



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

IMPORTANCIA CLINICA Y FARMACOLOGICA DE LAS CEFALOSPORINAS

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA: MARIA DE LOURDES GRACIDA OSORNO



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

MÉXICO, D.F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN





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.

**JURADO ASIGNADO**

**Presidente:** Ma. Del Carmen Cortés Decuir

**Vocal:** Raúl Garza Velasco

**Secretario:** Ruth Edith Martín Fuentes

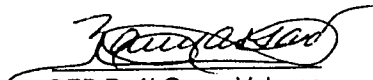
**1er. Suplente:** Luciano Hernández Gómez

**2do. Suplente:** Carmen Basualdo

Sitio donde se desarrolló el tema:

Bibliotecas de la Facultad de Química y del Sector Salud

**Asesor**



**QFB Raúl Garza Velasco**

**Sustentante**



**Ma. De Lourdes Gracida Osorno**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis Padres:

Por el gran amor, esfuerzo, motivación y apoyo incondicional que siempre me han dado. Este triunfo es de ustedes, los quiero mucho.

A mi Hermano:

Por el cariño, las risas, el apoyo y la compañía en todos los momentos de mi vida.

A Rodrigo:

Por ser mi más grande motivación; por el amor, el apoyo y la confianza que me has brindado cada día, Te amo.

A mis familiares:

Por su estímulo y apoyo para seguir siempre adelante.

A mi asesor Raúl Garza:

Por su dedicación, enseñanza y apoyo a lo largo de mi carrera y en especial para la realización de este trabajo.

A mis amigos:

Mayris, Pearl, Idania, Rigobert, Rana, DV, Pablo, M. Gianni, Gonzalo, Glad, Troll, Tetania, Gabita, Artur y a todos los que en este momento escapan de mi mente; gracias por todos los buenos momentos y por su maravillosa amistad. Ojalá sigamos juntos por siempre.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Química.

---

## INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	4
I. ASPECTOS GENERALES DE LAS CEFALOSPORINAS	5
i. Aspectos generales de los compuestos $\beta$ -lactámicos	5
ii. Clasificación de las cefalosporinas	7
iii. Biosíntesis de las cefalosporinas	10
iv. Condiciones para la expresión genética	17
II. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS	23
i. Sensibilidad y resistencia	23
ii. Panorama internacional	24
iii. Transmisión de la resistencia	27
iv. Mecanismos de resistencia	33
v. Medidas para controlar la resistencia a antibióticos	43
III. FARMACOLOGÍA	46
i. Características generales	46
ii. Farmacodinamia	49
iii. Farmacocinética	55

---

IV. IMPORTANCIA CLÍNICA	63
i. Meningoencefalitis	63
ii. Endocarditis infecciosa	66
iii. Neumonía	68
iv. Bronquiectasia	70
v. Gonorrea	71
vi. Neutropenia	73
vii. Infecciones de vías respiratorias altas	75
viii. Infecciones de piel y tejidos blandos	75
ix. Antrax	76
x. Profilaxis quirúrgica	78
CONCLUSIONES	79
BIBLIOGRAFÍA	81

---

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos han resultado altamente efectivos durante varias décadas para tratar las enfermedades infecciosas y, por tal razón, la población general espera que este tipo de padecimientos continúe siendo curado, con relativa facilidad e indefinidamente, vía la aplicación de alguno de los agentes antimicrobianos de distribución comercial. Sin embargo, los microbiólogos han encontrado, cada vez con mayor frecuencia, que los fármacos que inicialmente eliminaban a las bacterias con gran celeridad, han venido perdiendo su anterior eficacia, lo que ha influido para que los investigadores se refieran al "regreso a la era pre-antibiótica", como un concepto actual que supone volver a los desafortunados tiempos en los cuales una infección simple podía traducirse en el ineludible fallecimiento del individuo implicado.

La resistencia a los antibióticos es, indudablemente, el punto crítico de la relación humano-bacterias, en virtud de que representa el desequilibrio entre los eventuales efectos patogénicos provocados por un agente infeccioso y la segura recuperación de la salud en lapsos cortos.

Paradójicamente, la actual ineficacia de numerosos antibióticos para eliminar a las bacterias virulentas, se debe principalmente a que los beneficiarios



---

hemos hecho un uso indiscriminado y un indebido abuso de los medicamentos destinados, tanto al tratamiento de enfermedades humanas como a las de los animales, lo que se viene traduciendo en mayores tasas de morbi-mortalidad y en el incremento de los costos de los nuevos antimicrobianos y de los que aún conservan su actividad terapéutica.

Adicionalmente, el problema de multirresistencia asociada a los patógenos de mayor relevancia clínica, hoy en día representa un desafío casi imposible de superar en el 20 a 60 % de las infecciones nosocomiales, por lo que es indispensable que, junto con las medidas tecnológicas dependientes de la investigación, se establezcan y se cumplan diversas disposiciones de corte ecológico encaminadas a reducir la presión selectiva de los antimicrobianos presentes o desechados en el medio ambiente.

Entre los principales patógenos intrahospitalarios que muestran una mayor resistencia a los antibióticos, destacan las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina (MRSA), los neumococos que toleran la acción de las  $\beta$ -lactaminas, los enterococos resistentes a vancomicina, numerosas clonas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Proteus mirabilis* productoras de  $\beta$ -lactamasas, e inclusive, las de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii* resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y las de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas* con comprobada multirresistencia.

---

Por su parte, los antibióticos que continúan manifestando eficacia clínica, baja toxicidad, facilidad de administración y favorables perfiles farmacocinéticos, incluyen a las cefalosporinas, compuestos pertenecientes a la familia de agentes  $\beta$ -lactámicos y que actualmente se emplean como agentes de primera elección para establecer el tratamiento de numerosas infecciones.

En tal contexto, el presente trabajo describe los principales aspectos asociados a la biosíntesis y a la actual clasificación de las cefalosporinas, subrayando sus más destacadas características farmacológicas y sus aplicaciones terapéuticas más frecuentes, así como los mecanismos mediante los cuales son inactivadas o neutralizadas por diversos sistemas bacterianos.

---

## OBJETIVOS

- Describir la biosíntesis y características generales de las cuatro generaciones de cefalosporinas, a fin de plantear el actual panorama universal de estos compuestos  $\beta$ -lactámicos.
- Señalar los mecanismos mediante los cuales diversos agentes bacterianos inactivan o neutralizan a los antibióticos cefalosporínicos
- Mencionar los más relevantes aspectos farmacológicos (farmacocinéticos y farmacodinámicos) que sustentan la acción de las cefalosporinas en el organismo humano.
- Señalar las principales aplicaciones de dichos agentes terapéuticos y describir brevemente las patologías más destacadas para cuyo tratamiento las cefalosporinas constituyen una alternativa adecuada.

---

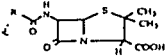
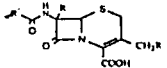
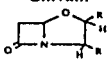
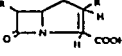
## I. ASPECTOS GENERALES DE LAS CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos conformados por un anillo  $\beta$ -lactámico unido a otro anillo de dihidrothiazolina; su descubrimiento se remonta a fines de 1940, cuando Guiseppi Brotzu aisló del mar al hongo *Cephalosporium acremonium* (actualmente denominado *Acremonium chrysogenum*) en Cagliari, Italia. (1,51). El filtrado "en bruto" del cultivo de dicho microorganismo inhibió *in vitro* la proliferación de *Staphylococcus aureus*, curó infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en seres humanos y mostró tres antibióticos diferentes a los cuales se les denominó cefalosporinas P, N y C, respectivamente (2). La estructura del último de ellos fue descrita en 1961 por Abraham y Newton y confirmada por cristalografía de rayos X generándose así un nuevo grupo de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, que constituyen el grupo de medicamentos más utilizados para efectuar el tratamiento de diversas enfermedades, debido a su gran especificidad y a su baja toxicidad, e inclusive, a pesar del creciente número de antimicrobianos y de la mayor incidencia de cepas resistentes (2,13).

### i. Aspectos generales de los compuestos $\beta$ - lactámicos

Estos antibióticos pueden ser clasificados en 5 grupos, con base en su estructura química, (consultar la tabla 1) la cual tiene en común el ser un

sistema de anillos bicíclico (con excepción de la de los monobactámicos) caracterizada por un anillo de 4 miembros, denominado  $\beta$ -lactámico, cuya distribución es amplia en la naturaleza, pues su habilidad de síntesis no sólo se limita a ciertos hongos, sino también a algunas bacterias Gram positivas y negativas (1).

Estructura Química	Antibióticos	Ejemplos de microorganismos productores
<p style="text-align: center;">Penam</p> 	<p>Penicilinas</p>	<p>Hongos: <i>Penicillium chrysogenum</i>, <i>P. notatum</i>, <i>A. nidulans</i>. Bacterias Gram +: ninguna. Bacterias Gram -: ninguna.</p>
<p style="text-align: center;">Ceph-3-em</p> 	<p>Cefalosporinas Cefamicinas Cefabacinas</p>	<p>Hongos: <i>Acremonium chrysogenum</i>, <i>Paelomyces persinicus</i>.  Bacterias Gram +: <i>Streptomyces clavuligerus</i>, <i>Nocardia lactamduras</i>.  Bacterias Gram -: <i>Flavobacterium sp.</i> <i>Lysobacter lactamgenus</i>.</p>
<p style="text-align: center;">Clavam</p> 	<p>Acido clavulánico</p>	<p>Hongos: ninguno. Bacterias Gram +: <i>Streptomyces clavuligerus</i>. Bacterias Gram -: ninguna.</p>
<p style="text-align: center;">Carbapenem</p> 	<p>Tienamicinas Ácido olivánico Eptienamicinas</p>	<p>Hongos: ninguno. Bacterias Gram +: <i>S. clavuligerus</i>, <i>S. olivaceus</i>.  Bacterias Gram -: <i>Erwinia carotovora</i>, <i>Serratia sp.</i></p>

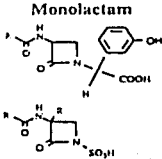
	<p>Nocardicinas</p>           <p>Monobactámicos</p>	<p>Hongos: ninguno.</p> <p>Bacterias Gram +: <i>Nocardia uniformis</i> subsp <i>tsuyamanensis</i>.</p> <p>Bacterias Gram –: ninguna.</p> <p>Hongos: ninguno.</p> <p>Bacterias Gram +: ninguna</p> <p>Bacterias Gram –: <i>Agrobacterium radiobacter</i>, <i>Pseudomonas acidófila</i>.</p>
---	--	--

Tabla 1. Clases de antibióticos β-lactámicos

## ii. Clasificación de las cefalosporinas

Las cefalosporinas se pueden clasificar en función de su estructura química, de sus características en cuanto a farmacología clínica, de su resistencia a las β-lactamasas o bien, según su espectro antimicrobiano; esta última propiedad da lugar al el sistema denominado "generaciones", el cual se fundamenta en las características generales de acción antimicrobiana (Karchmer, 1995)(2).

### Cefalosporinas de primera generación

Las cefalosporinas de primera generación están representadas por la cefradina, cefazolina, cefaxelina y cefadroxilo, las cuales muestran actividad satisfactoria contra bacterias Gram positivas y una acción relativamente moderada contra las Gram negativas (50,52).

---

A pesar de que se pueden utilizar cuando se sospecha de afecciones por bacterias Gram positivas productoras de penicilinas, estafilococos susceptibles a meticilina y diversos estreptococos, en realidad no son los antibióticos de elección para tratar dichas patologías; ello es contrario a lo que sucede cuando el agente causal es *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis*, ya que la terapia presuntiva dirigida contra dichos microorganismos está basada en el uso de las cefalosporinas. Además muestran poca actividad contra *H. Influenzae* y *S. epidermidis* y prácticamente resultan inofensivas contra *Bacteroides fragilis*, enterococos, estafilococos resistentes a meticilina, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris* y *Serratia* (2,50).

### **Cefalosporinas de segunda generación**

Los Fármacos de esta generación varían respecto a su espectro antimicrobiano, dependiente de la vía de su administración, la cual puede ser parenteral u oral. La cefuroxima y el cefamandol se aplican por la primera vía y, además de retener el efecto de las cefalosporinas de primera generación contra cocos Gram positivos, también son activas contra *B. fragilis* (escasamente) *H. influenzae*, *Neisseria*, algunas cepas de *Enterobacter* y *Proteus vulgaris*. La cefoxitina y cefotetán constituyen otros ejemplos de antibióticos parenterales con escasa actividad contra cocos Gram positivos y *Enterobacter*. Pero con actividad razonablemente eficaz contra *B. fragilis*, aunque el cefotetán es menos efectivo contra algunas otras especies de *Bacteroides* (2,50,52,53).

---

Las cefalosporinas orales de la segunda generación poseen poca actividad contra los cocos Gram positivos y *H influenzae*; sin embargo, son ampliamente útiles para tratar infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluidas las otitis medias, faringitis y bronquitis, infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos e infecciones leves del tracto urinario; la cefixima y la axetil cefuroxima se cuentan entre los agentes terapéuticos de dosis única para la uretritis gonocócica y la tonsilofaringitis (2,3,18).

Cabe subrayar que ninguna cefalosporina de segunda generación es efectiva contra *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (50).

### **Cefalosporinas de tercera generación**

Las cefalosporinas de tercera generación muestran un amplio espectro de actividad contra microorganismos Gram negativos, pero aquél varía contra los Gram positivos. La ceftriazona, ceftizoxima y cefotaxima poseen una excelente actividad contra los estreptococos, en especial contra *S. Pneumoniae*, mientras que ceftazidima no resulta recomendable para el tratamiento de infecciones estreptocócicas ni estafilocócicas a pesar de evidenciar una notable actividad contra *Pseudomonas*. Por otro lado la ceftriaxona se ha convertido en uno de los fármacos de elección para la terapia empírica de la meningitis bacteriana (excepto la causada por *Listeria* y por cepas altamente resistentes a penicilina), de todas las infecciones



---

gonocóccicas, de las salmonelosis y de la fiebre tifoidea, además de ser activa contra *Haemophilus*, numerosas cepas de *S. pneumoniae*, y de *Neisseria* resistentes a penicilina (2,53)

Todas las cefalosporinas de esta generación son poco eficaces contra *Bacteroides* y no muestran actividad alguna contra estafilococos resistentes a meticilina, *Enterococos* y *Acinetobacter* (50).

### **Cefalosporinas de cuarta generación**

La cefepima posee una excelente actividad contra *Pseudomonas*, y es más resistente que las cefalosporinas de tercera generación a la  $\beta$ -lactamasa cromosómica producida por las especies de *Enterobacter*. Sin embargo, muestra una escasa actividad contra *Bacteroides* y ninguna frente a estafilococos resistentes a la meticilina, *Enterococcus*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas* (50).

### **iii. Biosíntesis de las cefalosporinas**

Estudios realizados durante 1940-1950 con trazadores radioquímicos revelaron que las cefalosporinas son sintetizadas a partir del ácido L  $\alpha$ -aminoadípico (L- $\alpha$ -AAA), L-cisteína y L-valina.(1,54); si bien sólo los dos últimos son incorporados al núcleo  $\beta$ -lactámico, es fundamental la presencia del L- $\alpha$ -AAA, el cual es un intermediario no proteinogénico de la ruta

biosintética de L- lisina, llevada a cabo en hongos superiores y en *Euglena gracilis* ( consultar la figura 1).

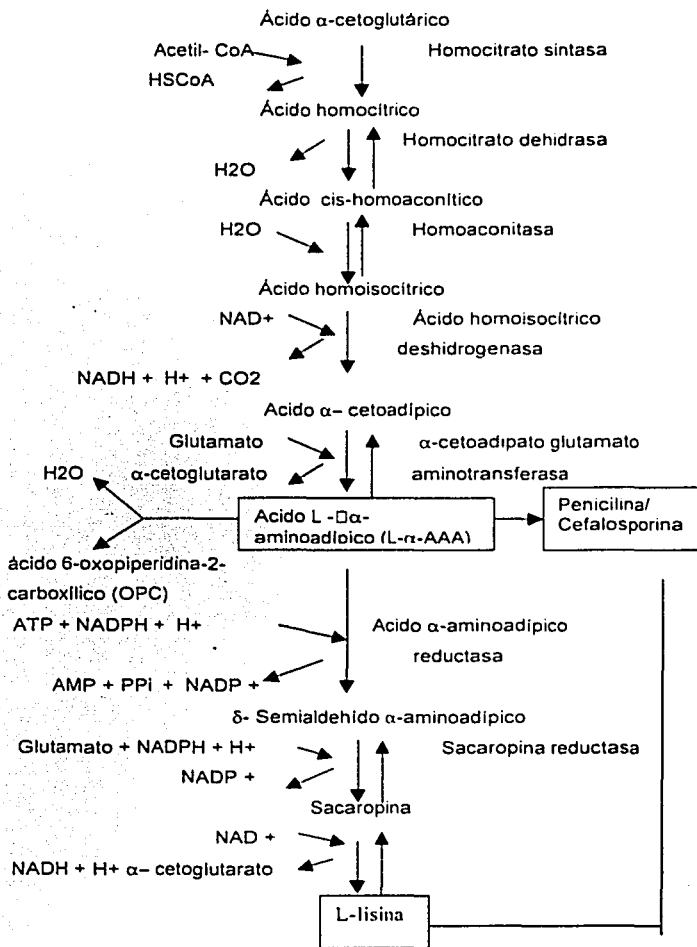


figura 1. Ruta biosintética de la lisina (Ruta del aminoácido)

---

## **Secuencia biosintética**

1. Los aminoácidos precursores se condensan y forman el tripéptido  $\delta$ - (L- $\alpha$ -aminodipil)-L-cisteinil-D-valina (ACV) (1,54), las reacciones necesarias como el reconocimiento específico de los aminoácidos, la formación de aminoacil adenilatos y la formación de puentes peptídicos, son catalizadas por una enzima multifuncional denominada ACV sintetasa (ACVS).

2. El tripéptido sufre un cierre de tipo oxidativo catalizado por la isopenicilina N sintasa (IPNS), lo que genera una estructura de anillos bicíclicos; el compuesto resultante, la isopenicilina N (IPN), posee una actividad antibiótica débil siendo el primer intermediario bioactivo en la síntesis de cefalosporinas.

3. La cadena de L- $\alpha$ -AAA de IPN se isomeriza al enantiómero D, reacción controlada por la IPN epimerasa que origina la penicilina N; ésta corresponde a un precursor de los antibióticos que contienen el núcleo cefem: cefalosporinas y cefamicinas (7-metoxicefalosporinas), producidas por hongos y bacterias respectivamente.

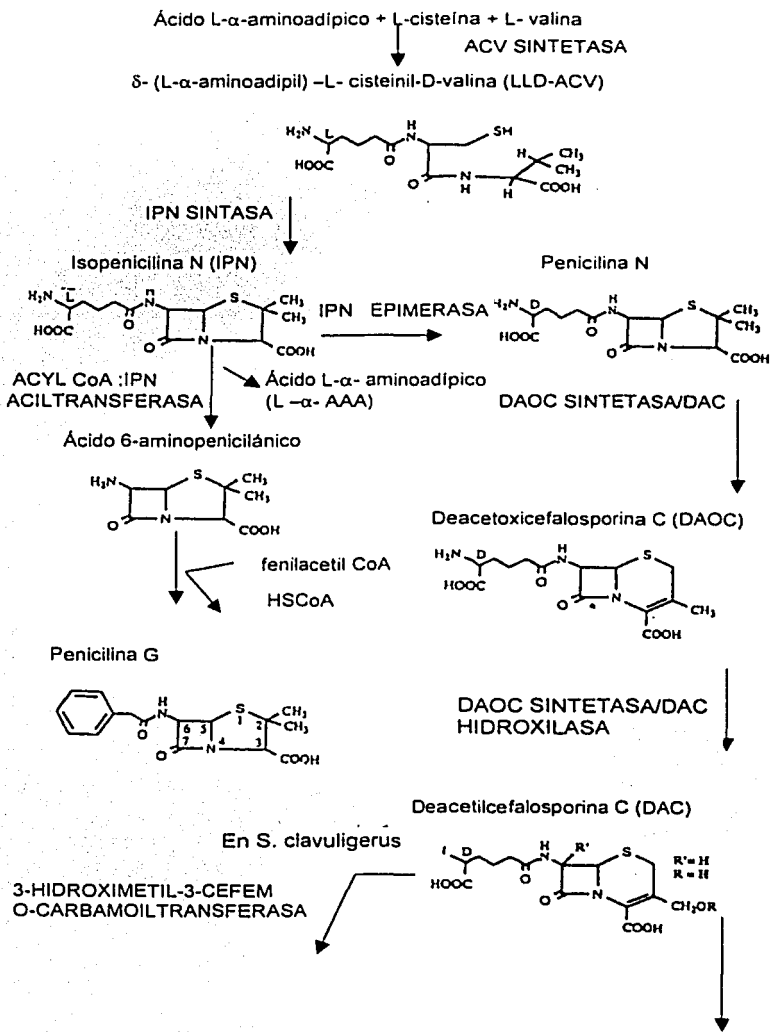
4. La penicilina N es convertida a deacetoxicefalosporina C (DAOC) por la DAOC sintetasa; este paso involucra la apertura oxidativa del anillo de tiazolidina para dar lugar, tras el cierre del anillo, a la estructura de 6 miembros de dihidrotiazina, característica de todos los cefems.

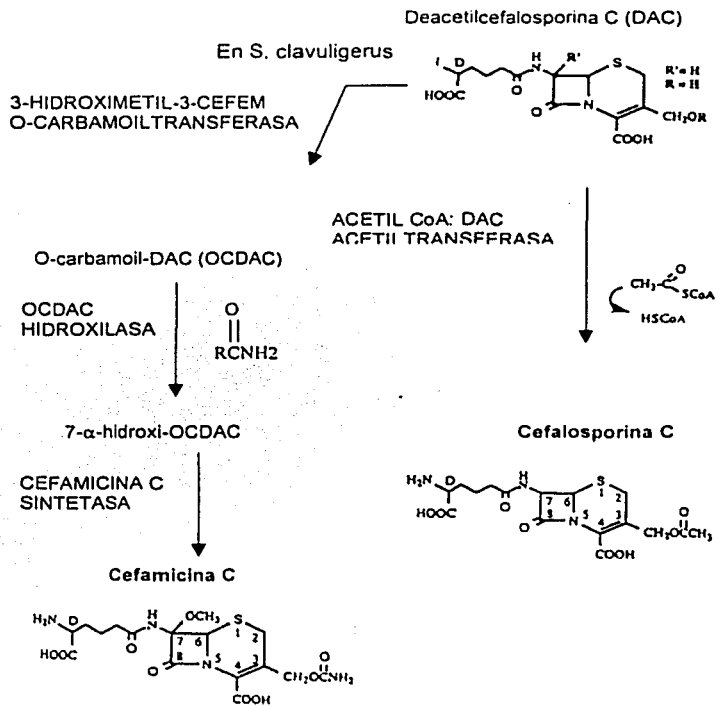
---

5. El grupo metilo del carbono 3 de la DAOC es hidroxilado y oxidado, produciéndose la deacetylcefalosporina C (DAC). En *A. chrysogenum* ambas reacciones son catalizadas por la DAOC sintetasa/DAC hidroxilasa; por su parte en *Streptomyces clavuligerus* se ha encontrado una enzima para cada reacción.

6. El grupo acetilo de la acetil-CoA es transferido al grupo -OH de la DAC mediante la acetil CoA:DAC acetil transferasa sintetizando la cefalosporina C, cuya hidrólisis genera el ácido 7-aminocefalosporánico; compuesto que ha sido modificado por la adición de diversas cadenas laterales creando toda una familia de antibióticos cefalosporánicos que actualmente pueden ser identificados por HPLC (consultar la Figura 2) (2,10,51,55,58).

Las cefalosporinas que contienen un grupo metoxi en el C-7 (7-metoxicefalosporina o cefamicina) son producidas por *S. clavuligerus* y *S. lipmanni*. La síntesis de cefamicina C inicia a partir de la unión de un grupo carbamoilo al intermediario DAC; lo que genera a la O-carbamoil-DAC (OCDAC); ésta reacción la lleva a cabo la 3-hidroximetil cefem O-carbamoiltransferasa. Posteriormente el C-7 es hidroxilado por la acción de la OCDAC hidroxilasa y, finalmente, es metilado por la cefamicina C sintetasa, para generar la cefamicina C (7-metoxicefalosporina) (1,2,51).





**Figura 2.** Biosíntesis de la Cefalosporina C y la Cefamicina C

---

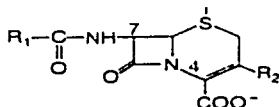
## **Propiedades químicas de la cefalosporina C**

La cefalosporina C contiene una cadena lateral (derivada del ácido D- $\alpha$ -aminoadípico) condensada a un anillo  $\beta$ -lactámico de dihidrotiazina (ácido 7-aminocefalosporánico) (consultar la figura 3). Los compuestos que contienen este ácido son relativamente estables en un medio ácido diluido y fuertemente resistentes a la penicilinasa independientemente de la naturaleza de sus cadenas laterales y de su afinidad por la enzima (2).

## **Sustituciones en el anillo dihidrotiazídico**

El anillo dihidrotiazídico ha sufrido sustituciones en sitios diferentes con el objeto de obtener nuevos compuestos. Las sustituciones en el carbono 7 producen cambios en el espectro de acción de las cefalosporinas, la incorporación de ciertos grupos en este carbono origina compuestos resistentes a las  $\beta$ -lactamasas. Sustituciones en el carbono 3 van a generar diferencia en farmacocinética, esto hace que algunas cefalosporinas puedan ser administradas por vía oral, mientras que otras sólo se pueden administrar por vía parenteral. En éste contexto, recientes investigaciones demuestran que las modificaciones en la posición 2 de los compuestos cefalosporínicos están encaminadas a impedir la inhibición de la elastasa leucocitaria por los microorganismos; mientras que alteraciones en la tercera posición ayudan a intensificar la respuesta antiinflamatoria del ser humano tras presentarse actividad microbiana; esto es el resultado de la síntesis de cefalosporinas

duales, compuestos cefalosporínicos unidos estructuralmente a la aspirina o al diclofenaco, que muestran efectos más específicos y pronunciados que los que denotan estos compuestos de manera independiente (52,56,57).



Núcleo cefem

**Figura 3.** El ácido 7-aminocefalosporánico (núcleo cefem) es la base de todas las cefalosporinas

#### iv Condiciones para la expresión genética

**Fuente de carbono.** La producción de cefalosporina C en *Acremonium chrysogenum* depende de la fuente de carbono utilizada. Por ejemplo, La glucosa y el glicerol promueven el rápido crecimiento del microorganismo, pero manifiestan un efecto negativo sobre la elaboración de compuestos  $\beta$ -lactámicos; a este respecto, Smith et al afirman que la glucosa debe emplearse para promover el crecimiento fúngico y que, una vez obtenida la biomasa necesaria, es preciso proporcionar sucrosa para inducir la síntesis de cefalosporinas, como metabolitos secundarios (1,9).



---

**Fuente de nitrógeno.** Las concentraciones de amonio  $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$  mayores de 100 mM inhiben la producción de cefalosporina C en *A. chrysogenum*, motivo por el cual se prefiere utilizar L-asparagina y L-arginina como fuentes de nitrógeno (1).

**Fosfato y oxígeno.** El exceso de fosfato ejerce un efecto negativo sobre la producción de cefalosporina en *A. chrysogenum* W53253, ya que aquel incrementa el consumo de glucosa, originando la represión biosintética del metabolito secundario; además algunos experimentos realizados en ausencia del carbohidrato han mostrado que, por sí mismo, el fosfato es capaz de disminuir la formación de cefalosporina C. Por otro lado, se ha reportado un posible efecto negativo sobre diversas enzimas biosintéticas debido a que el fosfato capta al  $\text{Fe}^{2+}$  necesario para la activación de IPNS y DAOC sintetasa/DAOC hidroxilasa, situación que se revierte por la adición de dicho metal al medio. La ACVS, la cual no utiliza  $\text{Fe}^{2+}$  también fue desinhibida al agregarse hierro, por lo que el efecto inhibitorio del fosfato no se ha determinado completamente (1).

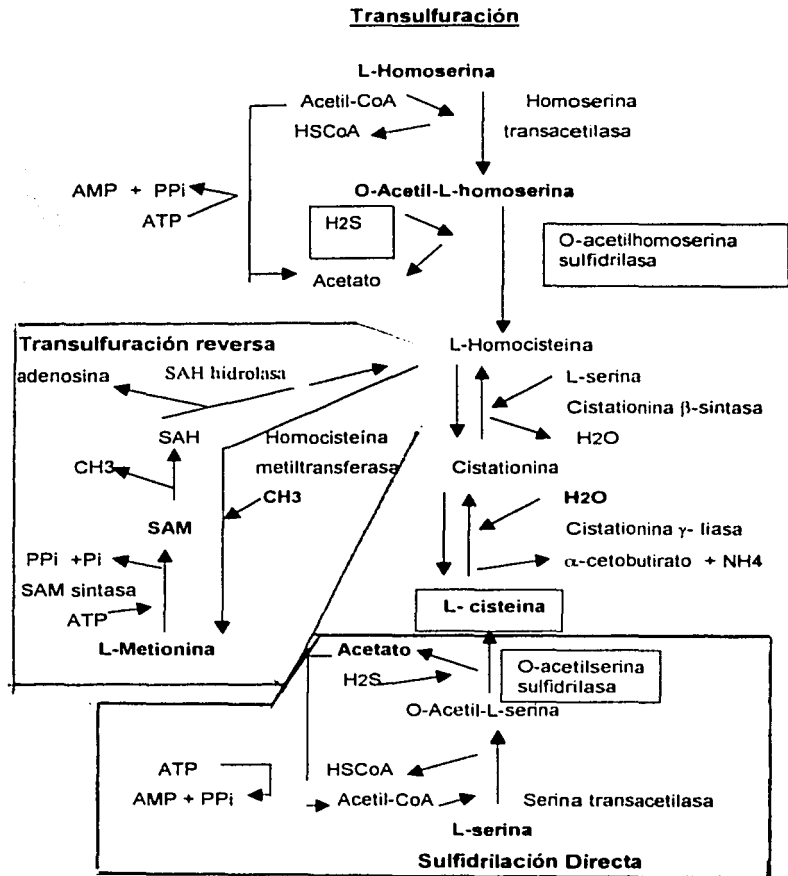
### **Aminoácidos como precursores y mediadores de la regulación**

Las penicilinas y las cefalosporinas se sintetizan a partir de 3 aminoácidos precursores: L- $\alpha$ -AAA, L-cisteína y L-valina. El primero de ellos corresponde a un intermediario de la síntesis de L-lisina llevada a cabo en hongos superiores.

---

La situación es diferente en las bacterias, ya que éstas sintetizan L-lisina a partir de la ruta de ácido diaminopimélico, en donde L- $\alpha$ -AAA no es un producto intermedio del ciclo, por tal motivo, se ha propuesto la presencia de enzimas especializadas en su síntesis. En *N. lactamdurans*, la enzima denominada lisina aminotransferasa cataliza la remoción de un grupo amino de la L-lisina para producir el ácido 1-piperidina-6 carboxílico cíclico, mismo que posteriormente se oxida a  $\alpha$ -AAA (1).

La síntesis de cisteína empleada en la biogénesis de compuestos  $\beta$ -lactámicos puede llevarse a cabo mediante tres rutas diferentes (consultar la figura 4). En la ruta de la sulfidrilación directa, el azufre reducido se incorpora a la O-acetil-L-serina mediante la O-acetilserina sulfidrilasa; a diferencia de la transulfuración, en la cual la incorporación de azufre es catalizada por la acetilhomoserina sulfidrilasa. Por otro lado, en la ruta de la transulfuración reversa, el azufre se obtiene a partir de la metionina. Esta última ruta es la predilecta de *A. chrysogenum* para la síntesis de la cisteína (1).



**Figura 4.** Biosíntesis de cisteína.: transulfuración directa, sulfidilación directa (color azul) y transulfuración reversa (color verde)

La biosíntesis del tercer aminoácido: valina, se encuentra estrechamente relacionada con la leucina y la preceden cuatro pasos que inician con la descarboxilación de dos moléculas de piruvato (consultar la figura 5).

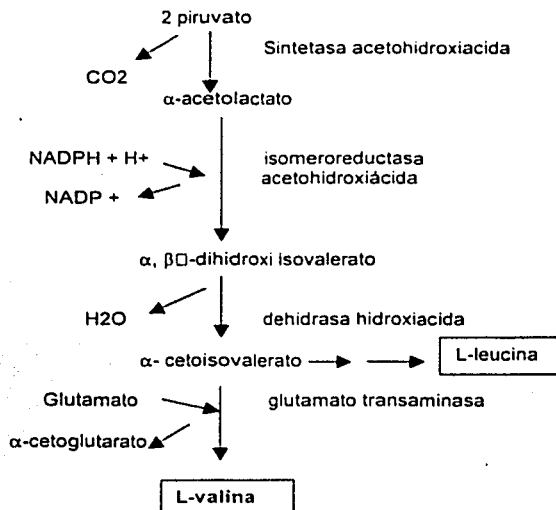
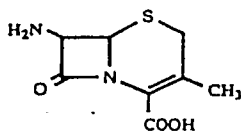


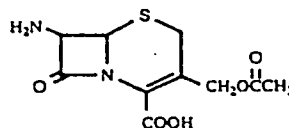
Figura 5. Ruta biosintética de la L-valina

El constante aumento de los conocimientos de genética e ingeniería molecular aplicados a la biosíntesis de compuestos β-lactámicos ha abierto nuevas posibilidades de mejorar o alterar la producción de estos medicamentos. Las penicilinas y cefalosporinas son sintetizadas por mutantes de *P. chrysogenum* y *A. chrysogenum*, respectivamente, las cuales manifiestan alguna

amplificación de los genes estructurales, o bien por un aumento en los niveles de mRNA, lo cual se ha logrado mediante estrategias moleculares cuyos objetivos han consistido en mejorar la producción de  $\beta$ -lactámicos. DAOC y la cefalosporina C pueden ser deacilados enzimáticamente para formar los ácidos 7-amino deacetoxicefalosporánico (7-ADCA) 7-aminocefalosporánico (7-ACA), los intermediarios importantes en la producción de cefalosporinas orales (1,2) (consultar la figura 6).



(A)



(B)

**Figura 6.** (A) Ácido 7- amino deacetoxicefalosporánico (7-ADCA), (B) Ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA).

---

## II. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

### i. Sensibilidad y resistencia

Cuando la concentración de un antibiótico capaz de destruir o inhibir a un microorganismo es menor que su concentración considerada como tóxica para las células del ser humano, se considera que el microorganismo es sensible a dicho antimicrobiano (2,43).

Evidentemente, la eficacia de un antimicrobiano también depende del sistema inmunológico del paciente, ya que cuando las defensas de éste se encuentran en su nivel óptimo, el solo efecto inhibitor de los compuestos bacteriostáticos resultará suficiente para erradicar la infección; por el contrario, cuando las defensas del enfermo se encuentran disminuidas es necesario que el antibiótico seleccionado manifieste un efecto bactericida (61,62).

Así mismo, el medicamento puede mostrar una eficacia apenas satisfactoria, o inclusive, ser ineficaz, a pesar de que las pruebas *in vitro* (antibiogramas) hayan sugerido que el microorganismo es sensible; de hecho, ni siquiera la concentración plasmática refleja la proporción alcanzada en los sitios de infección ni considera los diversos factores locales que pueden disminuir la actividad del fármaco (2).

---

Entre los patógenos resistentes de mayor relevancia destacan numerosas cepas Gram positivas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilcilina (MRSA), de neumococos resistentes a los  $\beta$ -lactámicos y de enterococos resistentes a vancomicina, así como las de *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, y *Proteus mirabilis* productoras de  $\beta$ -lactamasas, las de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii* resistentes a cefalosporinas de tercera generación y las de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*, microorganismos Gram negativos que suelen poseer genes de multirresistencia (63).

## ii. Panorama internacional

La frecuencia de la resistencia y su relación con severas enfermedades infecciosas se han incrementado en proporciones alarmantes que alcanzan cifras del 20 hasta 60 % (17): de las más de 2 millones de infecciones nosocomiales que se presentan cada año en EUA, 50 al 60 % son causadas por cepas resistentes, lo que se traduce en más de 77,000 muertes y costos anuales aproximados a los 5 a 10 billones de dólares (63); en los países del Este, un pequeño número de bacterias es responsable del 90 al 100 % de las infecciones intrahospitalarias: el 61 % se deben a Gram negativas (lideradas por *E.coli*) y el porcentaje restante a Gram positivas, entre las que destaca *S. aureus* (14).

---

Al parecer, la resistencia está caracterizada por los siguientes factores:

a) Localización geográfica

Diversos estudios han demostrado que el 1 % de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a vancomicina en Inglaterra, en tanto que, en Italia, esta cifra asciende a 44 %; así mismo, en EUA, la incidencia de microorganismos resistentes a ampicilina es elevada y la asociada a resistencia a la tetraciclina es baja, fenómeno contrario al que ocurre en Europa. Además, las cepas de *Pseudomonas* y *Staphylococcus* son más resistentes en Sudáfrica, Tailandia, Israel y Singapur, que en Suecia, Inglaterra y Alemania (14,17).

b) Diferencias específicas entre los microorganismos

En este contexto, es conveniente señalar que el 70 % de las cepas de *S. aureus* adquirió resistencia a penicilina después de que este fármaco se empleó durante 10 años; a diferencia de ello, a *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* les llevó más de 50 años exhibir este tipo de tolerancia (14).

c) Diferencias específicas entre fármacos

En Europa, el 36 % de las cepas de *E. coli* son resistentes a ampicilina,



---

debido a la propagación (principalmente mediante plásmidos y transposones) de los genes implicados y, probablemente, al uso común de dicho antibiótico; contrastando con lo anterior, menos del 1 % de las cepas de *E. coli* son resistentes a gentamicina, debido a la baja utilización de este antimicrobiano e independientemente de que los genes de resistencia se propaguen de la misma manera (14).

El problema de la resistencia se ha extendido notablemente merced al uso de antibióticos para la producción animal: actualmente existen 150 agentes antimicrobianos, de los cuales el 90 % se aplica para promover el crecimiento aviar y para prevenir infecciones; en otras palabras, sólo el 10 % se emplea para tratar las enfermedades infecciosas. Cabe señalar que, además, ciertos agentes antibacterianos utilizados para la terapéutica humana poseen estructuras similares a las de uso en animales, lo cual ha creado problemas adicionales; por ejemplo: la resistencia a ormetropin, medicina de uso veterinario, puede generar la inutilidad del trimetoprim; bacterias resistentes a las estreptograminas han sido detectadas en pavos a los que se les había administrado virginiamicina; la tilosina, como suplemento animal, ha conducido al desarrollo de *Streptococcus* y *Staphylococcus* resistentes a eritromicina, no sólo en los animales sino también en los cuidadores; en europa, el uso veterinario de fluoroquinolonas provocó una emergencia de resistencia en *Campylobacter jejuni*, aislado tanto de humanos como de pollos; además, se ha observado que las especies multirresistentes de

---

*Salmonella* se pueden transmitir al humano a través de animales domésticos y salvajes, pescado, crustáceos, insectos y roedores, e inclusive, mediante algunos productos alimentarios tales como salchichas de puerco y carne para hamburguesas (28).

Desafortunadamente, ese mismo proceso se viene presentando en el ambiente agrario, en donde los antibióticos son empleados en las cosechas, sobre los árboles frutales y como plaguicidas, consumiéndose en ello cantidades 100 a 1,000 veces mayores que las asignadas al uso humano (28).

### **iii. Transmisión de la resistencia**

Numerosas bacterias son capaces de diseminar sus genes hacia otros microorganismos -fenómeno denominado transferencia horizontal.-, mediante los procesos de conjugación, transducción y transformación, para dar lugar a cepas patógenas multirresistentes (2,34).

### **Conjugación**

Este fue el primer mecanismo de recombinación genética que se estudió de manera extensiva en bacterias; se descubrió en 1946, cuando Joshua Lederberg y Edward Tatum encontraron que *E. coli* era capaz de realizar un proceso de apareamiento sexual para intercambiar fragmentos de DNA

---

circular denominados plásmidos. Estos contienen genes capaces de aumentar las oportunidades de supervivencia en ambientes hostiles, ya que codifican para proteínas encargadas de aportar resistencia a antibióticos, de degradar compuestos tóxicos (tales como los bifenilos policlorados) o de transformar metales pesados en compuestos menos tóxicos.

En las bacterias Gram negativas, la conjugación inicia cuando la célula donadora coloca una extensión denominada *pilus* sobre la receptora, a fin de generar un contacto particularmente estrecho entre ambas. Posteriormente, se forman puentes o poros entre las superficies de las células implicadas y los plásmidos pasan hacia la bacteria receptora (34) (consultar la figura 7).

La conjugación en bacterias Gram positivas no involucra a los *pili*; de hecho, la fusión de ambas superficies bacterianas está mediada por sustancias excretadas por la célula receptora, para inducir la formación de proteínas, conocidas como factores de unión, en las células donadoras. Cuando las células se juntan, tiene lugar la formación de los poros necesarios para la transferencia de DNA

Este tipo de transferencia tiene lugar tanto en el suelo como en la superficie de las plantas, en ambientes terrestres y acuáticos y, por lo general, se trata de un intercambio restringido entre células de la misma especie; sin embargo, se han observado casos de propagación genética entre bacterias

Gram positivas y Gram negativas, e inclusive, entre bacterias y levaduras. Además, puede suceder dentro de las plantas, insectos, pollos, ratones y humanos (34, 65,66 ).

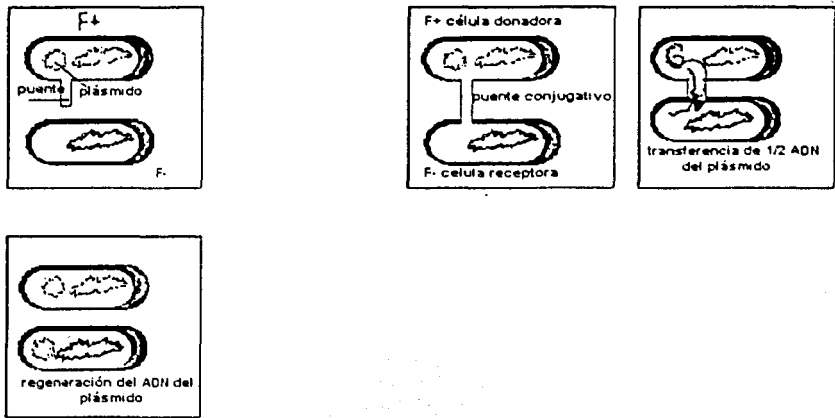


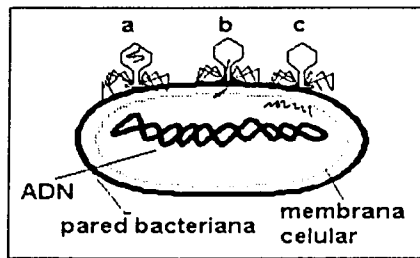
Figura 7. Conjugación en bacterias Gram negativas

### Transducción

Ésta ocurre cuando una bacteria es infectada por algún virus (bacteriófago), el cual le inyecta su DNA; éste se replica y, normalmente, es empaquetado dentro de nuevas partículas virales, las cuales originan la lisis del hospedero (consultar la figura 8).

---

Durante la transducción, algunos bacteriófagos extraen DNA celular (que contiene genes bacterianos) y lo depositan en una segunda bacteria la cual, en ocasiones, lo incorpora a su cromosoma. Los ambientes en los que ocurre este tipo de transferencia incluye a los suelos y a las plantas, lagos, océanos y ríos, e inclusive, llega a suceder dentro de ratones y peces acorazados (34, 65, 66).



**Figura 8.** Transducción: a) adherencia del bacteriófago a la bacteria; b) inyección del material genético; c) introducción del material genético al cromosoma bacteriano.

### Transformación

Fue el primer tipo de transferencia en ser identificado y su estudio inició en 1928, cuando Frederick Griffith observó que una bacteria neumocócica no virulenta se transformaba en patógena al inyectarse en ratones junto con neumococos muertos virulentos. Griffith concluyó que la bacteria no virulenta tomaba algún agente "transformante" de la bacteria muerta y, por lo tanto,

---

adquiriría la capacidad para matar a su hospedero murino; evidentemente, dicho agente era el DNA liberado al medio por la bacteria muerta (34).

Se dice que un gen es intercambiado exitosamente mediante transformación cuando aquél se integra a un plásmido completo o al propio cromosoma bacteriano. El ingreso del DNA a la bacteria ocurre sólo si ésta es competente es decir, para que esta "digestión" se realice la bacteria debe mostrar proteínas específicas de superficie que se unan al DNA y lo internalicen (consultar la figura 9).

La propagación genética ocurre frecuentemente entre bacterias de la misma especie, en el suelo (ya que el DNA se une a proteínas del suelo para ser estable) y dentro de las plantas, insectos y ratones.

Por su parte, la presencia de un gen de resistencia no implica la ineffectividad del antimicrobiano en turno, ya que aquél debe expresarse en cantidades suficientes para producir el fenotipo resistente y, lógicamente, la expresión puede diferir dependiendo de las condiciones de crecimiento microbiano y de la región anatómica infectada (2,34,65,66).

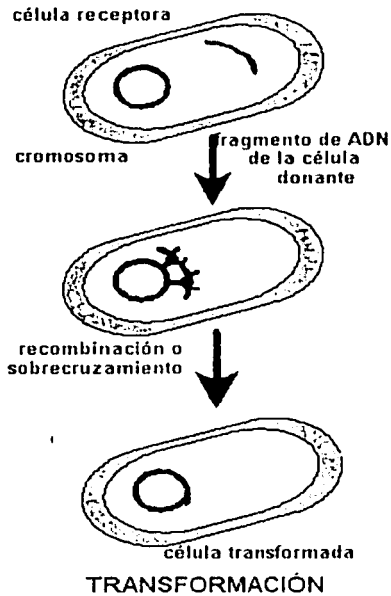


Figura 9. Proceso de transformación en bacterias

En 1974, se descubrió que el dinamismo y la eficiencia de los plásmidos contaban con el apoyo de estructuras llamadas transposones, correspondientes a segmentos de DNA que contienen genes con capacidad para transferirse a distintas estructuras portadoras de material genético. Los transposones codifican, entre otras características, para la síntesis de la enzima transposasa (responsable de su transferencia a otras estructuras

---

portadoras de material genético) y para la resistencia a diversos fármacos; pueden producir variaciones genéticas sin que ocurra la replicación exacta de extensos segmentos de DNA y son "promiscuos", lo cual significa que invaden diversas regiones del cromosoma o del plásmido que los hospeda produciendo mutaciones; éstas pueden ser hasta letales, además de permitir la transferencia de genes o cromosomas de plásmidos no conjugativos a plásmidos conjugativos, contribuyendo así a la transferencia genética interbacteriana.

El descubrimiento de transposones compuestos, los cuales están constituidos por transposones pequeños capaces de codificar de manera individual la formación de diversos mecanismos de resistencia y su transposición intra o intercelular han ampliado las posibilidades de selección, emergencia y diseminación de la resistencia a compuestos antibacterianos. Se trata de "transposones dentro de transposones" o, en otras palabras, de "problemas dentro de los problemas" para la medicina (26,67).

#### **iv. Mecanismos de resistencia**

Las bacterias pueden ser intrínsecamente resistentes, es decir, poseer propiedades genéticas estables debido a mutaciones en el DNA cromosómico; esta característica suele compartirse con los miembros de otro género –como ocurre entre *Pseudomonas aeruginosa* y las especies de *Enterococcus*–; sin embargo, la resistencia también se adquiere con base en diversos



---

mecanismos de transferencia horizontal (20).

La resistencia a antibióticos puede dividirse en cuatro grupos, dependiendo del mecanismo de acción involucrado (24,68):

1. Presencia de enzimas capaces de inactivar al antibiótico
2. Mutación en el sitio "blanco" del antibiótico
3. Reducción de la ingesta del antibiótico
4. Eflujo activo del antibiótico

#### **Enzimas que inactivan antibióticos $\beta$ -lactámicos**

La presencia de  $\beta$ -lactamasas representa la principal causa de resistencia bacteriana a las penicilinas, a las cefalosporinas y a los fármacos relacionados. Dichas enzimas se producen en especies aerobias y anaerobias de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, con base en genes plasmídicos o cromosómicos. En las especies Gram negativas, las  $\beta$ -lactamasas se encuentran en el espacio periplásmico, mientras que, en las bacterias Gram positivas, se excretan hacia el medio circundante.

Las  $\beta$ -lactamasas han sido clasificadas según su capacidad para inactivar compuestos  $\beta$ -lactámicos, su codificación genética, su susceptibilidad hacia inhibidores tales como el clavulanato, sulbactam y tazobactam y su secuencia de aminoácidos. Esta última característica ha originado cuatro

familias designadas como A a la D (consultar la tabla 2) (6,20,33).

Clase	Propiedades principales	Ejemplos importantes
A	Mecanismo de acción tipo serina Inhibidas por clavulanato	Penicilinas estafilocócica; codificadas por plásmidos en 90 % de las cepas de <i>Staphylococcus aureus</i>
B	Mecanismo de acción tipo zinc Hidrolizan carbapenems Inhibidas por EDTA No inhibidas por clavulanato	$\beta$ -lactamasas de: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Flavobacterium odoratum</i> <i>Criseobacterium meningosepticum</i> <i>Bacteroides fragilis</i>
C	Mecanismo de acción tipo serina No inhibidas por clavulanato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AmpC <math>\beta</math>-lactamasas cromosómicas de: <i>E.coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• AmpC <math>\beta</math>-lactamasas mediadas por plásmidos</li> </ul>
D	Mecanismo de acción tipo serina Hidrolizan oxacilina	$\beta$ -lactamasas OXA mediadas por plásmidos

**Tabla 2.** Clasificación molecular de las  $\beta$ -lactamasas .

Las series enzimáticas denominadas TEM y SHV, son los elementos que constituyen a las enzimas de la clase A; estas series se expresan principalmente en *Escherichia coli* y *K pneumoniae* (6,33). Las enzimas de las series TEM-1, TEM-2 y SHV-1 son simples penicilinasas cuya actividad puede ser inhibida por compuestos tales como el ácido clavulánico y el tazobactam. Sin embargo, estas enzimas han sufrido diversas mutaciones

---

generando  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro (ESBL), enzimas capaces de hidrolizar –inclusive– a las cefalosporinas de tercera generación, además de ser fácilmente transmisibles a otras bacterias, debido a su codificación mediante plásmidos que se producen de manera constitutiva.

El primer reporte sobre una  $\beta$ -lactamasa que hidrolizó a una cefalosporina provino de Alemania, en 1983, cuando una mutante de SHV-1, denominada SHV-2, confirió resistencia a ceftazidima; cuatro años más tarde, la primera mutación de enzimas TEM fue reportada en Francia. Actualmente, se conocen más de 120 ESBL (7,48).

Las enzimas de clase A son codificadas en su mayoría por plásmidos, mientras que las enzimas de clase C son codificadas generalmente de manera cromosomal; estas últimas se encuentran presentes en casi todos los bacilos Gram negativos excepto en *Salmonella sp.* En 1988 se descubrió un tipo de enzimas denominadas AmpC  $\beta$ -lactamasas, las cuales pertenecen a la clase molecular C y provienen de la transferencia de genes cromosómicos hacia plásmidos de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* y *Proteus mirabilis*; cabe señalar que, a diferencia de sus progenitoras, dichas enzimas no son inducibles.

Las AmpC  $\beta$ -lactamasas, no se inhiben eficazmente por inhibidores convencionales y confieren resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos,

---

exceptuando a las nuevas cefalosporinas de cuarta generación y a los carbapenems. En este contexto, existen algunas cepas productoras de enzimas tipo AmpC que son resistentes a carbapenems y a cefalosporinas de cuarta generación, debido a su deficiencia en porinas (31).

Las enzimas de clase D son capaces de hidrolizar oxacilina, a diferencia de las enzimas de clase B que actúan sobre carbapenems.

A pesar de que todas las ESBLs presentan un patrón de actividad común hacia determinados antibióticos, estas enzimas difieren en el nivel de resistencia que confieren debido a sus propias variaciones estructurales. Por ejemplo, la sustitución de un solo aminoácido en TEMs puede alterar de manera dramática su capacidad para conferir resistencia a las cefalosporinas de tercera generación: las alteraciones en 3 posiciones de la enzima TEM-1, la cual contiene 263 aminoácidos, puede generar una enzima con actividad de ESBL; para generar TEM-12, un cambio en un nucleótido es capaz de convertir la arginina de la posición 162 en serina; un cambio adicional de este nucleótido resulta en la conversión del glutamato de la posición 237 o 102 a lisina, dando lugar a TEM-10 o a TEM-26, respectivamente.

En consecuencia, la concentración mínima inhibitoria (MIC) que se emplea de ceftazidima, cambia de un valor muy bajo asociado a la TEM-1 hasta 256 mg/mL para la TEM 26, la más potente de todas las ESBLs. Esto da lugar a que todas las cepas de *Klebsiella* y a que la tercera parte de las cepas de

---

*E. coli* se encuentren únicamente a una o dos mutaciones para elaborar ESBLs (6).

### **Mutaciones en el sitio "blanco" del antibiótico**

Un gen es una secuencia de ácido nucleico que codifica para un polipéptido específico; es decir, es una entidad estable que, sin embargo, puede sufrir uno o más cambios en su secuencia, lo cual da lugar a nuevos genes y, por lo tanto, a otras funciones (66) En tal sentido, existen distintos tipos de mutaciones:

- A) Translocaciones: implican un intercambio de grandes fragmentos de DNA entre dos cromosomas diferentes.
- B) Inversiones: una región del DNA cambia su orientación con respecto al resto del cromosoma.
- C) Deleciones: es la pérdida de algún fragmento del cromosoma.
- D) Mutaciones puntuales: consiste en el simple cambio de una base.
- E) Mutación sin sentido: crea un codón de parada donde antes no existía.
- F) Mutación de sentido perdido: cambia el código del mRNA, implicando una modificación en el aminoácido a sintetizar y, por lo tanto, en la proteína correspondiente.
- G) Mutación silenciosa: no tiene efecto sobre la proteína codificada. (69).

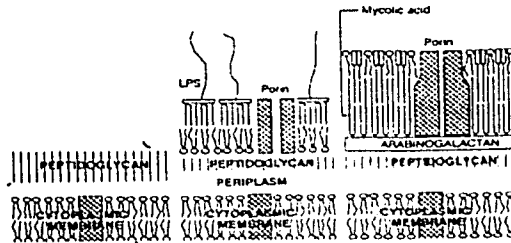
Existen mutaciones en genes que codifican para proteínas "blanco" o

---

predeterminadas, alterando su estructura, al grado de que se inhibe la unión con el fármaco; otras incluyen mutaciones en proteínas que participan en el transporte del medicamento, o bien, en genes o promotores reguladores, lo cual se traduce en alteraciones de la expresión protéica (2) .

### **Reducción de la ingesta del antibiótico**

Las bacterias son microorganismos unicelulares cuyo citoplasma se encuentra separado del medio ambiente por medio de su membrana citoplásmica. Sin embargo, algunas intentan incrementar su protección vía la elaboración de estructuras adicionales que rodean a la célula: las bacterias Gram positivas se encuentran rodeadas por una pared celular compuesta de peptidoglucano, la cual no es capaz de excluir a la mayoría de los agentes antimicrobianos, en tanto que, las Gram negativas, presentan adicionalmente una membrana externa que funciona como una eficiente barrera de permeabilidad; en este caso, su contenido en lipopolisacáridos (LPS) y porinas poseen canales estrechos y restrictivos (consultar la figura 10).



**Figura 10.** (Izquierda) La mayoría de las bacterias Gram positivas se encuentran cubiertas por una capa porosa de peptidoglucano que no excluye a la mayoría de los agentes antimicrobianos. (Al centro) Las bacterias Gram negativas se encuentran rodeadas por una membrana externa que funciona eficiente de permeabilidad debido a su contenido de lipopolisacáridos (LPS) y porinas con canales estrechos y restrictivos. (Derecha) Las micobacterias producen una capa inusual que funciona como una eficiente barrera fuera de la capa de peptidoglucano

De hecho, la pérdida de las porinas debido a mutaciones resulta en una disminución de la permeabilidad hacia los agentes antimicrobianos. No obstante, ello no es suficiente para que el microorganismo se torne resistente, ya que las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) no se modifican de una manera radical. Por lo tanto, la disminución en el contenido de porinas únicamente retrasa el tiempo que tarda el fármaco en atravesar la membrana y no la cantidad que pasa a través de ella; esto es indicativo de la necesidad de un segundo factor para aumentar la resistencia, tal como la síntesis de  $\beta$ -lactamasas localizadas posteriormente en el espacio

---

periplásmico. Los dos contribuyentes, la membrana externa y las  $\beta$ -lactamasas trabajan de manera sinérgica ya que, bajo estas condiciones, las enzimas son capaces de producir una resistencia significativa al hidrolizar el relativamente bajo número de moléculas  $\beta$ -lactámicas que se desplazan a través de la membrana externa (20).

Por otro lado, las micobacterias producen una bicapa lipídica de baja permeabilidad compuesta por ácido micólico, que se encuentra unida a un polisacárido arabinogalactánico y presenta pequeños canales de porina, lo que resulta en una limitada permeabilidad de los antibióticos (20,70).

### **Eflujo activo del antibiótico**

Con base en criterios estructurales y energéticos, los transportadores multidroga se pueden dividir en dos clases: los secundarios, que utilizan el gradiente electroquímico transmembranal de protones o iones sodio para acoplar la expulsión celular, o bien, en transportadores tipo-ABC que emplean la energía liberada de la hidrólisis de ATP.

La mayoría de las bacterias utilizan el gradiente de protones o sodio para la expulsión de compuestos citotóxicos; aquellas que emplean un eflujo dependiente de ATP lo hacen mediante ATPasas que reconocen antibióticos específicos.

Los transportadores secundarios se pueden subdividir en diversas familias de proteínas: la superfamilia facilitadora principal (MFS), la pequeña familia de



---

resistencia a multidrogas (SMR), la familia de resistencia a la división de células nodulares (RND) y la familia de exclusión de multidrogas y compuestos tóxicos (MATE) (71).

La familia MFS consta de proteínas de membrana presentes, tanto en las bacterias (*E. coli*, *B. subtilis*, *Lactococcus lactis*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *M. smegmatis* y *V. cholerae*) como en las células eucariontes; se encuentran implicadas en el simporte, uniporte y antiporte de diversos sustratos, tales como azúcares, intermediarios del ciclo de Krebs, ésteres fosfatados, oligosacáridos y antibióticos.

Los transportadores SMR contienen 107 residuos de aminoácidos y, como son tan pequeños, funcionan como complejos homooligoméricos, en *B. subtilis*, *E. coli*, *M. tuberculosis* y *S. aureus*, entre algunas otras bacterias (20)

La familia RND se localiza en bacterias Gram positivas y Gram negativas, e interactúa con una proteína fusionada a la membrana y con otra de la membrana externa, con el objeto de promover el transporte de la droga a lo largo de las membranas interna y externa de bacterias Gram negativas tales como *E. coli*, *Haemophilis influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Por último, los transportadores MATE expulsan colorantes,

---

fluoroquinolonas hidrofílicas y aminoglucósidos y únicamente se presentan en las bacterias Gram negativas, tal como ocurre con los RND.

Cabe señalar que una misma bacteria puede contener transportadores de diversas familias, capaces de expulsar a una gran variedad de compuestos tóxicos, ya que a pesar de las diferencias estructurales, comparten características físicas tales como hidrofobicidad, naturaleza anfipática y una carga neutral o positiva (71,20).

#### **v. Medidas para controlar la resistencia a antibióticos**

Las medidas que se señalan a continuación están basadas en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se agrupan en dos tipos distintos: las tecnológicas, las cuales dependen de las investigaciones y, las ecológicas, que buscan alternativas para reducir la presión selectiva generada por antimicrobianos presentes en el ambiente.

#### **Medidas tecnológicas**

1. Continuar la investigación a profundidad de todos los aspectos básicos que contribuyen a la resistencia microbiana.
2. Fortalecer las investigaciones tendientes a encontrar nuevos antibacterianos, a través de las siguientes estrategias:
  - A) Buscar microorganismos productores de nuevos antibióticos.
  - B) Detectar productos naturales de origen animal o vegetal con

---

propiedades antibacterianas.

C) Aplicar técnicas de biología molecular para identificar los "blancos" bacterianos sobre los que actúan los fármacos y las eventuales sustancias que inhiban su acción.

D) Ensayar modificaciones químicas sobre los productos de comprobada acción antibacteriana, aunque de elevada toxicidad, a fin de eliminar sus efectos indeseables.

E) Aplicar modificaciones a los compuestos ya existentes, para protegerlos de la acción de enzimas inactivadoras producidas por las bacterias resistentes (por ejemplo, el ácido clavulánico se une a las penicilinas y evita su inactivación enzimática).

F) Obtener vacunas, mediante técnicas convencionales y de biología molecular, para reducir la cantidad de enfermedades infecciosas que requieren el uso de los antimicrobianos.

Al plantear estas acciones, no debe perderse de vista que, desde el hallazgo de un nuevo medicamento hasta su incorporación al mercado, transcurren aproximadamente diez años (en promedio), con costos de 200 a 300 millones de dólares. A este respecto, cabe señalar que las bacterias producen variedades resistentes a un nuevo antibacteriano en períodos mucho más cortos (63,68).

---

### **Medidas ecológicas**

Están basadas en el reconocimiento de que la resistencia bacteriana es un grave problema de salud pública, el cual llegó para quedarse, por depender de los mismos mecanismos que generan la variabilidad genética durante la evolución. Las principales medidas ecológicas están orientadas a adoptar acciones destinadas a disminuir el uso de los antimicrobianos para evitar la selección de cepas resistentes y la transferencia de los genes responsables a otras bacterias normales y patogénicas, en el organismo humano y en otros ambientes. Entre las principales acciones destacan las siguientes:

- A) Utilizar antibacterianos sólo cuando sea indispensable, después de un cuidadoso diagnóstico.
- B) Establecer si el agente antimicrobiano resulta efectivo contra la bacteria causante de la infección antes de suministrarlo. Si ello no es posible, llevar a cabo lo anterior poco tiempo después de iniciada su administración.
- C) Crear programas de vigilancia en hospitales y en la comunidad, con rotación de los tratamientos que se emplean para tratar una determinada infección.
- D) Mantener una constante supervisión sobre la sensibilidad de las bacterias a los agentes antibacterianos, para detectar tempranamente la aparición de genes de resistencia (59,68).

---

### **III. FARMACOLOGÍA**

#### **i. Características generales**

Una de las ventajas de las cefalosporinas consiste en la posibilidad de poderlas administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa. Las cefalosporinas orales se subdividen en compuestos esterificados y no esterificados y, aunque ambos se incorporan rápida y completamente, varían respecto a su mecanismo de absorción; los agentes de primera generación (cefalexina, cefadroxil y cefaclor), así como ciertos agentes nuevos (cefixima, cefitibuten y cefdinir), son compuestos no esterificados que se absorben activamente mediante un sistema de transporte dipeptídico localizado en la membrana con borde de cepillo del intestino delgado; por su parte, las cefalosporinas esterificadas tales como la axetil cefuroxima y proxitil cefpodoxima se absorben pasivamente, son hidrolizadas en las células epiteliales del intestino y, finalmente, son transferidas hacia la circulación sanguínea (3,53).

Evidentemente, la absorción de las cefalosporinas orales puede verse afectada por su coadministración con comidas y antiácidos; en referencia a esto último, la biodisponibilidad de la axetil cefuroxima y proxitil cefpodoxima

---

se incrementa cuando se dosifica junto con los alimentos y, en contraste, el cefaclor, cefadroxil, cefalexina y cefradina muestran un incremento en la absorción cuando se administran en estómagos vacíos.

La unión de las cefalosporinas orales no esterificadas a proteínas, es mayor que la de los compuestos esterificados y, aunque todas penetran apropiadamente en la mayoría de los tejidos y compartimentos, ninguna alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo y todas se excretan por vía renal, a excepción de la cefixima, de la cual el 50 % de la dosis se libera sin cambios en la orina, el 10 % por la bilis y el resto se metaboliza hasta formas inactivas (3,53).

Los efectos antimicrobianos dependen de que los niveles terapéuticos se encuentren por encima de la concentración mínima inhibitoria de la bacteria, por lo que es necesario asegurar un nivel sérico adecuado. En tal contexto, las cefalosporinas orales tales como la cefalexina y cefaclor deben tomarse 3 o 4 veces al día, mientras que, la cefpodoxima proxetil y cefuroxima axetil, se pueden administrar dos veces diarias (a diferencia de la cefixima), con el tiempo de vida media más largo (3 a 4 h) que es efectiva con una dosis única al día (consultar la tabla 3).

Algunas cefalosporinas penetran al LCR en concentraciones útiles para tratar la meningitis; además, cruzan la placenta y alcanzan niveles elevados en los líquidos sinovial y pericárdico, al margen de que ingresan adecuadamente en el humor acuoso tras la administración sistémica; en todo ello destacan la

cefuroxima, cefotaxima ceftriaxona, cefepina y ceftizoxima. En general, las concentraciones séricas más elevadas corresponden a aquellos compuestos con largos tiempos de vida y, puesto que la mayoría de las cefalosporinas parenterales tienen muy cortos tiempos de vida media (0.5 a 2 h), es necesario administrarlas cada 6 a 8 h; algunas de las excepciones son la cefazolina y la ceftriaxona, cuya alta unión a proteínas, baja tasa de excreción renal tubular y baja biodegradación les permiten permanecer por periodos más largos dentro del organismo (2,13).

Fármaco	Dosis (g)	Frecuencia (h)	Dosis (g)	Frecuencia (h)	Dosis máxima g/día
Cefazolina	1	8	1-2	8	12
Cefalotina	1	6	2	4-6	12
Cefapirina	1	6	2	4-6	12
Cefradina	0.5	6	1	6	4
Cefamandol	1	6	1	4-6	12
Cefonocid	1	24	1	12	2
Cefotetan	1	12	2	12	6
Cefoxitina	1	6	2	4-6	12
Cefuroxima	0.75	8	1.5	8	9
Cefoperazona	2	12	4	8	12
Cefotaxima	1	8-12	2	8	6
Ceftazidima	1	8	2	8	6
Ceftizoxima	1	8-12	2	8	9-12
Ceftriaxona	1	24	2	12	4
Cefepima	1	12	2	8-12	6

**Tabla 3.** Dosificación de las cefalosporinas

---

Debido a que la eliminación de la mayoría de las cefalosporinas reside en su excreción renal, su posología se reduce en pacientes que presentan función renal disminuida, situación que no ocurre con la ceftriaxona y la cefoperazona, ya que la primera se excreta vías renal y hepática en un 60 y 40 %, respectivamente; por su parte, la segunda lo hace principalmente por la vía biliar. Así mismo, la cefotaxima y la cefapirina se metabolizan de manera diferente al resto de las cefalosporinas, ya que ambas son deacetiladas en el hígado originando un metabolito biológicamente activo y algunas formas inactivas (2,13,51).

## **ii. Farmacodinamia**

### **Mecanismo de acción de las cefalosporinas**

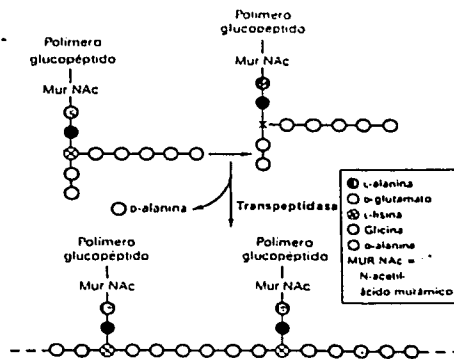
Las cefalosporinas ejercen su efecto antimicrobiano al interferir con la síntesis de peptidoglucano, el principal componente estructural de la pared celular.

Este polímero posee cadenas de glucano de dos aminoazúcares: N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico entrelazados entre sí, que proveen a la pared celular de fuerza y rigidez. Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a lo largo de la membrana citoplasmática e insertados en el peptidoglucano existente debido a la acción de carboxipeptidasas, endopeptidasa y transpeptidasas; enzimas conocidas como PBPs, que son el sitio de acción de los compuestos  $\beta$ -lactámicos.

La biosíntesis del peptidoglucano incluye unas 30 enzimas bacterianas y



puede dividirse en 3 etapas: La primera consiste en la formación de (UDP)-acetilmuramil-pentapéptido y se lleva a cabo en el citoplasma. La última reacción en la vía sintética del compuesto es la adición de un dipéptido, La D-alanil-D-alanina. En la segunda fase se unen UDP-acetilmuramilpentapéptido y UDP-glucosamina (con la liberación de nucleótidos de uridina) para formar un polímero largo. En la tercera etapa, que es la formación de los enlaces cruzados, el residuo de la glicina terminal del puente de pentaglicina se une al cuarto residuo del pentapéptido (D.alanina) y libera el quinto residuo, también D-alanina (consultar la figura 11). Es precisamente esta etapa la que inhiben las cefalosporinas, ya que el grupo amida del anillo  $\beta$ -lactámico es similar al pentapéptido y la cefalosporina se une covalentemente a la transpeptidasa dejándola inactiva; este proceso promueve la formación de esferoplastos y ocasiona la lisis celular mediada por la acción de las autolisinas o de las mureína hidrolasas (2,13).



**Figura 11.** Mecanismo de acción de las cefalosporinas

---

## **Efectos adversos**

Como grupo, las cefalosporinas son bien toleradas y, a diferencia de otros grupos de antimicrobianos, poseen un perfil favorable de eficacia- toxicidad. Sin embargo, como todos los medicamentos, su administración produce los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento:

### **A) Relacionados con la vía de administración**

Oral: gastritis

Intravenoso: tromboflebitis

Intramuscular: dolor local

### **B) En cuanto a reacciones de hipersensibilidad**

Urticaria

Prurito

Enfermedad del suero

Hipersensibilidad severa (rara)

Anafilaxis

Angioedema

### **C) Cambios hematológicos**

Eosinofilia

Trombocitopenia

Neutropenia reversible (rara)

---

Anemia hemolítica (rara)

D) Hemostasis anormal

Agregación plaquetaria

Decremento en la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K

E) Nefrotoxicidad

Nefritis intersticial (rara)

F) Toxicidad gastrointestinal

Náuseas, vómito

Incremento transitorio en los valores de las transaminasas

Colelitiasis inducida por ceftriaxona

Diarrea relacionada con un incremento en la excreción hepática

G) Neurotoxicidad

Meningitis aséptica recurrente (rara)

H) Reacción parecida al disulfiram al ingerir alcohol

Disminución de la presión, eritema, e inclusive, la muerte. Reacciones asociadas al extremo metiltiotetrazol

(2,13,50,51,52).

---

Las cefalosporinas que se administran oralmente pueden ocasionar algunas molestias estomacales tales como náuseas, vómito y diarrea. Por otro lado, los pacientes que las reciben vía intravenosa pueden padecer de tromboflebitis, efecto que se encuentra principalmente relacionado con los riesgos de una cateterización intravenosa y no con un potencial trombogénico del fármaco. La inyección intramuscular de algunas cefalosporinas (cefalotina y ceftriaxona) puede ser particularmente dolorosa, por lo que su administración junto con lidocaina puede disminuir este efecto (2,50).

La hipersensibilidad o reacción alérgica ocurre en 1 a 3 % de los pacientes y comúnmente se asocia a fiebre eosinófila. Otro efecto adverso consiste en la enfermedad del suero, padecimiento reportado en niños que reciben cefaclor o cefprozil (2,13).

Por lo que se refiere a sus efectos hematológicos, la trombocitopenia mediada de manera inmune ha sido relacionada con la cefalotina, el cefamandol, el cefazolin, el cefaclor y la cefoxitina; además, la trombocitopenia o leucopenia puede ocurrir después de la administración por algunas semanas.

Las cefalosporinas, como muchos otros agentes antimicrobianos de amplio espectro, pueden causar hipoprotrombinemia; en general, los antibióticos que presentan la cadena de metiltiotetrazol (MTT), tales como el cefamandol, el cefotetán y la cefoperazona, interrumpen la síntesis de factores de

---

coagulación dependientes de vitamina K en el hígado y, aunque dichos antimicrobianos son raramente nefrotóxicos, se han descrito casos aislados de nefritis intersticial, debido al uso de compuestos  $\beta$ -lactámicos, así como lesiones renales tubulares generadas por la coadministración de aminoglicósidos y cefalotina (2,13,50)

Evidentemente, las superinfecciones por microorganismos resistentes pueden aparecer durante la administración de cualquier agente antimicrobiano y las cefalosporinas no son la excepción; en tales casos, los agentes causales incluyen a los enterococos, especies de *Candida* y a diversos microorganismos Gram negativos.

Algunas cefalosporinas pueden interferir con ciertos exámenes de diagnóstico: el cefaclor, el cefadroxil, el cefamandol, el cefonicid, la cefotaxima, la cefoxitina y la ceftazidima pueden ocasionar pruebas falsas positivas de glucosuria, con la técnica de reducción de cobre (CliniTest); la cefoxitina y la cefalotina pueden causar un falsos aumentos en los niveles de creatinina sérica por técnica de Jaffe y, por otro lado, los niveles de transaminasas hepáticas aumentan en el 1 a 7 % de los pacientes que reciben estos antibióticos (2,50,74).

---

### iii. Farmacocinética

#### **Cefalosporinas de primera generación**

**Cefazolina.** Ésta se administra vías intravenosa o intramuscular alcanzando concentraciones de 64 µg /mL; su vida media es de 1.8 horas, se une a proteínas plasmáticas en rangos de 80 %, es excretada por la orina en un 65 % (mediante filtración glomerular) y por la bilis en un 0.2 %. Suele ser la preferida de las cefalosporinas de primera generación en razón de su prolongada vida media

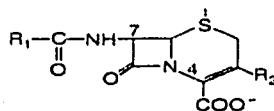
**Cefaloxina.** Se administra oralmente, se absorbe en un 90 %, es menos activa que las demás cefalosporinas de primera generación contra estafilococos productores de penicilinasa, tiene un tiempo de vida media de 0.8 a 1.0 hora y su unión a proteínas de solo 10%. Además, no se metaboliza, se excreta por la orina en un 90 % y por la bilis en 0.5 % (2,13,52).

**Cefradina.** Se puede administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa. Por la primera vía (la más empleada) muestra una absorción del 95% , tiene una vida media de 0.6 horas, se une en un 10% a proteínas y se excreta casi sin metabolizarse por la orina en un 90%.

**Cefadroxilo.** Es el análogo p-hidroxi de la cefaloxina, sólo se administra por vía oral y tiene la vida media más larga (1.3 a 1.6 h), por lo que, a diferencia del resto de las cefalosporinas que se dosifican de 3 a 4 veces al día, sólo se debe aplicar dos veces al día. Se une en un 20 % a proteínas y se excreta en

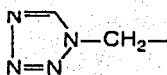
un 90 % con la orina (3,52).

En general, los compuestos de primera generación muestran el mismo espectro de acción y sus diferencias radican en su respectiva farmacocinética.

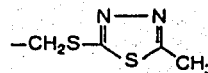


Núcleo cefem

Cefazolina

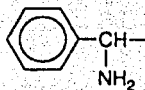


R<sub>1</sub>



R<sub>2</sub>

Cefalexina

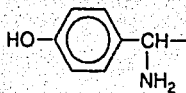


R<sub>1</sub>

-CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub>

Cefradoxilo



R<sub>1</sub>

-CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub>

Figura 12. Estructuras de las cefalosporinas de primera generación.

---

## **Cefalosporinas de segunda generación**

**Cefoxitima.** Se trata de una cefamicina producida por *Streptomyces lactamdurans*, menos activa que las cefalosporinas de primera generación contra microorganismos Gram positivos y más activa que otros compuestos de primera y segunda generación (excepto el Cefotetan) contra los anaerobios, en particular hacia *B. fragilis*. Por ello, se emplea para el tratamiento de padecimientos causados por bacterias anaerobias o de etiología mixta tales como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos pulmonares; es eficaz para la perapéutica de la gonorrea causada por cepas productoras de penicilinas. Su tiempo de vida media es de 0.8 h, se une a proteínas en un 70 % y se excreta por orina en un 80 % (2,50,52).

**Cefuroxima.** Es una cefalosporina de administración parenteral, tiene un tiempo de vida media de 1.3 h, se une a proteínas en un 35 % y se excreta por la orina en un 95 %. Sus concentraciones en LCR son aproximadamente 105 veces mayores que las plasmáticas, por lo que el fármaco es eficaz para tratar meningitis ocasionadas por *H. influenzae*, *N. meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*.

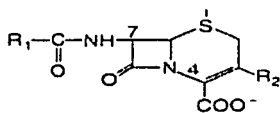
**Axetil cefuroxima.** Es el éster l-acetiloxietil de la cefuroxima. Su absorción es del 52 % al administrarse por vía oral y es hidrolizado a la forma de



cefuroxima; tiene una vida media de 1.3 h, se une a proteínas en un 33-50 % y se excreta en un 90 % por la orina (2,18).

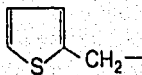
**Cefotetan.** Es una cefamicina más activa que la cefotaxima contra aerobios Gram negativos, su vida media es de 3.5 h, se une en un 90 % a proteínas y se excreta por la orina y la bilis en un 80 y 20 %, respectivamente. En sujetos desnutridos que reciben cefotetan se ha observado hipoprotrombinemia.

La mayoría de las cefalosporinas de esta generación se administra por vía parenteral, con excepción de la cefuroxima axetil y el loracarbef (13,50)

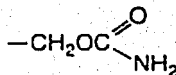


Núcleo cefem

Cefoxitima

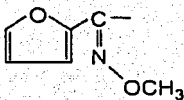


$R_1$

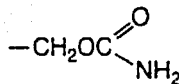


$R_2$

Cefuroxima

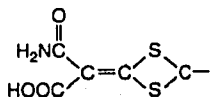


$R_1$

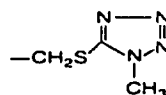


$R_2$

Cefotetan



$R_1$



$R_2$

Figura 13. Cefalosporinas de segunda generación

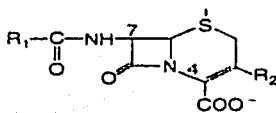
### Cefalosporinas de tercera generación

**Cefotaxima.** Es resistente a las  $\beta$ -lactamasas bacterianas (pero no al espectro extendido) y, aunque posee actividad satisfactoria contra muchas bacterias aerobias Gram positivas y Gram negativas, su actividad contra *B. fragilis* es particularmente débil. Se administra por vía parenteral, su vida media es de 1.2 h y se excreta por la orina en un 70 % (2).

**Ceftriaxona.** *In vitro*, posee una acción muy semejante a la de cefotaxima aunque, a diferencia de ésta, su vida media es de 8.5 h; por tal razón, la administración del fármaco, 1 ó 2 veces al día, ha resultado eficaz para el tratamiento de la meningitis. Su unión a proteínas es de 83 a 96 % y se excreta por la orina y la bilis en un 65 y 30-40 %, respectivamente.

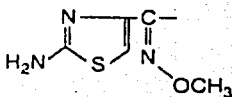
**Ceftazidima.** Si bien sólo exhibe un 25-50 % de la acción de la cefotaxima contra microorganismos Gram positivos, su característica más importante reside en su eficacia contra *Pseudomonas*. Es poco activa contra *B. fragilis*, su vida media es de 1.8 h, se une a proteínas en un 17 % y se excreta por orina en un 80-90 % (2,13,50).

**Cefixima y proxetil cefpodoxima.** Son las únicas cefalosporinas de tercera generación que se administran oralmente; la primera es menos activa que la segunda contra *S. aureus*, pero ambas son efectivas contra enterobacterias, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*. Sus vidas medias son de 3.0-4.0 y 2.0-3.6 h, se excretan por orina en un 50 y 80 % y se unen a proteínas en un 65 y 20 %, respectivamente (10).

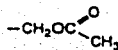


Núcleo cefem

Cefotaxima

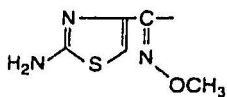


R<sub>1</sub>

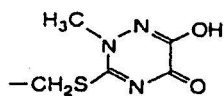


R<sub>2</sub>

### Ceftriaxona

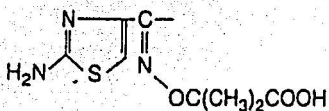


$R_1$

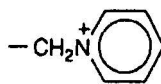


$R_2$

### Ceftazidima



$R_1$



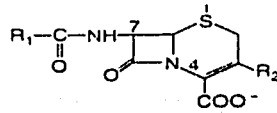
$R_2$

Figura 14. Cefalosporinas de tercera generación

### Cefalosporinas de cuarta generación

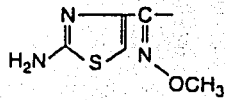
**Cefepima.** Es estable frente a numerosas  $\beta$ -lactamasas codificadas por plásmidos (TEM-1, TEM-2 y SHV-1), muestra actividad sobre cocos Gram positivos (exceptuando a *S. aureus* resistente a metilcilina, neumococos y enterococos resistentes a penicilina) y contra enterobacterias. Se excreta por los riñones y su vida media es de 2 h (2,13).

Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima y cefpirona) están indicadas en caso de infecciones nosocomiales serias y, en general, cuando se sospecha de microorganismos resistentes (50).

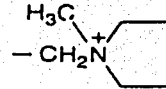


Núcleo cefem

Cefepima



R<sub>1</sub>



R<sub>2</sub>

Figura 15. Cefalosporinas de Cuarta generación

---

#### **IV. IMPORTANCIA CLÍNICA**

Debido a su amplio espectro de actividad y a su baja toxicidad, las cefalosporinas constituyen una excelente alternativa para iniciar el tratamiento empírico de numerosas enfermedades infecciosas. La posterior determinación del fármaco específico a utilizar dependería del cuadro clínico del paciente, de factores renales y de los resultados que se desprendieran de los cultivos de las muestras clínicas (13,51,52)

A continuación se describen las patologías para las cuales resultan útiles las cefalosporinas como agentes terapéuticos:

##### **i. Meningoencefalitis**

La meningitis bacteriana corresponde a una infección supurativa aguda localizada en el espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede provocar disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intracraneal y accidentes cerebrovasculares; la reacción inflamatoria afecta a las meninges, al espacio subaracnoideo y al parénquima cerebral; en éste sentido, el término descriptivo más preciso es el de meningoencefalitis (49).

La meningitis bacteriana adquirida entre la comunidad muestra una incidencia anual de más de 2 millones y medio de casos por cada 100,000 habitantes, de los cuales se tiene el siguiente patrón en cuanto a epidemiología y etiología: *Streptococcus pneumoniae* (50 %), *Neisseria meningitidis* (25 %), estreptococos del grupo B (10 %) y *Listeria monocytogenes* (10 %), dependiendo de la edad del enfermo (consultar la tabla 4).

<b>Grupo de edad</b>	<b>Microorganismo habitual</b>
3 meses a 18 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>H. Influenzae</i>
18 a 60 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Más de 60 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos Gram negativos
Posquirúrgico o postraumático	<i>Srrophylococcus aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , bacilos Gram negativos

**Tabla 4.** Influencia de la edad en la meningoencefalitis

Ciertos factores predisponentes aumentan el riesgo de padecer una meningitis neumocócica, destacando la neumonía neumocócica y, en menor grado, la otitis media crónica concomitante, el alcoholismo, la diabetes, la esplenectomía, la hipogamaglobulinemia, el déficit en complemento y los traumatismos con fractura en la base del cráneo y la rinorrea del líquido cefalorraquídeo (LCR) (50).

---

La meningitis puede presentarse como una enfermedad aguda fulminante que progresa en pocas horas, o bien, como una infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La triada clínica que la caracteriza en el 90 % de los pacientes incluye fiebre, cefalea y rigidez de nuca; un 40 % de los enfermos manifiesta convulsiones y algunos presentan obnubilación y coma debido a un aumento de la presión intracraneana, misma que representa una complicación esperada de las meningitis bacterianas.

Cuando el cuadro clínico inicial sugiere esta patología, deben recolectarse muestras destinadas a la realización de hemocultivos y empezar un tratamiento antimicrobiano empírico. El diagnóstico se confirma mediante exámenes del LCR, en donde se espera detectar leucocitosis polimorfonuclear, disminución de la concentración de glucosa, aumento en el nivel de proteínas e incremento de la presión de apertura (74).

Dado que esta patología corresponde a una urgencia médica, se debe iniciar el tratamiento durante los primeros 60 minutos posteriores a la llegada del paciente, antes de conocer los resultados asociados a los frotis al Gram y a los cultivos de LCR. En los niños y adultos, el tratamiento empírico debe incluir una cefalosporina de tercera generación y vancomicina; la ceftriaxona o la cefotaxima aportan una cobertura adecuada de *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo B y cepas sensibles de *H. influenzae* y, al mismo tiempo, una



---

razonable alternativa frente a *N. meningitidis*; para cubrir a *L. monocytogenes* debe agregarse ampicilina, sobre todo cuando se trata de menores de 3 meses de edad y de 55 años (49,50).

## ii. Endocarditis infecciosa

Tiene su origen en la proliferación de microorganismos en el endotelio cardíaco, y su lesión característica –vegetación- consiste en una masa de plaquetas, microcolonias y escasas células inflamatorias. La infección afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardíacas, pero también puede ocurrir en el lado de baja presión del tabique ventricular (en algún defecto previo), en zonas del endocardio mural dañadas por chorros aberrantes de sangre o por cuerpos extraños, e inclusive, en los propios dispositivos intracardiacos.

La endocarditis se divide en aguda o subaguda, según los microorganismos patógenos que la desencadenan y en los factores inherentes al cuadro clínico; en tal contexto, influyen la naturaleza del agente infectante, el sitio de infección, factores predisponentes tales como el consumo de drogas por vía intravenosa, o bien, las infecciones adquirida durante cirugías a corazón abierto (50,72).

*S. aureus* tiende a producir una infección que progresa y destruye rápidamente los tejidos, manifestando cuadros agudos; por su parte, *S. viridans* y los enterococos ocasionan patología subaguda. En los países desarrollados, la

---

incidencia de la enfermedad varía entre 1.5 y 6.2 casos anuales por cada 100,000 habitantes, afectando principalmente a los ancianos, en quienes los estreptococos *Viridans*, los estafilococos y los microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*) figuran como los responsables de las endocarditis adquiridas en la comunidad sobre válvulas naturales; dichos agentes etiológicos suelen ingresar al organismo a través de la cavidad bucal, la piel y las vías respiratorias superiores; *Streptococcus bovis* procede del tracto gastrointestinal, donde se asocia a pólipos y a tumores colónicos, mientras que los enterococos acceden al torrente sanguíneo desde el tracto genitourinario (50).

Salvo que se encuentre previamente lesionado, el endotelio es resistente a las infecciones debidas a la mayoría de las bacterias y a la formación de trombos. Las alteraciones en el endotelio causan un flujo aberrante que permite la infección directa por parte de microorganismos virulentos, o bien, el desarrollo de algún trombo no infectado de plaquetas y fibrina que actúa subsecuentemente como sitio de fijación microbiana durante las septicemias transitorias; por ello, el paciente puede presentar una enfermedad febril de varios días a dos semanas, soplos cardíacos, anemia, esplenomegalia, tos, disnea, artralgias o artritis, diarrea, petequias, hematuria, proteinuria y disfunción renal por embolias o glomerulonefritis autoinmune.

El diagnóstico se establece con certeza cuando las vegetaciones obtenidas

---

mediante la cirugía cardíaca, en la autopsia o en alguna arteria, se someten a estudios histológico y microbiológicos.

Dado que es preciso destruir todas las bacterias, el tratamiento elegido debe ser bactericida y su administración es precisa durante periodos prolongados para que, mediante difusión pasiva, alcance concentraciones eficaces en la profundidad de la vegetación; de esta forma, cuando se sospecha que el agente etiológico es *S. viridans*, *S. bovis* o *Enterococcus faecalis*, la terapia empírica adecuada se basa en penicilina G cristalínica + gentamicina, o bien, en ceftriaxona o cefotaxima para las dos primeras etiologías. Si se piensa en microorganismos del grupo HACEK, la elección correcta consiste en 2 g de ceftriaxona, cada 24 h, durante cuatro semanas; en cambio, cuando se trata de *S. aureus* sensible a meticilina, se deben administrar 2 g de cefazolina, durante 4 a 6 semanas complementados (opcionalmente) con gentamicina (13,49,52)

### iii. Neumonía

La neumonía es el resultado de una infección en el parénquima pulmonar, ocasionada por *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hamophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, alguna especie de *Nocardia*, virus u hongos; por ello, no es una enfermedad única, sino un grupo de infecciones específicas, cada una con su propia epidemiología, patogenia, patología y evolución. En el pasado, las neumonías se clasificaban como

---

clásicas (bacterianas) o atípicas (no bacterianas); las primeras se caracterizaban por fiebre, esputo purulento, consolidación en el examen físico, leucocitosis o infiltrados focales o lobulares en las radiografías de tórax. Por su parte, las atípicas eran las que manifestaban esputo no purulento, así como ausencia de leucocitosis de condensación pulmonar a los rayos X (13,16)

Sin embargo, los datos actuales indican que esta clasificación puede presentar menos diferencias de las que se percibían. El síndrome de neumonía típica suele originarse por *S. pneumoniae* o por *H. Influenzae*, se caracteriza por la aparición abrupta de fiebre, esputo purulento, respiración superficial y signos de condensación pulmonar, lo cual resulta contrario al síndrome de neumonía atípica, mismo que evidencia un inicio más gradual, tos seca, respiración superficial síntomas extrapulmonares y anomalías en las radiografías de tórax y que es provocado por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *P. carinii*, entre algunos otros. La frecuencia relativa de diversos patógenos pulmonares varía según el contexto dentro del que se adquirió la infección; por ejemplo, la comunidad, residencias para ancianos u hospitales (49,16)

Según las guías internacionales de la American Thoracic Society (ATS), adaptadas a nuestro medio, para el tratamiento empírico de las neumonías agudas comunitarias, el papel de las cefalosporinas sería la siguiente:

- 
- a) Neumonía aguda comunitaria (NAC), leve a moderada, con sospecha de etiología bacteriana, sin criterios de internación, en fumador o no, sin comorbilidad o comorbilidad leve y estable: acetil cefuroxima y aminopenicilina.
- b) Pacientes procedentes de casas de salud, alcohólicos, diabéticos, fumadores o con NAC asociada a criterio de internación (por su severidad), presentan riesgo de que la infección sea por bacilos Gram negativos aerobios: una cefalosporina de segunda o tercera generación para el tratamiento.
- c) NAC con criterio de gravedad o neumopatías intrahospitalarias: una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomonas como la ceftazidima (49).

#### **iv. Bronquiectasia**

Es un trastorno congénito o adquirido de los grandes bronquios, caracterizado por dilatación anormal permanente y destrucción de las paredes bronquiales, originadas por inflamación reincidente o infección de vías respiratorias causados por *Pseudomonas aeruginosa* o *Haemophilus influenzae* productores de pigmentos, proteasas u otras toxinas que lesionan el epitelio respiratorio y deterioran la depuración mucociliar (13,50)

Los síntomas de la bronquiectasia incluyen tos crónica, producción de

---

cantidades copiosas de esputo purulento, hemóptisis y neumonía reincidente, estertores persistentes en las bases pulmonares, pérdida de peso y anemia. Esta patología se diagnostica mediante tomografía computarizada, la cual proporciona una excelente visualización de las vías respiratorias dilatadas, o bien, con base en el análisis del esputo (49)

El tratamiento consiste en la administración de antibióticos, fisioterapia torácica con drenaje postural diario, percusión de tórax e inhalación de broncodilatadores; con respecto a la antibiótico-terapia, ésta se establece considerando los resultados del cultivo del esputo. La detección de *Pseudomonas aeruginosa* conduce a la aplicación de alguna quinolona por vía oral o de una cefalosporina de tercera generación administrada en forma parenteral (50).

#### **v. Gonorrea**

La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual (también conocida como blenorragia) ocasionada por *Neisseria gonorrhoeae* (o gonococo), la cual destaca entre las comunes, con una incidencia de 1 por cada 687 habitantes al año; su transmisión ocurre principalmente durante la relación sexual, tanto por vía vaginal como anal u oral, o bien, al momento del parto, por lo que la ausencia de la terapéutica preventiva se puede traducir en infecciones oculares (conjuntivitis). Dado que se trata de una afección altamente contagiosa, todos

---

los países exigen su comunicación a las autoridades sanitarias correspondientes (49).

Esta enfermedad venérea suele caracterizarse por uretritis supurada aguda en hombres y mujeres, y por cervicitis aguda en las mujeres. En el hombre el trastorno puede propagarse a la uretra posterior e incluir próstata, vesículas seminales y epidídimo. En la mujer puede extenderse a las trompas de Falopio y el peritoneo. El padecimiento puede generalizarse y producir signos locales en otros sitios, especialmente artritis supurada aguda; también puede con endocarditis aguda, ulcerosa y vegetativa, por lo regular en el lado derecho del corazón. La infección también ataca neonatos, en los que provoca conjuntivitis, y niñas lactantes, en las que produce vaginitis. La ceguera puede ser resultado de ataque de la córnea, que se manifiesta en forma de opacidad (72).

### **Tratamiento**

Hay dos aspectos a tratar en una enfermedad de transmisión sexual especialmente si es tan contagiosa como la gonorrea; estos consisten en curar a la persona afectada y localizar a todos los contactos sexuales para tratar de prevenir la diseminación adicional de la enfermedad. Durante la guerra de Vietnam se comprobó que la gonorrea se hacía resistente a la penicilina y tetraciclina, esta resistencia ha aumentado en los últimos años por lo que se han diseñado nuevas pautas de tratamiento con diversos tipos de antibióticos

---

como son la ceftriaxona, cefixima, ciprofloxacino, espectinomina, cefuroxima axetil, cefpodoxima proxetil y eritromicina (13).

#### **vi. Neutropenia**

Corresponde a la disminución de neutrófilos hasta cifras menores de 1500/ $\mu$ L, si bien las personas de raza negra y algunos otros grupos específicos de la población suelen mostrar cuentas de neutrófilos de 1200/ $\mu$ L en condiciones de salud.

Los pacientes neutropénicos son cada vez más vulnerables a las infecciones por bacterias Gram positivas, Gram negativas y hongos tales como *Candida* y *Aspergillus*, adquiriendo patologías que incluyen septicemia, celulitis y neumonía (13).

En la actualidad, los tres esquemas terapéuticos considerados más apropiados para el tratamiento de esta enfermedad, son:

1. Un aminoglucósido combinado con un  $\beta$ -lactámico antipseudomonas. La combinación de gentamicina, tobramicina, amikacina o netilmicina más piperacilina o ticarcilina, o bien, de un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima o cefoperazona, a razón de 2 g cada 8 h) se ha utilizado ampliamente con notable seguridad; sus



- 
- ventajas incluyen un amplio espectro, alta y rápida acción bactericida, potencial efecto sinérgico contra algunos bacilos aerobios Gram negativos y la óptima cobertura contra *P. aeruginosa*, buena parte de los anaerobios y mínima emergencia de resistencia durante el tratamiento.
2. La combinación de dos antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La combinación de una penicilina antipseudomonas con una cefalosporina de tercera generación (piperacilina y ceftazidima, o mezlocilina más cefoperazona), representa una alternativa eficaz, sobre todo cuando se trata de enfermos con patología renal previa o de quienes deban asociar la terapéutica antibiótica a otros fármacos nefrotóxicos.
  3. Monoterapia. A partir de la década de los 80, la disponibilidad de nuevos antibióticos con gran actividad bactericida *in vivo* frente a microorganismos Gram negativos, tales como las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima o cefoperazona), carbapenems (imipenem o meropenem) y monobactams (aztreonam), ofrece la posibilidad de aplicar una terapia única en enfermos con fiebre y neutropenia. Sin embargo, aún no se ha demostrado ampliamente que la monoterapia pueda resultar tan efectiva como los regímenes combinados; de cualquier manera, los mejores candidatos para aplicarla son aquellos enfermos en los que se prevé una neutropenia de menos de 1 semana de duración y aquellos con nefropatía o tratamientos simultáneos con drogas nefrotóxicas (13,73).

---

### **vii. Infecciones de vías respiratorias altas**

Las cefalosporinas de segunda generación son útiles para el tratamiento de infecciones o recurrencias de faringitis estreptocócicas, sinusitis, otitis media aguda, bronquitis aguda bacteriana o exacerbación de bronquitis crónica; las de tercera generación representan una opción terapéutica para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13,52).

### **viii. Infecciones de la piel y tejidos blandos**

#### **Impétigo**

El impétigo es una enfermedad infecciosa de la piel, provocada principalmente por *S. pyogenes* o por *S. aureus*, por lo que también recibe las denominaciones de impétigo vulgar o contagioso y de impétigo ampollar, dependiendo de su agente causal.

El impétigo vulgar aparece como pequeñas vesículas de paredes delgadas, rodeadas por piel enroquecida, que permanecen durante algunos días. Estas vesículas crecen hacia los costados hasta romperse, dejando una erosión en la región. Poco después, se forma una costra de color amarillenta, parecida a la miel, con aspecto húmedo y consistencia blanda; al eliminarse la costra, se observa un pus bastante fluido y la costra se regenera, implicando un molesto

---

prurito. Las lesiones generalmente son pequeñas, pero pueden confluir formando grandes placa; su localización habitual abarca la cara, piernas y manos.

En el impétigo ampollar, las vesículas son de mucho mayor tamaño que las del tipo vulgar y permanecen durante por varios días; su contenido es inicialmente transparente, aunque se torna turbio con el tiempo. A diferencia del cuadro anterior, las lesiones se localizan en cualquier parte del cuerpo (49,50).

### **ix Ántrax**

El ántrax o carbunco cursa en forma aguda y es ocasionado por esporas de *Bacillus anthracis*; afecta naturalmente a los animales herbívoros (vacas, ovejas, cabras, etc) que entran en contacto con las esporas ubicadas en suelos o pasturas contaminadas y, su transmisión hacia el humano, puede dar lugar a tres variantes del padecimiento: infección cutánea (cuando las esporas penetran a través de pequeñas heridas o erosiones de la piel), ántrax pulmonar (por inhalación de esporas) y ántrax gastrointestinal (al ingerirse alimentos cárnicos contaminados cocidos parcialmente) (49).

Los síntomas de la enfermedad varían en función de la vía de contagio y aparecen previo periodo de incubación de 7 días.

---

El ántrax cutáneo se manifiesta como una lesión papular indolora en la piel que, después de una fase vesicular, se transforma en una escara negra al cabo de 2 a 6 días; por lo general se observa un proceso inflamatorio en los ganglios adyacentes a la zona afectada y, si bien cerca del 20 % de los casos cutáneos sin tratamiento llegan a causar la muerte, ello realmente es raro cuando se aplica la terapia antimicrobiana adecuada (72).

Por su parte, la forma pulmonar de la afección se caracteriza por cuadros que sugieren un resfriado común que, sin embargo, evoluciona en pocos días hacia la sintomatología aguda y grave, con afectación respiratoria, fiebre y estado de shock. En ausencia del tratamiento oportuno, el ántrax pulmonar, también conocido como enfermedad de los cardadores se traduce frecuentemente en la muerte del paciente, la cual ocurre 1 ó 2 días después de que se presentan los síntomas agudos.

Finalmente, en la infección intestinal por *B. anthracis* se presenta una inflamación aguda de todo el tracto, con signos iniciales de náuseas, pérdida del apetito, fiebre, dolor abdominal, vómito con sangre y diarrea severa, falleciendo el paciente en el 25 a 60 % de los casos.

El ántrax, así como el impétigo, la celulitis médica no grave y algunos casos de foliculitis o furunculosis, se puede tratar con cefalosporinas de primera

---

generación, a las cuales los gérmenes son sensibles; en cuanto a la celulitis grave con necrosis, se requiere de tratamiento quirúrgico, complementado con alguna cefalosporina de tercera generación y otros medicamentos (metronidazol, aminoglicosidos o fluoroquinolonas) (50,72)

#### **x. Profilaxis quirúrgica**

Las cefalosporinas están indicadas para llevar a cabo la terapia preventiva de los individuos sometidos a histerectomía vaginal o abdominal, apendicectomía y cirugía colorrectal, ortopédica, cardioráxica, gastrointestinal o ginecológica (13,51).

---

## CONCLUSIONES

1. Las cefalosporinas son biosintetizadas por el hongo *Acremonium chrysogenum*; este agente fúngico actúa sobre el ácido L- $\alpha$ -aminoadípico, la L-cisteína y la L-valina dando lugar, a través de diversas reacciones, a la generación de la cefamicina C, compuesto que representa el prototipo de los antibióticos cefalosporínicos.
2. Las modificaciones realizadas sobre el anillo  $\beta$ -lactámico determinan las generaciones de las cefalosporinas; el espectro de acción de la primera generación incluye a microorganismos Gram negativos, el de la segunda a algunos Gram negativos, el de la tercera engloba a dicho grupo bacteriano e incluye al género *Pseudomonas* y, finalmente, el de la cuarta es más amplio, ya que abarca a Gram negativos y Gram positivos.
3. Los agentes microbianos han evolucionado notablemente en los últimos años desarrollando o adquiriendo mecanismos de resistencia cada vez más eficaces: producción de enzimas que inactivan al antibiótico, modificación del sitio que funge como "blanco" del fármaco y reducción de la "ingesta" o expulsión activa del compuesto antimicrobiano.

- 
4. Las cefalosporinas se pueden administrar por las vías oral, intramuscular o intravenosa, y su dosificación depende, entre otros factores, de la severidad y el tipo de la infección involucrada; en su mayoría, estos fármacos presentan un perfil favorable de eficacia-toxicidad y se excretan sin mayores modificaciones a través de la orina.
  
  5. Los compuestos cefalosporínicos continúan siendo eficaces para la terapéutica de numerosas enfermedades infecciosas, incluidas la neumonía, meningitis, fiebre neutropénica, gonorrea, profilaxis quirúrgica y endocarditis bacteriana, entre muchas otras.
  
  6. La progresiva resistencia bacteriana a los antibióticos ha venido limitando la efectividad de las cefalosporinas y del resto de los agentes antimicrobianos, lo que implica un mayor número de discapacitaciones y fallecimientos, así como más problemas sociales, económicos y de salud pública. Por ello, es urgente la implementación de estrategias técnicas y ecológicas más eficaces destinadas a la adecuada utilización de esta clase de fármacos.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Brakhage A: Molecular Regulation of  $\beta$ -lactam biosintesis in filamentous fungi; *Microbiology and Molecular Biology reviews*; 1998: 547-585.
- 2 Hardman J, Limbird L and Goodman A:  
LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA  
Mc Graw Hill interamericana, 9ª edición  
México, 1996: 1141-1173.
- 3 Cazzola M, Matera M.G. and Donner C: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer oral cephalosporins; *Clin Drug Invest*, 1998; 16 (4): 335-346.
- 4 Kim O, Hudyma T, Matiskella J, Ueda Y, Bronson J and Mansuri M: Synthesis and structure-activity relationship of C-3 quaternary ammonium cephalosporins exhibiting anti-MRSA activities; *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*, 1997; 7 (21): 2753-2758.
- 5 Stein G, Schooley S, Walker R and Strenkoski L: Pharmacodynamic activity of five oral cephalosporins against *Haemophilus influenzae*; *Pharmacotherapy*, 1997; 17 (2): 235-241.
- 6 Rice L: Evolution and clinical importance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases; *Chest*, February 2001 supplement; 119 (2):391-395.
- 7 Essack S: Treatment options for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producers; *FEMS Microbiology letters*, 2000; 190: 181-184.
- 8 Zogas N and Zoga B: Antimicrobial drugs in primary health care centre: use and abuse; *Primary Health Care*, 1998; 10 (2): 58-67.
- 9 Cruz A, Silva A, Araujo M, Giordano R and Hokka C: Modelling an optimization of the cephalosporin C production bioprocess in a fed-batch bioreactor with inverted sugar as substrate; *Chemical Engineering Science*, 1999; 54: 3137-3142.
- 10 Borowitz S: A comparison of the oral cephalosporins; *Pediatric Pharmacotherapy*, 1996; 2 (6): 206-210.



- 
- 11 Evene E, Brault M, Manche M, Sibille M, Montay G and Vital D: Bioequivalence study of two formulations (Sachet and Tablet) of Cefixime after single oral doses of 200 mg in healthy male volunteers; *Clin Drug Invest*, 2001; 21 (4): 287-294.
  - 12 Chetchotisakd P, Phelps C and Hartstein A: Assesment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units; *Clinical Infectious Diseases*, 1994; 18: 929-937.
  - 13 Marshall W and Blair J: The cephalosporins; *Mayo Clinic Proceedings*, 1999; 74 (22): 187-195.
  - 14 Wiedemann B: An international perspective on antimicrobial resistance; *The American Journal of Medicine*, 1995; 99 (supl 6A): 19-20.
  - 15 Baquero F and Blázquez J: Evolution of antibiotic resistance; *Tree.*, 1997; 12 (12): 482-487.
  - 16 Lynch J: Hospital acquired pneumonia; *Chest*, 2001; February supplement 119 (2): 373-383.
  - 17 Lynch J: Antimicrobial Resistance; *Chest*, 2001; February supplement 119 (2): 371-372
  - 18 Manford W, Gehanno P and Harris A: Cefuroxime axetil in short-course therapy of tonsillopharyngitis; *Clin Drug Invest*, 2000; 19 (6): 421-430.
  - 19 Hellinger W: Confronting the problem of increasing antibiotic resistance; *Southern Medical Journal*, 2000; 93 (9): 842-848.
  - 20 Nikaido H: Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux; *Science*, 1994; 264: 382-387.
  - 21 Gilbert J and Jean M: Resistance to antibiotics; *Science*, 1994; 264: 359-370.
  - 22 Lewis K: Multidrug resistance: Versatil drug sensors of bacterial cells; *Current Biology*, 1999; 9: 403-407.
  - 23 Habeck M: Trojan antibiotics; *Drug Discovery Today*, 2001; 6 (7): 330-331.
  - 24 Schmitz F and Fluit A: Mechanism of resistance 2.1-2.7
  - 25 Heinemann J, Ankenbauer and Amábile-Cuevas C: Do antibiotics maintain antibiotic resistance?; *Drug Discovery Today*, 2000; 5 (5): 195-204.

- 
- 26 Ting tan Y, Darren J and McKay I: Molecular Strategies for overcoming antibiotic resistance in bacteria; *Molecular Medicine Today*, 2000; 6: 309-314.
  - 27 Levy S: The challenge of antibiotic resistance; *Scientific American*, 1998; 278: 46-53.
  - 28 Khachatourians G: Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria; *Canadian Medical Association Journal*, 1998; 159: 1129-1136.
  - 29 Farmer T, Degnan B and Payne D: Penetration of  $\beta$ -lactamase inhibitors into the periplasm of Gram-negative bacteria; *FEMS microbiology letters*, 1999: 11-15.
  - 30 Davies J: Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes; *Science*, 1994; 264: 375-381.
  - 31 Thomson K: Controversies about extended-spectrum and AmpC beta lactamases; *Emerging Infectious Diseases*, 2001; 7 (2): 38-50.
  - 32 Arakawa Y, Yasuyoshi I, Naohiro S and Takeshi K: Trends in antimicrobial-drug resistance in Japan; *Emerging Infectious Diseases*, 2000; 6 (6): 1-12.
  - 33 Livermore D and Yuan M:  $\beta$ -lactamases & extended-spectrum  $\beta$  lactamases; Department of Medical Microbiology London, 1999.
  - 34 Miller R: Bacterial gene swapping in nature; *Scientific American*, 1998: 67-71.
  - 35 Levy S: The challenge of antibiotic resistance; *Scientific American*, 1998: 46-53.
  - 36 Gendrel D: Community-acquired pneumonia in children: Etiology and treatment.; *Archives de Pediatrie*, 2002; 9 (3): 278-288.
  - 37 Bartlett JG: Managing community-acquired pneumonia; *Journal of General Internal Medicine*, 2001; 16 (9): 642-643.
  - 38 Tapsall J: Current concepts in the management of gonorrhoea; *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2002; 3 (2): 147-157.
  - 39 McKinzie J: Sexually transmitted diseases; *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2001; 19 (3) 723-743.

- 
- 40 Gilson RJC and Mindel A: Sexually transmitted infections; British Medical Journal, 2001; 322( 7295): 1160-1164.
  - 41 Catchpole M: Sexually transmitted infections: Control strategies: There's a new emphasis on reducing the period of infectiousness; British Medical Journal, 2001; 322 (7295): 1135-1136.
  - 42 McCormack WM: Sexually transmitted diseases: A retrospective; Sexually Transmitted Diseases, 2000; 27 (10): 554-555.
  - 43 Bourrillon A, and Bingen E: Treatment of pneumococcal meningitis in children; Medecine et Maladies Infectieuses.,2002; 32: 55-60.
  - 44 Colizza S and Rossi S: Antibiotic prophylaxis and treatment of surgical abdominal sepsis; Journal of Chemotherapy, 2001; 13 (1): 193-201.
  - 45 D'Amico DF, Parimbelli P and Ruffolo C: Antibiotic prophylaxis in clean surgery: Breast surgery and hernia repair; Journal of Chemotherapy, 2001; 13 (1): 108-111.
  - 46 Bell DM, Kozarsky PE and Stephens DS: Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax; Emerging Infectious Diseases, 2002;. 8 (2): 222-225.
  - 47 Jones Ronald: Resistance patterns among nosocomial pathogens; Chest, 2001; February supplement ; 119 (2): 397-404.
  - 48 Wong-Beringer Annie: Therapeutic challenges associated with extended-spectrum,  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; Pharmacotherapy, 2001; 21 (5): 583-592.
  - 49 Tierney L, McPhee J and Papadakis M:  
DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO  
Manual Moderno, 33ª edición  
México, 1998: 266-267, 348-351, 492-493, 1189-1191, 1409-1413.
  - 50 Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martín J, Kasper D, Hauser D and Longo D:  
PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE  
Mc Graw Hill interamericana, 15ª edición  
México, 2002: 42-48, 92-94,543-57,1110-1116, 1532-1538 1740-1741
  - 51 <http://www.infecto.edu.uy/espanol/cursos/antibiotico/atbfa/cef/7.html>.
  - 52 [http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol1\\_2\\_95/sint5295.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol1_2_95/sint5295.htm).

- 
- 53 [www.cefa.net/cefanel/edicion\\_19/salud.hm](http://www.cefa.net/cefanel/edicion_19/salud.hm).
- 54 <http://gfit.genome.ad.jp/kegg/pathway/map/map00311.html>.
- 55 Bonpadre S, Ferrante L and Leone L: On line solid-phase extraction of cephalosporins; *Journal of Chromatography A* 812, 1998; 191-196.
- 56 Gunda Tamas and Szske Gabriella: Rearrangement reactions of 2-substituted cephalosporins; Department of Clinical Chemistry, School of Medicine, University of Debrecen. Debrecen.Hungary: 105-108.
- 57 Veinberg G, Shestakova I, Patrunian L, Gigan N, Musel D, Zeile D, Lukevics E, Kalvinsh I and Kanepe I: Synthesis and evaluation of dual action cephalosporins as elastase inhibitors; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997; 7 (7): 843-846.
- 58 Moats W and Romanowski R: Multiresidue determination of  $\beta$  lactam antibiotics in milk and tissues with the aid of high-performance liquid chromatographic fractionation for clean up; *Journal of Chromatography A*, 812, 1998; 237-247.
- 59 Zhang J, Wolfe S and Demain L; Carbon source regulation of the ACV synthetase in *Cephalosporium acremonium* C-10; *Curr. Microbiol.*, 1989; 18:361-367.
- 60 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.
- 61 Barret James:  
INMUNOLOGIA MEDICA  
Edit. Interamericana Mc Graw Hill  
Philadelphia USA, 1991: 129-134
- 62 Stites D:  
INMUNOLOGÍA BASICA Y CLINICA  
Manual Moderno  
México 1994: 35-36.
- 63 Murthy R: Implementation of strategies to control antimicrobial resistance; *Chest*, February 2001 supplement; 119 (2): 405S-411S
- 64 Cox Tiothy  
BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA  
Editorial Panamericana  
Buenos Aires, Argentina 1998:

- 
- 65 Voet Donald:  
BIOQUÍMICA  
Ediciones Omega, S.A.  
Barcelona 1992: 831-833, 995-999
- 66 Singer:  
GENES Y GENOMAS UNA PERSPECTIVA CAMBIANTE  
Editorial Omega, S.A  
Barcelona, 1993: 634-638.
- 67 Nagel R: Las bacterias resistentes, una guerra casi perdida; Ciencia hoy.,  
1999; 9 (50).
- 68 Nagel R: La resistencia de las bacterias a los antibióticos ¿Un camino sin  
resistencia?; Ciencia Hoy., Oct-Nov 2000; 10 (54)
- 69 Avers  
Biología celular  
Edit. Interamericana 2ª edición  
México D.F 1991: 550-558
- 70 Jawetz E, Melnick J and Adalberg E  
Microbiología Médica  
Edit. Manual Moderno  
México D.F 1992: 10-24
- 71 Putman M, Hendrik W and Konings Wil: Molecular Properties of bacterial  
multidrug transporters; Microbiology and Molecular Biology Reviews., Dic  
2000: 672-693
- 72 Frohlich E:  
GUÍA PARA EXÁMENES MÉDICOS  
Edit. Interamericana Mc Graw Hill, 15ª edición  
New Orleans Louisiana, 1999:25, 423, 548, 587.
- 73 Shirllyn B:  
HEMATOLOGÍA CLÍNICA  
Manual Moderno  
México D.F, 1994: 261-267
- 74 Henry W.  
Análisis Clínicos  
Edit. Interamericana  
Barcelona España, 1996: 128-132