antimicrobiano es particularmente útil como agente terapéutico de las infecciones del tracto urinario (UTIs), recomendándose una sola dosis intramuscular de 5 mg/kg de peso. (7)

El tratamiento de las UTIs es fundamentalmente antimicrobiano y la elección de los antibióticos, su vía de administración y su dosificación, por lo general toma en cuenta si el proceso patológico obedece a infecciones agudas no complicadas, infecciones graves, infecciones refractarias o infecciones recurrentes. (8, 24)

La terapia de las UTIs considera que la mayoría de los casos se debe a *E. coli* y que existe una gran variedad de antibióticos y bacteriostáticos que se eliminan a través del riñón y alcanzan concentraciones muy elevadas en la orina, lo que los hace verdaderamente eficaces. Por obvio, debe elegirse entre los menos tóxicos y los más efectivos, basándose en el conocimiento de la frecuencia asociada a las cepas resistentes, elemento fundamental que varía significativamente entre los diversos grupos de la población. (28, 36, 42)

De acuerdo con estudios realizados durante 1982-1985 en el Hospital de Pediatría, CMN, IMSS, el antimicrobiano de primera elección debe ser la

nitrofurantóina y, el de segunda, el ácido nalidíxico (consultar la tabla I). (24, 76),

Tabla I. Resistencia a los antimicrobianos de las enterobacterias aisladas a partir de urocultivos .

Antibiótico	Valor de corte (µg/mL)	% de resistencia			
		<i>E. coli</i> ^a	<i>Klebsiella</i> ^b	<i>Proteus</i> ^c	<i>Enterobacter</i> ^d
Ampicilina ^e	128	65.1	71.7	43.4	58.2
Gentamicina	64	7.4	24.0	7.0	20.8
Amikacina	128	0.8	0.8	0.4	1.5
TMP/SMZ ^e	128	42.9	62.7	36.9	52.2
Nitrofurantóina	256	4.2	13.5	14.5	5.9
Ácido nalidíxico	64	11.9	13.3	13.4	13.4

CLAVES: a = 1,600 cepas probadas; b = 577 cepas probadas; c = 652 cepas probadas; d = 67 cepas probadas; e = la resistencia hacia ampicilina y TMP-SMZ resultó muy elevada; sin embargo, ambos son muy recomendados y utilizados en otras comunidades ajenas al Hospital de Pediatría del CMN.

Los antimicrobianos suelen administrarse a dosis terapéuticas durante siete a 10 días, si bien en mujeres adultas con diagnóstico claro de infección urinaria baja sólo se aplican por 3 días. En los niños, los regímenes terapéuticos suelen no variar, independientemente de que padezcan uretritis, cistitis o pielonefritis; empero, a 48 h de iniciados, debe valorarse clínicamente la respuesta del paciente. (24)

Tabla II. Dosis de los antibióticos más utilizados en la terapéutica de las UTIs.

Antibiótico	Niños (mg/Kg/día)	Adultos
TMP-SMX	6-12, c/12h	160/800 mg c/12h
Ampicilina	75-100, c/6h	500 mg c/6h
Amoxicilina	40, c/8h	500 mg c/8h
Cefalexina	50, c/8h	500 mg c/6h
Ácido nalidíxico	55, c/6h	1g c/6h
Nitrofurantóina	5-7, c/6h	100 mg c/12h
Cefotaxima	100-150, c/6h	½ mg c/4- 12H
Ceftriaxona	50-100, c/12- 24h	0.5/2 mg c/12- 24h
Aztreonam	90-120, c/6- 8h	0.5/2 mg c/6- 12h
Amoxicilina-clavulanato	40, c/6h	500 mg c/8h
Amikacina	15-20, c/8h	5 mg c/8h 1.5 g/día dosis máxima
Gentamicina	7.5, c/8h	1- 1.7 mg/Kg, c/8h 5 mg/Kg dosis máxima
Sulfisoxazol	120-150, c/6h	500 mg c/6h
Ciprofloxacina	Aún no aprobada	250/750 mg c/12h vía oral
Norfloxacina	No aprobada	200/400 mg c/12h

5. Tobramicina

La tobramicina, introducida en la práctica clínica desde 1970, es uno de los componentes del complejo de aminoglucósidos conocido como nebramicina, cuya especie productora es *Streptomyces tenebrarius*.

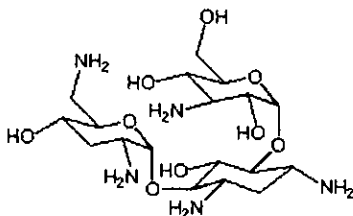


Figura 12: Tobramicina (Merck Index en CD-ROM)

Su estructura química es similar a la de la gentamicina, presenta resistencia cruzada con ésta y también genera problemas de toxicidad, por lo que debe

administrarse en dosis reducidas, sobre todo cuando el enfermo padece de insuficiencia renal. (40)

La tobramicina también se excreta casi totalmente por las vías urinarias, su unión a proteínas plasmáticas es escasa, su volumen de distribución orgánica es de 0.33 L/ kg de peso, su vida media es de 2.2 ± 0.1 h y se depura a razón de 0.98 ml/min kg.

Los datos sobre actividad antimicrobiana y propiedades farmacocinéticas de la tobramicina son muy semejantes a los de la gentamicina; también puede aplicarse por las vías intramuscular o intravenosa y se le puede encontrar en presentaciones farmacéuticas de pomadas y soluciones oftálmicas. (40)

Las indicaciones terapéuticas son esencialmente idénticas a las de la gentamicina, aunque su actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, la hace particularmente útil para tratar bacteremias, osteomielitis y neumonías debidas a esta especie. Es conveniente mencionar que este antibiótico es ineficaz contra las micobacterias, lo cual resulta contrario a lo observado en otros aminoglucósidos. (40)

6. Netilmicina

Este fármaco comparte numerosas características con la gentamicina y la tobramicina, si bien no es susceptible de ser inactivado por algunas bacterias resistentes a dichos fármacos. (40)

La netilmicina se obtiene a partir de varias especies del actinomiceto *Micromonospora*.

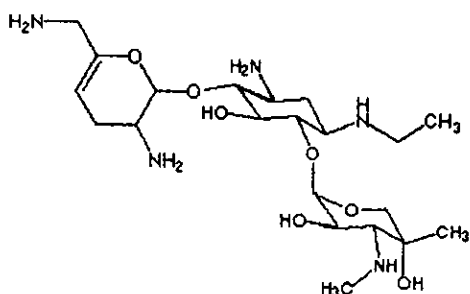


Figura 13: Netilmicina (Merck Index en CD-ROM)

A lo largo del tiempo ha retenido su actividad, merced a su relativa resistencia a la acción de las diversas enzimas inactivadoras de aminoglucósidos mencionadas con anterioridad. En razón de su amplio espectro de acción y de su elevada eficacia, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones nosocomiales. (40)

Al ingresar al organismo, a este fármaco se le encuentra como un catión fuertemente polar, que presenta una absorción pobre en las vías gastrointestinales y se elimina cuantitativamente junto con las heces. Por ello, se aplica intramuscularmente y, de esa manera, alcanza su concentración máxima 30 a 90 minutos después de aplicada la inyección correspondiente.

La netilmicina no se administra por vía oral, presenta una pobre unión a las proteínas plasmáticas (menor al 10 %), su volumen de distribución corporal es de 0.2 ± 0.02 L/kg y su vida media en sangre es de 2.3 ± 0.7 h; además, su excreción urinaria varía entre 80 y 90 % y su depuración ocurre a una tasa de 1.3 ± 0.2 ml/min kg.

Para tratar las infecciones complicadas de vías urinarias en adultos, la dosis recomendada de este antibiótico fluctúa entre 1.5 y 2 mg/kg de peso cada 12 h. Sin embargo, cuando se trata de otras infecciones sistémicas más graves pueden emplearse dosis totales diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso.

La netilmicina se utiliza generalmente en la terapéutica de las infecciones graves provocadas por enterobacterias u otros bacilos Gram negativos aerobios, resultando adecuada para tratar personas inmunodeprimidas que padecen de sepsis dentro de los hospitales; cabe mencionar que es menos ototóxico y nefrotóxico que otros aminoglucósidos. (40)

7. Estreptomina

Este antimicrobiano fue el primer aminoglucósido en ser descubierto (1943), es producido por la especie *Streptomyces griseus* y durante largos períodos representó el prototipo de este grupo de antimicrobianos; sin embargo, dado que numerosos microorganismos han desarrollado una gran resistencia a él, su utilidad clínica ha decrecido, e inclusive, su derivado

dihidroestreptomicina ya no es utilizado, debido a que es excesivamente ototóxico.

La estreptomicina se absorbe rápidamente previa inyección intramuscular, distribuyéndose en todos los tejidos, excepto los del SNC. Se estima que sólo el 5 % de su concentración extracelular logra penetrar en las células eucariotes, se excreta por la orina previa filtración glomerular y su administración oral es poco exitosa, ya que no se absorbe adecuadamente en el intestino y se libera junto con las heces. Este fármaco se excreta renalmente en un 50 a 60 %, se une a proteínas plasmáticas en una proporción de 48 ± 14 % y su depuración se da a razón de 1.2 ± 0.3 ml/min kg; su volumen de distribución es de 0.25 ± 0.02 L/kg y su vida media de 2.6 ± 0.4 h.

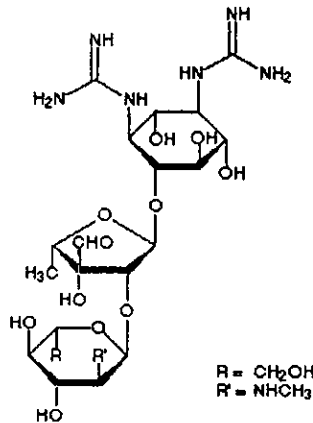


Figura 14: Estreptomicina (Merck Index en CD-ROM)

La estreptomina inhibe eficazmente la síntesis proteínica y su combinación con otros medicamentos incrementa su efectividad: junto con la penicilina, resulta bactericida para numerosas cepas de enterococos; con tetraciclina, conforma el tratamiento de elección contra la peste y, combinada con isoniacida y/o rifampicina, constituye uno de los mejores regímenes terapéuticos asociados a la tuberculosis. Además, en combinación con la penicilina se ha empleado para el tratamiento de la endocarditis bacteriana (a pesar de que ahora es más común el uso de la gentamicina) y continúa utilizándose para la atención clínica de la tularemia. (40)

Desafortunadamente, la mayor parte de las cepas clínicas llegan a producir mutantes cromosómicas resistentes a estreptomina, mismas que muestran importantes alteraciones en el receptor P 12 -localizado sobre la subunidad ribosómica 30S- y, adicionalmente, la resistencia mediada por plásmidos deriva en la destrucción enzimática del medicamento. (40)

Por último, este fármaco es nefrotóxico y marcadamente tóxico para la porción vestibular del octavo nervio craneal.

8. Espectinomicina

Este es un antibiótico aminociclitol relacionado con los aminoglucósidos, y lo produce la especie *Streptomyces spectabilis*.

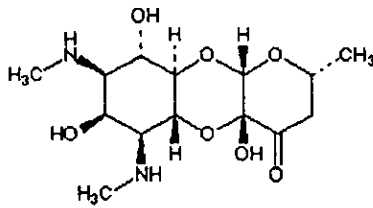


Figura 15: Espectinomicina (Merck Index en CD ROM)

La espectinomicina es activa contra diversas especies de bacterias Gram negativas, aunque resulta menos eficaz que otros fármacos; en la actualidad, su principal uso terapéutico incide en la gonorrea, sobre todo cuando se trata de casos originados por cepas gonocócicas resistentes a la penicilina, o cuando ésta se encuentra contraindicada. (40)

La espectinomicina se administra comúnmente mediante inyección intramuscular, a razón de una sola dosis de 2 gramos; este fármaco no se liga a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal en un término de aproximadamente 48 h.

IV. GLUCOPÉPTIDOS Y OTROS ANTIBIÓTICOS PEPTÍDICOS

Este grupo de antibióticos incluye a la clindamicina, lincomicina, teicoplanina, bacitracina, polimixina y vancomicina, el último de los cuales es el de mayor importancia clínica, ya que durante los últimos años se le ha considerado el agente terapéutico de elección para un gran número de patologías que no responden favorablemente a la penicilina y a otros antibióticos β -lactámicos.

(19)

En general, los glucopéptidos actúan inhibiendo la biosíntesis de la pared celular bacteriana, al unirse a los residuos de D-alanil-D-alanina, lo que impide la adición de nuevos bloques de peptidoglicano. (45)

El uso de la vancomicina empezó a destacarse al principiar los 1980s y tomó aún más impulso a mediados de la misma década, al aparecer formulaciones orales comerciales; inclusive, su empleo continuó aumentando mundialmente hasta 1994, cuando iniciaron los intentos aún vigentes de restringir su utilización, debido a la aparición y propagación de numerosas bacterias que habían adquirido resistencia contra sus efectos (4, 20, 29, 31, 38).

Los enterococos resistentes a vancomicina (VRE) se aislaron por vez primera en Europa y en U.S.A., durante el lapso 1986-1987. En 1993, los enterococos representaron los agentes causales del 12 % de los casos de

infecciones hospitalarias en Estados Unidos, estimándose que el 1 % de las cepas implicadas pertenecía al grupo VRE (47, 64, 68).

Desde dichos reportes y hasta ahora, los enterococos resistentes a múltiples fármacos se han significado como una de las principales causas de infecciones nosocomiales, limitando notablemente las opciones de tratamiento. Al parecer, el fenómeno surgió primero en Francia y el Reino Unido y, desde entonces, la participación clínica de los VRE se ha subrayado en otros diversos lugares de Europa, Estados Unidos, Australia, Argentina, Japón, etc. En consecuencia, el rápido incremento en la incidencia de infecciones asociadas a este microorganismo ha provocado que el Comité de Aviso para Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias, publique importantes recomendaciones tendientes a prevenir la expansión de la resistencia a la vancomicina (15,18).

1. Mecanismos de resistencia a los glucopéptidos

A la fecha se han descrito cuatro tipos de resistencia adquirida a los glicopéptidos en los enterococos: el fenotipo VanA evidencia una gran resistencia inducible a vancomicina y teicoplanina, tras la adquisición del transposón Tn1546; las cepas tipo VanB exhiben niveles variados de resistencia inducible a la vancomicina; las VanD son resistentes a vancomicina y teicoplanina, y las VanE evidencian susceptibilidad a teicoplanina y resistencia a niveles bajos de vancomicina (19).

El ejemplo clásico del mecanismo de acción de los genes *van* alude a las cepas del tipo VanA.

El proceso involucrado en altos niveles de resistencia a la vancomicina en los enterococos consiste en la síntesis de terminaciones de peptidoglicano D-alanil-D-lactato en vez de D-alanil-D-alanina, obteniéndose una vía alterna de biosíntesis para la pared celular, a partir de la acción conjunta de tres enzimas: VanH, VanA y VanX. (19)

El "blanco" molecular de los antibióticos glicopeptídicos es la parte D-Ala-D-Ala y el mecanismo de resistencia bacteriana más común hacia dichos antimicrobianos se relaciona precisamente con la modificación de tal "blanco". La maquinaria biosintética requerida para efectuar la conversión depende del transposón Tn1546, que integra a cinco genes necesarios y suficientes para conferir un elevado nivel de resistencia a los glicopéptidos: *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA* y *vanX*. La proteína VanA (derivada del gen *vanA*), corresponde a una enzima que produce el éster D-Ala-D-Lac en lugar del dipéptido D-ala-D-ala; la VanH actúa como una alfa-cetoácido reductasa que provee de sustrato a VanA, al convertir el piruvato en D-lactato: por último, VanX es una dipeptidasa específica que hidroliza a la D-Ala-D-Ala, pero es incapaz de reconocer a la D-Ala-D-Lac. Por ello, ocurre una plena carencia de moléculas de D-Ala-D-Ala y la bacteria sintetiza su peptidoglicano mediante la adición de residuos D-Ala-D-Lac, lo que se traduce en la inexistencia del "blanco" requerido por los glucopéptidos (45).

2. Clindamicina y lincomicina

Estos fármacos son elaborados por *Streptomyces lincolnensis* y resultan muy parecidos a la eritromicina, salvo en lo referente a su estructura química. La clindamicina es un derivado del ácido *trans*-L-4-*n*-propilhigrínico, el cual se liga a la subunidad 50 S de los ribosomas bacterianos suprimiendo la síntesis proteínica; una cepa bacteriana se considera sensible a este antibiótico cuando éste muestra una concentración mínima inhibidora menor a 0.5 µg/ml; este antibiótico es activo contra neumococos, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*, además puede actuar contra las cepas de *Staphylococcus aureus* que no son meticilina resistentes. La clindamicina en administración oral se absorbe casi por completo y se administra en dosis de 150 a 300 mg; su disponibilidad al administrarse por vía oral es de aproximadamente el 87% y se excreta por vía renal en un 13%; su unión a proteínas plasmáticas alcanza 93.6 ± 0.2 % mientras que su depuración se da a una tasa de 4.7 ± 1.3 ml / min Kg; se observa con este antibiótico un volumen de distribución que alcanza 1.1 ± 0.3 L / Kg y una vida media estimada de 2.9 ± 0.7 h. (11)

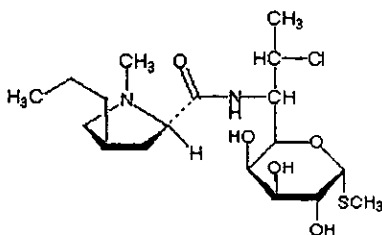


Figura 16: Clindamicina (Merck Index en CD-ROM)

La clindamicina se utiliza en la terapéutica de infecciones graves por cocos Gram positivos aerobios y anaerobios, y se le emplea en forma tópica u oral contra el acné y la vaginosis bacteriana, al margen de que también se le considera como un agente eficaz en el tratamiento de los individuos con SIDA que presentan encefalitis por *Toxoplasma gondii*. La clindamicina se administra por vía oral e intramuscular, aunque también se distribuye como solución de uso local, gel o loción y crema vaginal. (35)

Este antibiótico reviste una gran importancia como inductor de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*: este microorganismo, constituyente de la flora intestinal, es resistente a numerosos antimicrobianos, incluyendo a la clindamicina; por tal motivo, cuando se administra esta clase de antibióticos en dosis elevadas y por lapsos prolongados, buena parte de la flora habitual del intestino desaparece, lo cual es aprovechado por *C. difficile* para extender su crecimiento y liberar sus toxinas A y B. Éstas actúan sobre la pared colónica, provocando diarrea y, posteriormente, ulceraciones en las mucosas con formación de pseudomembranas, poniendo en riesgo la vida de los pacientes infantiles. El tratamiento de este padecimiento consiste en la suspensión del régimen terapéutico que generó la patología y la administración de vancomicina oral. (41)

Por lo que hace a la lincomicina, éste es muy similar a la clindamicina, su disponibilidad oral varía entre 20 y 30 %, su unión a proteínas plasmáticas

alcanza cifras de $85 \pm 2 \%$, su volumen de distribución es de 1.3 ± 0.2 L/kg, su vida media se estima en 5.1 ± 1.5 h, su depuración ocurre a razón de 2.1 ± 0.2 ml/min Kg y su excreción urinaria es de $14 \pm 6 \%$.

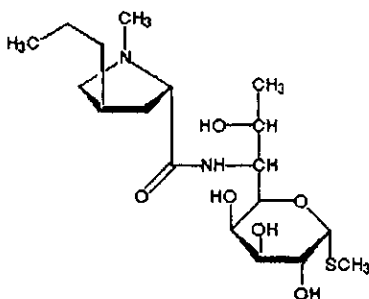


Figura 17: Lincomicina (Merck Index en CD-ROM)

Actualmente, la lincomicina ha caído en desuso y ha sido sustituida por la clindamicina, subrayándose las precauciones clínicas y terapéuticas que su empleo demanda.

3. Vancomicina

Este antimicrobiano es producido por la especie *Streptomyces orientalis* y resulta particularmente activo contra bacterias Gram positivas, ya que los bacilos Gram negativos y las micobacterias presentan una gran resistencia a él. (19)

La vancomicina inhibe las etapas iniciales de la síntesis del mucopéptido de la pared celular bacteriana y presenta ciertos efectos adversos tales como

tromboflebitis, exantemas, sordera nerviosa y daño renal, principalmente cuando se le combina con aminoglucósidos. Se excreta por vía renal en una proporción de $79 \pm 11 \%$, su unión a proteínas plasmáticas es de $30 \pm 10 \%$, su volumen de distribución de 0.39 ± 0.06 L/Kg, su vida media de 5.6 ± 1.8 h y su tasa de depuración de 1.4 ± 0.1 ml/min Kg.

La vancomicina se distribuye comercialmente para administración oral o intravenosa y su dosis empírica para adultos es de 30 mg/Kg al día; la dosis oral recomendada para tratar la colitis pseudomembranosa es de 125 a 250 mg cada seis horas. (45)

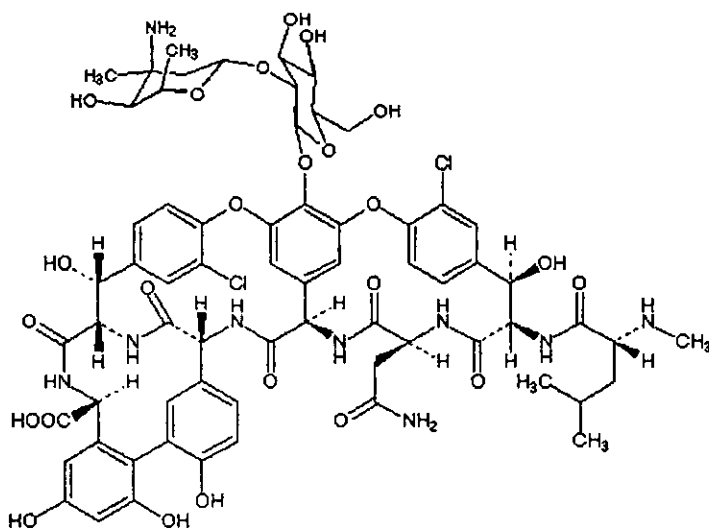


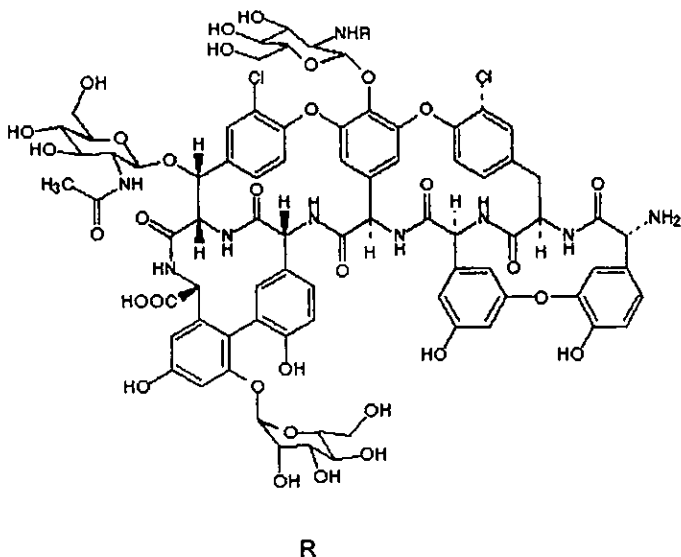
Figura 18: Vancomicina (Merck Index en CD ROM)

En general, este antibiótico únicamente debe utilizarse para tratar infecciones graves tales como neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos en tejidos blandos, principalmente cuando el agente etiológico es Gram positivo y el paciente presenta problemas de hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas. En el caso de endocarditis causadas por *Enterococcus faecalis* y patologías debidas a *Flavobacterium* o *Corynebacterium*, es recomendable combinarlo con algún aminoglucósido.

(19)

4. Telcoplanina

Es un glucopeptido producido por *Actinoplanes teichomycetius* y cuya estructura química es muy similar a la de la vancomicina; es activo contra estafilococos, estreptococos, enterococos y muchas otras bacterias Gram positivas. Si bien su proceso de semidesintegración suele ser prolongado, razón por la cual sólo se le administra una vez al día, presenta efectos adversos tales como irritación en los sitios de infección, hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad.



Teicoplanina A₂-1 ácido (Z)-4-decanóico
 Teicoplanina A₂-2 ácido 8-metilnonanóico
 Teicoplanina A₂-3 ácido n-decanóico
 Teicoplanina A₂-4 ácido 8-metildecanóico
 Teicoplanina A₂-5 ácido 9-metildecanóico

Figura 19: Teicoplanina (Merck Index en CD ROM)

La teicoplanina se puede administrar mediante inyección intramuscular, en dosis diarias de 6 a 30 mg/Kg diario, se une fuertemente a las proteínas plasmáticas en razón de 90 a 95 % y su vida media es aproximadamente de 100 h.

Este antibiótico resulta útil para tratar osteomielitis y endocarditis ocasionadas por estreptococos, enterococos y estafilococos aunque, para este último microorganismo, se sugiere aprovechar el efecto sinérgico que se logra al administrarse junto a algún aminoglucósido. (19)

5. Bacitracina

La bacitracina es un polipéptido muy estable, sintetizado por *Bacillus subtilis*, que comúnmente se distribuye en pomadas oftálmicas y dermatológicas; dado que su absorción intestinal es muy pobre, principalmente se le emplea para aplicación tópica sobre la piel, heridas o mucosas. Se trata de un importante bactericida, particularmente activo contra bacterias Gram positivas, incluidos los estafilococos penicilino-resistentes. (15)

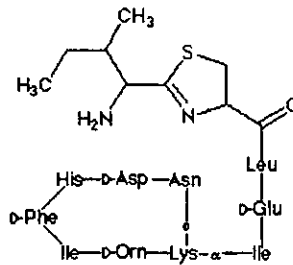


Figura 20: Bacitracina (Merck Index en CD ROM)

La bacitracina está indicada para casos de conjuntivitis supurativa y úlceras corneales de origen infeccioso, debidas a bacterias sensibles. Entre sus desventajas destaca su toxicidad para el riñón, la cual se manifiesta como proteinuria, hematuria y retención de nitrógeno. (15)

6. Polimixina

Las polimixinas son antibióticos complejos producidos por *Bacillus polymyxa*, los cuales en realidad corresponden a detergentes catiónicos con acción

sobre bacterias Gram negativas, tales como *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella* y *Shigella*. (15)

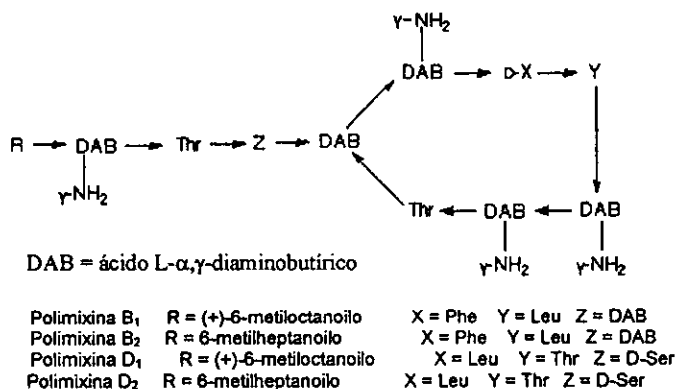


Figura 21: Polimixina (Merck Index en CD ROM)

Dada su escasa a nula absorción intestinal, actualmente sólo suelen administrarse en forma tópica: el sulfato de polimixina se destina para aplicación oftálmica, ótica y tópica, combinado con algunos otros compuestos, para tratar casos de otitis externas, úlceras corneales y otras patologías debidas a *Pseudomonas aeruginosa*. (15)

V. MACRÓLIDOS

Los macrólidos son antibióticos con actividad bacteriostática cuya eficacia máxima se manifiesta predominantemente contra cocos y bacilos Gram positivos aerobios. Dentro de este grupo de antimicrobianos, la eritromicina fue el primero en ser descubierto (1952) y su efectividad resultó tan notable – administrándose por vía oral- que posteriormente se desarrollaron a partir de ella otros dos antibióticos semisintéticos muy útiles: la claritromicina y la azitromicina. (25, 58)

En general, los macrólidos actúan inhibiendo síntesis proteica, ligándose en forma reversible a las subunidades ribosómicas 50S de los microorganismos sensibles. De acuerdo con diversas investigaciones, aparentemente no impiden en forma directa la formación de enlaces peptídicos, sino que bloquean la fase de translocación, durante la cual la molécula peptidil tRNA de reciente síntesis es transferida desde el sitio aceptor del ribosoma hasta la región donadora. De este modo, la cadena peptídica no puede seguir formándose, debido a este bloqueo del RNA ribosomal. (27)

En contraparte, se han descrito varios mecanismos de resistencia bacteriana hacia estos fármacos figurando, entre los más conocidos, la modificación -por metilación- de la subunidad 23S de RNA ribosomal y la exportación del antibiótico; en este último caso, la excreción del antimicrobiano ocurre

merced a un sistema de reflujo, específico para aminoglucósidos y macrólidos, tal como el reconocido sistema AmrAB-OprA encontrado en la especie *Burkholderia pseudomallei*, agente causal de la melioidosis. Otros mecanismos de inactivación son la fosforilación, glicosilación y/o esterificación –enzimáticos- del anillo lactona o de algún otro sitio susceptible de modificación en el antimicrobiano. Lógicamente, esta clase de procesos asociados a resistencia resultan comunes en los microorganismos productores de macrólidos (25, 27, 49, 58).

Entre 1973 y 1996, el único mecanismo conocido de resistencia estreptocócica a la eritromicina era el de modificación del sitio "blanco" a través de una enzima codificada por el gen metilasa [de resistencia a la eritromicina (*erm*)], que promueve cambios conformacionales en el ribosoma procariótico, lugar de unión o receptor de los macrólidos, la lincosamida y la estreptogramina B en la subunidad ribosomal 50S. De acuerdo con las observaciones, la expresión fenotípica implicada podía ser inducible o constitutiva. (58)

Hoy en día, se han identificado tres genes de resistencia a eritromicina en la especie *S. pyogenes*: *ermB*, *ermTR* y *metA*, a los cuales se ha sumado el *mreA* de *Streptococcus agalactiae*; este último genera resistencia mediante el transporte activo del antibiótico. Además, un estudio reciente efectuado en Canadá ha mostrado que la resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos

se relaciona con el fenotipo M, aislado en el 55.8 % de los casos clínicos (32, 35, 37, 49, 61, 72, 73).

Durante el último lustro, se ha registrado un notable aumento de resistencia a los macrólidos en varios géneros bacterianos: en Taiwán, la incidencia de neumococos resistentes a múltiples fármacos está asociada a la falta de control en el uso de los antibióticos, los cuales pueden obtenerse sin prescripción médica; por ende, ocurre una elevada incidencia de numerosos patógenos nasofaríngeos altamente resistentes. Análogamente, los pacientes con SIDA que reciben macrólidos como tratamiento o profilaxis contra *Mycobacterium avium*, han estado fungiendo como inductores de resistencia. Además, el importante incremento de resistencia a estos mismos antimicrobianos en los estreptococos del grupo A incluye a diversos países, aludiéndose porcentajes que van desde el 1 % en Argentina, 10 % en Suecia y 17 % en Finlandia, hasta 22 % en el Reino Unido, 47 % en ciertas regiones de Italia y 50 % o mayores en Taiwán y Japón (3, 5, 11, 14, 26, 33).

1. Eritromicina

La eritromicina, descubierta en 1952, es producida por *Streptomyces erythreus* y lleva a cabo su efecto antibacteriano al unirse a su receptor, localizado en el rRNA 23S de la subunidad ribosomal 50S; de esta manera, interfiere la síntesis proteínica a nivel de las reacciones de translocación y de la formación de complejos de iniciación. Su actividad aumenta a pH alcalino,

se utiliza en concentraciones de 0.1 a 2 $\mu\text{g/mL}$ contra microorganismos Gram positivos, *Mycoplasma sp*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila* y *Campylobacter jejuni* y, frecuentemente, representa el sustituto de elección de las penicilinas, cuando se trata de pacientes que han desarrollado hipersensibilidad hacia estas últimas. (3, 5)

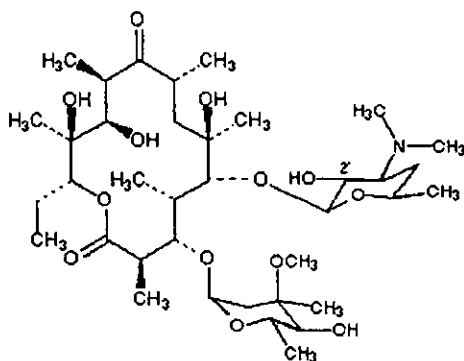


Figura 22: Eritromicina (Merck Index en CD ROM)

Si bien la eritromicina es fundamentalmente bacteriostática, lo cierto es que puede manifestarse como bactericida cuando se emplea en concentraciones elevadas contra microorganismos altamente sensibles; *in vitro*, su eficacia máxima implica a los cocos y bacilos Gram positivos aerobios, lo cual contrasta con su inefectividad contra los bacilos Gram negativos entéricos. (14)

Este antimicrobiano se absorbe de manera incompleta en la porción inferior del intestino delgado, y puede ser inactivado por la gran acidez gástrica, por

lo cual su presentación en tabletas requiere de recubrimientos con capa entérica. Una ingesta inicial de 250 mg base llega a traducirse en concentraciones plasmáticas de 0.3 a 0.5 mig/ml, en tanto que la administración intravenosa de 500 mg da lugar -una o dos horas después- a concentraciones de hasta 10 mig/ml.

La disponibilidad tras una administración por vía oral para este antibiótico alcanza un valor de $35 \pm 25\%$; su unión a proteínas del plasma es de $84 \pm 3\%$, su volumen de distribución corporal es de 0.78 ± 0.44 L/Kg, su vida media es de 1.6 ± 0.7 h, presenta una excreción urinaria de $12 \pm 7\%$ y su depuración ocurre a razón de 9.1 ± 4.1 ml/min Kg.

Las dosis usuales de eritromicina fluctúan entre 1 y 2 g/día por vía oral y entre 0.5 y 1 g cada seis horas en administración intravenosa. Este antibiótico se utiliza en la terapéutica de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp*, *Chlamydia sp*, *Campylobacter sp*, *Staphylococcus sp* y micobacterias atípicas, así como en el tratamiento de la difteria, tos ferina, tétanos, sífilis temprana, gonorrea y diversas patologías debidas a estreptococos. (33)

Administradas por vía oral, las sales de este macrólido alcanzan concentraciones séricas de 0.5 a 2 $\mu\text{g/mL}$; en general, sus efectos colaterales incluyen fiebre, trastornos gastrointestinales ligeros y hepatitis colestática, amén del incremento de las concentraciones plasmáticas de

anticoagulantes, ciclosporina y otros debido, principalmente, a la reducción de las enzimas microsómicas encargadas -bajo condiciones de salud- de degradar dichas sustancias.

Una importante aplicación clínica de este antibiótico incide en el tratamiento de la glomerulonefritis postestreptocócica, la fiebre escarlatina y el síndrome estreptocócico del shock tóxico. La eritromicina representa una opción adecuada cuando el paciente es hipersensible a la penicilina (el antibiótico común de elección) o la cepa es productora de β -lactamasas. (5)

Ciertamente, las dosis asociadas a individuos con fiebre reumática deben ser mayores pero, sobre todo, mucho más prolongadas, a fin de evitar infecciones recurrentes que conduzcan a la aparición de lesiones cardíacas.

Por lo que se refiere a la moderna forma de fiebre escarlatina, ésta corresponde a una enfermedad autolimitada, por lo que generalmente no requiere de tratamiento. Por el contrario, el TSLS y otras afecciones invasivas severas por *S. pyogenes*, representan emergencias médicas y deben tratarse de manera muy agresiva; los focos infecciosos deben eliminarse inmediatamente para evitar la considerable producción de toxinas, principalmente cuando existe la posibilidad de septicemia o cuando ésta ya ha ocurrido. (33)

Dado que actualmente buena parte de las cepas de *S. pyogenes* manifiesta resistencia a la penicilina, la eritromicina se ha venido consolidando como la alternativa más eficaz para llevar a cabo el control clínico de los importantes focos infecciosos asociados a este microorganismo.

2. Claritromicina

Es un antibiótico semisintético, derivado de la eritromicina, que presenta una mejor estabilidad en medio ácido y cuya penetración tisular y espectro de acción son mayores que los de dicho antimicrobiano.

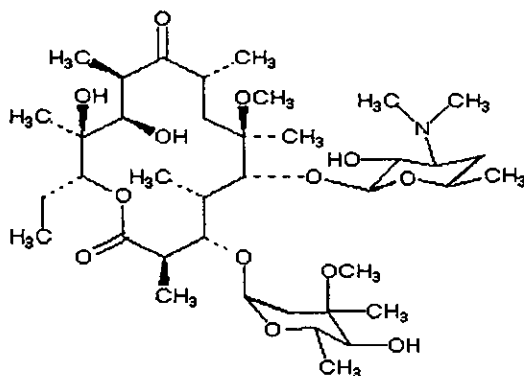


Figura 23: Claritromicina (Merck Index en CD ROM)

Si bien su actividad antimicrobiana es similar a la de la eritromicina, resulta más eficaz que ésta contra las cepas de estreptococos y estafilococos, pero su acción contra *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* es realmente pobre; además,

es efectiva contra *Mycobacterium avium-intracellulare* y algunos protozoos.

(5)

La claritromicina se absorbe y/o se metaboliza para dar lugar a su metabolito activo, la 14-hidroxiclaritromicina; de cualquier manera, ambas moléculas se distribuyen ampliamente en el cuerpo, alcanzando concentraciones intracelulares elevadas, y se eliminan mediante procesos renales y extrarrenales. Su disponibilidad oral es de $55 \pm 8 \%$, se une a proteínas plasmáticas en proporciones de 42 a 50 %, alcanza un volumen de distribución de $2.6 \pm 0.5 \%$, su vida media es de 3.3 ± 0.5 h, su depuración ocurre a razón de 7.3 ± 1.9 ml/min Kg y su excreción urinaria es de $36 \pm 7 \%$.

Generalmente, se administra en forma de tabletas o gránulos para suspensión, en dosis de 250 mg dos veces al día.

Importantes hallazgos recientes que relacionan las infecciones por *Chlamydia pneumoniae* con la aterosclerosis, la enfermedad coronaria y el infarto al miocardio, establecen que la claritromicina puede representar un importante apoyo terapéutico: dado que dicho microorganismo es un parásito intracelular, no es alcanzado fácilmente por muchos antibióticos, pero sí por los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina). Sin lugar a dudas, en caso de que llegue a demostrarse plenamente que *C. pneumoniae* desempeña un papel determinante en el origen o agravamiento de dichas alteraciones, la Cardiología sufrirá una gran revolución: tanto las personas predispuestas como las víctimas de los clásicos ataques al corazón podrían

El mecanismo de acción de este antibiótico es idéntico al descrito para la eritromicina, su absorción ocurre rápidamente, distribuyéndose de manera amplia en el organismo (exceptuando al líquido ceforraquídeo), aunque su biodisponibilidad se ve modificada por ciertos alimentos, disminuyendo hasta en un 43 %.

La azitromicina se utiliza en adultos y se administra una dosis inicial de 500 mg el primer día de tratamiento, continuando el régimen con dosis de 250 mg/día. Las aplicaciones terapéuticas de este fármaco son las mismas que las descritas para la eritromicina y la claritromicina. (26)

Existen además otros antibióticos que pueden clasificarse dentro de este grupo cuya importancia clínica y terapéutica no es tan marcada como los tres antimicrobianos arriba analizados, entre estos se pueden mencionar:

4. Tilosina, Espiramicina y Calcomicina.

Estos antibióticos macrólidos no resultan tan utilizados como otros, si bien representan alternativas que hoy en día no se deben despreciar; son producidos por *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces ambofaciens* y *Streptomyces chartreusensis* respectivamente y sus fórmulas estructurales son las siguientes:

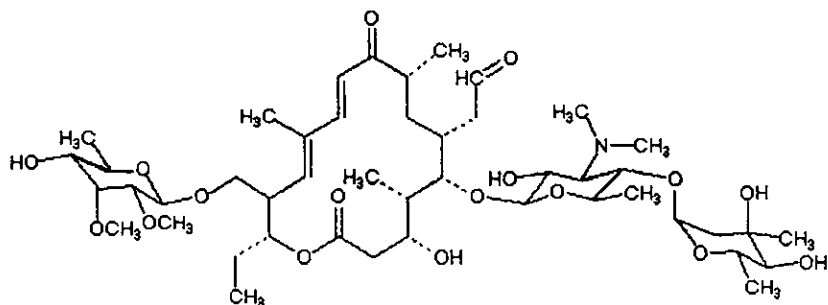


Figura 25: Tirosina (Merck Index en CD ROM)

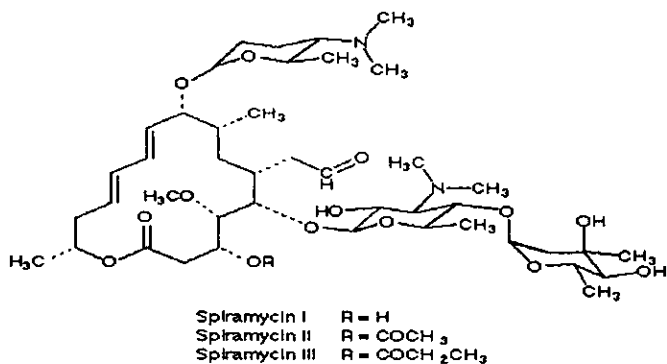


Figura 26: Espiramicina (Merck Index en CD ROM)

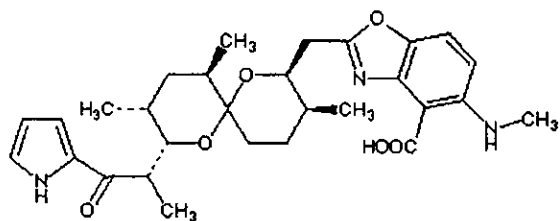


Figura 27: Calcomicina (Merck Index en CD ROM)

VI. FACTORES A CONSIDERAR AL PRESCRIBIRSE ANTIBIÓTICOS

El surgimiento de la resistencia bacteriana a los antibióticos ha conducido a la generación de estrategias tendientes a detener ese perjudicial fenómeno. En tal sentido, se habla de la prevención, como última solución, sugiriéndose que las vacunas pueden contribuir decisivamente, ya que a menores tasas de infecciones se lograría una disminución en el uso de antibióticos; además, es claro que haciendo conciencia entre la población acerca de las consecuencias del abuso de los antimicrobianos y restringiendo el empleo de nuevos antibióticos nuevos, así como los de amplio espectro, se obtendrían resultados alentadores en la meta que se pretende (22).

De acuerdo con las temáticas abordadas en el presente trabajo, los profesionales que se desenvuelven en el campo de la salud pública deben tomar todo género de precauciones: al llevar a cabo prescripción de antimicrobianos, es fundamental que ésta sea adecuada y segura, con la finalidad de evitar los errores comunes que suelen originar la generación de cepas microbianas resistentes a diversos antibióticos y, desde luego, que ponen en riesgo la salud o la vida del paciente.

Las principales equivocaciones que se cometen en la administración de antimicrobianos, tienen que ver con el establecimiento de dosis excesivas o insuficientes, e inclusive, con la inadecuada elección del fármaco;

lógicamente, las consecuencias directas de tales errores afectan la curación del paciente y provocan la pérdida de la actividad del antibiótico y la creación de cepas resistentes. (22)

Por lo tanto, los parámetros básicos de conducta, a tomarse en cuenta al establecerse un régimen terapéutico, incluyen las siguientes medidas:

- Siempre que la gravedad del cuadro clínico lo permita, deberá evitarse la prescripción de antibióticos, en tanto el agente causal no se haya identificado y se hayan realizado las pruebas de susceptibilidad correspondientes.

- Una vez que se han establecido en el laboratorio los antimicrobianos que podrían resultar exitosos en el tratamiento, deberá seleccionarse sólo uno de ellos, considerando los siguientes puntos (cuya enumeración respeta sus respectivas relevancias):
 - a) El más antiguo. De esta manera, se disminuye el potencial riesgo de aumentar la resistencia bacteriana a una sustancia relativamente novedosa en el campo de la antibioticoterapia.

 - b) El menos tóxico. En este rubro, es preciso subrayar la incidencia de numerosas reacciones adversas relacionadas con los numerosos fármacos disponibles.

- c) El más fácil de administrar. Considerando que no existan contraindicaciones, la oral constituye la mejor vía: promueve que el paciente no abandone la terapia y la complete según prescripción, amén de prevenir la posible generación de resistencia, al eliminarse totalmente al agente etiológico involucrado.
- d) El de espectro más reducido. Evidentemente, los antibióticos de amplio espectro también afectan la integridad de la flora habitual, seleccionando a sus miembros resistentes, cuya reproducción –bajo tales condiciones- rebasa las cantidades asociadas a la salud, pudiendo transformarlas en patológicas.

CONCLUSIONES

1. El conocimiento de los mecanismos de acción de los antibióticos no ha implicado modificaciones relevantes durante la década reciente, y continúa aceptándose que dichos fármacos ejercen su acción antibacteriana inhibiendo la síntesis proteica, alterando la estructura y las propiedades del sistema de membranas, impidiendo la replicación del DNA o interfiriendo la formación de la pared celular.
2. Los agentes etiológicos de origen bacteriano han evolucionado inusitadamente en los últimos años, desarrollando diversos y eficaces mecanismos de resistencia a los antibióticos.
3. La resistencia bacteriana hacia los aminoglucósidos se ha extendido notablemente, con base en nuevos mecanismos de modificación enzimática del fármaco. De hecho, la aplicación clínica de este grupo de antimicrobianos ha venido disminuyendo en forma progresiva, al grado de que hoy en día suele no seleccionárseles empíricamente como alternativa terapéutica.
4. Por lo que respecta a los glucopéptidos:

- Su mecanismo de acción depende de la unión del fármaco a los residuos D-alanil-D-alanina del peptidoglicano microbiano; en contrario, la resistencia bacteriana a ellos se fundamenta principalmente en la transferencia de genes asociados a sistemas enzimáticos que restituyen la capacidad de sintetizar la pared celular.
- Durante la última década, se han propagado rápidamente nuevos mecanismos de resistencia bacteriana a la vancomicina, la cual había venido representando el antibiótico de elección para erradicar a los agentes causales intrahospitalarios no susceptibles a los β -lactámicos.
- La clindamicina ha caído en desuso, debido particularmente a su relevante papel como promotora de graves cuadros de colitis pseudomembranosa en los pacientes pediátricos.

5. En cuanto a los macrólidos:

- Recientemente se ha demostrado que su papel en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana no consiste en impedir directamente la formación de los péptidos, sino en evitar la translocación de estas moléculas, lo cual se traduce en la detención del proceso.

- La resistencia bacteriana hacia ellos ha aumentado considerablemente, con base en la transferencia de genes que codifican para sistemas enzimáticos que modifican sus "blancos" ribosomales; no obstante, también se han detectado sistemas de transporte del antibiótico de reflujo.
- Dada la especial susceptibilidad de *Chlamydia pneumoniae* a algunos miembros de este grupo, su trascendencia terapéutica podría incrementarse abruptamente si, tal como lo han venido proponiendo diversos autores, se llega a comprobar plenamente que dicha especie bacteriana desempeña un importante papel etiológico o predisponente en la aterosclerosis, la enfermedad coronaria y el infarto al miocardio.

6. Es urgente implementar estrategias efectivas destinadas a la adecuada utilización de los antibióticos; de lo contrario, la mayor parte de los antimicrobianos resultará terapéuticamente inútil en un lapso relativamente corto, lo cual se traducirá en mayores tasas de mortalidad asociadas a enfermedades que han venido combatiéndose con relativa facilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Aires JR, Köhler T, Nikaido H and Plésiat P: Involvement of an Active Efflux System in the Natural Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to Aminoglycosides; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (11): 2624-2628.
- 2 Amoroso AM and Gutkind GO: Chromogenic Detection of Aminoglycoside Phosphotransferases; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (2): 228-230.
- 3 Arata MIG, Baquero F, De Rafael L, De Argila CM, Gisbert JP, Bermejo F, Boixeda D and Cantón R: Mutations in 23S rRNA in *Helicobacter pylori* Conferring Resistance to Erythromycin Do Not Always Confer Resistance to Clarithromycin; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (2): 374-376.
- 4 Bergeron MG and Ouellette M: Preventing Antibiotic Resistance through Rapid Genotypic Identification of Bacteria and of Their Antibiotic Resistance Genes in the Clinical Microbiology Laboratory; *J. Clin. Microbiol.*, 1998; 36 (8): 2169-2172.
- 5 Bermudez LE, Petrofsky M, Kolonoski P and Young LS: Emergence of *Mycobacterium avium* Populations Resistant to Macrolides during Experimental Chemotherapy; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (1): 180-183.
- 6 Bhuiyan BU, Rahman M, Miah MRA, Nahar S, Islam N, Ahmed M, Rahman KM, and Albert MJ: Antimicrobial Susceptibilities and Plasmid Contents of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Commercial Sex Workers in Dhaka, Bangladesh: Emergence of High-Level Resistance to Ciprofloxacin; *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37 (4):1130-1136.
- 7 Blasi F, Cosentini R, Raccanelli R, Massari FM, Arosio C, Tarsia P and Allegra L: A possible association of *Chlamydia pneumoniae* infection and acute myocardial infarction in patients younger than 65 years of age; *Chest.*, 1997; 112(2): 309-312.
- 8 Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, Fagetti L, Esposito G, Ruberti U and Allegra L: Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms; *J Clin Microbiol.*, 1996; 34: 2766-2769.
- 9 Bolton LF, Kelley LC, Lee MD, Fedorka-Cray PJ and Maurer JJ: Detection of Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serotype typhimurium DT104 Based on a Gene Which Confers Cross-Resistance to Florfenicol and Chloramphenicol; *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37 (5): 1348-1351.
- 10 Bozdogan B and Leclercq R: Effects of Genes Encoding Resistance to Streptogramins A and B on the Activity of Quinupristin-Dalfopristin against *Enterococcus faecium*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (11): 2720-2725.

- 11 Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, Yurek DA, Farley KA, Stockman BJ, and Leclercq R: A New Resistance Gene, *linB*, Conferring Resistance to Lincosamides by Nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (4): 925-929.
- 12 Charpentier E and Courvalin P: Antibiotic Resistance in *Listeria spp*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2103-2108.
- 13 Chavideh R, Sholly S, Panaite D and Tolmasky ME: Effects of F171 Mutations in the 6'-N-Acetyltransferase Type Ib [AAC(6')-Ib] Enzyme on Susceptibility to Aminoglycosides; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (11): 2811-2812.
- 14 De Azavedo JCS, Yeung RH, Bast DJ, Duncan CL, Borgia SB, and Low DE: Prevalence and Mechanisms of Macrolide Resistance in Clinical Isolates of Group A *Streptococci* from Ontario, Canada; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2144-2147.
- 15 De Lucca AJ and Walsh TJ: Antifungal Peptides: Novel Therapeutic Compounds against Emerging Pathogens; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (1): 1-11.
- 16 Debets-Ossenkopp YJ, Pot RGJ, van Westerlo DJ, Goodwin A, Vandembroucke-Grauls CMJE, Berg DE, Hoffman PS and Kusters JG: Insertion of Mini-IS605 and Deletion of Adjacent Sequences in the Nitroreductase (*rdxA*) Gene Cause Metronidazole Resistance in *Helicobacter pylori* NCTC11637; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (11): 2657-2662.
- 17 Delviks KA and Pathak VK: Development of Murine Leukemia Virus-Based Self-Activating Vectors That Efficiently Delete the Selectable Drug Resistance Gene during Reverse Transcription; *J. Virology*, 1999; 73 (10): 8837-8842.
- 18 Endtz HP, Den Braak NV, Van Belkum A, Goessens WH, Kreft D, Stroebel AB and Verbrugh HA: Comparison of Eight Methods To Detect Vancomycin Resistance in Enterococci; *J. Clin. Microbiol.*, 1998; 36 (2): 592-594.
- 19 Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF and Courvalin P: VanE, a New Type of Acquired Glycopeptide Resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2161-2164.
- 20 Fujita N, Yoshimura M, Komori T, Tanimoto K, Ike Y: First Report of the Isolation of High-Level Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* from a Patient in Japan; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (8): 2150-2150.
- 21 Gavalda J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, Almirante B, Ruiz F, Borrell N, Gomis X, Pigrau C, Baquero F, Pahissa A: Efficacy of Ampicillin plus Ceftriaxone in Treatment of Experimental Endocarditis Due to *Enterococcus faecalis* Strains Highly Resistant to Aminoglycosides; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (3): 639-646.

- 22 Ghannoum MA and Rice LB: Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance; Clin. Microbiol. Rev., 1999; 12 (4): 501-517.
- 23 Gibreel A and Sköld O: Sulfonamide Resistance in Clinical Isolates of *Campylobacter jejuni*; Mutational Changes in the Chromosomal Dihydropteroate Synthase; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (9): 2156-2160.
- 24 Gloria BF, Meaney ME, Valero EG y Vela HA : La relación entre *Chlamydia pneumoniae* y las lesiones aterosclerosas aórticas; Arch Inst Cardiol Méx., 1997; 67: 17-23.
- 25 Gnarp H, Gnarp J, Gåstrin B and Hallander H : *Chlamydia pneumoniae* and myocarditis; Scand J Infect Dis., 1997; 104: 50-52.
- 26 Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y and Tyrrell K; Activities of Telithromycin (HMR 3647, RU 66647) Compared to Those of Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, and Other Antimicrobial Agents against Unusual Anaerobes; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (11): 2801-2805.
- 27 Goumelen A, Rouault MHB and Pernodet JL: Characterization of a Glycosyl Transferase Inactivating Macrolides, Encoded by *gimA* from *Streptomyces ambofaciens*; Antimicrob. Agents Chemother., 1998; 42 (10): 2612-2619.
- 28 Gupta S : Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction; Circulation, 1997; 96(2): 404-407.
- 29 Hancock REW and Chapple DS: Peptide Antibiotics; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (6): 1317-1323.
- 30 Heep M, Beck D, Bayerdörffer E and Lehn N: Rifampin and Rifabutin Resistance Mechanism in *Helicobacter pylori*; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (6): 1497-1499.
- 31 Hershberger E, Aeschlimann JR, Moldovan T and Rybak MJ: Evaluation of Bactericidal Activities of LY333328, Vancomycin, Teicoplanin, Ampicillin-Sulbactam, Trovafloxacin, and RP59500 Alone or in Combination with Rifampin or Gentamicin against Different Strains of Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* by Time-Kill Curve Methods; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (3): 717-721.
- 32 Hoellman DB, Lin G, Jacobs MR, and Appelbaum PC: Activity of HMR 3647 Compared to Those of Six Compounds against 235 Strains of *Enterococcus faecalis*; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (1): 166-168.
- 33 Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW and Luh KT: Extremely High

- Incidence of Macrolide and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Resistance among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan; J. Clin. Microbiol., 1999; 37 (4): 897-901.
- 34 Jenks PJ, Labigne A and Ferrero RL: Exposure to Metronidazole In Vivo Readily Induces Resistance in *Helicobacter pylori* and Reduces the Efficacy of Eradication Therapy in Mice; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (4): 777-781.
 - 35 Johnston NJ, de Azavedo JC, Kellner JD and Low DE: Prevalence and Characterization of the Mechanisms of Macrolide, Lincosamide, and Streptogramin Resistance in Isolates of *Streptococcus pneumoniae*; Antimicrob. Agents Chemother., 1998; 42 (9): 2425-2426.
 - 36 Juvonen J, Juvonen T, Laurila A, Alakärppä H, Lounatmaa K, Surcel H.M, Leinonen M, Kairaluoma MI and Saikku P: Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in the walls of abdominal aortic aneurysms; J Vasc Surg, 1997; 25(3): 505.
 - 37 Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, and Seppälä H: Erythromycin Resistance Genes in Group A Streptococci in Finland; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (1): 48-52.
 - 38 Kirst HA, Thompson DG and Nicas TI: Historical Yearly Usage of Vancomycin; Antimicrob. Agents Chemother., 1998; 42 (5): 1303-1304.
 - 39 Labbé AC, Bourgault AM, Vincelette J, Turgeon PL, and Lamothe F: Trends in Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of the *Bacteroides fragilis* Group from 1992 to 1997 in Montreal, Canada; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (10): 2517-2519.
 - 40 Leclercq MPM, Glupczynski Y and Tulkens PM: Aminoglycosides: Activity and Resistance; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (4): 727-737.
 - 41 Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F and Etienne J: Distribution of Genes Encoding Resistance to Macrolides, Lincosamides, and Streptogramins among Staphylococci; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (5): 1062-1066.
 - 42 Linnanmäki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen S, Valtonen V and Saikku P: *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease; Circulation, 1993; 87(4): 1130-1134.
 - 43 Llanes C, Kirchgessner V, and Plesiat P: Propagation of TEM- and PSE-Type - Lactamases among Amoxicillin-Resistant *Salmonella* spp. Isolated in France; Antimicrob. Agents Chemother., 1999; 43 (10): 2430-2436.
 - 44 Magnet S, Courvalin P and Lambert T: Activation of the Cryptic aac(6')-ly

- Aminoglycoside Resistance Gene of Salmonella by a Chromosomal Deletion Generating a Transcriptional Fusion; *J. of Bacteriology*, 1999; 181 (21): 6650-6655.
- 45 Marshall CG, Lessard IAD, Park IS, and Wright GD: Glycopeptide Antibiotic Resistance Genes in Glycopeptide-Producing Organisms; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (9): 2215-2220.
 - 46 Mathew AG, Saxton AM, Upchurch WG, and Chattin SE: Multiple Antibiotic Resistance Patterns of *Escherichia coli* Isolates from Swine Farms; *App. and Env. Microbiol.*, 1999; 65 (6): 2770-2772.
 - 47 Moir DT, Shaw KJ, Hare RS, and Vovis GF: Genomics and Antimicrobial Drug Discovery; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (3): 439-446.
 - 48 Mondon P, Petter R, Amalfitano G, Luzzati R, Concia E, Polacheck I and Kwon-Chung KW: Heteroresistance to Fluconazole and Voriconazole in *Cryptococcus neoformans*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (8): 1856-1861.
 - 49 Moore RA, DeShazer D, Reckseidler S, Weissman A and Woods DE: Efflux-Mediated Aminoglycoside and Macrolide Resistance in *Burkholderia pseudomallei*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (3): 465-470.
 - 50 Navia MM, Capitano L, Ruiz J, Vargas M, Urassa H, Schellemborg D, Gascon J and Vila J: Typing and Characterization of Mechanisms of Resistance of *Shigella* spp. Isolated from Feces of Children under 5 Years of Age from Ifakara, Tanzania; *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37 (10): 3113-3117.
 - 51 Nelson ML and Levy SB: Reversal of Tetracycline Resistance Mediated by Different Bacterial Tetracycline Resistance Determinants by an Inhibitor of the Tet(B) Antiport Protein; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (7): 1719-1724.
 - 52 Oster P, Zanchi A, Cresti S, Lattanzi M, Montagnani F, Cellesi D and Rossolini GM: Patterns of Macrolide Resistance Determinants among Community-Acquired *Streptococcus pneumoniae* Isolates over a 5-Year Period of Decreased Macrolide Susceptibility Rates; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (10): 2510-2512.
 - 53 Padayachee T and Klugman KP: Molecular Basis of Rifampin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (10): 2361-2365.
 - 54 Pestova E, Beyer R, Cianciotto NP, Noskin GA and Peterson LR: Contribution of Topoisomerase IV and DNA Gyrase Mutations in *Streptococcus pneumoniae* to Resistance to Novel Fluoroquinolones; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (8): 2000-2004.
 - 55 Peterson ML, Hovde LB, Wright DH, Hoang AD, Raddatz JK, Boysen PJ and Rotschafer JC: Fluoroquinolone Resistance in *Bacteroides fragilis* following Sparfloxacin Exposure; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2251-2255.

- 56 Poutanen SM, de Azavedo J, Willey BM, Low DE and MacDonald KS: Molecular Characterization of Multidrug Resistance in *Streptococcus mitis*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (6): 1505-1507.
- 57 Prammananan T, Sander P, Springer B and Böttger EC: RecA-Mediated Gene Conversion and Aminoglycoside Resistance in Strains Heterozygous for rRNA; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (3): 447-453.
- 58 Rosato A, Vicarini H, Bonnefoy A, Chantot JF, and Leclercq R: A New Ketolide, HMR 3004, Active against Streptococci Inducibly Resistant to Erythromycin; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (6): 1392-1396.
- 59 Saikku P: Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis - an update; *Scand J Infect Dis.* 1997; 104: 53-56.
- 60 Schnabel EL and Jones AL: Distribution of Tetracycline Resistance Genes and Transposons among Phyloplane Bacteria in Michigan Apple Orchards; *App. and Env. Microbiol.*, 1999; 65 (11): 4898-4907.
- 61 Seppälä H, Skurnik M, Soini H, Roberts MC and Huovinen P: A Novel Erythromycin Resistance Methylase Gene (ermTR) in *Streptococcus pyogenes*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (2): 257-262.
- 62 Sheldon PJ, Mao Y, He M and Sherman DH: Mitomycin Resistance in *Streptomyces lavendulae* Includes a Novel Drug-Binding-Protein-Dependent Export System; *J. of Bacteriology*, 1999; 181 (8): 2507-2512.
- 63 Simpson AJH and White NJ: Aminoglycoside and Macrolide Resistance in *Burkholderia pseudomallei*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2332-2332.
- 64 Stobberingh E, Van den Bogaard A, London N, Driessen C, Top J and Willems R: Enterococci with Glycopeptide Resistance in Turkeys, Turkey Farmers, Turkey Slaughterers, and (Sub)Urban Residents in the South of The Netherlands: Evidence for Transmission of Vancomycin Resistance from Animals to Humans?; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2215-2221.
- 65 Sun Z and Zhang Y : Reduced Pyrazinamidase Activity and the Natural Resistance of *Mycobacterium kansasii* to the Antituberculosis Drug Pyrazinamide; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (3): 537-542.
- 66 Thomas GN, Scheel O, Koehler AP, Bassett DCJ and Cheng AFB: Respiratory chlamydial infections in a Hong Kong teaching hospital and association with coronary heart disease, *Scand J Infect Dis.* 1997; 104S: 30-33.
- 67 Tribuddharat C and Fennewald M: Integron-Mediated Rifampin Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (4): 960-962.

- 68 Tsai SF, Zervos MJ, Clewell DB, Donabedian SM, Sahn DF and Chow JW: A New High-Level Gentamicin Resistance Gene, aph(2'')-IId, in *Enterococcus spp.*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (5): 1229-1232.
- 69 Van Boxel RAJ and van de Klundert JAM: Expression of the *Pseudomonas aeruginosa* Gentamicin Resistance Gene aacC3 in *Escherichia coli*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (12): 3173-3178.
- 70 Van Doorn LJ, Debets-Ossenkopp YJ, Marais A, Sanna R, Mégraud F, Kusters JG and Quint WGV : Rapid Detection, by PCR and Reverse Hybridization, of Mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA Gene, Associated with Macrolide Resistance; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (7): 1779-1782.
- 71 Vila J, Ruiz J, Navia M, Becerril B, Garcia I, Perea S, Hernandez IL, Alamo I, Ballester F, Planes AM, Beltran JM and De Anta TJ: Spread of Amikacin Resistance in *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated in Spain Due to an Epidemic Strain; *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37 (3): 758-761.
- 72 Wang G and Taylor DE: Site-Specific Mutations in the 23S rRNA Gene of *Helicobacter pylori* Confer Two Types of Resistance to Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Antibiotics; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42 (8): 1952-1958.
- 73 White NJ and Simpson AJH: Aminoglycoside and Macrolide Resistance in *Burkholderia pseudomallei*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (9): 2332-2332.
- 74 Wickert S, Finck M, Herz B and Ernst JF: A Small Protein (Ags1p) and the Pho80p-Pho85p Kinase Complex Contribute to Aminoglycoside Antibiotic Resistance of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*; *J. Bacteriol.*, 1998; 180 (7): 1887-1894.
- 75 Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V and Böddinghaus B: Molecular Characterization of rpoB Mutations Conferring Cross-Resistance to Rifamycins on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43 (11): 2813-2816.
- 76 Wimmer MLJ, Sandmann-Strupp R, Saikku P and Haberl RL: Association of chlamydial infection with cerebrovascular disease; *Stroke*, 1996; 27(12): 2207-2210.
- 77 York MK, Gibbs L, Remington FP and Brooks GF: Characterization of Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pyogenes* Isolates from the San Francisco Bay Area of Northern California; *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37 (6): 1727-1731.
- 78 Zirnstein G, Li Y, Swaminathan B and Angulo F: Ciprofloxacin Resistance in *Campylobacter jejuni* Isolates; Detection of gyrA Resistance Mutations by Mismatch Amplification Mutation Assay PCR and DNA Sequence Analysis; *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37 (10): 3276-3280.