



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

NOMENCLATURA SISTEMÁTICA DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ERIKA VANESSA GARCIA BAHENA

ASESOR: Q. JOSÉ LUIS AGUILERA FUENTES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

1.	SIGLAS	1
2.	OBJETIVOS	2
	2.1 Objetivo General	2
	2.2 Objetivos Particulares	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
	3.1 Nomenclatura de los fármacos.	5
	3.1.1 Nombre registrado.	6
	3.1.2 Nombre codificado.	7
	3.1.3 Denominación común internacional (DCI).	8
	3.1.4 Código Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC).	12
	3.1.5 Nombre Químico.	15
	3.2 Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC)	17
	3.2.1 Antecedentes históricos	17
	3.2.2 Nomenclatura IUPAC	19
	3.3 Antibióticos β-lactámicos	21
	3.3.1 Estructura química de los antibióticos β -lactámicos	22
	3.3.2 Clasificación de los antibióticos β -lactámicos.	24
	3.3.3 Penicilinas.	25
	3.3.4 Cefalosporinas.	26
	3.3.5 Oxacefemos.	27
	3.3.6 Carbapenemos	28
	3.3.7 Monobactamos.	30
	3.3.8 Oxapenamos o Clavamos.	31

4.	NOMENCLATURA QUÍMICA DE ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS	32
5.	CONCLUSIONES	46
6.	EJERCICIOS	47
7.	RESPUESTAS	54
8.	BIBLIOGRAFÍA	55
Anexo I		i

1. SIGLAS

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system): Sistema de nomenclatura Anatómico-Terapéutico-Químico.

CA (Chemical Abstracts): Revista especializada de resúmenes Químicos.

CAS (Chemical Abstracts Service): Servicio de Resúmenes Químicos.

DCI (Denomination Common International): Denominación Común Internacional.

DDD: Dosis diaria definida.

IACS (International Association of Chemistry Society): Asociación Internacional de Sociedades Químicas.

INN (International Nonproprietary Name): Nombre internacional de no propietario.

IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry): Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

NAO's (National Adhering Organizations): Organizaciones nacionales adheridas.

NLN (Nordic Council on Medicines): Consejo Nórdico de Medicamentos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

2. OBJETIVOS

1.1 Objetivo General

Elaborar una guía de nomenclatura sistemática, como resultado de una revisión hemerográfica a profundidad, para adquirir la capacidad de nombrar moléculas de antibióticos del tipo β -lactámicos.

1.2 Objetivos Particulares

Realizar una revisión exhaustiva, hemero y bibliográficamente, de la nomenclatura de penicilinas, cefalosporinas, oxacefemos, carbapenemos, monobactamos y oxapenemos, con la finalidad de actualizar la información.

Analizar y clasificar la información obtenida de acuerdo a la estructura de los sistemas considerados y generar un documento de fácil entendimiento y así nombrarlos sistemáticamente.

3. INTRODUCCIÓN

En los inicios de la química orgánica a los compuestos los nombraba la persona que primero los aislaba o los sintetizaba. Tales nombres a menudo no reflejan las propiedades del compuesto o la fuente del compuesto, eran simplemente el resultado de la imaginación del químico (Rice, 2014).

Durante el siglo XIX, el desarrollo experimentado por la química orgánica, llevó a un aumento del número de compuestos y con ello a limitaciones inherentes del sistema de nomenclatura, sobre todo en cuanto a nombrar sustancias con más de una función química, así se revela la necesidad de desarrollar un tipo de nomenclatura de alcance más general (Unión internacional de química pura y aplicada, 2013).

Cuando el número total de compuestos conocidos es pequeño, se acepta un sistema de nomenclatura trivial. Una gran parte de los llamados nombres triviales están tan firmemente arraigados que intentar cambiarlos a nombres sistemáticos ha sido complicado. A pesar de la preferencia por ciertos nombres triviales, hay necesidad de un sistema estándar de nombrar compuestos orgánicos (Rice, 2014).

De esta manera, tanto el Servicio de Resúmenes Químicos (*Chemical Abstracts Service*, CAS por sus siglas en inglés) como la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*, IUPAC por sus siglas en inglés), crearon sistemas de nomenclatura que han ganado amplia aceptación. Estos sistemas son similares en muchos aspectos. Lo importante es darse cuenta de que la nomenclatura sistemática define inequívocamente el esqueleto de carbono, la colocación de sustituyentes y heteroátomos y cualquier información estereoquímica de un compuesto dado (Rice, 2014).

Por otro lado, los fármacos se denominan típicamente por tres nombres diferentes: un nombre sistemático, un nombre genérico y un nombre comercial. El nombre sistemático nunca va a cambiar (Rice, 2014). No obstante, existen otros sistemas de nomenclatura como la Denominación Común Internacional (DCI, acrónimo por sus siglas en inglés Denomination Common International) y la Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC, acrónimo por sus siglas en inglés Anatomical Therapeutic Chemical classification system).

Los antibióticos pertenecientes a la familia de los β -lactámicos, son compuestos que ejemplifican la complejidad y diferentes sistemas de nomenclatura química. Farmacéuticamente son ampliamente utilizados, tienen como mecanismo de acción la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Son antibióticos de acción bactericida lenta, y en general tienen buena distribución y escasa toxicidad. Algunas modificaciones de la molécula modelo han dado lugar a compuestos con mayor espectro antimicrobiano, pero la aparición progresiva de resistencias limita su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Aun así, la penicilina continúa siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones; las cefalosporinas tienen un gran abanico de indicaciones; los carbapenémicos se usan en infecciones nosocomiales y en infecciones causadas por bacterias multirresistentes, y los inhibidores de las β -lactamasas permiten recuperar el espectro de actividad de las penicilinas a las que acompañan cuando la resistencia está causada por la producción de β -lactamasas (Suarez & Gudiol, 2008).

Su uso clínico (desde la segunda mitad del siglo XX) ha supuesto uno de los grandes avances de la historia de la humanidad. Según algunos cálculos la esperanza de vida del ser humano ha aumentado una media de más de 10 años desde que se emplean este tipo de antibióticos (Donowitz & Mandell, 1988).

En este trabajo, la atención se centrará en la revisión de la nomenclatura química de los antibióticos β -lactámicos para generar una guía que permita nombrarlos.

3.1. Nomenclatura de los fármacos

En el transcurso del siglo XX, el acelerado desarrollo de la química farmacéutica trajo la necesidad de identificar un gran número de sustancias farmacológicas activas por nombres únicos, universalmente disponibles y aceptados (Wermuth, 2011).

Dada la necesidad de identificar las moléculas nuevas surge el desarrollo de un lenguaje universal para poder tener acceso al intercambio de información. Este lenguaje de la nomenclatura de los fármacos es esencial para la búsqueda de información dentro del campo de la química y la química farmacéutica en particular, ya que es un vocabulario usado por las ciencias farmacológicas, entre otras (Galbis Pérez, 2004).

El nombre químico sistemático, codificado por los organismos internacionales, como la IUPAC y la Unión Internacional de Bioquímica (IUB por sus siglas en inglés) tiene la ventaja de nombrar una sustancia química específica sin ambigüedades, pero a menudo es grande, difícil de memorizar y prácticamente incomprensible (Wermuth, 2011).

La mayoría de los fármacos son compuestos orgánicos, y por lo general estructuralmente muy complejos y por ello se pueden nombrar aplicando las reglas de la IUPAC.

El conocimiento y manejo correcto de esta nomenclatura es fundamental para localizar información sobre un fármaco en revistas periódicas especializadas como el de resúmenes Químicos (*Chemical Abstracts*, CA por sus siglas en inglés), sin

embargo el nombre sistemático en general es muy complejo. En la búsqueda de resolver este problema, los fármacos reciben nombres más sencillos como la DCI (Camps García, Vázquez Cruz, & Escolano Mirón, 2010).

Se han realizado varios intentos de desarrollar métodos universales de designación de los fármacos. Uno de los más útiles desarrollado hasta ahora es el código ATC (Galbis Pérez, 2004).

Los nombres sistemáticos IUPAC, DCI y ATC son nombres sin propietario y pueden ser utilizados libremente, en cambio los nombres registrados que son los utilizados comercialmente para las especialidades farmacéuticas, o los códigos de los fabricantes también llamados nombre codificados, son propiedad de la empresa que produce el medicamento o el fármaco y tiene derechos legales sobre ellos (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

3.1.1. Nombre registrado

También llamado nombre comercial, este nombre lo proporciona cada fabricante o laboratorio que elabora la especialidad farmacéutica, por lo tanto, es de su propiedad.

Un fármaco como tal se designa con su nombre farmacológico o químico, ya que es un compuesto químico puro; los nombres comerciales corresponden a medicamentos, y un medicamento contiene excipientes y principio activo o mezcla de principios activos.

Muchos medicamentos que poseen el mismo principio activo o la misma composición de principios activos son comercializados bajo diferentes nombres registrados (Galbis Pérez, 2004).

El nombre registrado o comercial se simboliza con el símbolo ® a la derecha y en la parte superior del nombre (Figura 1), debe escribirse con mayúscula la primera letra de cada palabra que forme parte del nombre. Este nombre asignado y patentado generalmente no indica nada sobre la estructura química del principio activo ni sobre la acción farmacológica (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

3.1.2. Nombre codificado

El nombre codificado o código de fabricante se refiere a un principio activo o fármaco (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013), son combinaciones de letras y números utilizados provisionalmente por las compañías farmacéuticas durante las fases de investigación clínica de una nueva sustancia (Galbis Pérez, 2004).

Se generan con las iniciales del laboratorio, del químico o del equipo de investigación que preparó o ensayó por primera vez el fármaco, seguido de un número (Figura 1). Este código se descarta o desaparece cuando se ha elegido un nombre apropiado para el fármaco (Korolkovas & Burckhalter, 1978).

El nombre codificado no nos dice nada respecto a la estructura química de la molécula farmacológica ni de la acción terapéutica (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

Por ejemplo;

*Donepezilo*¹ es la DCI del fármaco. Durante la fase de desarrollo, el fabricante le asignó el nombre codificado o código de fabricante *E-2020* y el medicamento que

¹ Fármaco inhibidor de enzima acetilcolinesterasa que se utiliza como nootrópico para mejorar las funciones cognitivas de pacientes de la enfermedad de Alzheimer. Fue desarrollada por la empresa japonesa Eisai (Camps García, Vázquez Cruz, & Escolano Mirón, 2010).

contiene este principio activo se comercializa con el nombre registrado de Aricept®.

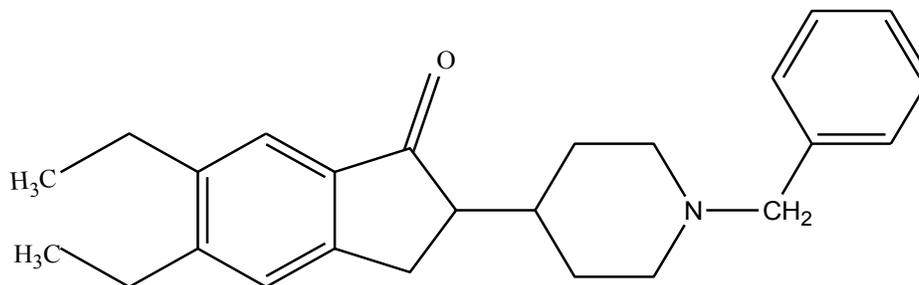


Figura 1. Nombre DCI: Donepezilo; Nombre codificado o código de fabricante: *E-2020*;

Nombre registrado o comercial: Aricept®.

El código de fabricante es de gran importancia para poder tener acceso a la información relativa al compuesto o fármaco durante la fase de investigación y desarrollo antes de que se le asigne la DCI (Camps García, Vázquez Cruz, & Escolano Mirón, 2010).

3.1.3. Denominación común internacional (DCI)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como mandato institucional desarrollar, establecer y promover normas internacionales con respecto a los productos biológicos, farmacéuticos y productos similares.

Por ello a través del programa para la DCI para sustancias farmacéuticas que fue establecido en 1950 por la resolución WHA3.11 de la Asamblea Mundial de la Salud que entró en funcionamiento en el año 1953, tiene el propósito fundamental de promover la existencia de sólo un nombre a nivel mundial para cada sustancia activa farmacéutica única, más sencillo que el nombre químico e independiente de su fabricante (Wermuth, 2011; Avendaño, 2001).

La asignación de una DCI permite que un nombre se utilice tanto en la literatura como en diferentes circunstancias de modo que haya una base común para su identificación (Wermuth, 2011).

Los nombres DCI deben ser aceptables y de fácil utilización en idiomas y culturas diversas. Se debe tener en consideración que al querer alentar el uso de un nombre genérico en todo el mundo, la representación global del comité debe asegurarse de no asignar una denominación de pronunciación difícil o de poca o nula aceptación en algunas culturas (Organización Mundial de la Salud, 2013).

Algunos países disponen de comités nacionales, encargados de la selección de las denominaciones comunes Internacionales (Tabla 1) (Avendaño, 2001).

Tabla 1². Principales denominaciones comunes (Avendaño, 2001).

País	Denominación común internacional	Significado de las siglas
España	DOE	Denominación Oficial Española
Gran Bretaña	BAN	British approved Name
Francia	DCF	Denomination Comune Francaise
Italia	DCIT	Denominazione Comune Italiana
Japón	JAN	Japanese Accepted Name
Países nórdicos	NFN	Nordiska Farmakopénamnedén
Estados Unidos	USAN	United States Adopted Name

² Tabla tomada del libro "Introducción a la Química farmacéutica" referencia: (Avendaño, 2001)

Así desde que la OMS estableció el programa de DCI, se han asignado alrededor de 8.500 nombres. En la actualidad se utilizan activamente unas 4.000 denominaciones en todo el mundo. A lo que se suman entre 120 y 150 nuevas denominaciones cada año para nuevas sustancias farmacéuticas (Organización Mundial de la Salud, 2013).

El nombre o la designación debe ser breve, conciso y significativo. Puede escribirse con mayúsculas o minúsculas (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013), contiene una sílaba común denominada raíz que hace referencia a la familia farmacológica o química a la que pertenece la sustancia, raíz que puede representar un prefijo o un sufijo, según el caso. Luego se agregan sílabas, letras o palabras separadas para diferenciar entre sustancias de la misma familia (Camps García, Vázquez Cruz, & Escolano Mirón, 2010; Avendaño, 2001).

Por ejemplo, la sílaba **cef—** es un prefijo en el caso de antibióticos de la familia del ácido cefalosporánico (Figura 2): (Camps García, Vázquez Cruz, & Escolano Mirón, 2010):

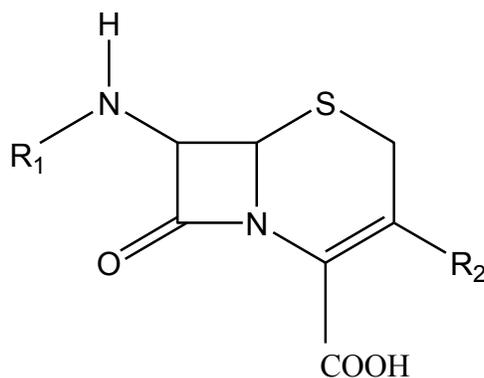


Figura 2. Ácido cefalosporánico.

Cefaclor y Cefalexina (Figuras 3 y 4): prefijo **cef—**

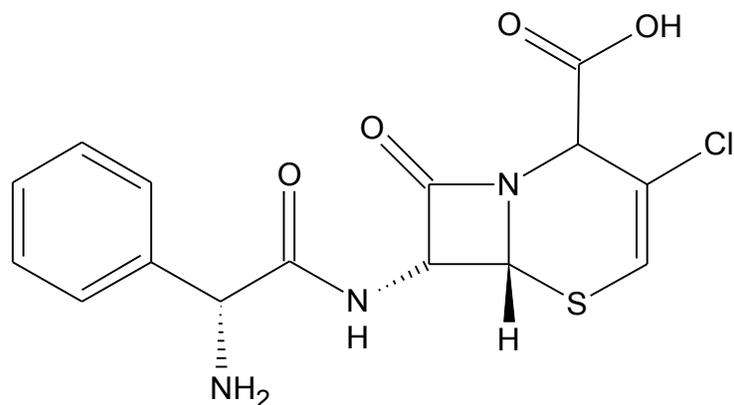


Figura 3. Cefaclor.

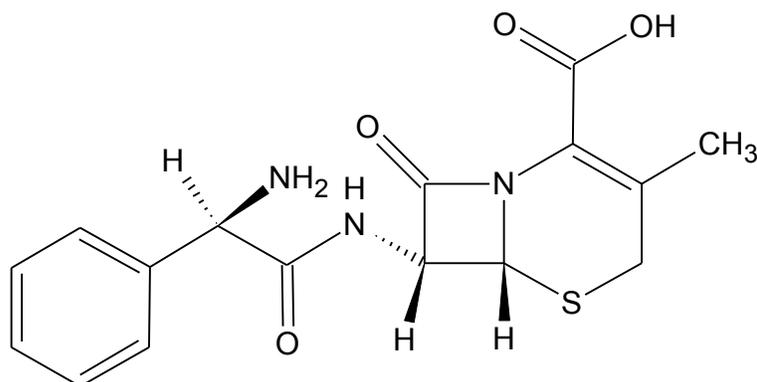


Figura 4. Cefalexina.

Por otro lado, la sílaba **—cilina** se emplea para antibióticos de la familia de derivados del ácido 6-aminopenicilánico (Figura 5):

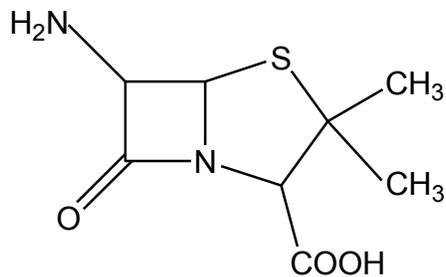


Figura 5. Ácido 6-aminopenicilánico.

Amoxicilina y Nafcilina (Figuras 6 y 7): sufijo **—cilina**

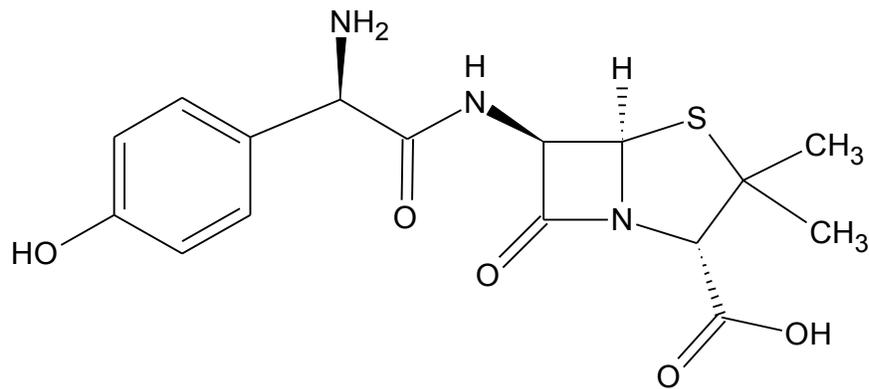


Figura 6. Amoxicilina.

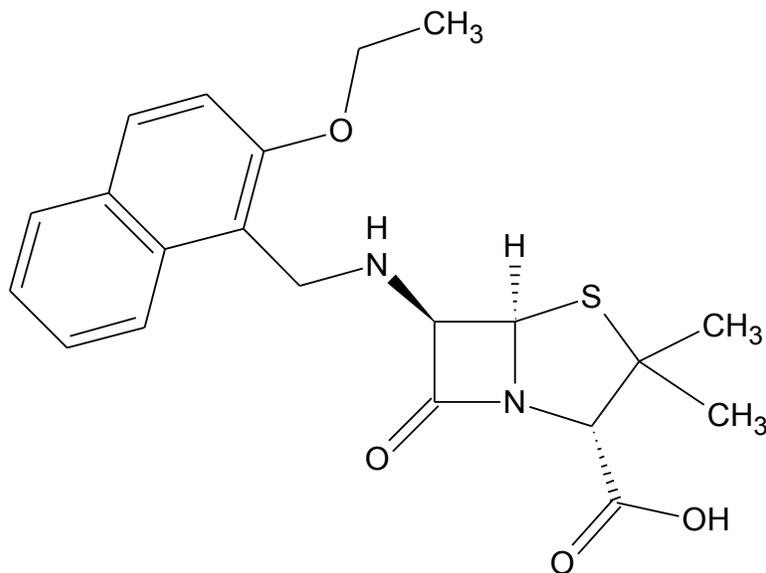


Figura 7. Nafcilina.

3.1.4. Código Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC)

En un intento más para desarrollar un método para la designación de los fármacos se propuso el Sistema de Nomenclatura Anatómico-Terapéutico-Químico (Avendaño, 2001).

En Oslo, en 1969, en un simposio titulado *El Consumo de Medicamentos*, se acordó que era necesario un sistema de clasificación internacionalmente aceptada para los estudios del consumo de fármacos. Así investigadores noruegos desarrollaron un sistema conocido como la clasificación ATC.

Para medir el consumo de fármacos, es importante tener tanto un sistema de clasificación y una unidad de medida, una unidad técnica de medida llamada la dosis diaria definida (DDD) que se desarrolló para ser utilizada en los estudios de consumo de medicamentos.

El Consejo Nórdico de Medicamentos, establecido en 1975, colaboró con investigadores noruegos para desarrollar aún más el sistema ATC / DDD. Por primera vez, en 1976, el Consejo Nórdico de Medicamentos (NLN acrónimo por sus siglas en inglés Nordic Council on Medicines) publicó las estadísticas nórdicas sobre medicamentos utilizando la metodología ATC / DDD.

En 1981, la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS, acrónimo por sus siglas en español) recomendó el sistema ATC / DDD para los estudios de utilización de medicamentos internacionales. En relación con esto, y para hacer la metodología más ampliamente utilizada, no había necesidad de un órgano central encargado de coordinar el uso de la metodología.

En consecuencia se estableció en Oslo, en 1982, el Centro de Colaboración para Metodología Estadística de Fármacos de la OMS. El Centro ahora está situado en el Instituto Noruego de Salud Pública. El gobierno noruego financia el Centro.

En 1996, la OMS reconoció la necesidad de desarrollar el uso del sistema ATC / DDD como un estándar internacional para los estudios de utilización de medicamentos. Por ello, el Centro estaba vinculado directamente a la Sede de la OMS en Ginebra en lugar de la Oficina Regional de la OMS para Europa en Copenhague. Esto fue importante para permitir una estrecha integración de los estudios internacionales de utilización de medicamentos e iniciativas de la OMS

para lograr el acceso universal a los medicamentos necesarios y el uso racional de los medicamentos en particular en los países en desarrollo (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2009; Methodology, 2010).

El objetivo principal del Centro es investigar la utilización de medicamentos con el fin de mejorar la calidad del consumo de fármacos. Un componente de esto es la presentación y comparación de las estadísticas de consumo de fármacos a nivel internacional y otros (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2009).

El ATC designa a cada fármaco un código alfa-numérico atendiendo al grupo farmacológico, función fisiológica y estructura química.

Los fármacos se clasifican como grupos mediante cinco niveles (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011).

Descripción del código en sus cinco niveles:

- A** Grupo anatómico
- A02** Grupo terapéutico principal
- A02A** Subgrupo terapéutico
- A02AB** Subgrupo químico terapéutico
- A02AB01** Principio activo

Así, la mezlocilina³ tiene como ATC J01CA10 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013).

³ La mezlocilina es un antibiótico β -lactámico de amplio espectro, perteneciente a la familia de las penicilinas. Se empleada para combatir bacterias tanto gramnegativas como grampositivas. Actúa inhibiendo la tercera y última fase de la síntesis de formación de la pared celular de la bacteria, lo que deriva en la lisis celular.

J	Antiinfecciosos para uso sistémico
J01	Antibacterianos para uso sistémico
J01C	Betalactámicos antibacterianos, penicilinas
J01CA	Penicilinas con espectro extendido
J01CA10	Mezlocilina

Aunque este método ha sido recomendado por la OMS para el estudios sobre consumo de fármacos, hasta la fecha sólo los países nórdicos lo han adoptado oficialmente (Galbis Pérez, 2004).

3.1.5. Nombre químico

La nomenclatura química se asocia con las reglas de nomenclatura desarrollado por la IUPAC y se conoce como la nomenclatura de la IUPAC, esta se elabora de acuerdo a sus normas (Williams & Yerin, 2013).

Describe de un modo inabiguo la estructura del fármaco y puesto que el nombre químico puede ser muy complicado, no resulta apropiado para el empleo cotidiano (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

El nombre químico tiene como objetivo principal la identificación de una especie química mediante palabras escritas o habladas. Para ser útil en la comunicación entre los químicos, la nomenclatura química debe contener adicionalmente dentro de sí una relación explícita o implícita con la estructura del compuesto, a fin de que el lector o el oyente puedan deducir la estructura química y por lo tanto la identidad a partir del nombre. Este propósito requiere un sistema de principios y normas, cuya aplicación da lugar a una *nomenclatura sistemática* (Panico, Powell , & Richer, 1993).

El nombre sistemático se basa en las reglas de Nomenclatura de la IUPAC como lo describen los siguientes textos; ver referencia (Favre & Powell, 2013) y (Panico, Powell, & Richer, 1993) (Giles, Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999), 1999).

La nomenclatura química utilizada por el CAS, se ha desarrollado en paralelo con las normas publicadas por la IUPAC y por lo general está de acuerdo con las normas. Aunque éstas establecen textos equivalentes para la gran mayoría de sustancias, la existencia de reglas alternativas igualmente aceptables dentro del actual sistema de la IUPAC a menudo conducen a dos o más nombres inequívocos.

Esto no causa dificultad en la comunicación científica normal, pero es totalmente inaceptable en un orden alfabético, controlado, rígido y formal como lo es el índice de sustancias químicas (Service, 2007).

Ejemplo: Ampicilina (Figura 8)

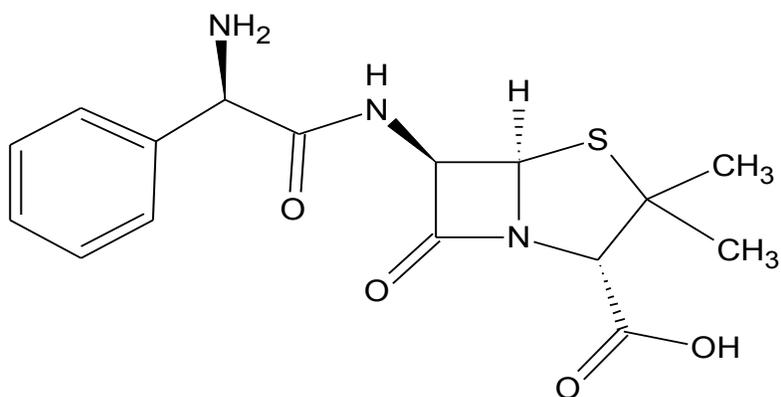


Figura 8. Ampicilina.

Según la nomenclatura del CA es: Ácido 6-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-7-oxa-4-tia-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-2-carboxílico (Korolkovas & Burckhalter, 1978), al igual que para la IUPAC, la cual impulsa el nombre semisistemático, más sencillo, como se indica a continuación: Ácido (2S,5R,6R)-6-(2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

Tanto la IUPAC como el CA aceptan por omisión las configuraciones absolutas que presenta el producto natural.

3.2. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC)

Es una asociación adherente de organismos y organizaciones nacionales (NAO, acrónimo por sus siglas en inglés de National Adhering Organizations), que representan a los químicos de los países miembros.

Hay 44 NAO's, y otros 20 países están vinculados a la IUPAC como NAO's asociados. Casi 1.000 farmacéuticas de todo el mundo participan de forma voluntaria en el trabajo científico, principalmente a través de proyectos, que son componentes de 8 divisiones y varios comités.

Sirve para avanzar en los aspectos internacionales de las ciencias químicas y contribuir a la aplicación de la química al servicio de la humanidad como organismo ejecutivo científico, internacional no gubernamental, que puede abordar muchos temas globales relacionados con las ciencias químicas (IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry, 2015) (Duffus, 2014).

3.2.1. Antecedentes históricos

Se formó en 1919 por los químicos de la industria y el mundo académico, gracias al reconocimiento de la necesidad de la normalización internacional en el área química.

La cooperación internacional entre los químicos y la facilitación de la labor de la comunidad internacional química fueron las primeras características de la Unión. En 1911 un organismo predecesor, la Asociación Internacional de

Sociedades Químicas (IACS, acrónimo por sus siglas en inglés de International Association of Chemistry Society), se había reunido en París y produjo un conjunto de propuestas para el trabajo que la nueva asociación debía abordar.

Estos incluyen:

- * Nomenclatura de química inorgánica y orgánica
- * Normalización de los pesos atómicos
- * Normalización de las constantes físicas
- * Edición de tablas de propiedades de la materia
- * El establecimiento de una comisión para la revisión de trabajos
- * La estandarización de los formatos de publicaciones
- * Medidas necesarias para evitar la repetición de los mismos papeles

Durante más de nueve décadas, este organismo ha fomentado la comunicación en un lenguaje común de todo el mundo en las ciencias químicas, la química académica, industrial y del sector público. Así, se reconoce a la IUPAC como la autoridad mundial en la nomenclatura química, terminología, métodos estandarizados para la medición, los pesos atómicos, entre otros (Duffus, 2014).

En los últimos años ha operado a través de un sistema de proyectos, con el fin de cumplir con su Plan Estratégico. Los proyectos deben cumplir con al menos uno de los siguientes criterios claves (Hibbert, Minkinen, Faber, & Wise, 2009):

1. Deben estar relacionados con las necesidades de los químicos en el mundo, no sólo en un país o una región.
2. Deben estar relacionados con el papel de la química para las necesidades de la humanidad.

3. Estos deben ser abordados por un equipo internacional que la IUPAC puede reunir.

Las divisiones de la IUPAC son las siguientes (Duffus, 2014):

I. Física y química biofísica

II. Química inorgánica

III. Química orgánica y biomolecular

IV. Macromolecular

V. Química Analítica

VI. Química y el ambiente

VII. Química y la salud humana

VIII. Nomenclatura química y la representación de la estructura

3.2.2. Nomenclatura IUPAC

La nomenclatura química es tan antigua como la pseudociencia de la alquimia, que era capaz de asignar nombre a un número limitado de sustancias conocidas. Los nombres asignados a menudo transmitían algo de la naturaleza del material (vitriolo, aceite de vitriolo, mantequilla de plomo, agua fuerte, etcétera). Como la química se convirtió en una verdadera ciencia, estos nombres no fueron suficientes y surgió la necesidad de desarrollar una nomenclatura sistemática. Los nombres de Guiton de Morveau, Lavoisier, Berthollet, Fourcroy y Berzelius se encuentran entre los primeros que destacan por sus contribuciones.

El crecimiento de la química orgánica en el siglo XIX se asoció con el desarrollo de la nomenclatura sistemática, y los químicos tales como Liebig, Dumas y Werner se asocian a estas innovaciones. La sistematización de la química orgánica en este siglo llevó al reconocimiento de que era necesario un sistema sistemático de nomenclatura orgánica internacional aceptable (Leigh O, Favre, & Metanomski, 1998).

El primer intento de sistematización de la nomenclatura química se realizó en 1787 con la publicación del "*Méthode de nomenclature chimique*" de Guiton de Morveau, Lavoisier; Bertholet y Fourcroy, que establecía una nomenclatura dual en la que cada compuesto se designa por un nombre genérico, que definía la categoría a la que éste pertenecía, seguido de un adjetivo o de un complemento que la identificaba.

El desarrollo experimentado por la química orgánica durante todo el siglo XIX, que conlleva un gran aumento del número de compuestos conocidos, y las limitaciones inherentes al sistema de nomenclatura radico-funcional, sobre todo en cuanto a nombrar sustancias con más de una función química, revela la necesidad de desarrollar un tipo de nomenclatura de alcance más general (Unión internacional de química pura y aplicada, 2013).

El primer intento internacional para organizar la nomenclatura química, la Nomenclatura de Ginebra de 1892, surgió para examinar la nomenclatura de la química y el intento de producir normas unificadas (Thurlow, 1998).

A partir de una serie de reuniones internacionales, la primera de las cuales fue organizado por Kekulé en 1860. Un siglo después en 1960, se publicaron las reglas definitivas para la nomenclatura en química orgánica (IUPAC, 1960) (IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry, 2015).

La nomenclatura actual IUPAC se describe detalladamente en libros y publicaciones sobre las áreas de nomenclatura específicas desarrollados por la misma (Williams & Yerin, 2013).

En todas las áreas de la química la nomenclatura está continuamente en desarrollo dentro de la IUPAC, y deben ser consultadas para las últimas recomendaciones.

3.3. Antibióticos β -lactámicos

A más de 80 años del descubrimiento de los antibióticos β -lactámicos, se han realizado diversas modificaciones estructurales, cada una en respuesta a la evolución progresiva de los mecanismos de resistencia bacteriana.

La progresión respecto a su modificación estructural se impulsó por la manipulación ingeniosa, pero en gran medida empírica, de los químicos involucrados en el área médica (Llarrull, Testero, Fisher , & Mobashery, 2010).

Los antibióticos β -lactámicos constituyen, por su número y relevancia clínica, el grupo más importante de antibióticos (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos I, 2006), y el más empleado (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos II, 2006; Suarez & Gudiol, 2008).

Son antibióticos con un amplio espectro de acción, con múltiples formulaciones para administración oral e intravenosa, con relativamente pocos efectos secundarios y con un amplio margen de seguridad terapéutica (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos II, 2006).

A pesar de que tienen una larga historia de partida, el desarrollo desde el descubrimiento de la penicilina, la búsqueda de nuevos métodos de síntesis y el perfeccionamiento de los ya conocidos sigue siendo de gran interés e importancia, al igual que la investigación sobre su aplicación en la síntesis de nuevos β -lactámicos biológicamente activos (Singh, β -Lactams in the New Millennium. Part-I: Monobactams and Carbapenems, 2004).

3.3.1. Estructura química de los antibióticos β -lactámicos

Es bien sabido que la estructura química es de gran importancia ya que determina las propiedades de las sustancias (Chatterjee, Ahmed , & Wang, 2015). Así los antibióticos β -lactámicos están definidos químicamente por la presencia del anillo β -lactámico (Suarez & Gudiol, 2008), siendo este su característica estructural principal (Kupka, 1997), de tal manera que se considera como el requisito estructural mínimo para la actividad antibacteriana (Hakenbeck, Grebe, & Zähne, 1999).

Este anillo β -lactámico esta constituido por la condensación de alanina y β -dimetilcisteína (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos I, 2006).

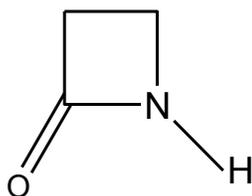


Figura 9. Estructura Química de la 2-azetidinona (AZ2).

La 2-azetidinona (AZ2) (Figura 9) o azetidin-2-ona (Kamath & Ojima , 2012), ha sido la estructura química modelo utilizada para estudiar el anillo β -lactámico (Chatterjee, Ahmed , & Wang, 2015).

El anillo de lactama de cuatro miembros es altamente reactivo (Drawz & Bonomo, 2010) y que también se conoce como uno de "los anillos encantados" por su complejidad, la seguridad y eficacia biológica (Fisher, Meroueh, & Mob, 2005).

No obstante, para que el anillo β -lactámico sea activo se requiere que esté unido a otros radicales, como cadenas lineales y otros anillos, que explican las propiedades farmacocinéticas y la actividad antibacteriana de cada fármaco (Figura 10) (Cavallo, Fabre, Jehl, Rapp, & Garrabé, 2004).

Es útil referirse a estos compuestos que son el resultado de la unión del anillo β -lactámico y otros anillos (Figura 10) (Neu, 1986), como se muestra a continuación:

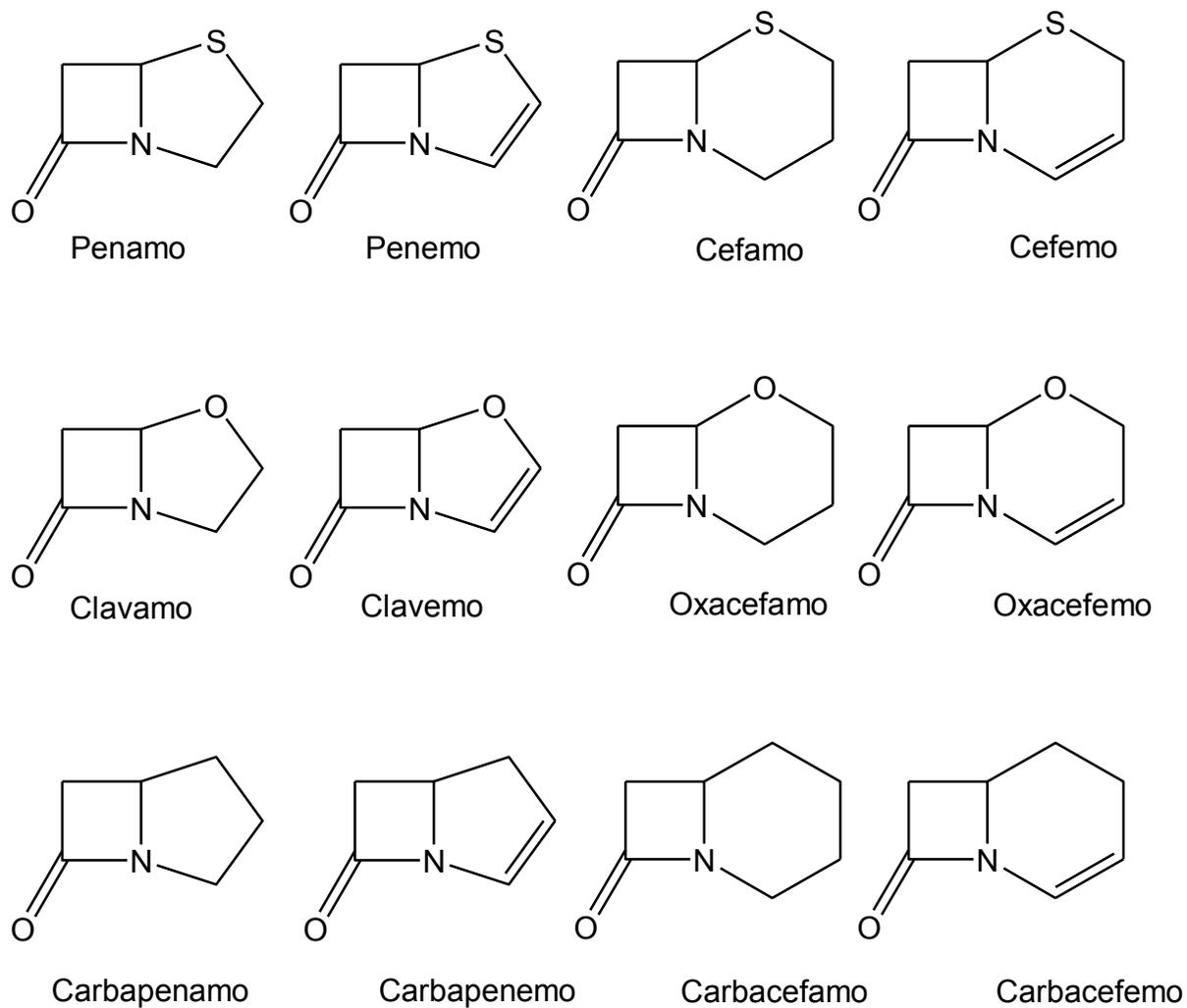
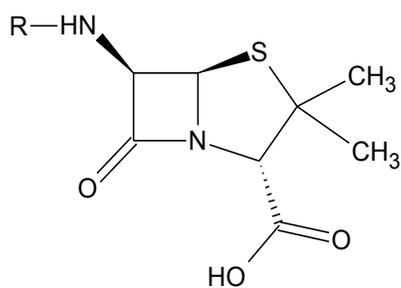


Figura 10. Estructuras de la unión del anillo β -lactámico con otros anillos.

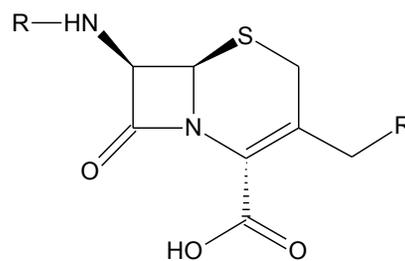
Las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos β -lactámicos (Suarez & Gudíol, 2008).

3.3.2. Clasificación de los antibióticos β -lactámicos

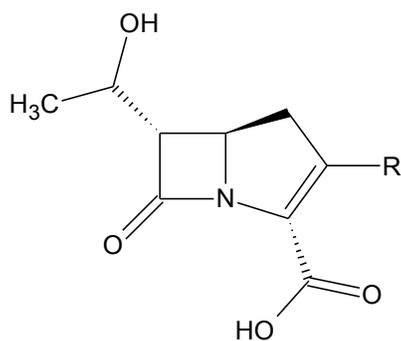
Los antibióticos β -lactámicos se clasifican de acuerdo a su estructura química en 2 clases principales: penicilinas, también conocidas como penamos; cefalosporinas o cefemos, en ambos casos por su núcleo estructural y 4 clases menores: monobactámicos, carbapenémicos, oxacefemos y oxapenamos o clavamos (Figura 11) (Ferré-Ybarz, Salinas Argente, Gómez Galán, Duocastella Selvas, & Nevot Falcó, 2015; Torres & Blanca, 2010; Bebrone, 2007).



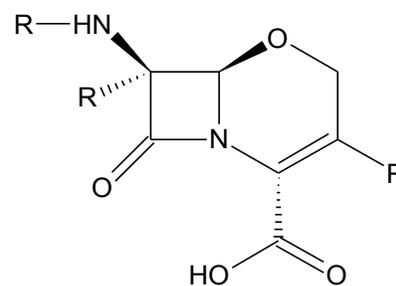
Penicilinas



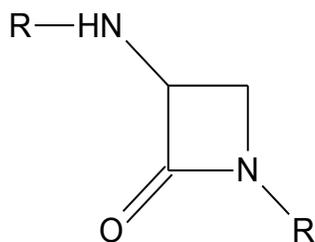
Cefalosporinas



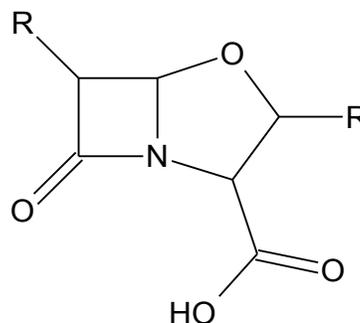
Carbapenemos



Oxacefemos



Monobactamos



Oxapenamos o clavamos

Figura 11. Núcleos estructurales de antibióticos β -lactámicos.

3.3.3. Penicilinas

Desde su descubrimiento accidental, la penicilina es el antibiótico más antiguo conocido y sigue siendo uno de los agentes más utilizados (Dumancas, Hikkaduwa Koralege, Mojica, Murdianti, & Pham, 2014).

Descubrimiento que se atribuye a Alexander Fleming quien, en septiembre de 1928, observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* se inhibía ante la presencia del hongo *Penicillium notatum*. Este hongo produce una sustancia capaz de impedir el crecimiento de muchos estreptococos.

En 1930, Cecil George Paine, un joven microbiólogo, utilizó por primera vez la penicilina como tratamiento tópico en varios sujetos con infecciones cutáneas y oculares. Sin embargo, presentó varios problemas de estabilidad química, por lo que el primer tratamiento parenteral con penicilina, tuvo que esperar hasta 1940 (Suarez & Gudiol, 2008).

Florey, Chain y asociados aislaron la penicilina e hizo viable el negocio de producir y comercializar la penicilina G. A mediados de la década de 1940, la penicilina G estaba disponible para uso general en los Estados Unidos, iniciando así la era antibiótica moderna (Bennett, Dolin, & Blaser, 2015).

El núcleo característico de las penicilinas es una estructura básica que está conformada por un anillo de cuatro miembros de β -lactama fusionado con un anillo de cinco miembros llamado tiazolidina; en donde el anillo de tiazolidina tiene como sustituyentes a una cadena lateral acilo ($-\text{CO}_2\text{R}$) y a un gem dimetilo, mientras que en el anillo β -lactámico el sustituyente es un grupo carboxamido ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$) (Fig. 12) (Bennett, Dolin, & Blaser, 2015; Dumancas, Hikkaduwa Koralege, Mojica, Murdianti, & Pham, 2014).

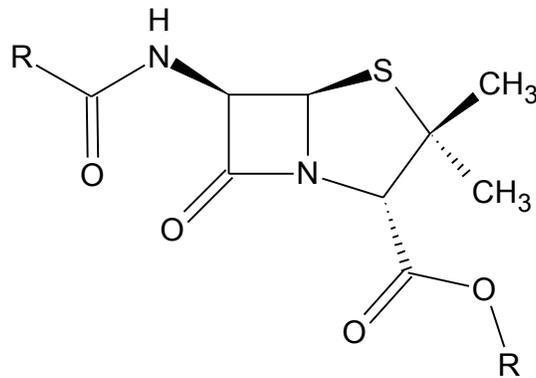


Figura 12. Núcleo estructural de las penicilinas.

La naturaleza del grupo *R*, tanto el tamaño como los grupos funcionales, determina las diferentes variantes de penicilina que son conocidas para mejorar la actividad biológica. Aunque las penicilinas tienen diferencias estructurales que determinan su actividad antimicrobiana y estabilidad frente a la penicilinasa y los ácidos, tienen por lo general baja toxicidad. A menos que se utilice en altas dosis, la ausencia de toxicidad directa es una de las propiedades más notables de la penicilina como antibióticos (Dumancas, Hikkaduwa Koralege, Mojica, Murdianti, & Pham, 2014).

3.3.4. Cefalosporinas

Las cefalosporinas son uno de los grupos de mayor importancia dentro de los antibióticos β -lactámicos (Mella, y otros, 2001).

La primera cefalosporina farmacéutica, cefalotina, se introdujo para su uso clínico en 1964. Hoy en día existen más de 20 antibióticos de cefalosporina en uso de los cuales 17 se comercializan en Estados Unidos. La cefalosporina está entre las clases de antimicrobianos más recetados debido a su amplio espectro de actividad, baja toxicidad, facilidad de administración y un perfil farmacocinético favorable (Bennett, Dolin, & Blaser, 2015).

La actividad antibacteriana de las cefalosporinas fue descrita por primera vez por el Profesor Brotzu en 1945, de la Universidad de Cerdeña, a partir de hongos aislados en las ciénagas del puerto de Cagliari (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos I, 2006).

Las cefalosporinas poseen una estructura de β -lactama-dihidrotiazina que contiene dos centros asimétricos. El isómero natural posee la siguiente estereoquímica (Figura 13) (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015):

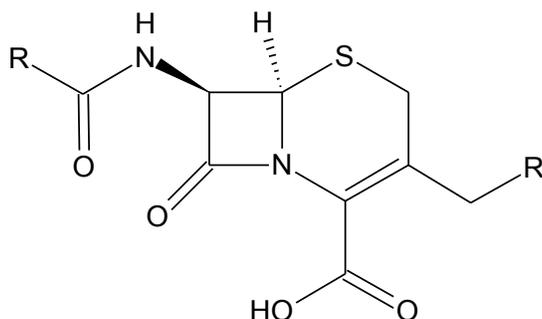


Figura 13. Núcleo estructural de las cefalosporinas.

3.3.5. Oxacefemos

Es un grupo especial de antibióticos que varios autores consideran que pertenecen a las cefalosporinas, se obtienen mediante la sustitución de un átomo de azufre por un átomo de oxígeno, según los principios de bioisómero (Figura 14). El 1-oxacefemo, se sintetizó en el Laboratorio de Investigación de Shionogi, Osaka, Japón (Singh, β -Lactams in the New Millennium. Part-II: Cephems, Oxacephems, Penams and Sulbactam, 2004).

En los años 1970 y 1980, Narisada *et al.*, publicaron la síntesis de 1-oxacefalosporinas. La potencia antibacteriana contra cepas sensibles a derivados de 1-oxa, incluyendo 1-oxacefalotin y 1-oxacefamandol, resultaron de

cuatro a ocho veces más activos que las cefalosporinas correspondientes (He, y otros, 2012).

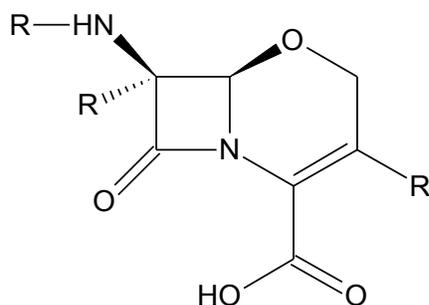


Figura 14. 1-Oxacefemo.

3.3.6. Carbapenemos

Los carbapenemos son un grupo de antibióticos β -lactámicos bicíclicos estructuralmente similares a las penicilinas. Tienen un azobiciclo formado por la condensación de un anillo β -lactámico y otro pirrolidínico de 5 miembros. A diferencia de la estructura base de las penicilinas los carbapenemos poseen un carbono reemplazando al azufre que está en la posición 1 [carba] y una insaturación entre el carbono en la posición 2 y el carbono en la posición 3. Todos tienen en posición 6 un grupo hidroxietilo en configuración *trans* que protege al anillo β -lactámico de muchas serino- β -lactamasas y en posición 3 un radical carboxilo, importante para que el anillo pirrolidínico active al anillo β -lactámico (Figura 15) (Scholar, Carbapenems, 2007; Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015; Bennett, Dolin, & Blaser, 2015; Fresnadillo Martínez, García García, García Sánchez, & García Sánchez, 2010).

Los distintos carbapenemos son el resultado de sustituciones en las posiciones 1 y 2 de la estructura básica de este grupo de antibióticos. En el imipenemo los hidrógenos del C1 se conservan. En el meropenemo, el ertapenemo y el doripenemo el H en posición β se sustituyó por un metilo que les confiere estabilidad frente a la enzima 1- β -metil-carbapenemonasa. En la posición 2,

hay una cadena lateral tioacídica de carácter básico que diferencia a los distintos carbapenemos. En el imipenemo esta cadena es un iminometil-amino-etil-tio. En el meropenemo está sustituida por un grupo hidrofóbico. En el ertapenemo es un grupo carboxifenil, similar al del meropenemo, al que se une un grupo benzoato (carboxifenil). Este último aumenta el peso molecular [497,50] y la lipofilia de la molécula. El imipenemo, el meropenemo y el doripenemo tienen un menor peso molecular [317,26, 437,51 y 420,51, respectivamente], son hidrofílicos y de estructura compacta (Fresnadillo Martínez, García García, García Sánchez, & García Sánchez, 2010).

Este grupo de antibióticos deriva de la tienamicina, un compuesto producido por una bacteria denominada *Streptomyces catleya* (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos I, 2006).

En la actualidad en Estados Unidos, el imipenemo, el meropenemo, el ertapenemo y el doripenemo son los carbapenemos que están aprobados para uso clínico. Además, el panipenemo, el biapenemo y el tebipenemo, se aprobaron en Japón. Los carbapenemos son activos contra una amplia gama de bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram positivas y Gram negativas debido a su penetración eficiente a través de la membrana externa bacteriana, de alta afinidad por múltiples proteínas de unión a penicilina y su estabilidad frente a la mayoría de β -lactamasas incluyendo la clase A de espectro extendido y clase C (Bennett, Dolin, & Blaser, 2015).

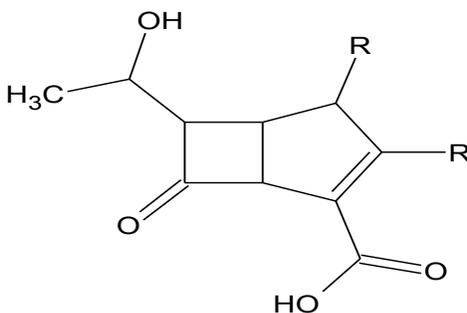


Figura 15. Estructura básica de los Carbapenemos.

3.3.7. Monobactamos

Los monobactamos son compuestos monocíclicos que surgieron por sus múltiples e interesantes actividades biológicas al lado de las penicilina, las cefalosporinas y los carbapenemos (Cervellati, y otros, 2013).

Químicamente difieren de los otros antibióticos en que carecen de una estructura bicíclica y sólo poseen un anillo β -lactámico sobre el que se pueden efectuar sustituciones (Figura 16), agregando cadenas laterales, que les proporcionan diferente actividad antimicrobiana (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015). En realidad son derivados de una estructura de azetidionona (Neu, 1986).

El desarrollo de los antibióticos monobactámicos útiles comenzó con el aislamiento independiente de la sulfazecina y otros antibióticos monocíclico β -lactámicos de bacterias saprófitas del suelo en Japón y los Estados Unidos. La sulfazecina se encontró que era débilmente activa como agente antibacteriano, pero altamente resistente a las β -lactamasas (Beale & Block, 2011).

Finalmente, los estudios condujeron al desarrollo de un antibiótico monobactámico denominado aztreonamo, bactericida que tiene un grupo ácido sulfónico en el nitrógeno en la posición N-1 que activa el anillo de β -lactama (Scholar, 2007) (Beale & Block, 2011). Este antibiótico tiene actividad exclusiva frente a bacterias Gram negativas aerobias, pero no presenta actividad frente a bacterias Gram positivas ni frente a anaerobios. Una de las bacterias Gram negativas, contra las que tiene actividad, es la *Pseudomonas aeruginosa*. Su principal ventaja es que puede emplearse, con cierta seguridad, en sujetos alérgicos a otros antibióticos β -lactámicos. En general, es poco empleado, ya que su principal utilidad es contra infecciones graves por Gram negativos en las que no se pueden emplear el resto de β -lactámicos por problemas de hipersensibilidad (López, Díaz, & San Juan, Antibióticos betalactámicos I, 2006).

El descubrimiento de monobactams como el aztreonam demostró por primera vez que no se requiere una estructura bicíclica conformacionalmente restringida para que la molécula presente una actividad antibacteriana (Cervellati, y otros, 2013).

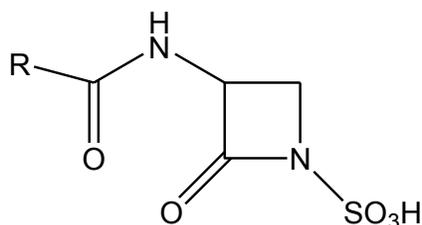


Figura 16. Monobactamo.

3.3.8. Oxapenamos o Clavamos

Son un grupo de compuestos β -lactámicos que contiene la estructura de clavamo (Figura 17). El núcleo se asemeja a la de las penicilinas pero el anillo de oxazolidina de cinco miembros tiene un átomo de oxígeno en lugar de azufre y carece del acilamino de la cadena lateral de las penicilinas, en C6. El compuesto clavamo comercial más importante y el más conocido es el ácido clavulánico, inhibidor de β -lactamasas producidas por *S. clavuligerus*. Este compuesto tiene un núcleo de clavamo bicíclico con estereoquímica 3*R*, 5*R* y muestra muy baja actividad antibacteriana. Los compuestos adicionales con estructura de clavamo se han aislado de caldos de cultivo de *S. Clavuligerus*. Los metabolitos con estructura de clavamo también se han aislado de *Streptomyces antibioticus* y *Streptomyces hygroscopicus*. Todos los compuestos clavamo distintos del ácido clavulánico carecen del grupo carboxilo en C-3 y tienen una estereoquímica 3*S*, 5*S*. Son agentes antifúngicos pero el alanilclavamo y el valclavamo poseen propiedades antibacterianas (Liras & Martín, 2009).

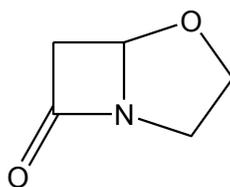


Figura 17. 1-Oxapenam.

4. NOMENCLATURA QUÍMICA DE ANTIBIOTICOS β -LACTÁMICOS

El primer antibiótico β -lactámico que se obtuvo de una fuente natural es la penicilina G, de ahí muchos de los antibióticos aislados posteriormente se obtuvieron de la misma forma, por esta razón se considera en general a los antibióticos β -lactámicos como productos naturales. Los demás son sintéticos ya que son producto de la modificación de la molécula ya existente.

En la nomenclatura química de los productos naturales ha habido mucha confusión. A los primeros compuestos aislados se les asignaron nombres triviales que no daban indicación de la estructura de la molécula. Posteriormente, los nombres originales se revisaron y modificaron, pero los nombres nuevos con frecuencia expresaron la estructura inadecuada y no eran aptos para describir la estructura que se requiere para nombrar derivados o estereoisómeros de estos compuestos. El resultado fue una proliferación de nombres triviales que se quedaron en la memoria de los químicos sin una relación estructural clara.

Esto condujo a la creación de comités de especialistas con el objetivo principal de codificar la denominación de los compuestos en diversas áreas conectadas de la química de productos naturales. Seguir estas recomendaciones contribuyó a que poco a poco se eliminara la confusión de los nombres o el nombre duplicado.

La Comisión de Nomenclatura IUPAC de Química Orgánica tiene como finalidad reunir todos los informes de especialistas en un conjunto de recomendaciones útiles en las áreas de la química de productos naturales. En consecuencia, se prepararon recomendaciones provisionales y se publicaron como Sección F de las Normas Orgánicas de la nomenclatura de la IUPAC, por primera vez en 1976, y luego en la edición 1979 de Nomenclatura de Química Orgánica, las secciones A, B, C, D, E, F y H "Libro Azul".

La Sección F: Productos Naturales y Compuestos Relacionados está destinada a ayudar a los que trabajan con productos naturales y compuestos relacionados (Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004).

Para la nomenclatura de los antibióticos β -lactámicos existen diferentes posibilidades, desde un nombre totalmente sistemático, pasando por denominaciones semisistemáticas y un nombre común seriado (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

Así, cuando se aísla un nuevo compuesto de una fuente natural, se sintetiza o modifica químicamente, su estructura puede ser conocida con un nombre trivial de acuerdo a las disposiciones en la regla RF-1 de la sección F, pero ese nombre trivial no hace mención apropiada a la estructura.

Cuando este nuevo compuesto tiene una estructura elucidada se le puede generar un nombre sistemático. Sin embargo, este nombre puede ser demasiado complicado para ser utilizado continuamente en el texto de un artículo científico. Para superar esta dificultad, se puede crear un nombre semisistemático.

Un nombre semisistemático se crea de acuerdo a las Reglas RF-2 a través de RF-10, ofreciendo una alternativa simplificada al nombre sistemático (International Union of Pure and Applied Chemistry, Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999), 1999).

La nomenclatura de las penicilinas es algo compleja. Sistemáticamente el compuesto es un biciclo formado por dos anillos: uno β -lactama y otro tiazolidina.

Existen dos sistemas de numeración para el biciclo fusionado. Uno de los dos sistemas es el sistema de puente heterocíclico, en particular la regla B-14, extensión del sistema de Von Bayer (Favre & Powell, 2013), es cuando se nombra el biciclo sin sustituir el 4-tia-1-azabiciclo-[3.2.0]-heptano (Figura 18) asignándole el número 1 al átomo de nitrógeno y el 4 al átomo de azufre (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015; Korolkovas & Burckhalter, 1978; Avendaño, 2001).

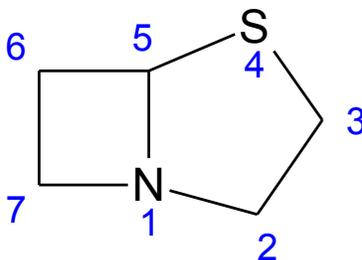


Figura 18. Nombre sistemático: 4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano.

El otro sistema de numeración para nombrar al bicyclo sustituido le da preferencia al átomo de azufre por lo que se le asigna el número 1 y el número 4 al átomo de nitrógeno de acuerdo a la sección F revisada: Productos naturales y compuestos relacionados, en particular la sección de apéndice (Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004), razón por la cual se utiliza el nombre penamo para esta lactáma bicíclica sin sustituir (Figura19) (Beale & Block, 2011) (MOSS, SMITH , & TAVERNIER, 1995).

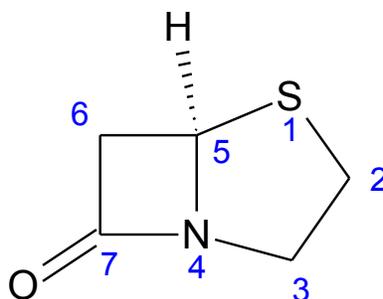


Figura 19. Nombre semisistemático: Penamo⁴.

Nombre sistemático: 4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-ona.

Otra de las formas como se puede nombrar a las penicilinas es como derivados del ácido penicilánico.

⁴ Ver "Anexo I" como Penamo (MOSS, SMITH , & TAVERNIER, 1995; Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004).

Las penicilinas llevan sustituyentes en las posiciones 2 y 3, si se toma en cuenta el 4-tia-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptano (Figura 18), para numerar la Figura 20a. Si se considera al penamo la numeración es 3 y 2 por un grupo carboxílico y los grupos metilo respectivamente (Figura 20b), denominándose a esta estructura con el nombre de *ácido penicilánico* (Figura 20) (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015; Korolkovas & Burckhalter, 1978).

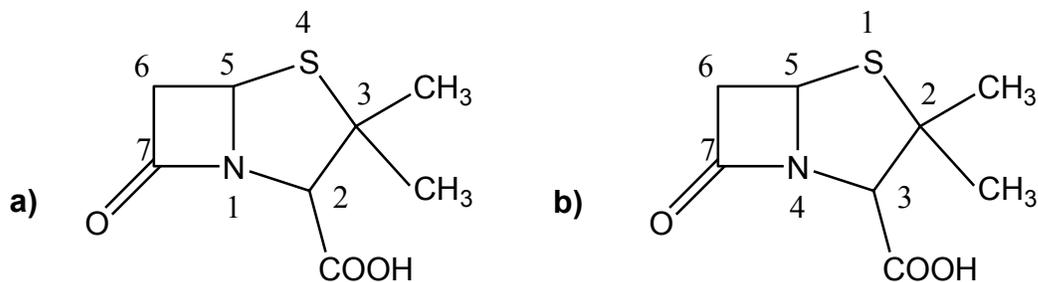


Figura 20. Ácido penicilánico.

- a) Nombre sistemático: Ácido 3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-aza bicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico.
 b) Nombre semisistemático: Ácido 2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico.

El ácido penicilánico es el penamo adecuadamente sustituido (Korolkovas & Burckhalter, 1978). Cuando la posición 6 del bicyclo del ácido penicilánico tiene como sustituyente un grupo carboxamido [$-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$], se le denomina a esta estructura *penicilina* (Figura 21) (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015).

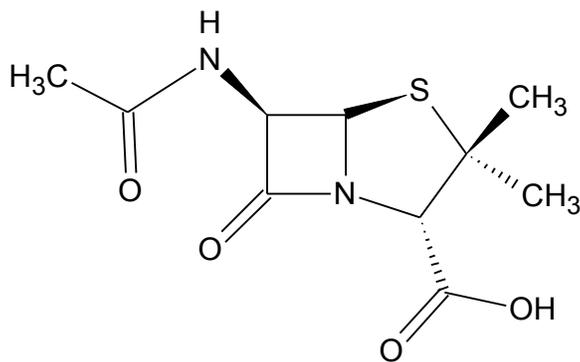


Figura 21. Penicilina.

Nombre sistemático: Ácido 6-acilamino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico.

Nombre semisistemático: Ácido 6-acilamino-2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico.

El grupo R varía de unas penicilinas a otras. El nombre se estructura anteponiendo al nombre base de penicilina el nombre del sustituyente del grupo 6-carboxamido.

Por ejemplo, cuando R es un grupo bencilo es la *bencil penicilina*, a la cual se le ha asignado el nombre común de *penicilina G* (Figura 22) (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015).

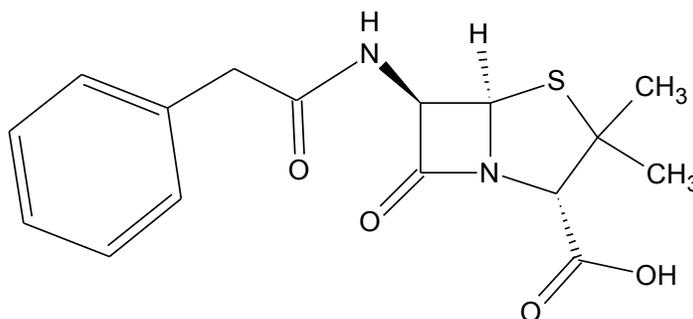


Figura 22. Penicilina G.

Bencil penicilina.

En consecuencia, los nombre sistemáticos de la penicilina G son los siguientes (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

Nombre sistemático:

Ácido 3,3-dimetil-6-(2-fenilacetilamino)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico, el cual debiera ser, como está indicado en la sección F de la IUPAC:

Ácido (2R,5R,6S)-3,3-dimetil-6-(2-fenilacetilamino)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico

Nombres semisistemáticos:

Ácido 6-(fenilacetamido)-penicilánico, considerando al compuesto como derivado del ácido penicilánico y Ácido 6-(2-fenilacetilamino)-2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015).

Otro ejemplo de esto es la metilina (Figura 23).

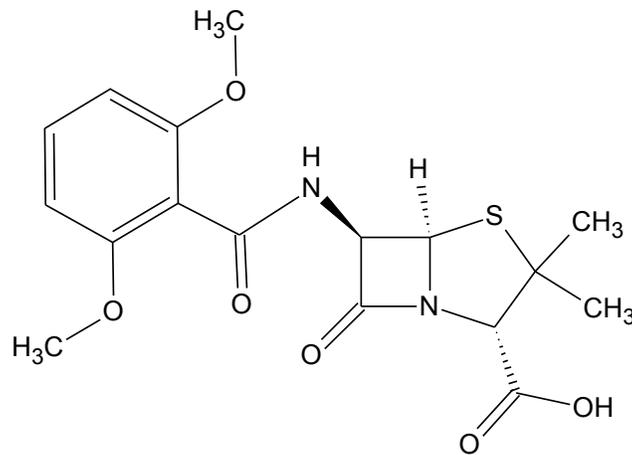


Figura 23. Meticilina.

Nombre sistemático:

Ácido 3,3-dimetil-6-(2,6-dimetoxibenzamido)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico

Alternativo:

Ácido 2,6-(2,6-dimetoxibenzamido)-penicilánico

Y su nombre semisistemático es:

Ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)-2,2-dimetilpenamo-3-carboxílico

Al igual que las penicilinas la nomenclatura de las cefalosporinas se puede llevar acabo de una forma sistemática, tomando como base el bicyclo del que derivan, 5-Tia-1-azabicyclo[4.2.0]octano (Figura 24), numeración adoptada también por el *Chemical Abstracts* (Service, 2007) o tomando como base el cefamo (Figura 25)

que es la lactama bicíclica sin sustituir (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015; Korolkovas & Burckhalter, 1978).

El sistema de numeración toma las mismas consideraciones que las penicilinas. En el biciclo del que derivan, se le da prioridad al átomo de nitrógeno con la posición 1, sobre el átomo de azufre al cual se le asigna la posición 5 (Figura 24).

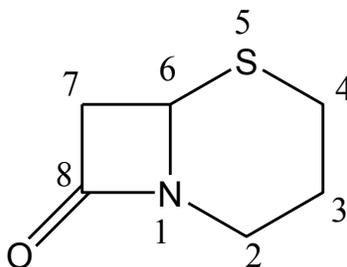


Figura 24. 5-Tia-1-azabicyclo[4.2.0]octano.

Por otro lado, cuando el biciclo sin sustituir se le asigna el nombre de cefamo o cefamo las consideraciones de numeración del sistema le da mayor importancia al átomo de azufre asignándole de esta forma la posición número 1 y al átomo de nitrógeno el numero 5 (Figuras 25 y 26).

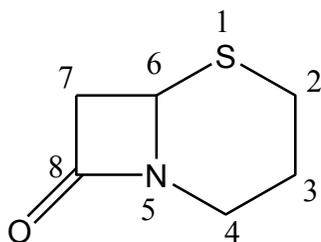


Figura 25. Cefamo⁵.

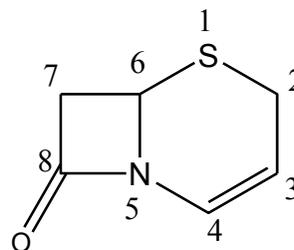


Figura 26. Cefamo.

⁵ Ver Anexo I referencias (Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004; Favre , y otros, 2004; Favre , y otros, 2004)

Cuando la posición 3 del biciclo no sustituido con insaturación entre C2 y C3 como biciclo del que derivan o entre C3 y C2 como cefemo, tiene como sustituyente un grupo carboxílico [$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$] y R es CH_3 se le asigna el nombre de ácido cefalosporánico (Figura 27). Como se observa, el ácido cefalosporánico es el cefemo sustituido de forma específica.

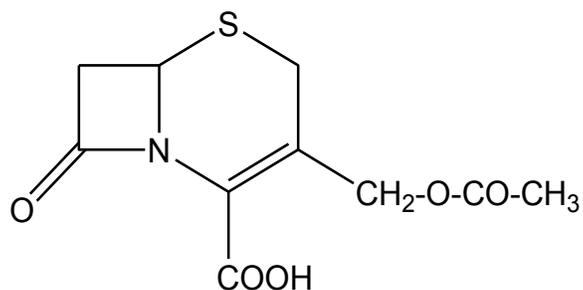


Figura 27. Ácido cefalosporánico.

De esta forma, al igual que las penicilinas, las cefalosporinas también pueden ser nombradas como derivados de un ácido (Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015):

Así la Cefaloglicina (Figura 28) es:

Ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-cefalosporánico.

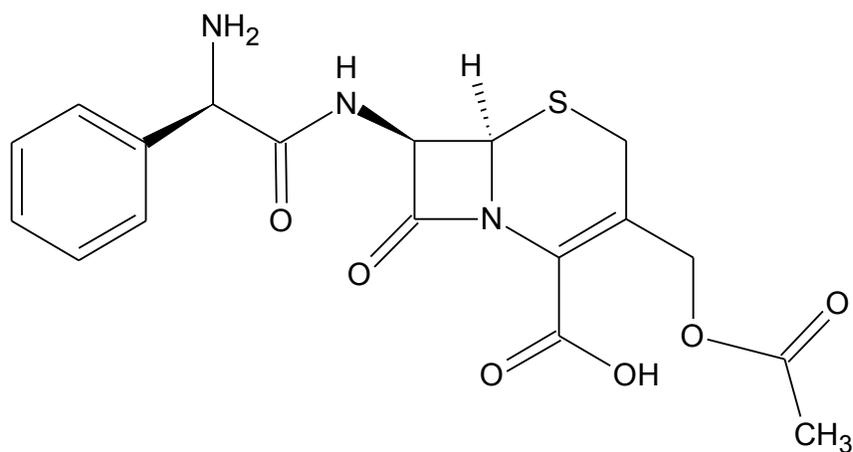


Figura 28. Cefaloglicina.

En consecuencia, los nombres sistemáticos de la Cefalotina (Figura 29) son los siguientes (Camacho Quesada & Campos Rosa, 2013).

Nombre sistemático:

Ácido 3-acetoximetil-8-oxo-7-[2-(2-etienil)-acetamido]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octa-2-en-2-carboxílico.

Alternativo:

Ácido 7-[2-(2-tienil)-acetamido]-cefalosporánico.

Y su nombre semisistemático es:

Ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tienil)-acetamido]-cefem-2-carboxílico
(Cabildo, Claramunt, Escollastico, Jiménez, & Santa María, 2015).

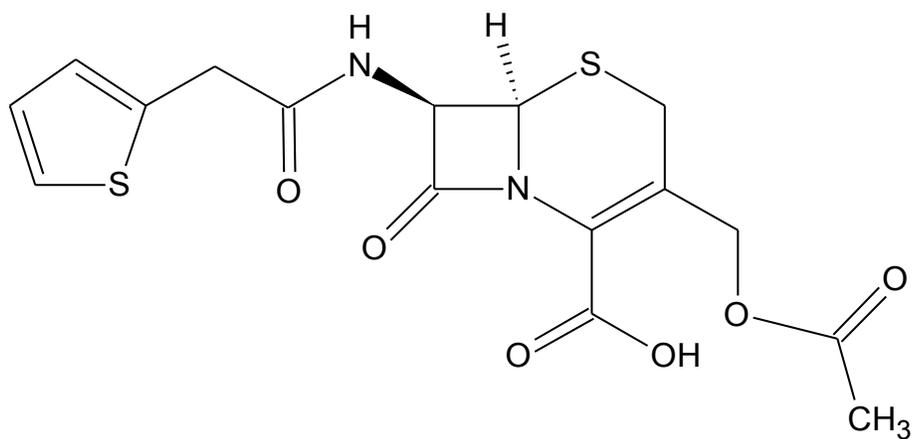


Figura 29. Cefalotina.

Para la Cefuroxima (Figura 30) (Avendaño, 2001).

Nombre sistemático:

3-Carbamoiloximetil-7-[2-(2-furil)-2-metoximinol]-acetamido-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4.2.0]-2-octen-2-carboxilato de 1-acetoxietilo

Nombre semisistemático:

3-Carbamoiloximetil-7-[2-(2-furil)-2-metoximino]-acetamido-3-cefemo-4-carboxilato de 1-acetoxietilo

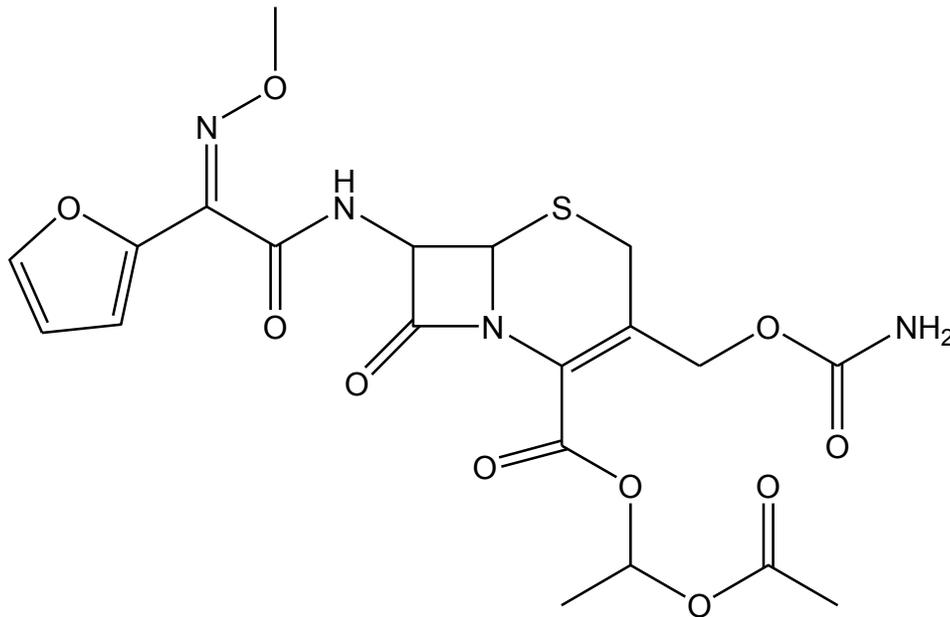


Figura 30. Cefuroxima.

Los Oxacefemos se nombran siguiendo la misma metodología que las cefalosporinas y por ende, de las penicilinas, ya que su estructura fundamental es parecida al cefemo (Figura 26), con una sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en la posición 1 (Figura 11).

Por lo que con base en la regla RF-5.3, de la Sección F: Productos Naturales y compuestos relacionados (Recomendaciones de la IUPAC 1999), que dice: *la sustitución de un heteroátomo en una estructura modelo por otro heteroátomo, se denota por el prefijo de reemplazo apropiado nombrando la posición de remplazo.*

Se considera este término de 1-oxacefemo para nombrar de manera semisistemática a estos compuestos (Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004).

Ejemplo:

Moxalactama (Figura 31)

Nombre sistemático:

Ácido 7 β -[2-carboxi-2-(4-hidroxifenil)-acetamido]-7 α -metoxi-3-[[1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-tio]-metil]-5-oxa-8-oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

Nombre semisistemático:

Ácido 7 β -[[carboxi-(4-hidroxifenil)-acetil]-amino]-7 α -metoxi-3-[[1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-tio]-metil]-oxacefem-4-carboxílico

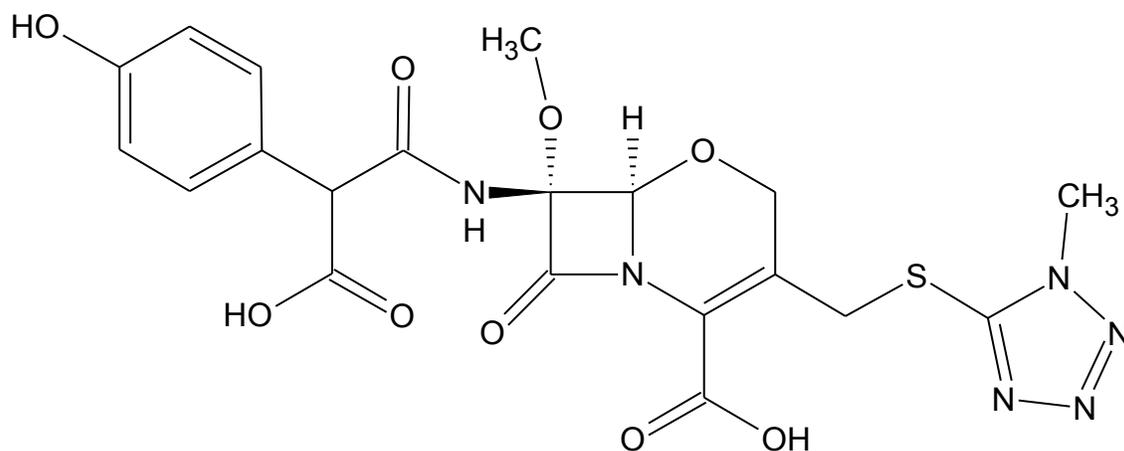


Figura 31. Moxalactama.

Para los carbapenemos, una de las formas en las que se pueden nombrar es asignándoles un nombre semisistemático tomando como base el carbapenemo (Figura 12).

Esto se basa en la regla RF-5.2, de la Sección F: Productos Naturales y compuestos relacionados (Recomendaciones de la IUPAC 1999), la cual dice que: *la sustitución de un heteroátomo en una estructura origen o modelo, que en este caso el penemo (Figura 32), de un producto natural por un átomo de carbono se describe mediante el prefijo de reemplazo "carba".* La numeración original se conserva (Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004).

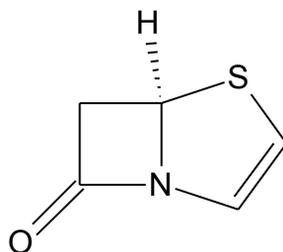


Figura 32. Penemo⁶.

Ejemplo: Tienamicina (Figura 33)

Nombre sistemático:

Ácido (5*S*,6*R*)-[(2-aminoetil)-tio]-6-[1(*R*)-hidroxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Nombre semisistemático:

Ácido 2-[(2-aminoetil)-tio]-6-[1-hidroxietil]-1-carbapenemo-3-carboxílico

⁶ Ver Anexo; basado en las referencias (MOSS, SMITH , & TAVERNIER, 1995)

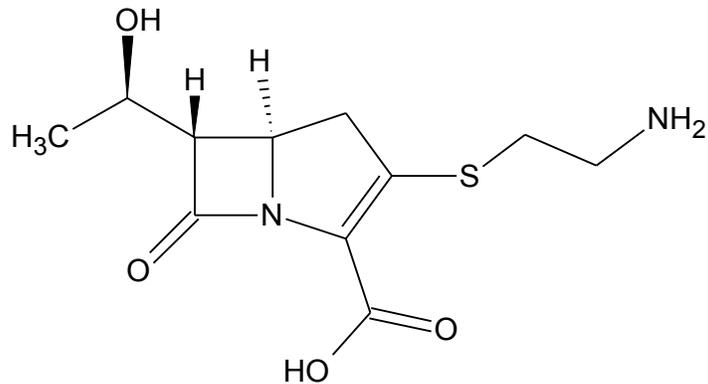


Figura 33. Tienamicina.

Para los monobactams la nomenclatura de la IUPAC asigna prioridad al ácido sulfónico respecto a la azetidina por lo que la parte orgánica es un solo sustituyente sobre el ácido sulfónico.

Ejemplo:

Sulfazecina (Figura 34)

Nombre sistemático:

Ácido (3*R*)-3-(γ -D-glutamil-D-alanilamino)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-sulfónico

Nombre semisistemático:

D- γ -Glutamil-*N*-[(3*R*)-3-metoxi-2-oxo-1-sulfo-3-azetidínil]-D-alaninamida

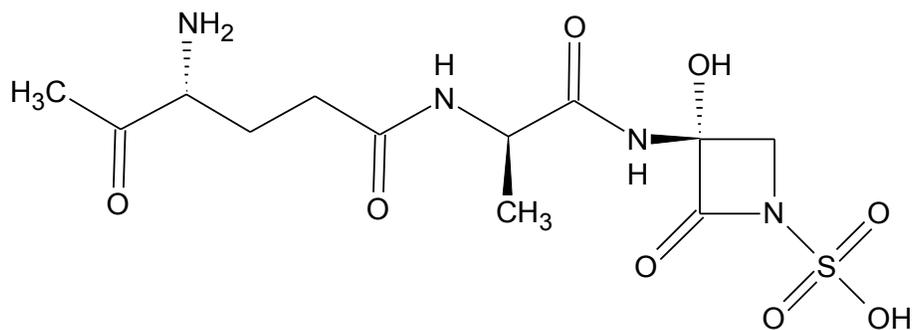


Figura 34. Sulfazecina.

Finalmente los oxapenamos o clavamos que están en el mismo caso que el de los oxacefemos con las cefalosporinas, ya que su estructura fundamental se parece a la de los penamos pero con una sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno y como se mencionó anteriormente bajo la regla RF-5.3, de la Sección F: Productos Naturales y compuestos relacionados (Recomendaciones de la IUPAC 1999), se puede utilizar para asignar un nombre semisistemático como 1-oxapenemo a la estructura fundamental (Figura 17).

Ejemplo:

Ácido clavulánico (Figura 35)

Nombre sistemático:

Ácido (2R,3Z,5R)-3-(2-hidroxietiliden)-4-oxa-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico

Nombre semisistemático:

Ácido (3R,2Z,5R)-2-(2-hidroxietiliden)-1-oxapenam-3-carboxílico

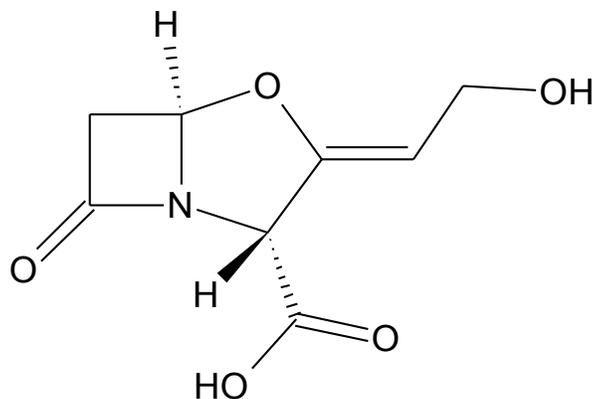


Figura 35. Ácido clavulánico.

5. CONCLUSIONES

Se elaboró una guía de nomenclatura sistemática con lo que se adquiere la capacidad de nombrar moléculas de antibióticos de tipo β -lactámicos.

Se realizó una revisión exhaustiva, hemero y bibliográficamente en la nomenclatura de penicilinas, cefalosporinas, oxacefemos, carbapenemos, monobactamos y oxapenemos incluyendo información electrónica.

Se analizó y clasificó la información de acuerdo a la estructura de los sistemas considerados y se generó un documento de fácil entendimiento para nombrarlos sistemáticamente.

6. EJERCICIOS

6.1.-Asignar nombre sistemático y semisistemático

Ejemplo resuelto:

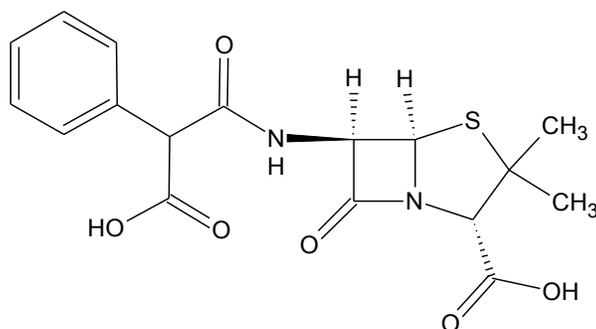
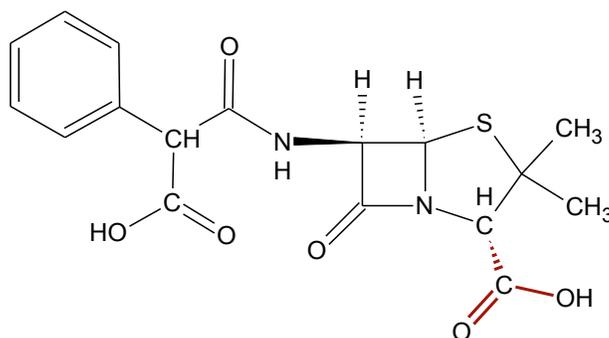


Figura 36.Carbenicilina.

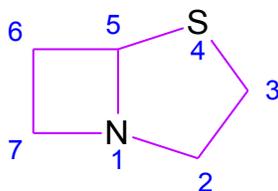
Nombre sistemático

1.-Identificar el grupo funcional principal



 COOH Ácido Carboxílico

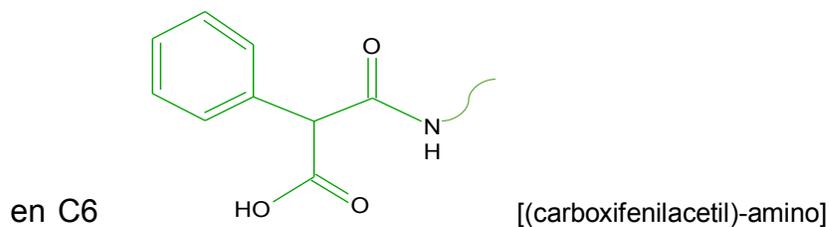
2.-Identificar la cadena principal (ver figura 18)



4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano

3.-Identifica a los sustituyentes

En C3  (CH₃)₂ (dimetil)

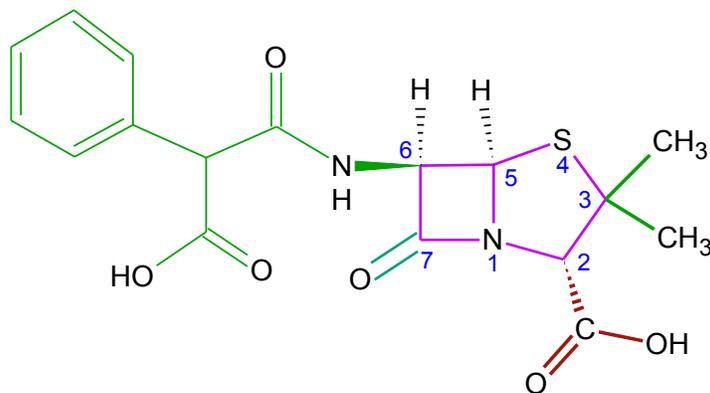


y en C7  C=O (oxo)

4.- Asignar configuración absoluta

2S, 5R, 6S

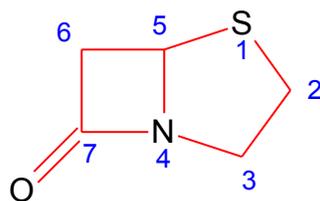
5.-Asignar el nombre



Ácido (2S,5R,6S)-6-[(carboxifenilacetil)-amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-aza
biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico

Nombre Semisistemático

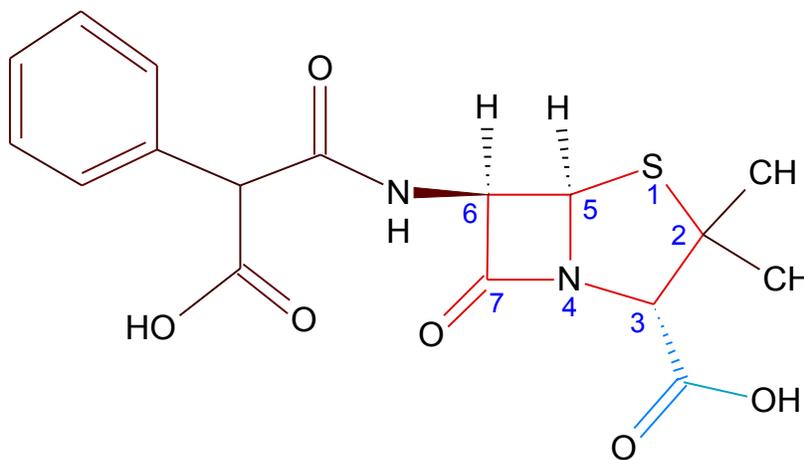
1.-Identificar el sistema estructural representativo (ver figura 19)



Penamo

2 y 3.-Al igual que en la nomenclatura sistemática, identificar el grupo funcional principal y los sustituyentes.

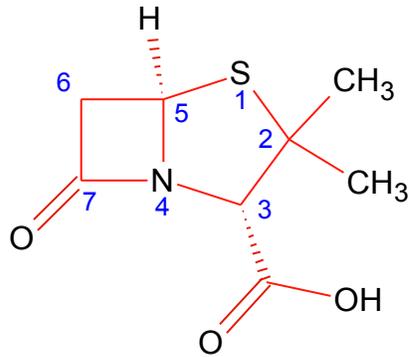
4.-Asignar el nombre (Se asume que la configuración absoluta de los centros de quiralidad es la misma que la estructura biológicamente activa).



Ácido 6-[(carboxifenilacetil)-amino]-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

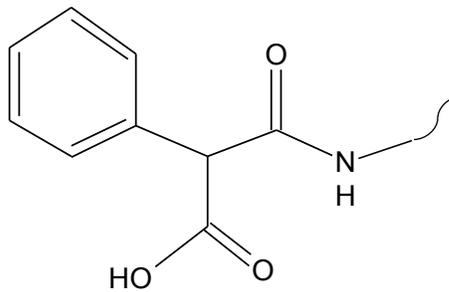
Como derivados del ácido penicilánico

1.- Identificar la estructura del ácido penicilánico (ver figura 20b)



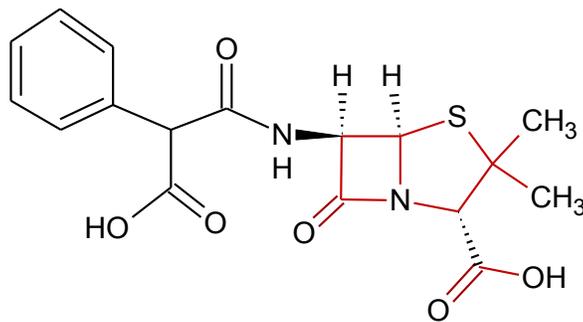
Ácido penicilánico.

2.- Identificar los sustituyentes



Carboxifenilacetamido

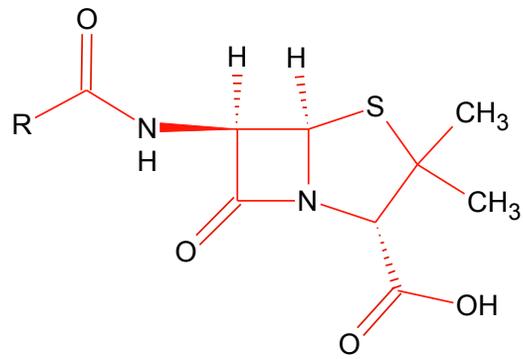
3.-Asignar el nombre (Se asume que la configuración absoluta de los centros de quiralidad es la misma que la estructura biológicamente activa).



Ácido 6-(α -carboxifenilacetamido)penicilánico

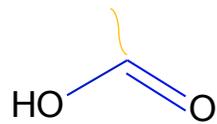
Nombre alternativo

1.- Identificar la estructura base

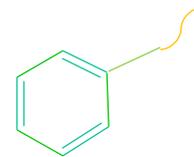


Penicilina

2.- Identificar los sustituyentes

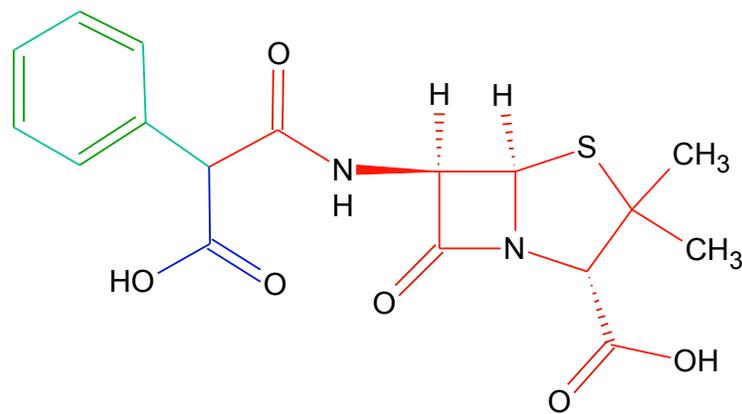


Carboxilo



Bencilo

3.-Asignar el nombre



Carboxibencilpenicilina

6.2.-

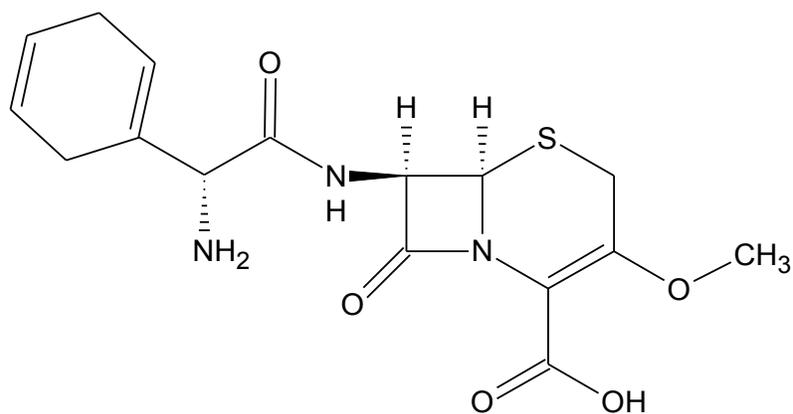


Figura 37. Cefroxadino.

6.3.-

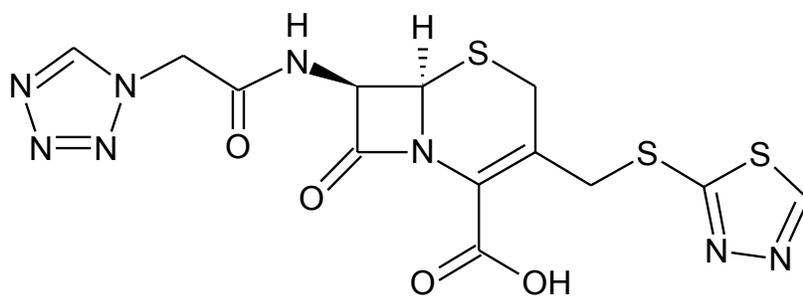


Figura 38. Ceftezol.

6.4

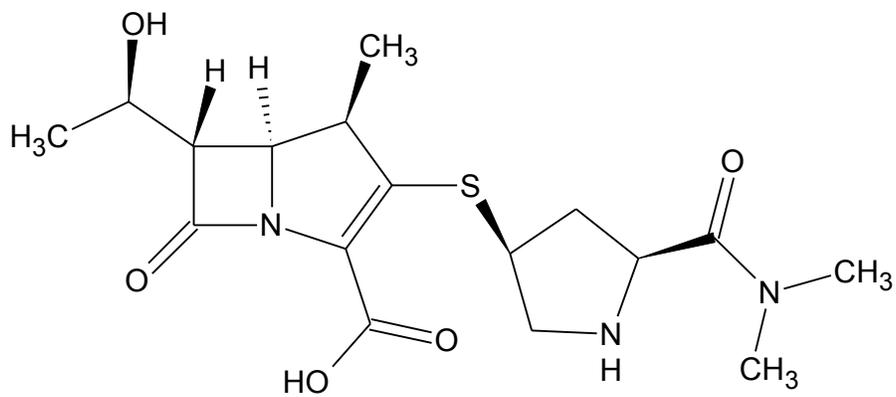


Figura 39. Meropenemo.

6.5.-

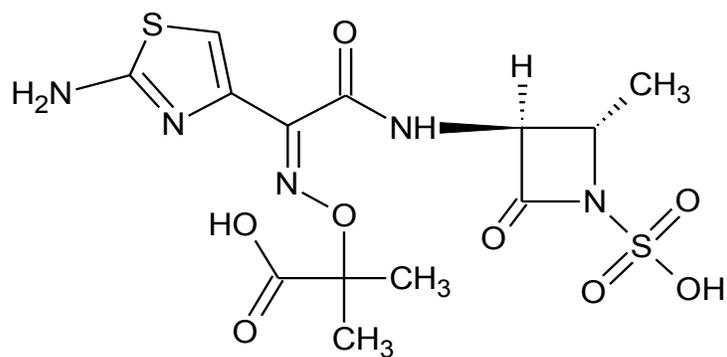


Figura 40. Aztreonamo.

6.6.-

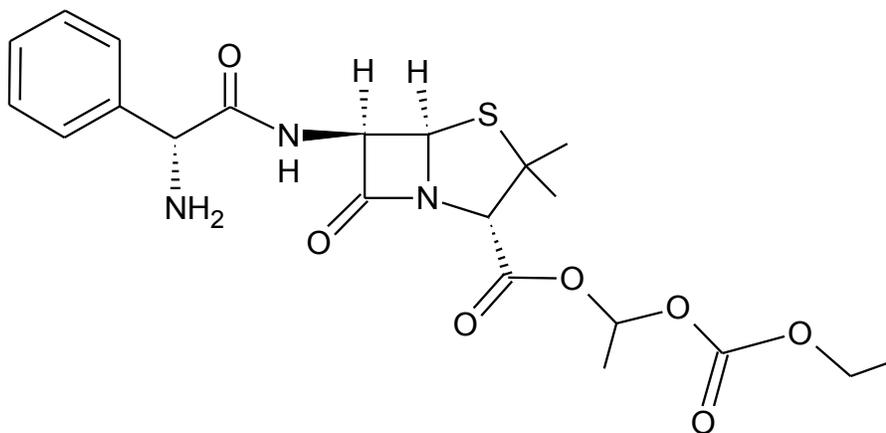


Figura 41. Bacampicillina.

6.7.-

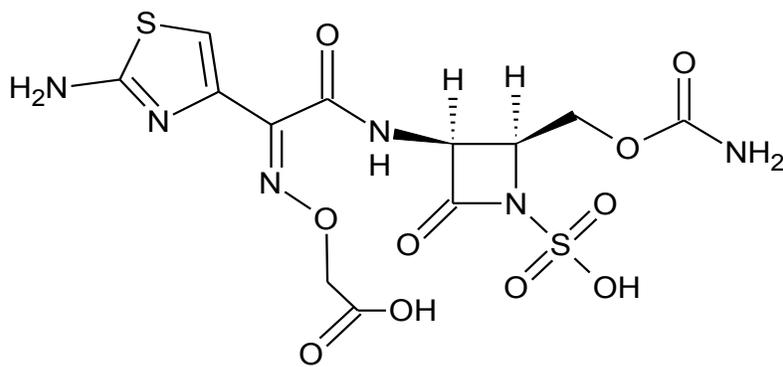


Figura 42. Carumonamo.

7. RESPUESTAS

Figura 37. Cefroxadino

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-amino-1,4-ciclohexadien-1-ilacetil]amino]-3-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

Ácido 7-[*D*-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamida]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Figura 38. Ceftezol

Ácido (6*R*,7*R*)-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ilacetil)amino]-3-[(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)metil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico

Ácido 7-(1*H*-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico

Figura 39. Meropenemo

Ácido (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[*(3S,5S)*-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Ácido (1*R*,5*S*,6*S*)-2-[[*(3S,5S)*-5-(dimetilaminocarbonil)pirrolidin-3-iltio]-6-[(*R*)-1-hidroxi-etil]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico

Figura 40. Aztreonamo

Ácido [2*S*-[2 α ,3 β (*Z*)]]-2-[[[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[(2-metil-4-oxo-1-sulfo-3-azetidil)amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi]-2-metilpropanoico

Figura 41. Bacampicilina

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-aminofenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-ilcarboxilato de [1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo

(3*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-aminofenilacetil]amino]-2-dimetil-penam-3-[1-[(etoxicarbonil)oxi]etil éster del ácido carboxílico

Figura 42. Carumonamo

Ácido [[[*Z*]-[2-[[*(2S,3S)*-2-[[aminocarbonil]oxi]metil]-4-oxo-1-sulfo-3-azetidil]amino]-1-(2-amino-4-tiazolil)-2-oxoetiliden]amino]oxi]acético

5. BIBLIOGRAFÍA

- Scholar, E. (2007). Aztreonam. Reference Module in Biomedical Sciences, from xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1-5.
- Avendaño, C. (2001). Introducción a la química farmacéutica (Segunda ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Beale, J. M., & Block, J. H. (2011). Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (12th ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bebrone, C. (2007). Metallo- β -lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily. *Biochemical Pharmacology*, 74(12), 1686–1701.
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2015). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition ed.). Elsevier.
- Cabildo, M. D., Claramunt, R. M., Escollástico, C., Jiménez, J. A., & Santa María, M. D. (2015). *Fármacos y Medicamentos*. Madrid: UNED.
- Camacho Quesada, M. E., & Campos Rosa, J. M. (2013). *Química Farmacéutica I*. Granada: Universidad de Granada.
- Camps García, P., Vázquez Cruz, S., & Escolano Mirón, C. (2010). *Química Farmacéutica I (Vol. Tomo 1)*. Barcelona: Universitat de Barcelona.
- Cavallo, J. D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., & Garrabé, E. (2004). Beta-lactam antibiotics. *EMC - Maladies Infectieuses*, 129–202.
- Cervellati, R., Galletti, P., Greco, E., Cocuzza, C. E., Musumeci, R., Bardini, L., . . . Giacomini, D. (2013). Monocyclic β -lactams as antibacterial agents: Facing antioxidant activity of N-methylthio-azetidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 340–349.
- Chatterjee, S., Ahmed, M., & Wang, F. (2015). How similar is the electronic structures of β -lactam and alanine? *Radiation Physics and Chemistry*, 119, 1-19.
- Donowitz, G. R., & Mandell, G. L. (1988). Beta-lactam antibiotics (second of two parts). *The New England Journal of Medicine (N Engl J Med)*, 318, 490-500.
- Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three Decades of β -Lactamase Inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 160–201.

- Duffus, J. H. (2014). International Union of Pure and Applied Chemistry. Reference Module in Biomedical Sciences, from Encyclopedia of Toxicology, 2, 1084, 1086.
- Dumancas, G., Hikkaduwa Koralege, R. S., Mojica, E.-R. E., Murdianti, B. S., & Pham, P. J. (2014). Reference Module in Biomedical Sciences Encyclopedia of Toxicology (Third Edition ed.). Elsevier.
- Favre , H. A., Giles, P. M., Hellwich, A. , K. H., McNaught, A. D., Moss, G. P., & Powell, W. H. (2004). Glossary Of Class Names Of Organic Compounds And Reactive Intermediates Based On Structure (Recommendations 1994) Errata. Pure and Applied Chemistry, 76(6), 1283–1292. Obtenido de <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/index.html>
- Favre, H. A., & Powell, W. H. (2013). Nomenclature of Organic Chemistry : IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013. Royal Society of Chemistry.
- Ferré-Ybarz, L., Salinas Argente, R., Gómez Galán, C., Duocastella Selvas, P., & Nevot Falcó, S. (2015). Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. Allergologia et Immunopathologia, 43(4), 369–375.
- Fisher , J. F., Meroueh, S. O., & Mob, S. (2005). Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. Chem. Rev., 105 , 395-494.
- Fresnadillo Martínez , M. J., García García, M. I., García Sánchez, E., & García Sánchez, J. E. (2010). Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enfermedades Infecciosas, 28(2), 53-64.
- Galbis Pérez, J. A. (2004). Panorama actual de la química farmacéutica. Sevilla: Secretariado de publicaciones de la Universidad de Sevilla.
- Giles , P. M. (2004). Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004). Pure and Applied Chemistry, 76, 587-643. Obtenido de <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/sectionF/error.html>
- Giles, P. M. (1999). Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999). Pure and Applied Chemistry, 71(4), 587–643. Obtenido de IUPAC chemical nomenclature: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/sectionF/index.html>
- Hakenbeck, R., Grebe, T., & Zähne, D. (1999). β -Lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*: penicillin-binding proteins and non-penicillin-binding proteins. Molecular Microbiology, 33(4), 673–678.

- He, Y., Wu, J. B., Lei, F., Chen, P., Hai, L., & Wu, Y. (2012). Design, synthesis and antibacterial activity of novel 1-oxacephem analogs. *Chinese Chemical Letters*, 23(4), 407–410.
- Herrera R., L., Miranda R., R., Penieres C., J. G., & Velasco B., B. (1995). *Nomenclatura Sistematizada en química heterocíclica*. D.F: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hibbert, D. B., Minkinen, P., Faber, N. M., & Wise, B. M. (2009). IUPAC project: A glossary of concepts and terms in chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, 642(1-2), 3-5.
- IUPAC. (1960). *Definitive Rules for Nomenclature of Organic Chemistry, Section A. Hydrocarbons; Section B. Fundamentals Heterocyclic Systems*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 5545-5574.
- IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry. (24 de Septiembre de 2015). Obtenido de <http://www.iupac.org/home/about.html>
- Kamath, A., & Ojima, I. (2012). Advances in the chemistry of β -lactam and its medicinal applications. *Tetrahedron*, 68(52), 10640–10664.
- Korolkovas, A., & Burckhalter, J. H. (1978). *Compendio esencial de química farmacéutica*. Barcelona: Reverte.
- Kupka, T. (1997). β -Lactam antibiotics. Spectroscopy and molecular orbital (MO) calculations: Part I: IR studies of complexation in penicillin-transition metal ion systems and semi-empirical PM3 calculations on simple model compounds. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 53(14), 2649–2658.
- Leigh O, G. J., Favre, H. A., & Metanomski, W. V. (1998). *Principles of Chemical Nomenclature A Guide to IUPAC Recommendations*. Blackwell Science.
- Liras, P., & Martín, J. F. (2009). β -Lactam Antibiotics. En *Encyclopedia of Microbiology* (págs. 274–289). Elsevier.
- Llarrull, L. I., Testero, S. A., Fisher, J. F., & Mobashery, S. (2010). The future of the β -lactams. *Current Opinion in Microbiology*, 13, 551-557.
- López, F., Díaz, C., & San Juan, R. (2006). Antibióticos betalactámicos I. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(52), 3404-3411.
- López, F., Díaz, C., & San Juan, R. (2006). Antibióticos betalactámicos II. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(52), 3404–3411.

- Mella , S., Zemelman , C., Bello, H., Dominguez, M., Gonzalez, G., & Zemelman , R. (2001). Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. *Revista chilena de infectología*, 18(1), 7-19.
- Methodology, W. C. (2010). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: Norwegian Institute of Public Health.
- Moss, G., Smith , P., & Tavernier, D. (1995). Glossary Of Class Names Of Organic Compounds And Reactive Intermediates Based On Structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry*, 1307-1375.
- Neu, H. (1986). 3-Lactam Antibiotics: Structural Relationships Affecting in Vitro Activity and Pharmacologic Properties. *REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASE*, 8(3), S237-S259.
- Organización Mundial De La Salud. (Octubre de 2013). Recuperado el 10 de Septiembre de 2015, de <http://www.who.int/features/2013/international-nonproprietary-name/es/>
- Panico, R., Powell , W. H., & Richer, J. C. (1993). A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993. Blackwell Scientific Publications. Obtenido de http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/93/r93_35.htm
- Rice, J. E. (2014). *Organic Chemistry Concepts and Applications for Medicinal Chemistry*. Elsevier.
- Scholar, E. (2007). Carbapenems. Reference Module in Biomedical Sciencesx Pharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1-3.
- Service, C. A. (2007). Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts. Ohio: American Chemical Society.
- Singh, G. S. (2004). β -Lactams in the New Millennium. Part-I: Monobactams and Carbapenems. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 4, 69-92.
- Singh, G. S. (2004). β -Lactams in the New Millennium. Part-II: Cephems, Oxacephems, Penams and Sulbactam. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 4, 93-109.
- Suarez , C., & Gudiol, F. (2008). Antibióticos Betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 116-129.
- Thurlow, K. J. (1998). *Chemical Nomenclature*. Springer Science & Business Media.
- Torres, M. J., & Blanca, M. (2010). The Complex Clinical Picture of β -Lactam Hypersensitivity: Penicillins, Cephalosporins, Monobactams,

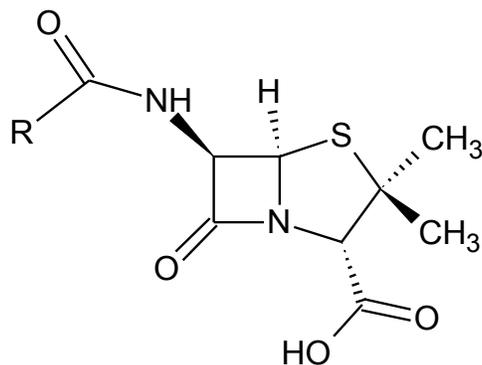
Carbapenems, and Clavams. *Medical Clinics of North America*, 94(4), 805–820.

- Unión internacional de química pura y aplicada. (2013). *Nomenclatura De Química Orgànica Seccions A, B, C i H Regles Definitives De 1979*. Barcelona: Consell Superior D'Investigacions Científiques Institut D'Estudis Catalan.
- Wermuth, C. G. (2011). *The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition ed.)*. Elsevier.
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. (19 de Noviembre de 2009). Recuperado el 23 de Septiembre de 2015, de http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. (12 de Octubre de 2009). Recuperado el 23 de Septiembre de 2015, de http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (25 de Marzo de 2011). Recuperado el 23 de Septiembre de 2015, de http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (19 de 12 de 2013). Recuperado el 15 de 10 de 2015, de http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01CA10
- Williams, A. J., & Yerin, A. (2013). Automated systematic nomenclature generation for organic compound. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 3(2), 150–160.

ANEXO⁷

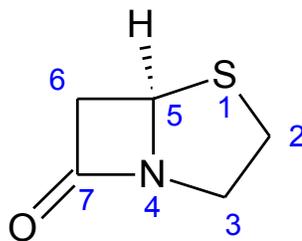
Penicilinas:

Penamos sustituidos que tienen la estructura básica mostrada, incluyendo las penicilinas naturales y análogos sintéticos.



Penamos:

Antibióticos naturales y sintéticos que contienen 4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptan-7-ona estructura, asume generalmente tener la configuración 5 *R*, a menos que se especifique lo contrario.

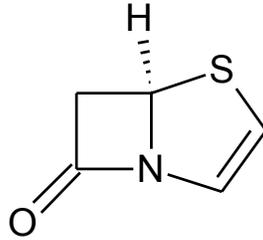


Penamo

⁷ Proviene de referencia (MOSS, SMITH , & TAVERNIER, 1995) y de (Giles , Revised Section F: Natural Products and Related Compounds (IUPAC Recommendations 1999) Corrections and Modifications (2004), 2004).

Penemos:

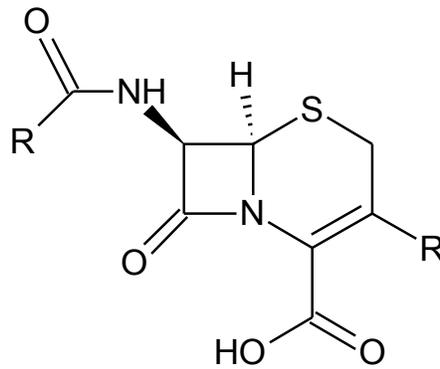
2,3-Didehidropenamos.



Cefalosporinas:

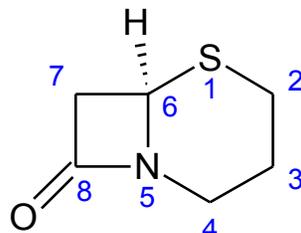
Cefemos:

3,4-Didehidrocefamo: 5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-8-ona.



Cefamos:

Antibióticos naturales y sintéticos que contienen el núcleo 5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-8-ona; se considera la configuración 6 *R*, a menos que se especifique lo contrario.



Cefamo