

302827

3

UNIVERSIDAD MOTOLINIA A. C. 24



ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

CEFALOSPORINAS: HISTORIA, AVANCES, Y SU  
APLICACION EN LA CLINICA.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**CLAUDIA ARISTA LOPEZ**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**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.

302827

3

24



UNIVERSIDAD MOTOLINIA A. C.

ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

CEFALOSPORINAS: HISTORIA, AVANCES, Y SU  
APLICACION EN LA CLINICA.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**CLAUDIA ARISTA LOPEZ**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INDICE

<b>CAPITULO I</b>	<b>PAG.</b>
<b>INTRODUCCION</b>	
1.1 Planteamiento del Problema	1
1.2 Objetivo General	2
1.3 Objetivos Particulares	2
<b>CAPITULO II</b>	
<b>INFORMACION GENERAL SOBRE LOS ANTIBIOTICOS</b>	
<b>I HISTORIA Y ANTECEDENTES DE LOS ANTIBIOTICOS</b>	<b>3</b>
<b>II MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS</b>	
<b>EMPLEADOS EN LA CLÍNICA</b>	<b>5</b>
1. Inhibición de la síntesis de la pared celular	6
2. Acción antimicrobiana a través de la inhibición de la membrana celular	6
3. Acción antimicrobiana a través de la síntesis protéica	7
4. Acción antimicrobiana a través de la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	9
<b>III PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA</b>	<b>10</b>
1. Elección del agente antimicrobiano apropiado	10
2. Factores huésped	12
3. Combinaciones antimicrobianas	16
4. Elección de la ruta apropiada de administración de un antibiótico	17
<b>IV FARMACOCINETICA DE LOS FARMACOS EN GENERAL</b>	<b>18</b>
1. Mecanismo de absorción	19
1.1 Factores que afectan la absorción gastrointestinal	20
2. Metabolismo de fármacos durante su absorción	21
3. Destino de los fármacos después de su absorción en el tubo digestivo	22
4. Distribución de los fármacos	22
5. Reservorios de fármacos	23
6. Reedistribución de fármacos	25
7. Biotransformación de los fármacos	25
8. Excreción de los fármacos	26
<b>V FARMACOCINETICA DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS</b>	<b>27</b>
1. Volumen de distribución	28
2. Tiempo de vida media	29
3. Dosis repetitivas	30
4. Alteraciones de las dosis con daño renal o hepático	31

<b>VI RESISTENCIAS A LOS ANTIBIOTICOS</b>	<b>32</b>
1. Mecanismos de acción	32
2. Origen de la resistencia a los fármacos	33
3. Mecanismos para limitar la resistencia a los antibióticos	35

## **CAPITULO II**

### **GENERALIDADES SOBRE LAS CEFALOSPORINAS**

<b>I. HISTORIA Y ANTECEDENTES DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>37</b>
<b>II. QUIMICA DE LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>41</b>
<b>III CLASIFICACION DE LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>48</b>
<b>IV MECANISMOS DE ACCION DE LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>49</b>
<b>V MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>50</b>
<b>VI FARMACOLOGIA DE LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>55</b>
<b>VII REACCIONES ADVERSAS A LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>57</b>
<b>VIII APLICACIONES EN LA CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS</b>	<b>58</b>
1. Cefalosporinas de primera generación	58
2. Cefalosporinas de segunda generación	60
3. Cefalosporinas de tercera generación	64

## **CAPITULO IV**

<b>CONCLUSIONES</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>69</b>

# CAPITULO

## I

## **INTRODUCCION**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Desde que en 1929 Alexander Fleming descubrió la penicilina, el panorama de las enfermedades infecciosas cambió radicalmente. Muchas de las terribles enfermedades que azotaban a la humanidad y causaban grandes epidemias han sido controladas gracias a los antibióticos.

Desde 1940 se han aislado e identificado varios miles de antibióticos, aunque algunos todavía tienen importancia práctica, no hay duda de que se encontrarán muchos más antibióticos, y posiblemente mejores.

Desafortunadamente, al mismo tiempo que se ha logrado avanzar en la investigación, de nuevos antibióticos, también han aparecido mecanismos de resistencia a los mismos por parte de los microorganismos. La resistencia de los microorganismos es debida principalmente al uso indiscriminado de los antibióticos, así como a su mal empleo.

La resistencia a los antibióticos supone un grave problema a nivel clínico, ya que día con día aumenta el número de microorganismos resistentes a uno o varios antibióticos, y es necesario buscar nuevas alternativas para la cura de las enfermedades infecciosas.

Las cefalosporinas fueron identificadas por primera vez como agentes antibacterianos hacia el final de la segunda guerra mundial; las primeras en aislarse fueron las cefalosporinas C, N, y P, sin embargo, una vez que fueron descubiertas se han venido desarrollando una gran gama de estructuras químicas semisintéticas, por medio de cambios en la estructura de la molécula de la cefalosporina base.

El incremento en la investigación y el desarrollo de nuevas cefalosporinas ha beneficiado enormemente a la práctica médica, ya que ofrece mayores alternativas terapéuticas en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos susceptibles a este tipo de antibiótico.

Muchos de los microorganismos resistentes a antibióticos tales como la penicilina y derivados de esta (ampicilina y amoxicilina) son susceptibles a algún tipo de cefalosporina; inclusive, las cefalosporinas han sido utilizadas en el tratamiento de infecciones nosocomiales, causadas muchas veces por gérmenes multi-resistentes.

En la actualidad han surgido diversos tipos de cefalosporinas cuyo objetivo es cubrir un mayor espectro de microorganismos, y al mismo tiempo disminuir los efectos secundarios indeseables en el huésped.

Como ya se ha mencionado, la síntesis de nuevas cefalosporinas se lleva a cabo modificando la estructura de la cefalosporina base, y estos cambios repercuten en las propiedades del fármaco, tales como la absorción, distribución, metabolismo, y eliminación del mismo.

Debido a que en la actualidad la mayoría de los microorganismos son resistentes a la penicilina y a sus derivados, y dado que se ha incrementado el uso de la cefalosporina como un antibiótico que cubre una amplia gama de microorganismos, se considera interesante realizar un estudio en el cual se recopilará la mayor cantidad de información acerca de dicho antibiótico, la cual abarcará desde sus antecedentes hasta los avances que se han llevado a cabo en la actualidad, así como los beneficios que se han obtenido o piensan obtenerse para el uso clínico.

## **1.2 OBJETIVO GENERAL**

Recopilar información acerca de las cefalosporinas, que comprenda su historia, estructura química, usos, avances y perspectivas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

## **1.3 OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Proporcionar información acerca de la historia de los antibióticos en general.
- Exponer los mecanismos de acción de los diferentes grupos de antibióticos.
- Realizar una investigación bibliográfica acerca de los aspectos generales de las cefalosporinas.
- Anexar información sobre las nuevas cefalosporinas que existen en el mercado.



# CAPITULO

II

## INFORMACION GENERAL SOBRE LOS ANTIBIOTICOS

### I.- HISTORIA Y ANTECEDENTES DE LOS ANTIBIOTICOS.

El término antibiótico tiene un significado muy amplio, pero en general se usa para designar cualquier agente o condición que destruya la vida. Sin embargo, en la práctica médica, el término antibiótico es usado para designar al producto metabólico de un microorganismo que es perjudicial u hostil a las actividades vitales de otros microorganismos, usualmente aún cuando se presente en concentraciones extremadamente bajas (27).

El conocimiento de que sustancias derivadas de un microorganismo vivo pueden matar a otro, es casi tan antiguo como la misma ciencia microbiológica.

Los chinos ya conocían hace más de 2500 años las propiedades terapéuticas de la cáscara endurecida de la soya, al aplicarla carbunco, forúnculos e infecciones similares, y usaban este material contra muchos trastornos (29).

Los primeros investigadores que reconocieron las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos fueron Pasteur y Joubert, que registraron sus observaciones y conjeturas en 1877. Notaron que los bacilos del ántrax crecían rápidamente cuando se inoculaban en orina esterilizada, pero no se multiplicaban, y morían pronto si una de las bacterias comunes del aire se introducía en la orina al mismo tiempo.

El mismo tipo de experimento en animales produjo resultados similares. Dichos autores incluso comentaron que "la vida destruye la vida entre las especies inferiores", más aún que en los vegetales y animales superiores, y llegaron a la sorprendente conclusión de que los bacilos del ántrax podían administrarse al animal en gran número sin enfermarlo, siempre que se le dieran al mismo tiempo bacterias "ordinarias", declarando que esta observación podía significar una gran promesa para la terapéutica (27).

Pocos años más tarde en 1881, Tyndall describió el aclaramiento de caldos donde crecían bacterias, cuando especies del hongo *Penicillium* crecían subsiguientemente en el líquido. Y en 1885 Comil y Babes concibieron el papel de inhibidores químicos definidos en este fenómeno de antagonismo entre unos microorganismos y otros. Estas entidades químicas que son producidas por un

microorganismo y que dependiendo de su concentración en el medio inhiben, matan, ó lisan a otros microorganismos son ahora llamados antibióticos (27).

Durante los últimos años del siglo XIX y la primera década del siglo XX, varios antibióticos fueron probados clínicamente. Los primeros intentos hechos en la década de 1880 involucraron la llamada "terapia de restitución", en la cual a un paciente infectado con un microorganismo patógeno se le inoculaba una bacteria no patógena, que anteriormente se hubiera demostrado *in vitro* que era antagonista al patógeno. Esta técnica fue utilizada algunas veces en el tratamiento de tuberculosis, difteria, ántrax, y cólera.

El siguiente refinamiento de esta técnica fue introducido en la década de 1890, y fue la administración de un extracto más o menos purificado de un microorganismo que fuera antagonista *in vitro* a un patógeno determinado (27).

Cerca de 1900, la Piocianasa, un extracto del microorganismo *Pseudomona pyocyanea* (*Ps. aeruginosa*), fue preparado comercialmente en Alemania y utilizado extensivamente (27).

En 1929 Alexander Fleming descubrió la acción antibacteriana del *Penicillium sp* en cultivos de *Staphylococcus aureus*, y de ahí se logró la preparación comercial del primer antibiótico que fue llamado penicilina, con lo que comenzó la época de oro de los antibióticos; a partir de entonces se encontraron diversos compuestos que comenzaron a utilizarse con fines terapéuticos (27).

En los primeros años de la segunda guerra mundial, las drogas de sulfonamida fueron los únicos agentes terapéuticos disponibles para el tratamiento de las infecciones bacterianas, pero estas drogas tenían varias características indeseables, además de que muchas especies bacterianas son naturalmente resistentes a su acción, por lo tanto existía un intenso deseo de encontrar nuevos agentes antibacterianos que no tuvieran propiedades tan indeseables (27).

Las observaciones hechas por Fleming acerca de la penicilina dieron al menos la esperanza de encontrar una solución a esta problemática, por lo que los Estados Unidos e Inglaterra dieron toda clase de facilidades para la investigación y producción de este antibiótico (27).

Poco antes del inicio en la intensa investigación de la penicilina, Dubos realizó en 1939 un trabajo con el cual se incrementó el interés de encontrar antibióticos que funcionaran como agentes quimioterapéuticos. Dubos aisló tirotricina de cultivos de *Bacillus brevis*, la cual demostró ser extremadamente activa contra un número de patógenos que antes no habían sido amenazados por la quimioterapia, pero desafortunadamente, este producto es sumamente tóxico al administrarlo por vía parenteral, hecho que limita su utilidad, sin embargo, esto sirvió para estimular la búsqueda de antibióticos menos tóxicos (27).

Subsecuentemente, en 1944 Waksmand y sus estudiantes descubrieron una nueva fuente de antibiótico en los actinomicetos (organismos que comparten características con los hongos y las bacterias). La importancia de estas observaciones dio lugar al descubrimiento de la estreptomina (27).

Actualmente los antibióticos ocupan un lugar importante en la industria farmacéutica; se ha estimado que el 50% de la producción de medicamentos en 1948 se destinó a la elaboración de penicilina y estreptomina (27).

En la actualidad se han descubierto miles de antibióticos, pero de ellos solo en un pequeño porcentaje se ha comprobado que tienen utilidad clínica.

## II.- MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS EMPLEADOS EN LA CLINICA.

Un agente antimicrobiano ideal, muestra toxicidad selectiva, este término implica que un medicamento es nocivo para un parásito sin serlo para el huésped. A menudo la toxicidad selectiva es relativa más que absoluta; es decir, el medicamento en una concentración tolerable para el huésped puede dañar al microorganismo (36).

Aún no se comprende completamente el mecanismo de acción de la mayor parte de los medicamentos antimicrobianos, sin embargo, se han estudiado cuatro fenómenos básicos que se detallan a continuación:

### **1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular.**

En contraste con las células animales las bacterias poseen una capa rígida denominada pared celular, que mantiene la forma de los microorganismos y los protege de cambios en la presión osmótica. La lesión a la pared celular o la inhibición de su formación puede conducir a la lisis de la célula. Los medicamentos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular bacteriana; es solo una de sus actividades, pero es la que se comprende mejor (36).

El paso inicial en la acción medicamentosa consiste en la fijación del agente a los receptores celulares (proteínas fijadoras de penicilinas "PBP"). Existen de 3 a 6 PBP, y los diferentes receptores tienen afinidades distintas para un mismo medicamento, y cada uno puede mediar un efecto diverso. Por ejemplo, la adición de una penicilina a una PBP puede provocar principalmente un alargamiento anormal de la célula, en tanto que su adhesión a otra PBP puede producir un defecto en la periferia de la pared celular, con lisis de la célula (36).

Después de que un medicamento  $\beta$ -lactámico se ha adherido a su receptor o receptores, la reacción de transpeptidación es inhibida y la síntesis de peptidoglucán es bloqueada. El paso siguiente probablemente sea la eliminación o la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared celular. Esto activa a la enzima lítica y origina lisis de la célula si el medio es isotónico. En un medio notablemente hipertónico las células se transforman en protoplastos o esferoplastos, cubiertos solamente por la frágil membrana celular (36).

La ausencia notoria de toxicidad de las penicilinas para con las células de los mamíferos debe atribuirse a la ausencia de un tipo de pared celular bacteriana con peptidoglucano, en las células animales (36).

### **2.- Acción antimicrobiana a través de la inhibición de la membrana celular.**

La membrana citoplasmática sirve como una barrera de semipermeabilidad selectiva, realiza funciones de transporte activo y por lo tanto regula la composición interna de la célula. Si la integridad

funcional de la membrana citoplasmática es interrumpida, escapan de la célula las moléculas y los iones, lo que da como consecuencia daño o muerte celular (36).

Los ejemplos sobresalientes de este mecanismo son las polimixinas cuando actúan sobre bacterias gramnegativas y los antibióticos de tipo polieno que actúan sobre los hongos. Sin embargo, las polimixinas son inactivas contra los hongos y los polienos no actúan sobre las bacterias. Esto es debido a la presencia de esteroides en la membrana celular de los hongos, y a su ausencia en las membranas celulares bacterianas. Los polienos deben interactuar con un esteroide en la membrana celular de los hongos antes de ejercer su efecto (36)

Los imidazoles antimicóticos alteran la integridad de las membranas celulares de los hongos al inhibir la biosíntesis de los lípidos que los constituyen (36).

### 3.- Acción antimicrobiana a través de la síntesis proteínica.

Es un hecho conocido que el cloramfenicol, las tetraciclinas, aminoglucósidos, eritromicinas, y las lincomicinas pueden inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias.

Las bacterias tienen ribosomas 70S, mientras que las células de los mamíferos tienen ribosomas 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química, y sus especificidades funcionales son lo suficientemente diferentes para poder explicar por qué los medicamentos antimicrobianos pueden inhibir la síntesis proteínica en los ribosomas bacterianos sin tener mayor efecto sobre los ribosomas de las células de los mamíferos (36).

#### • Aminoglucósidos.

Se ha estudiado el modo de acción de la eritromicina mucho más que la de otros aminoglucósidos (Kanamicina, neomicina, gentamicina, amikacina, etc.), pero probablemente todos actúan en forma semejante.

La primera etapa es la inserción del aminoglucósido a una proteína receptora especial (P12) en el caso de la estreptomicina sobre la unidad 30S del ribosoma microbiano (36)

En la segunda etapa el aminoglucósido bloquea la actividad normal del complejo de iniciación de la formación del péptido (36).

En la tercera etapa el mensaje del RNAm es leído mal sobre la región de reconocimiento del ribosoma y como resultado se inserta el aminoácido equivocado en el interior del péptido, produciéndose una proteína no funcional (36).

Estas actividades ocurren más o menos simultáneamente y el efecto global es por lo general, un evento irreversible que destruye a la célula bacteriana (36).

- **Tetraciclinas.**

Las tetraciclinas se enlazan a la subunidad 30S de los ribosomas microbianos, inhiben la síntesis proteínica bloqueando la inserción del RNA-t aminoacilo cargado. Por lo tanto, las tetraciclinas previenen la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena naciente del polipéptido. La acción por lo general es inhibitoria y reversible al suspender el medicamento (36).

- **Cloramfenicol.**

El cloramfenicol se fija a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos e interfiere con el enlace de los aminoácidos a cadenas peptídicas recientes, primordialmente debido a que el cloramfenicol inhibe la peptidiltransferasa. Es principalmente bacteriostático, es decir, el efecto del medicamento es reversible cuando este es suspendido (36).

- **Macrólidos (Eritromicina, oleandomicina)**

Estos medicamentos se elaboran a la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano. Pueden interferir con la formación de complejos iniciales para la síntesis de la cadena peptídica o con las reacciones de translocación de aminoacilos (36).

- **Lincomicinas (Lincomicina, clindamicina)**

Las lincomicinas se elaboran a la subunidad 50 S del ribosoma microbiano y se parecen a los macrólidos en la actividad antimicrobiana y en su modo de acción. Puede haber interferencia mutua entre estos medicamentos (36).

#### 4.- Acción antimicrobiana a través de la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Ejemplos de estos medicamentos son el ácido nalidixico, novobiocina, pirimetamina, sulfonamidas, trimetoprim y la rifampicina.

- Rifampicina

La rifampicina inhibe el desarrollo bacteriano, enlazándose intensamente a la polimerasa del RNA dependiente del DNA bacteriano. Por lo tanto inhibe la síntesis bacteriana del RNA (36).

- Acido nalidixico y ácido oxalinico

Se emplean principalmente como antisépticos urinarios, son inhibidores potenciales de la síntesis de DNA. Bloquean la DNA girasa (36).

- Trimetoprim.

El trimetoprim inhibe la reductasa del ácido dihidrofólico con una eficacia 50 000 veces mayor en las bacterias que en las células de los mamíferos. Esta enzima reduce al ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, una etapa en la secuencia que conduce a la síntesis de las purinas y finalmente de DNA. Las sulfonamidas y el trimetoprim puede usarse solas para inhibir el desarrollo bacteriano, Si se usan en combinación producen un bloqueo secuencial, resultando en un notorio incremento de la actividad.

En la tabla I se resumen los mecanismos de acción de los antimicrobianos (36).



**TABLA 1**  
**MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS**

INHIBICION DE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR	ALTERACIONES EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR	INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROTEINAS	INHIBICION DE LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS
Bacitracina Cefalosporinas Cicloserina Penicilinas Vancomicina	Anfotericina B Colistina Imidazoles Nistatina Polimixinas	Cloramfenicol Eritromicina Lincomicina Tetraciclinas aminoglucósidos	Acido nalidixico Novobiocina Pirimetamina Sulfonamidas trimetoprim Rifampicina

### III.- PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA.

#### 1.- Elección del agente antimicrobiano apropiado.

En la elección del agente antimicrobiano apropiado para la terapia de una infección dada, existen un número de importantes factores que deben ser considerados.

Primero, la identidad del organismo infectante debe ser conocida, o al menos sospechada basándose en la información clínica.

Segundo, se debe tener información acerca de la posible susceptibilidad del organismo infectante, y tercero, una serie de factores llamados del huésped deben ser conocidos (45).

- Identificación del organismo infectante.

En la actualidad existen varios métodos para la identificación rápida de bacterias en especímenes clínicos.

La tinción de Gram es quizá el método más simple, menos caro, y más útil de todos los "métodos rápidos". Esta técnica puede ser utilizada para identificar la presencia y la morfología de microorganismos, en fluidos corporales que normalmente son estériles (Líquido cerebroespinal, pleural, sinovial, orina, y sangre) (45).

Otros métodos que se utilizan en la identificación rápida de patógenos infecciosos, son los llamados métodos inmunológicos, ejemplos de estos tenemos al ensayo inmunoabsorbente (ELISA) ó la aglutinación en látex (45).

La identificación definitiva y final del microorganismo, usualmente requiere técnicas de cultivo, es por lo tanto imperativo que especímenes apropiados sean obtenidos para cultivo antes de iniciar la terapia antimicrobiana, ya que si se administran antibióticos antes de la identificación del microorganismo, los cultivos generalmente dan resultados negativos, aunque organismos viables permanezcan en el huésped .

En muchos casos puede ser imposible determinar la naturaleza exacta del organismo infectante antes de la institución de una terapia antimicrobiana. En estos casos el uso de la estadística bacteriológica, puede ser particularmente útil (45).

El término estadística bacteriológica se refiere a la aplicación de conocimientos sobre los organismos que más comúnmente son causantes de una infección dada (45).

- **Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana del microorganismo infectante**

Dado que los diferentes microorganismos varían en su susceptibilidad a los antibióticos, es imperativo que se tomen medidas para determinar la susceptibilidad del organismo infectante a los diferentes antibióticos.

El método más comúnmente usado es la difusión en disco; este método es simple de realizar, y relativamente barato, pero solo provee información semicuantitativa acerca de la susceptibilidad de un microorganismo dado a un antimicrobiano determinado (45).

Datos cuantitativos pueden obtenerse de métodos que incorporan diluciones seriadas del antibiótico en agar o caldo de cultivo; la menor concentración del agente antimicrobiano que previene el crecimiento después de 18-24 hrs de incubación, es conocida como la concentración mínima inhibitoria o (MIC) (45).

La prueba de susceptibilidad es particularmente importante para ciertos microorganismos, ya que el uso indiscriminado de los antibióticos en la clínica, y la agricultura, ha dado lugar a una gran cantidad de cepas bacterianas resistentes a uno o más antibióticos, aunque en algunos casos los organismos son naturalmente resistentes al antibiótico usado (45).

## 2.- Factores del huésped.

Es de suma importancia determinar la identidad y la susceptibilidad antimicrobiana del microorganismo causante de una infección, sin embargo, una terapia óptima es imposible si no se consideran ciertos factores del huésped que pueden influenciar la eficacia y toxicidad de un agente antimicrobiano (45).

- Historia de previas reacciones adversas a los agentes antimicrobianos.

Obteniendo una historia clínica adecuada sobre previas reacciones adversas a un medicamento dado, se puede prevenir la administración inadvertida de un agente antimicrobiano al cual el paciente sea alérgico, ya que una reacción alérgica a un medicamento, puede dar lugar a serias e incluso fatales consecuencias (45).

- Edad del paciente.

La edad del paciente es uno de los factores de mayor importancia que deben considerarse en la elección del antibiótico que va a administrarse, ya que la acidez gástrica varía con la edad. El pH de las secreciones gástricas es mayor en niños pequeños y no alcanza los niveles de acidez de un adulto hasta aproximadamente la edad de tres años (45).

La absorción de una cantidad de antimicrobiano por vía oral depende de su estabilidad ácida y del pH de las secreciones gástricas (45).

La penicilina G es un excelente ejemplo de este fenómeno, ya que su absorción oral se reduce notablemente por la acidez gástrica; sin embargo, en niños pequeños y en pacientes ancianos con aclorhidria, la absorción de la droga se incrementa notablemente.

La absorción de otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos administrados por vía oral también se incrementa en pacientes aclorhídricos, sin embargo, solo existe evidencia convincente en el caso de las penicilinas (45).

La función renal también varía con la edad. Se encuentra relativamente disminuida en niños prematuros y recién nacidos, y alcanza niveles de adulto entre los 2 y 12 meses de edad.

El incremento en la edad resulta en la declinación de cierto número de procesos biológicos, incluida la función renal. En vista de esto, dosis altas de penicilina o cefalosporinas deben administrarse con precaución en pacientes con función renal disminuida (101).

Respecto a la excreción de un fármaco o sus metabolitos, se ha observado, que una excreción deficiente puede dar lugar a reacciones de toxicidad para el huésped.

En el caso de los aminoglucósidos, se ha observado que si existe una excreción deficiente en el huésped, las concentraciones del antibiótico se elevan en el suero del paciente, lo cual puede asociarse posteriormente a toxicidad y daño en el oído (45).

Otro ejemplo es el del cloramfenicol, que es inactivado por conjugación con el ácido glucurónico en el hígado, sin embargo, en el neonato, los niveles hepáticos de glucuroniltransferasa son relativamente insuficientes, y por lo tanto cuando se les administran grandes dosis de cloramfenicol, se incrementan los niveles séricos de cloramfenicol no conjugado, las cuales son tóxicas y pueden resultar en shock, colapso cardiovascular y muerte (101).

Finalmente, las reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos parecen ser más comunes en la vejez, que en pacientes jóvenes (45).

- Anormalidades Genéticas o Metabólicas.

La presencia de anomalías genéticas o metabólicas, pueden tener un efecto significativo en el uso o toxicidad de un determinado antibiótico, por ejemplo, la velocidad a la cual la isoniazida es conjugada y biológicamente inactivada, por la acetilación en el hígado, está determinada genéticamente (10).

Ciertos agentes antimicrobianos han demostrado ser capaces de provocar hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato dihidrogenasa, entre estos se encuentran las sulfonamidas, nitrofurantoínas, furazolidina, y el cloramfenicol (101).

La presencia de desórdenes metabólicos tales como la diabetes mellitus pueden ocasionar problemas en la terapia antimicrobiana. Ciertos agentes tales como las sulfonamidas y el cloramfenicol pueden potenciar la actividad hipoglicémica de agentes tales como la tolbutamida y la clorpropamida. Así mismo algunos antibióticos que son administrados por vía intravenosa y que contienen entre sus excipientes dextranas, pueden producir hiperglicemia y glucosuria en pacientes diabéticos (101).

Las cefalosporinas, el cloramfenicol, la isoniazida, el ácido nalidixico, la penicilina, las estreptomycinas, y las tetraciclinas pueden causar resultados falsos positivos, cuando el azúcar en la orina se determina por la prueba de Benedict (101).

- Embarazo.

Las pacientes embarazadas también causan problemas en la selección de un antibiótico apropiado, ya que el uso de dichos agentes pueden exponer directamente al feto a efectos adversos del fármaco. Aunque no existen muchos estudios realizados en humanos, la experiencia sugiere que ciertas drogas, tales como las cefalosporinas, penicilina, y eritromicinas, son seguras de usar durante el embarazo.

El metronidazol y la ticarcilina han demostrado ser teratogénicas en roedores, por lo tanto se encuentra prohibido administrarlas durante el embarazo (101).

Otros antibióticos tales como las tetraciclinas también afectan al niño, en suma, las mujeres embarazadas que reciben tetraciclinas, son particularmente vulnerables a ciertos efectos tóxicos, incluyendo necrosis aguda del hígado, pancreatitis, y probablemente daño renal (101).

Virtualmente, todos los antibióticos aparecen en concentraciones moderadas en la leche materna, cuando se administran en dosis terapéuticas a mujeres en lactancia. La cantidad de antibiótico excretada en la leche depende de su grado de ionización, su peso molecular, y su solubilidad en grasa y agua. Bajo circunstancias usuales, las concentraciones de antibiótico encontradas en leche materna son muy bajas, sin embargo, aún estas pequeñas cantidades pueden causar reacciones adversas significativas en el

infante. Las sulfonamidas en la leche materna pueden ser peligrosas en bebés prematuros, porque aún pequeñas dosis de estas pueden producir incremento en los niveles de bilirrubina (45).

- **Función Renal y Hepática.**

La capacidad de un paciente para metabolizar o excretar los agentes antimicrobianos, es uno de los factores del huésped más importantes de considerar, especialmente, cuando altas concentraciones de la droga administrada en el suero o en los tejidos son potencialmente tóxicas (45).

La excreción renal es la más importante ruta de eliminación de la mayoría de los agentes antimicrobianos. Niveles tóxicos de agentes remanentes pueden detectarse en el suero, si son administradas sin modificación de la dosis en pacientes con función renal dañada, llegando incluso a causar trastornos neurotóxicos (45).

Las tetraciclinas, excepto la doxiciclina, están contraindicadas en pacientes con función renal dañada, porque el aumento en los niveles séricos puede dar como resultado un empeoramiento del estado Urémico. En la tabla 2 se muestran una lista de antibióticos que deben ser usados con particular cuidado en pacientes con función renal disminuida (45).

- **Sitio de la Infección.**

De todos los factores del huésped que deben ser considerados en la elección de un antibiótico, ninguno es más importante que el sitio de infección. La localización del proceso infeccioso determina no solo la elección del antibiótico, sino también la dosis y la ruta por la cuál va a ser administrado.

Para una terapia antimicrobiana efectiva, una concentración adecuada del medicamento debe llegar al sitio de infección (45).

Las concentraciones séricas de agentes antimicrobianos son relativamente fáciles de determinar y con frecuencia son usados como una guía en la terapia, sin embargo, excepto en caso de bacteremia, la eficacia antimicrobiana se encuentra más determinada por la concentración tisular que por la concentración en sangre (45).

La habilidad de un antibiótico para pasar a través de las membranas por difusión no iónica está relacionada con su solubilidad en lípidos, por lo tanto, agentes solubles en lípidos tales como el

cloramfenicol, la rifampicina, el trimetoprim, y la isoniazida, son más adecuados para penetrar membranas que los compuestos más altamente ionizantes. Estos agentes rápidamente cruzan la barrera hematoencefálica (45).

TABLA 2  
USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON VARIOS GRADOS DE DAÑO RENAL.

ANTIBIOTICOS QUE NO REQUIEREN CAMBIOS EN LA DOSIS	ANTIBIOTICOS QUE REQUIEREN CAMBIOS EN LA DOSIS SOLO CON FALLA RENAL SEVERA	ANTIBIOTICOS QUE REQUIEREN CAMBIOS EN LA DOSIS SI HAY FUNCION RENAL DAÑADA	ANTIBIOTICOS CONTRAINDICADOS CUANDO EXISTE FALLA RENAL.
Eritromicina Clindamicina Cloramfenicol Doxiciclina Cefoperazona Oxacilina Dicloxacilina Acido nalidixico Rifampicina Anfotericina B Sulfonamida	Penicilina G Amoxicilina Ampicilina Meticilina Cefalotina Cefalexina Cefamandola Cefoxitina Cefotaxima Cefizoxima Piperacilina Lincomicina Isoniazida Etambutol Trimetoprim-Sulfametoxazol	Carbencilina Ticarcilina Cefazolina Estreptomicina Kanamicina Gentamicina Tobramicina Amikacina Colistina Vancomicina Flucitosina	Tetraciclinas Nitrofurantoina Cefaloridina Sulfonamidas Acido p-aminico salicilico Metenamina

### 3.- Combinaciones Antimicrobianas.

La mayoría de las infecciones en humanos pueden ser tratadas con un solo antibiótico, pero también existen indicaciones para usar combinaciones (usualmente dos), porque las combinaciones pueden proporcionar una cobertura de un espectro más amplio de microorganismos que un solo agente (45).

Cuando dos agentes antimicrobianos son combinados, puede presentarse alguno de estos fenómenos contra un determinado microorganismo (*in vitro*):

- Efecto Aditivo.

Se presenta cuando la actividad de los antibióticos en combinación es igual que la suma de sus actividades independientes, cuando se estudian por separado (45).

- **Efecto Sinérgico.**

La combinación de un par de antimicrobianos proporciona un efecto mayor que la suma de sus actividades independientes cuando son medidas separadamente.

- **Antagonismo.**

Si los antibióticos son antagonistas, la actividad de la combinación es menor que la suma de sus actividades cuando son medidas separadamente.

#### **4.- Elección de la ruta apropiada de administración de un antibiótico.**

Una vez que el médico haya determinado el ó los antibióticos más apropiados para tratar una infección dada, lo siguiente es decidir cuál será la ruta de administración del medicamento para obtener los máximos beneficios en la terapia. En la mayoría de los casos se trata de elegir entre la vía oral y las vías parenterales.

En general la vía oral es elegida para infecciones moderadas, aunque no todos los antibióticos pueden ser administrados de esta manera; antibióticos tales como la vancomicina, las polimixinas, y algunos aminoglucósidos, son absorbidos pobremente por el tracto gastrointestinal y no pueden ser administrados por vía oral para tratar infecciones sistémicas (45).

La vía parenteral es utilizada para agentes que son absorbidos ineficientemente por el tracto gastrointestinal, y para el tratamiento de pacientes con serias infecciones en las cuales son requeridas altas concentraciones séricas del antibiótico; algunos aminoglucósidos y polimixinas son generalmente administrados por vía intramuscular, y son bien tolerados cuando se dan por esta vía (45).

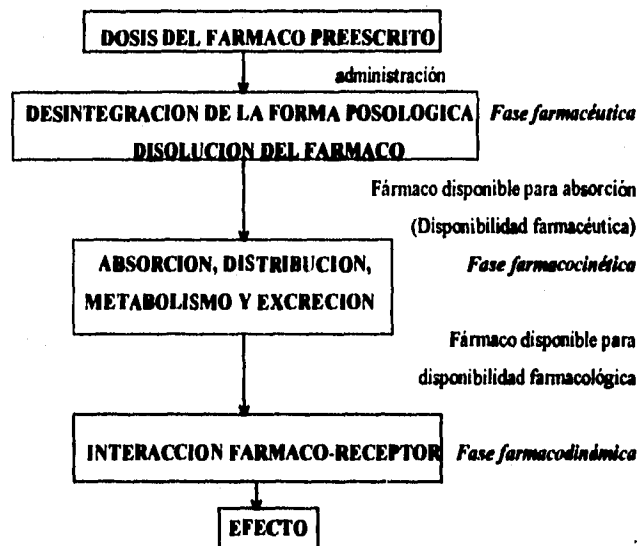
Para la mayoría de las infecciones, se logran concentraciones séricas adecuadas con la administración intramuscular de estos fármacos, sin embargo, en algunos casos tales como shock, la vía intravenosa es preferida, ya que proporciona grandes dosis de medicamento con un mínimo de incomodidad para el paciente (45).

La vía intratecal o intraventricular puede ser necesaria para el tratamiento de infecciones meníngeas, con antibióticos tales como aminoglucósidos, polimixinas, bacitracinas, y posiblemente vancomicina; los cuáles cruzan la barrera hematoencefálica (45).



#### IV.-FARMACOCINETICA DE LOS FARMACOS EN GENERAL.

Los procesos que ocurren entre la administración de una sustancia y sus efectos, pueden dividirse en las tres fases siguientes, según Ariens y Simonis (101):



El estudio de la primera etapa o fase farmacéutica, en la cadena de fenómenos que sucede entre la administración de una sustancia y la producción de una respuesta, se ha denominado biofarmacia. Wagner la definió como el estudio de la relación entre la naturaleza e intensidad de los efectos biológicos observados en los animales y el hombre, y los siguientes factores (51):

- Naturaleza del Fármaco
- Estado físico, tamaño de partículas, y área de superficie del fármaco
- Presencia o ausencia de coadyuvantes con la sustancia básica.

- Forma posológica en la que se administra el fármaco.
- Los procesos farmacéuticos utilizados para preparar la forma posológica.

La farmacocinética puede definirse como el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo, y excreción del fármaco, relacionados con el tiempo en que permanece en el organismo o en uno o más de sus compartimientos. La absorción de todos los fármacos incluidos los antibióticos se encuentra directamente relacionada con la vía de administración, y los mecanismos que constituyen las barreras para que el fármaco sea absorbido. En la tabla 3 se muestran los sitios de administración de tales fármacos (51)

**TABLA 3**  
**SITIOS Y MEDIOS DE ADMINISTRACION DE FARMACOS.**

VIA DE ADMINISTRACION	MEMBRANA DE ABSORCION	TIPOS DE PREPARACIONES
Bucal (por la boca y deglutida)	Mucosas del tubo gastrointestinal	Mezclas líquidas; preparaciones en forma sólidas, tabletas
Sublingual	Membrana mucosa	Tabletas
Bucal	Membrana mucosa	Tabletas, trociscos
Rectal	Membrana mucosa	Supositorios, pomadas
Colón	Membrana mucosa	Enemas
Uretral	Membrana mucosa	Bujías
Vaginal	Membranas mucosas	Pesarios
Nasal	Membrana mucosa	Gotas, polvos
Conjuntival	Conjuntiva y córnea	Vapores, gases, humos, gotas,
Epidérmica	Epitelio queratinizado	Pomadas, lociones, cremas, linimentos, polvos
Inyección parenteral subcutánea, o intramuscular	Endotelio de capilares vasculares y linfáticos	Soluciones; suspensiones, e implantes sólidos
Intravenosa	Ninguna	Soluciones
Intraarterial		
Intratecal		

#### I.- Mecanismo de absorción.

La mayor parte de los fármacos se absorben en el tubo digestivo, por difusión lipídica de moléculas no ionizadas; unos cuantos fármacos con peso molecular bajo se absorben bien por difusión acuosa (51).

Las sustancias completamente ionizadas se absorben con lentitud, y en forma incompleta. Algunos pocos fármacos muy liposolubles se absorben en el tubo intestinal junto con ácidos grasos de cadena larga y sus monoglicéridos (51).

Algunos otros fármacos se absorben por transporte activo, por ejemplo, la metildopa, y la levodopa, los fármacos con peso molecular elevado, o que existen en solución en agregados moleculares, probablemente son captados por pinocitosis, por ejemplo, la toxina del botulismo (51).

### 1.1 Factores que afectan la absorción gastrointestinal.

- pH del contenido gastrointestinal.

El pH puede afectar el ritmo de desintegración de tabletas y cápsulas, y el índice de disolución del fármaco.

Actúa principalmente sobre la concentración de la forma no ionizada de un fármaco que se ioniza cuando el pH gástrico es bajo, se deprime la ionización de los fármacos ácidos y se absorben bien; cuando en cambio, el pH se eleva, aumenta su ionización y disminuye el ritmo de absorción.

Por el contrario, los fármacos básicos se ionizan mucho; en consecuencia no se absorben si el contenido gástrico es ácido, pero se absorben cuando se eleva el pH (51).

- Área de la superficie de absorción..

La mucosa del intestino delgado está adaptada para absorción, y es la principal región del tubo digestivo para la absorción de fármacos administrados por la vía bucal. El área de absorción, considerando las microvellosidades es de unos 200 m<sup>2</sup>.

El área de absorción del estómago solo es una pequeña fracción del intestino delgado. En consecuencia, incluso cuando las propiedades de un fármaco favorecen la absorción gástrica sobre la intestinal, por unidad de área (es decir, fármacos ácidos con valores de pKa bajos), una gran proporción de una dosis ingerida puede ser absorbida en el intestino delgado.

La absorción en el colon es menos rápida que en el intestino delgado, pero se lleva a cabo por los mismos mecanismos (51).

- Concentración del fármaco disuelto.

La concentración del fármaco disuelto depende así mismo del volumen del contenido gastrointestinal; los valores más altos se producen cuando el fármaco se ingiere con el estómago vacío, y son más bajos si se toma entre comidas (51)

- Metabolismo bacteriano del fármaco en el intestino.
- Las enzimas de las bacterias intestinales catalizan diversas reacciones que incluyen a los fármacos o a sus metabolitos. Por ejemplo, hidrolizando los conjugados glucurónidos permiten la reabsorción de la molécula liberada del fármaco (o su metabolito), que luego puede sufrir una circulación enterohepática (51)

#### 2.-Metabolismo de fármacos durante su absorción.

La mucosa intestinal contiene enzimas que conjugan sulfato y pueden inactivar ciertos fármacos durante su absorción. Posteriormente a la absorción del fármaco se lleva a cabo, la depuración del mismo; cuando más rápida es la eliminación de un fármaco del sitio donde se absorbió, mayor el gradiente de concentración y más rápida por difusión lipídica o acuosa (51).

El flujo sanguíneo de los capilares submucosos es un factor que limita el ritmo de absorción de los fármacos con poca solubilidad acuosa, en consecuencia, la intensidad del riego sanguíneo puede regir el ritmo máximo de absorción de los fármacos, una vez que han atravesado la barrera mucosa (51).

La unión de un fármaco a las proteínas del plasma disminuye la concentración del fármaco libre después de su absorción, y ello hace que se conserve un gradiente de concentración alto y se facilite su absorción. Otros factores que intervienen en la depuración del fármaco son la motilidad del tubo gastrointestinal ya que los movimientos no prepulsores del mismo tienen un papel importante en la desintegración y la disolución de los preparados sólidos de los fármacos, en el estómago, y para facilitar su absorción, en todo el tubo gastrointestinal. Así mismo, el tiempo de tránsito es otro factor que influye, ya que la actividad prepulsora del estómago e intestino rige la duración del contacto de los fármacos disueltos con la superficie de absorción; un vaciamiento gástrico lento, hace que el fármaco llegue con relativa lentitud a su destino, en consecuencia su absorción es lenta. La estimulación del vaciamiento gástrico aumenta considerablemente el ritmo de absorción intestinal (51).

### 3.- Destino de los fármacos después de su absorción en el tubo digestivo.

- **Metabolismo hepático.**

Los fármacos absorbidos en el tubo digestivo que pasan al torrente sanguíneo son transportados por la circulación porta al hígado, en donde pueden ser captados y metabolizados por los hepatocitos o las células de Kupffer. La pérdida de fármaco del torrente sanguíneo a su paso por el hígado se denomina "efecto del primer paso".

En algunos casos el primer paso puede eliminar prácticamente por completo al fármaco original, pero puede formarse un metabolito activo (51).

- **Derivación enterohepática.**

Un fármaco que se secreta con la bilis, pasa nuevamente al intestino y puede reabsorberse y ser secuestrado otra vez por los hepatocitos, a su paso por la circulación porta, para eliminarse una vez más por la bilis. Este círculo se denomina derivación o circulación enterohepática. El efecto de este fenómeno consiste en aumentar la persistencia del fármaco en el organismo, y a condición de que sus concentraciones en los sitios de acción sean suficientemente altas, para prolongar su acción; un ejemplo de esto es el cloramfenicol, este fármaco es convertido en glucurónido por los hepatocitos, y secretado como tal hacia la bilis.

En el intestino, los glucurónidos son hidrolizados por enzimas bacterianas que liberan al fármaco no conjugado; este vuelve a reabsorberse (51).

- **Otras derivaciones o circulaciones entéricas.**

Algunos fármacos son secretados por la saliva o el jugo gástrico, y reabsorbidos en el intestino. Existen fármacos que se encuentran en una derivación más compleja: aparecen en las secreciones bronquiales desde donde es transportado hasta la tráquea y en la faringe con el moco bronquial, y se reabsorbe en el intestino cuando se deglute el moco (51).

### 4.- Distribución de los fármacos.

Luego de que un fármaco es absorbido o administrado en la corriente sanguínea, es distribuido en los líquidos intersticiales y celulares (30).

El corazón, hígado, riñón, cerebro, y otros órganos con buena irrigación reciben la mayor parte del fármaco durante los primeros minutos después de la absorción. La llegada de estos agentes al músculo, la mayoría de las vísceras, piel y grasa es más lenta; y estos tejidos pueden requerir de varios minutos a varias horas para alcanzar el equilibrio.

La distribución también puede estar restringida por la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina en el caso de los compuestos ácidos y las glicoproteínas  $\alpha$ -ácidas para los compuestos básicos (30).

Un agente que se encuentre fijado firmemente y en proporción elevada tiene un acceso limitado a los sitios de acción celulares, y puede ser metabolizado y eliminado lentamente (30).

Los fármacos que se han acumulado en un tejido dado pueden actuar como reservorio prolongando la acción del agente en ese mismo tejido, o en un sitio distante al cual llega mediante la circulación (30).

- Sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo.

La distribución de fármacos en el sistema nervioso central a partir del torrente circulatorio es muy peculiar, ya que la entrada de sustancias al líquido cefalorraquídeo y al espacio extracelular del sistema nervioso central, es restringida, ya que predominan las uniones estrechas y en consecuencia el flujo acuoso está reducido de manera pronunciada.

Es posible que la disposición particular de las células gliales pericapilares también contribuye a la difusión lenta de los ácidos orgánicos y las bases del SNC (30).

#### 5.- Reservorios de fármacos.

Como ya se ha mencionado, los compartimientos en los cuales se acumulan los fármacos constituyen reservorios potenciales. Si el compuesto acumulado se encuentra en equilibrio con el que se encuentra presente en el plasma y es liberado a medida que declina la concentración en este último, se mantiene una concentración en el plasma y en sitio de acción y se prolongan los efectos farmacológicos del agente.

- **Proteínas plasmáticas.**

Muchos fármacos se encuentran unidos a las proteínas plasmáticas, como ya hemos mencionado anteriormente principalmente la albúmina y la glicoproteína  $\alpha$ ; la fijación a otras proteínas en general es mucho menor. Esta fijación en general es reversible; solo en ocasiones se produce la unión covalente de fármacos activos como agentes alquilantes (30).

La unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas limita su concentración en los tejidos y en su sitio de acción, ya que sólo la forma libre está en equilibrio a través de las membranas .

La fijación en las proteínas plasmáticas no limita la secreción o la biotransformación tubular renal, ya que estos procesos disminuyen la concentración del agente libre, lo cual es seguido rápidamente por la disociación del complejo fármaco-proteína (30).

- **Reservorios celulares.**

Muchos agentes se acumulan en el músculo y otras células en concentraciones más elevadas que en los líquidos extracelulares. Si la concentración extracelular es alta, y la unión es reversible, el tejido implicado puede constituir un depósito importante del fármaco, en particular si el tejido es una fracción grande de la masa del organismo.

La acumulación en células puede ser el resultado de un transporte activo, o con más frecuencia de la fijación a proteínas, fosfolípidos, o nucleoproteínas que en general es reversible (30).

- **La grasa como reservorio.**

Muchos fármacos liposolubles se almacenan en la grasa neutra. En las personas obesas el contenido graso del organismo puede llegar al 50% e incluso en la inanición constituye el 10% del peso corporal; en consecuencia, la grasa puede actuar como un reservorio importante para los agentes liposolubles (30).

- **Hueso.**

Las tetraciclinas y otros agentes quelantes de iones metálicos divalentes, así como los metales pesados pueden acumularse en el hueso por absorción sobre la superficie ósea cristalina, y eventual incorporación a la red cristalina. El hueso puede constituir un reservorio para agentes tóxicos de liberación lenta como Plomo o Radio, cuyo efecto puede persistir hasta mucho después de haber cesado la exposición (30).

- **Reservorios transcelulares.**

Los fármacos también atraviesan las células epiteliales y se acumulan en los líquidos transcelulares. El principal reservorio transcelular es el tracto gastrointestinal.

Las bases débiles son concentradas en forma pasiva en el estómago a partir de la sangre, debido a la gran diferencia de pH entre ambos líquidos. Algunos compuestos son secretados en la bilis de forma activa o como un conjugado que es hidrolizado en el intestino, en estos casos y cuando un agente administrado por vía oral es absorbido lentamente, el tracto gastrointestinal actúa como reservorio del fármaco.

Otros líquidos transcelulares incluyendo el líquido cefalorraquídeo, el humor acuoso, la endolinfa, y el líquido articular, en general no acumulan cantidades significativas de fármaco (10).

#### **6.- Redistribución de los fármacos.**

El efecto del fármaco usualmente finaliza con su biotransformación y excreción, pero también puede deberse a la redistribución del agente desde su sitio de acción a otros tejidos o sitios.

La redistribución es un factor que interviene en la finalización del efecto, principalmente cuando un fármaco con una solubilidad en los líquidos, que actúa sobre el cerebro o el sistema cardiovascular, es administrado rápidamente por inyección intravenosa o por inhalación (10).

#### **7.- Biotransformación de los fármacos.**

Las propiedades fisicoquímicas de las moléculas de un fármaco que permiten el pasaje rápido a través de las membranas celulares durante la absorción y la distribución también alteran su posterior excreción. Por ejemplo, luego de la filtración por el glomérulo renal, la mayoría de los compuestos liposolubles escapan a la excreción ya que son fácilmente reabsorbidos desde el filtrado por difusión a través de las células tubulares renales. Así, la biotransformación enzimática de los fármacos o metabolitos más polares y menos liposolubles incrementa su excreción y disminuye su volumen de distribución. Esta biotransformación reduce la carga de sustancias extrañas y es crítica para la supervivencia del organismo (10).

- **Enzimas responsables de la biotransformación.**



Los sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación de muchos fármacos, están localizados en el retículo endoplasmático liso del hígado (designado operativamente fracción microsomal). Estas enzimas también están presentes en otros órganos como el riñón, el pulmón, y el epitelio gastrointestinal, aunque en cantidades menores. Los compuestos absorbidos en el intestino están sujetos al efecto del primer paso. Este es el resultado de la acción combinada de las enzimas hepáticas y del epitelio gastrointestinal, las cuales a veces pueden impedir que un fármaco activo alcance la concentración efectiva en la circulación sistémica luego de su administración por vía oral (30).

Las reacciones químicas de la biotransformación enzimática se clasifican como reacciones de fase I o de fase II.

Las reacciones de fase I convierten al fármaco original en un metabolito más polar, por oxidación, reducción o hidrólisis. El metabolito resultante puede ser farmacológicamente inactivo, menos activo, o en ocasiones más activo que la molécula original. Cuando el metabolito constituye la forma activa, se dice que el compuesto original es un profármaco (30).

Las reacciones de fase II, que también se denominan reacciones de conjugación o de síntesis implican la unión del fármaco o de su metabolito polar, con un sustrato endógeno como glucuronato, sulfato, acetato, o un aminoácido (30).

#### **8.- Excreción de los Fármacos.**

Los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos. Los órganos excretores, excluido el pulmón, eliminan los compuestos polares con mayor eficiencia que las sustancias con alta liposolubilidad. Estos últimos son eliminados fácilmente sólo después de que han sido transformados en compuestos más polares (30).

El riñón es el órgano más importante para la eliminación de los fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas con las heces son principalmente por vía oral o metabolitos excretados en la bilis y no reabsorbidos en el tracto intestinal.

La excreción de fármacos en la leche materna es importante no solo por la cantidad eliminada sino porque los agentes excretados pueden producir efectos farmacológicos indeseables en el lactante (30).

La excreción pulmonar tiene importancia en particular en la eliminación de gases y vapores anestésicos; ocasionalmente también se excretan por esta vía pequeñas cantidades de fármacos o metabolitos (30).

La excreción de fármacos por el sudor, la saliva, y las lágrimas no tiene importancia cuantitativa. La eliminación por estas vías depende principalmente de la difusión de las formas no ionizadas liposolubles de los fármacos a través de las células epiteliales de las glándulas, y depende del pH (30).

Los agentes excretados en la saliva llegan a la cavidad oral donde son deglutidos. La concentración de algunos compuestos en la saliva es similar a la del plasma; en consecuencia constituye un líquido biológico útil en el cual determinar las concentraciones de los fármacos cuando resulta difícil o inconveniente obtener sangre (30).

Los mismos principios se aplican a la excreción de fármaco en leche materna. Dado que la leche es más ácida que el plasma, los compuestos básicos pueden estar algo más concentrados en ella; en cambio, la concentración de los compuestos ácidos es inferior a la del plasma. Los no electrolitos como el etanol y la urea llegan fácilmente a la leche, y en forma independiente del pH, alcanzan la misma concentración que en el plasma (30).

## V.- FARMACOCINETICA DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

La farmacocinética de los agentes antimicrobianos debería ser considerada un término de interacciones dependientes del tiempo entre los microorganismos y los humanos. Las interacciones dependientes del tiempo de los agentes antimicrobianos con los microorganismos son importantes para la efectividad del fármaco; esta eficacia está influenciada por la cinética del crecimiento microbiano y la concentración del antibiótico en el medio que rodea al microbio, usualmente dicha concentración cambia a lo largo del tiempo, alcanzando picos en los niveles plasmáticos cuando son administradas dosis intermitentes (45).

Aunque aún se desconoce mucho acerca de la relación que existe entre la cinética del crecimiento microbiano y los cambios constantes en la concentración del fármaco, pueden hacerse

algunas generalizaciones. La penicilina-G (y probablemente otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, e inhibidores de la síntesis de la pared celular) pueden inhibir el crecimiento bacteriano y producir lisis celular, aunque la concentración del antibiótico disminuya en el intervalo entre cada dosis (esto generalmente sucede con microorganismos del género *Staphylococcus sp* y *Streptococcus sp*), con estos microorganismos, y estos antibióticos, el médico no necesita mantener el nivel del medicamento arriba de la concentración mínima bacteriostática (MIC), a través del intervalo entre cada dosis. La MIC debe ser considerada como la concentración más baja que previene el crecimiento bacteriano si se mantiene constante (45).

Dado que en muchas ocasiones el médico no cuenta con la información exacta sobre la MIC de un antibiótico para un determinado microorganismo, se considera adecuado mantener el nivel del antibiótico por arriba de la MIC entre cada intervalo de dosis (45).

Las interacciones de los medicamentos y los microorganismos dependen de la concentración del antibiótico que se emplea en la dosis de ataque, y consecutivamente de estos niveles dependen la interacción entre medicamento y el cuerpo humano, incluidas las funciones de absorción, distribución, metabolismo, y excreción.

En suma, las concentraciones del antibiótico en plasma y tejidos pueden correlacionar con dosis que pueden resultar tóxicas (45).

Aunque la descripción precisa de la farmacocinética de cada uno de los antimicrobianos puede ser sumamente compleja y diferente para cada uno, y ya se ha tratado en el inciso anterior, es preciso suministrar ciertos fundamentos sobre la farmacocinética de los agentes antimicrobianos, que sea de utilidad en la construcción de regímenes terapéuticos y en la modificación de estos mismos para la individualización de la terapia antimicrobiana (45).

#### 1.- Volumen de distribución.

El volumen de distribución de un fármaco (VD), es definido como el volumen en el cual la cantidad total de un medicamento en el cuerpo (A), podrá ser uniformemente distribuida, y por lo tanto podrá observarse una concentración igual en el plasma (CP), donde :

$$(1) VD=A/CP$$

El volumen de distribución se expresa en términos de peso de el cuerpo humano (lt/Kg), por deducción de la ecuación (1), la dosis o cantidad necesaria de un antibiótico para producir una concentración plasmática deseada, puede ser calculada si el volumen de distribución es conocido; o se conoce la concentración plasmática que puede ser esperada suministrando determinada dosis (45).

Muchos agentes antimicrobianos tienen volúmenes de distribución entre 0.15 lt/Kg y 0.40 lt/Kg. Sin embargo, existen algunos pocos antibióticos que tienen volúmenes de distribución más grandes, por ejemplo, la flucitosina, la isoniazida, y la eritromicina tienen volúmenes de distribución de 0.6 lt/kg a 0.7 lt/Kg, mientras que el cloramfenicol, la doxiciclina, y las tetraciclinas tienen volúmenes de distribución de cerca de 1lt/Kg (45).

La importancia clínica del uso del volumen de distribución es que esto puede proporcionar un dato sobre la concentración inicial que debe usarse en un régimen terapéutico. El volumen de distribución es útil también en el cálculo subsecuente de las dosis de mantenimiento para llegar a concentraciones plasmáticas seguras (45).

## 2.- Tiempo de Vida media (TW).

La vida media de un fármaco es definida, como el tiempo requerido para que la concentración plasmática disminuya a la mitad de su valor, y el medicamento comience a ser eliminado del cuerpo (45).

Usualmente, se asume que la vida media asociada con un medicamento, sucede cuando la absorción y la distribución de la droga se han completado. También se asume que la disminución en la concentración plasmática es paralela a la disminución de la cantidad total de medicamento en el cuerpo (45).

La vida media de un medicamento permanece constante durante el tiempo, si no hay cambio en el proceso de eliminación del mismo. Durante cada vida media, el 50% de la cantidad total del fármaco en el cuerpo es eliminado, y la concentración en el plasma decae un 50% (45).

Las vidas medias de los agentes antimicrobianos varían considerablemente. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen tiempos de vida media muy cortos (usualmente menos de 1.5 hrs); los aminoglucósidos

tienen vidas medias más largas (2-3 hrs.), el cloramfenicol, la flucitosina, y la vancomicina tienen tiempos de vida media de 3-6 hrs. El sulfametoxazol, las tetraciclinas, y el trimetoprim, tienen vidas medias de 6-12 hrs, y la doxiciclina tiene una vida media de 20 hrs. Clínicamente una prolongación significativa de la vida media de un medicamento también puede ser influenciada por la edad, encontrándose prolongaciones de la vida media en recién nacidos y ancianos. La administración concomitante de otras drogas, puede también alterar la vida media de un medicamento (45).

Los datos de vida media sirven para calcular las dosis de mantenimiento de una droga y proporcionan información importante acerca de las concentraciones plasmáticas de un medicamento administrado intermitentemente y repetidamente (45).

### 3.- Dosis Repetitivas (Principio de la meseta).

Con una dosis repetida de un medicamento a intervalos de tiempo regulares, la máxima, y la mínima concentración plasmática alcanzan un estado continuo o meseta, y después de que tal meseta es alcanzada, los picos de la concentración plasmática permanecen constantes, si la dosis permanece constante, y si no existe cambio en la velocidad de la eliminación del medicamento (45).

La velocidad a la cual la meseta es alcanzada, es una función dependiente de la vida media del medicamento y de su eliminación, y es independiente de la velocidad de la administración del medicamento; se maneja usualmente el concepto de que la meseta en los niveles plasmáticos se alcanza después de cuatro vidas medias.

Similarmente cuando se realiza un cambio de dosis, o cuando la administración de la droga es discontinua, la nueva meseta se alcanzará después de cuatro vidas medias (45).

El principio de la meseta es especialmente importante en la terapia antimicrobiana, donde el médico a menudo desea proporcionar niveles terapéuticos del agente antimicrobiano para actuar con rapidez contra la infección (45).

Como puede observarse el principio de la meseta tiene una más importancia médica cuando la vida media es de varias horas que cuando es de una hora o menos.

Como una generalización en la terapia antimicrobiana, en una dosis de carga debe ser considerado siempre que la vida media del medicamento elegido, se estima es mayor de 3 horas y siempre que un retraso de 12 horas o más para alcanzar un nivel terapéutico sea inaceptable (45).

A menudo, es útil estimar la concentración pico en el plasma, que puede esperarse con una dosis elegida, y el intervalo entre las dosis. Esto puede ser fácilmente calculado si el volumen de distribución y la vida media del medicamento se conocen. En un estado continuo, la mínima concentración plasmática ( $C_{min}$ ) está relacionada con el volumen de distribución, la vida media, y la dosis ( $D$ ), por las siguientes ecuaciones donde  $n$  significa el intervalo de dosis expresado en vidas medias.

$$C_{min} = D / (VD)(2^n - 1)$$

La relación entre las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) en el plasma, y las concentraciones mínimas ( $C_{min}$ ) está dada por la siguiente ecuación donde  $n$  otra vez significa el intervalo entre dosis expresado en vidas medias.

$$C_{max} / C_{min} = 2^n$$

Aunque es teóricamente posible exceder el mecanismo de secreción renal, esto es raramente visto en la práctica médica. La capacidad hepática para metabolizar un medicamento, ocasionalmente es excedida por medicamentos con vidas medias largas, como el cloramfenicol (45).

#### 4.- Alteraciones de la dosis con daño renal o hepático.

En general, los antibióticos son eliminados del cuerpo en las heces, la bilis, o la orina. En todos los casos el medicamento puede ser eliminado sin cambios en su estructura, o puede ser metabolizado, usualmente en el hígado, antes de la excreción; por lo tanto un daño hepático puede perjudicar la eliminación de la droga.

Una enfermedad renal puede perjudicar la eliminación de la droga como resultado de una filtración glomerular dañada u ocasionalmente por una secreción tubular perjudicada (45).

En presencia de daño hepático, la eliminación de algunos antibióticos, es lenta, y por lo tanto su vida media dentro del organismo se prolonga, entonces, en un paciente con daño hepático conocido, el médico no puede predecir como la vida media del medicamento podrá afectar al organismo, y por lo tanto el paciente debe ser monitoreado clínicamente o comprobando los niveles plasmáticos del medicamento, de manera que pueda proporcionar con seguridad una dosis efectiva (43).

## VI.- RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS.

I. Existen muchos mecanismos diferentes, mediante los cuáles los microorganismos podrán exhibir resistencia a los medicamentos. Los siguientes mecanismos ya están comprobados:

- Producción de enzimas que destruyen al medicamento activo.

Ejemplos de este mecanismo tenemos a las  $\beta$ -lactamasas, que son producidas por estafilococos y algunos bacilos gramnegativos. Estas enzimas destruyen al medicamento. Las bacterias gramnegativas pueden ser resistentes al cloramfenicol, si producen alguna cloramfenicoltransferasa (36).

- Alteración de la permeabilidad.

Los microorganismos pueden cambiar su permeabilidad al medicamento; ejemplos de esto tenemos la resistencia a la amikacina y a algunos otros aminoglucósidos, la cuál puede depender de la falta de permeabilidad a los medicamentos, al parecer debido a un cambio en la membrana externa, que altera el transporte activo al interior de la célula (36).

- Desarrollo de un blanco estructural alterado para el medicamento, elaborado por los microorganismos.

Ejemplos: La resistencia a algunas penicilinas pueden depender de la pérdida o alteración de las PBP (36).

- Desarrollo de una vía metabólica alterada que funciona como derivación de la reacción la cuál es inhibida por el medicamento.

Ejemplos: Algunas bacterias resistentes a las sulfonamidas no requieren PABA (ácido para-amino benzoico) extracelular sino que a semejanza de las células de los mamíferos, pueden utilizar el ácido fólico preformado (36).

- Desarrollo de una enzima alterada que todavía puede ejecutar su función metabólica, pero que es afectada mucho menos por el medicamento que la misma enzima en un microorganismo sensible. Ejemplo: En algunas bacterias sensibles a las sulfonamidas, la tetrahidropteroicosintetasa tiene un mucho mayor afinidad para las sulfonamidas que para el PABA. En las mutantes resistentes a las sulfonamidas sucede lo opuesto (16).

## 2.- Origen de la resistencia a los fármacos.

El origen de la resistencia a los medicamentos puede ser genético o adquirido.

- Origen no genético.

Habitualmente se requiere para la mayoría de las acciones de los medicamentos antibacterianos, la replicación activa de las bacterias.

Consecuentemente, los microorganismos que están inactivos en su metabolismo (no se hallan en su fase de multiplicación) pueden ser fenotípicamente resistentes al medicamento. No obstante, sus descendientes son totalmente sensibles. Por ejemplo, las micobacterias a menudo sobreviven en los tejidos durante muchos años después de la infección, no obstante están inhibidas por las defensas del huésped, y por lo tanto no se multiplican. Dichos microorganismos "persistentes" son resistentes al tratamiento, y no pueden ser erradicados mediante medicamentos; sin embargo, si empiezan a multiplicarse, son totalmente sensibles a los mismos medicamentos (16).

Los microorganismos pueden perder la estructura de blanco específico para algún medicamento durante varias generaciones y volverse en esta forma resistentes; por ejemplo, los microorganismos sensibles a la penicilina pueden transformarse en formas "L" durante la administración de penicilina,

Careciendo de la mayor parte de la pared celular, se vuelven resistentes a los medicamentos inhibidores del desarrollo de la pared celular (penicilinas, cefalosporinas) y pueden permanecer así durante varias generaciones como "persistentes". Cuando estos microorganismos regresan a sus formas bacterianas originales, reanudando su producción de pared celular, se vuelven nuevamente susceptibles por completo a estos medicamentos (16).

- Origen Genético.



La mayor parte de microorganismos resistentes a medicamentos, surgen a consecuencia de cambios genéticos, y de los procesos subsecuentes de selección por los medicamentos antimicrobianos.

a) Resistencia cromosómica.

Esta se desarrolla como resultado de la mutación espontánea en un locus que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano determinado. La mutación espontánea ocurre con frecuencia de  $10^{-7}$  a  $10^{-11}$ , y por lo tanto es causa rara de la aparición de la resistencia clínica al medicamento en un enfermo determinado.

Las mutantes cromosómicas son con gran frecuencia resistentes en virtud de un cambio estructural para un medicamento. Por lo tanto, la proteína  $P_{12}$  sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano sirve como un receptor para la inserción de la estreptomicina. La mutación en el gen que controla la proteína estructural resulta en la resistencia a la estreptomicina (36).

b) Resistencia extracromosómica.

Las bacterias contienen elementos genéticos extracromosómicos llamados plásmidos.

Los factores R constituyen una clase de plásmidos que portan genes para la resistencia a uno y a menudo a varios antibióticos y metales pesados.

Los genes del plásmido para la resistencia de los microorganismos controla a menudo la formación de enzimas capaces de destruir a los antibióticos. Por lo tanto, los plásmidos determinan la resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas, portando genes para la formación de  $\beta$ -lactamasas. Lo mismo ocurre con las enzimas que destruyen al cloramfenicol (acetiltransferasas); las enzimas que acetilan, adenilan, o fosforilan diversos aminoglucósidos, y las enzimas que determinan el transporte activo de las tetraciclinas a través de las membranas.

El material genético y los plásmidos pueden ser transferidos mediante los siguientes mecanismos:

- Transducción.

El DNA es encerrado en un virus bacteriano y transferido por el virus a otra bacteria de la misma especie. Por ejemplo, el plásmido que porta el gen para la producción de  $\beta$ -lactamasa puede transferirse de un estafilococo resistente a la penicilina a uno que sea sensible al medicamento, si es transmitido por algún bacteriófago adecuado (36).

- Transformación.

El DNA desnudo pasa de una célula de una especie a otra célula, alterando por lo tanto su genotipo; esto puede ocurrir a través de la manipulación del laboratorio (por ejemplo por técnicas de recombinación de DNA), o tal vez espontáneamente (36).

- **Conjugación.**

Ocurre una transferencia unilateral entre las bacterias del mismo género o de diferente, durante el proceso de conjugación.

Esta transferencia es mediada por un factor de fertilidad (FD) que resulta en la extensión de los pelos sexuales de la célula donadora (F+) al receptor. El plásmido o algún otro DNA es transferido a través de estos túbulos de proteína del donador al receptor. Una serie de genes estrechamente ligados, determina (cada uno) la resistencia a un medicamento, pudiendo entonces transferirse de una bacteria resistente a una sensible.

Este es el método más común por el cual se propaga la resistencia a múltiples antibióticos entre los diferentes géneros de bacterias gramnegativas. La resistencia de plásmidos resistentes también puede producirse entre algunas bacterias grampositivas (36).

- **Transposición.**

La transferencia de secuencias cortas de DNA (transposones) ocurre entre un plásmido y otro, o entre un plásmido y una porción del cromosoma bacteriano dentro de alguna célula bacteriana (36).

- **Resistencia cruzada.**

Los microorganismos resistentes a ciertos antibióticos pueden serlo también a otros que compartan algún mecanismo de acción, tal relación existe principalmente entre agentes que están relacionados en forma muy estrecha en su estructura química; pero también puede existir entre sustancias químicas no relacionadas. En algunas clases de antibióticos, el núcleo activo de la sustancia

La química es tan semejante entre muchos de sus congéneres, que es de esperarse una resistencia cruzada completa (36).

### **3.- Mecanismos para limitar la resistencia a los antibióticos.**

El surgimiento de la resistencia a los medicamentos en las infecciones, puede reducirse al máximo en las formas siguientes (36):

- **Manteniendo cifras suficientemente elevadas del antibiótico en los tejidos para inhibir la población original y a las mutantes iniciales.**
- **Administrar simultáneamente dos medicamentos que no tengan resistencia cruzada, cada uno de los cuales retardará el surgimiento de mutantes resistentes al otro medicamento.**
- **Evitar la exposición de microorganismos a algún antibiótico particularmente valioso, restringiendo su uso sobre todo en hospitales y en los productos veterinarios.**

# CAPITULO

III

## GENERALIDADES SOBRE LAS CEFALOSPORINAS

### I.- HISTORIA Y ANTECEDENTES EN EL DESCUBRIMIENTO DE LAS CEFALOSPORINAS.

La historia de las cefalosporinas puede dividirse en tres etapas. Comienza en 1945 cuando Giuseppe Brotzu aisló al *Cephalosporium acremonium*, de una muestra de agua de mar, cerca de un desagüe de aguas negras, en las afueras de las costas de Cerdeña.

El identificó al hongo y observó que éste producía material antibiótico, que era capaz de actuar contra organismos grampositivos y gramnegativos (1).

Para realizar sus experimentos, Brotzu inyectó filtrados de cultivos del microorganismo directamente en lesiones causadas por estafilococos y estreptococos, particularmente en el caso de quemaduras y absesos; también elaboró un extracto crudo que contenía material activo y lo inyectó por vía intramuscular e intravenosa en pacientes con brucelosis, infecciones paratifoideas, y fiebre tifoidea; aunque sus pacientes mostraron reacciones febriles, él pensó que los resultados eran prometedores, especialmente en el caso de la tifoidea (1).

Posteriormente, Brotzu decidió no continuar con la investigación, y envió un cultivo del microorganismo y unos informes de su trabajo a la Escuela de Patología de Sir William Dunn, en septiembre de 1945.

La publicación de estos informes fue titulada "Ricerche su di un Nouvo Antibiotico", y apareció en un diario italiano llamado "Lavori dell' istituto d' Igiene di Lagiarir".

Aunque Brotzu ya tenía otras publicaciones hechas en los años 20 y 30 acerca de malaria, tuberculosis, brucelosis e infecciones de *Salmonella*, no cabe duda que el escrito citado anteriormente fue el más importante de su carrera (1).

La segunda fase de la historia se centra en el trabajo realizado en la Escuela de Patología de Sir William Dunn.

La cepa de Brotzu fue primero cultivada por Norman Heatley, quién demostró que el fluido del cultivo contenía un antibiótico, que fue después extraído en solventes orgánicos; posteriormente, la cepa de *Cephalosporium* fue trabajada por Edward P. Abraham y Harold S. Burton, quienes demostraron que

el antibiótico extraído con solventes era miembro de un grupo de esteroides, triterpenos, y fue llamado Cefalosporina P, porque solo fue activa contra organismos grampositivos (1).

Sin embargo, para Abraham, estaba claro que la cefalosporina P no podía ser responsable del amplio espectro de la actividad antibacteriana descrita por Brotzu, y pensaba que otra sustancia activa permanecía sin ser identificada. Poco tiempo después, E. Abraham detectó un antibiótico inestable y fuertemente hidrofílico en la fase acuosa que quedaba después de la extracción de la cefalosporina P.

Esta sustancia fue llamada cefalosporina N, porque mostró tener actividad contra organismos gramnegativos, así como también contra bacterias grampositivas. Una interesante propiedad de la sustancia fue su inactivación, por sus obvias diferencias con las penicilinas ya conocidas, que son inactivadas por la enzima penicilinasasa (1).

Después de varios esfuerzos se logró purificar la sustancia y demostrar que esta era un nuevo tipo de penicilina (ahora conocido como penicilina N). Tres puntos relacionados con la penicilina N deben ser mencionados:

- a) Esta nueva penicilina fue en realidad la sustancia cuya actividad observó Brotzu.
- b) Su espectro de actividad antibacteriana fue muy diferente de las actividades de otras penicilinas ya conocidas, y puede ser grandemente modificada por acilación de la cadena lateral.

Su reactividad proporciona una indicación acerca de que la familia de las penicilinas puede agrandarse si se hacen cambios apropiados en la cadena lateral.

- c) Los reportes de dos pequeños estudios clínicos acerca de la penicilina N (producida en los Estados Unidos bajo el nombre de la Synematina) sugieren que esta puede ser un agente más efectivo que el cloramfenicol, para el tratamiento de la fiebre tifoidea. En vista del daño potencial a la médula ósea con el uso del cloramfenicol, el Comité de Quimioterapia del "Medical Research Council" expresó su deseo de que una cantidad suficiente de penicilina N fuera hecha para realizar más ensayos clínicos. Pero el medicamento nunca fue producido por la industria farmacéutica, tal vez por razones económicas (1).

En los intentos por purificar la penicilina N, junto con el interés por establecer su estructura química, Abraham y sus colaboradores descubrieron un tercer antibiótico producido por las especies de *Cephalosporium*. Este compuesto fue la primera de las cefalosporinas que son conocidas en la actualidad (1).

Para establecer la fórmula molecular de la penicilina N, Abraham y sus colaboradores, transformaron el compuesto a pH 3 a su ácido penicilínico isomérico. En septiembre de 1953, cuando una preparación de este ácido fue cromatografiado en una columna de intercambio aniónico, se encontró que el ácido penicilínico iba seguido en la columna por unos pocos miligramos de una sustancia que tenía un espectro de absorción ultravioleta con un máximo de 260 nm. Esta sustancia la cuál fue convenientemente cristalizada, fue arbitrariamente llamada cefalosporina C (1).

La cefalosporina C, fue de hecho un producto menor que no se hubiera detectado en una búsqueda convencional de antibiótico, pero durante la investigación de la penicilina N, la sustancia se concentró y por lo tanto fue detectada (1).

Un estudio preliminar de la cefalosporina C demostró rápidamente, que el compuesto tenía un amplio espectro antibiótico, baja actividad específica, y que se parecía a la penicilina N en que ambas tienen un anillo  $\beta$ -lactámico y una cadena lateral D- $\alpha$  aminoácídica; pero su anillo  $\beta$ -lactámico estaba claramente fusionado a un anillo diferente del anillo de triazolidina de las penicilinas; inclusive, a diferencia de las penicilinas que se conocían, la cefalosporina C era estable en ácido diluido, resistente a la hidrólisis por parte de la penicilinasas de *Bacillus cereus*, e inhibía competitivamente la hidrólisis de la bencilpenicilina por esta enzima; por lo tanto la cefalosporina C parecía prometer un futuro interesante en la medicina clínica (1).

Posteriormente a estos descubrimientos Newton y Abraham, decidieron continuar con una investigación química de la estructura de la cefalosporina C. Esta investigación facilitó grandemente la producción del material. (1).

En 1957 Brendace K. Kelly y sus colaboradores obtuvieron una mutante de las especies de *Cephalosporium* que producía mucho más cefalosporina C que la cepa de Brotzu, aunque la mutante era un productor pobre comparado con aquellos utilizados hoy en día, su obtención cambió radicalmente el panorama de la cefalosporina C (1).

La producción del primer lote de cefalosporina C, se llevó a cabo en los laboratorios farmacéuticos *Glaxo*, sin embargo, no fue sino hasta Abril de 1989 que se conoció exactamente la estructura química del compuesto (1).

Hacia 1961, la necesidad de encontrar un nuevo antibiótico que fuese activo contra las cepas de estafilococos resistentes a la penicilina era imperante, por lo que se pensó que la cefalosporina C podía servir para este propósito, y subsecuentemente comenzó a administrarse por vía intravenosa. Sin embargo, al mismo tiempo, salió al mercado la meticilina que tenía una gran actividad contra los estafilococos, y por lo tanto la producción de cefalosporinas nivel industrial fue pospuesta nuevamente (1).

Abraham y colaboradores, pensaron que podían obtenerse compuestos con una actividad mayor que la de la cefalosporina C (al menos contra organismos grampositivos), si se modificaba la cadena lateral  $\alpha$ -aminoadipilica, lo cual resultaría en compuestos que retendrían la capacidad de resistencia a las penicilinasas, y que dichas cefalosporinas podrían ser absorbidas por el tracto gastrointestinal (1).

En experimentos llevados a cabo por Abraham y Loder, el núcleo de la molécula de cefalosporina C fue obtenido en cantidades muy pequeñas para remover la cadena lateral por hidrólisis ácida en condiciones controladas. La acilación de este núcleo con cloruro de fenilacetilo dio por resultado un compuesto al menos 200 veces más activo que la cefalosporina C, contra las cepas de estafilococos.

Una segunda observación que se hizo fue que la resistencia a las penicilinasas estaba relacionada con el núcleo de la molécula de cefalosporina C, y no con la cadena lateral; sin embargo en 1955, se obtuvieron evidencias de la producción de una cefalosporinasa por *Bacillus cereus* (1).

Aunque los investigadores habían esperado que al modificar la estructura de las cefalosporinas, obteniendo moléculas con cadenas laterales no polares, se pudieran alcanzar concentraciones sanguíneas adecuadas a través de la absorción gastrointestinal, esto no fue realizado sino hasta 10 años más tarde por los laboratorios farmacéuticos *Eli-Lilly* de Indianapolis, que fueron los primeros en producir cefalosporinas orales efectivas; estos descubrimientos sentaron la base de que muchas cefalosporinas diferentes podrían elaborarse en un futuro (1).



Dos compañías farmacéuticas, *Glaxo* en Inglaterra, y *Eli-Lilly* en los Estados Unidos, habían mostrado interés en la producción de cefalosporinas desde los primeros descubrimientos; Sin embargo, en 1959, aún existían muchas dudas en cuanto a su futuro, ya que en contraste con la situación de la penicilina, solo las cefalosporinas con una cadena lateral  $\alpha$ -aminoadipilica podían ser obtenidas por fermentación.

Aunque los trabajos de Abraham y colaboradores habían demostrado que el núcleo de la cefalosporina C (el ácido 7-aminocefalosporínico) podía ser la fuente de una gran variedad de cefalosporinas con propiedades útiles en la medicina, el método por el cual lo obtuvieron daba rendimientos muy pequeños para ser aceptados comercialmente (1).

Finalmente, Robert B. Morin y colaboradores de la compañía *Eli-lilly*, produjeron el ácido 7-aminocefalosporínico en rendimientos aceptables. Este suceso fue el inicio de la exitosa fabricación de nuevas cefalosporinas que mejoran cada día y ofrecen nuevas alternativas en la terapéutica de las enfermedades infecciosas (1).

## II.- QUÍMICA DE LAS CEFALOSPORINAS

La cefalosporina C es un compuesto  $\beta$ -lactámico en el cual, un anillo  $\beta$ -lactámico se encuentra fusionado a un anillo de dihidrotiazina de seis miembros.

La hidrólisis ácida de la cefalosporina C resulta en la producción del ácido 7-aminocefalosporínico (7-ACA), y la estructura básica para el futuro descubrimiento de nuevas cefalosporinas (77).

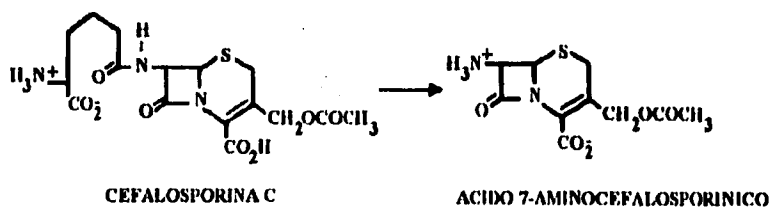
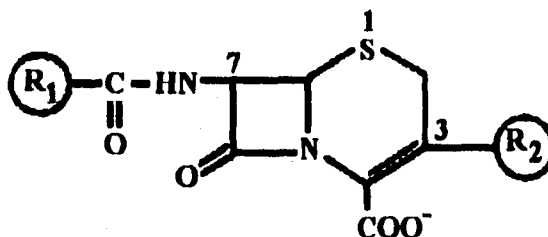


FIG.1. PREPARACION DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORINICO A PARTIR DE LA CEFALOSPORINA C.

La molécula básica de las cefalosporinas es numerada comenzando en el anillo de dihidrothiazina, con la molécula de azufre en la posición 1. Existe un enlace insaturado entre las posiciones 3 y 4.

La modificación de la estructura básica por:

- Sustituciones en la posición 1
- Adición de sustituyentes en la posición 3 ó 7
- Adición de diferentes cadenas acílicas laterales en la posición 7 han dado lugar a la formación de la familia de antibióticos cefalosporínicos (43).



**FIG.2. ESTRUCTURA BASICA DE UNA CEFALOSPORINA**

Las modificaciones en la posición 7 alteran la actividad antimicrobiana, mientras que los sustituyentes adicionados en la posición 3 provocan predominantemente cambios en parámetros metabólicos y farmacocinéticos (57, 58).

La cefalotina y la cefaloridina fueron las primeras cefalosporinas de uso clínico, eran activas contra cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos resistentes a la meticilina), también tenían acción contra *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Proteus mirabilis* (58).

El incremento de la actividad de las cefalosporinas iniciales contra bacilos gram negativos, es resultado de la presencia de un grupo metoxi, en la posición 7, reemplazando al hidrógeno.

La cefoxitina, el primer antibiótico con esta estructura, fue aislada de un cultivo de *Streptomyces lactundurans*, y es técnicamente una cefamicina (67).

Las cefanicinas clínicamente disponibles, que actualmente son sintetizadas a partir del ácido 7-aminocefalosporínico, e incluyen a la cefoxitina, cefotetan, y cefinectazol, son sin embargo, considerados dentro de las cefalosporinas (67).

La adición de un grupo metoxi en la posición 7, reemplazando al hidrógeno, resulta en el aumento de estabilidad de estos compuestos a las  $\beta$ -lactamasas de muchos bacilos gramnegativos, especialmente de *Bacteroides fragilis*, sin embargo, la sustitución por hidrógeno en la posición 7 resulta en una unión pobre de estos agentes a las PBP (Proteínas fijadoras de penicilina, de los cocos grampositivos). Como consecuencia de esto, las cefanicinas tienen una actividad reducida contra los estreptococos y los estafilococos (58, 67).

Otras modificaciones en la cadena lateral acílica en la posición 7, por la adición de un grupo aminotiazol, resulta en un marcado incremento de la actividad de las cefalosporinas contra miembros de la familia *Enterobacteriaceae*.

La adición de un grupo iminometoxi en el sitio  $\alpha$  de esta cadena lateral, resulta en una cadena que le confiere estabilidad a muchas  $\beta$ -lactamasas de bacterias gramnegativas, mientras que retiene su alta actividad contra los estreptococos (8, 62).

Así mismo, la adición de esta cadena lateral parece que incrementa la penetración de la cefalosporina a través de la membrana celular exterior de bacterias gramnegativas, y también incrementa la actividad de estos compuestos con las PBP.

Esta modificación, en conjunto con varios sustituyentes en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina, resulta en la cefotaxima, ceftizoxima, y ceftriaxona, que son ampliamente utilizadas en los Estados Unidos de Norteamérica (3).

La adición de una porción acídica a la cadena acílica lateral en la posición 7, incrementa la actividad contra *Pseudomona aeruginosa*.

La adición de una porción carboxi-propilo a la cadena lateral, más la adición de una piridina en la posición 3 caracteriza a la ceftazidima, que es la cefalosporina más utilizada en la clínica contra *Pseudomona aeruginosa* (58, 62, 92).

La cefoperazona que contiene un grupo ureido (-NH-C-H) 2,3 dioxipiperazina en la cadena acilica, y una porción metiltiotetrazol en la posición 3 tiene poca actividad contra *Pseudomona aeruginosa*, aunque mantiene buena actividad contra estreptococos y *Staphylococcus aureus*, además de que tiene una incrementada actividad contra  $\beta$ -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos (92)

Otros dos compuestos, la cefepima, y la ceftiofama que tienen una pirrolidina y una porción ciclopentopiridinio en la posición 3, respectivamente, han sido evaluadas extensamente. Estas cefalosporinas iónicas dipolares penetran la membrana celular exterior de bacterias gramnegativas más rápido que otras cefalosporinas; Tienen buena afinidad para PBP esenciales, y baja afinidad para muchas  $\beta$ -lactamasas, incluyendo a las lactamasas inducibles de la familia *Enterobacteriaceae* (85).

El Moxolactam, también se encuentra considerado dentro de las cefalosporinas; en este el azufre en la posición 1 ha sido reemplazado por un oxígeno, tiene aumentada su actividad bacteriana contra bacterias gramnegativas, que no produzcan  $\beta$ -lactamasas, ya que tiene disminuida su actividad contra estas (38, 85).

Las principales modificaciones en el núcleo cefem en la posición 3 han sido iniciadas en la búsqueda de cefalosporinas útiles, resultando en alteraciones en sucesos farmacocinéticos. La cefalexina, primera cefalosporina inicial que fue absorbida por el tracto gastrointestinal, contiene un sustituyente aminobencilo en la cadena lateral acilica y algo muy importante para la absorción gastrointestinal, un grupo metilo en la posición (3, 23, 45).

El cefaclor que tiene un cloro reemplazando al grupo metilo de la posición 3 de la cefalexina, y el cefprozil, que tiene un grupo vinil-metilo ambos se aumenta su absorción cuando se reemplaza el grupo metilo. El Loracarbef se parece al cefaclor; sin embargo, este es un carbacefen en el cual, el carbón ha reemplazado al azufre del anillo de dihidrotiazina (3, 23, 45)

La biodisponibilidad de la cefalosporina después de la ingestión, se encuentra adversamente afectada por la polaridad del grupo carboxilo en la posición 4, un grupo requerido para la actividad del anillo  $\beta$ -lactámico. La esterificación de este grupo carboxilo resulta en una "prodroga" inactiva que

puede romperse por las esterases que se encuentran en las mucosas intestinales durante la absorción, para liberar una cefalosporina activa en la circulación (23, 45).

La cefuroxima axetil y la cefpodoxima proxetil son compuestos en los cuáles, la esterificación de este carboxilo ha facilitado su absorción gastrointestinal de cefalosporinas con un grupo iminometoxi (1, 23, 45)

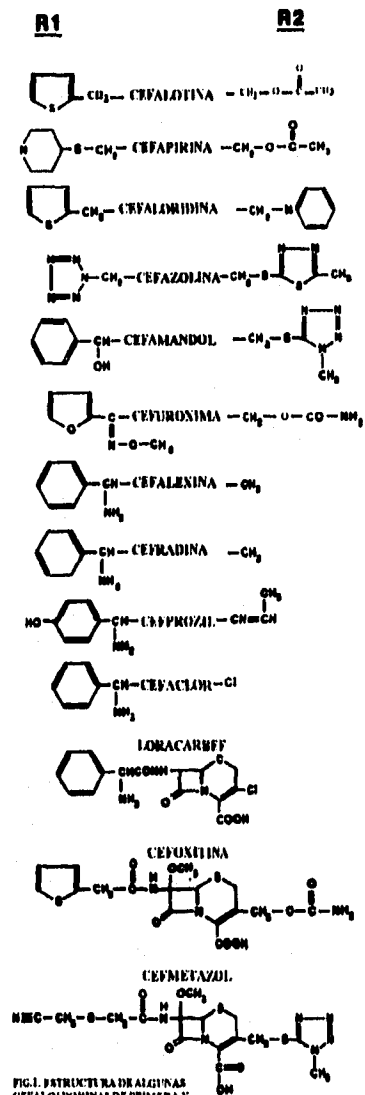


FIG. 1. ESTRUCTURA DE ALGUNAS  
 CEFALOSPORINAS DE PRIMERA Y  
 SEGUNDA GENERACION

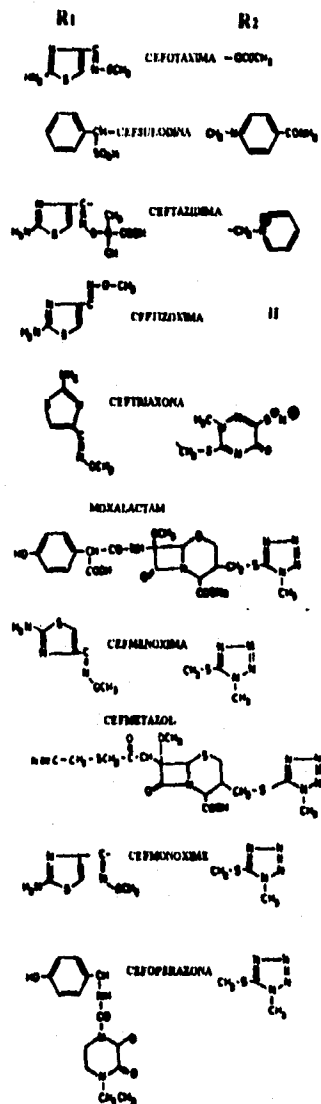


FIG.4. ESTRUCTURA DE ALGUNAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION

### III.- CLASIFICACION DE LAS CEFALOSPORINAS.

Se han propuesto varias clasificaciones de las cefalosporinas, basándose en sus características microbiológicas, farmacocinéticas, y su estabilidad a las  $\beta$ -lactamasas. Ninguna clasificación es enteramente adecuada, pero la más utilizada es un sistema arbitrario que agrupa a las cefalosporinas orales y parenterales en generaciones, basándose en su espectro de actividad microbiológica (43).

La primera generación de cefalosporinas tienen un espectro relativamente limitado, con actividad enfocada principalmente contra cocos grampositivos (43).

La segunda generación de cefalosporinas tiene actividad variable contra cocos grampositivos, pero tiene también actividad contra bacterias gramnegativas; las cefamicinas que tienen actividad contra bacilos anaerobios y aeróbicos se encuentran incluidas en este grupo (43).

En la tercera generación, se encuentran aquellas cefalosporinas con una muy marcada actividad contra bacilos gramnegativos; algunos de estos compuestos tienen actividad limitada contra cocos grampositivos, particularmente contra *Staphylococcus aureus*. En las tablas 3 y 4, se muestran algunas cefalosporinas orales y parenterales de primera, segunda y tercera generación (43).

**TABLA 3**

#### **CEFALOSPORINAS ORALES DE PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA GENERACION.**

<b>PRIMERA GENERACION</b>	<b>SEGUNDA GENERACION</b>	<b>TERCERA GENERACION</b>
Cefalexina ( <i>Keflex, Kefab, Biocef</i> )	Cefaclor ( <i>Cector</i> )	Cefixima ( <i>Suprax</i> )
Cefradina ( <i>Anspor, Velosef</i> )	Cefuroxima axetil ( <i>Ceflin</i> )	Cefpodoxima proxetil ( <i>Vanin</i> )
Cefadroxil ( <i>Duricef, Ultricef</i> )	Cefprozil ( <i>Cefzil</i> )	Ceftibuten ( <i>En investigación</i> )
	Loracarbef ( <i>Lorabid, Carbac</i> )	



**TABLA 4**  
**CEFALOSPORINAS PARENTERALES DE PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA**  
**GENERACION.**

PRIMERA GENERACION	SEGUNDA GENERACION	TERCERA GENERACION
Cefalotina ( <i>Keflin, Seffin</i> )	Cefamandol ( <i>Mandol</i> )	Cefotaxima ( <i>Claforan</i> )
Cefazolina ( <i>Ancef, Kefzol</i> )	Cefonocid ( <i>Monocid</i> )	Cefizoxima ( <i>Cefizox</i> )
Cefapirina ( <i>Cefadil</i> )	Cefuroxima ( <i>Kefurox, Zenacef,</i> <i>Cefamicinas</i> )	Ceftriaxona ( <i>Rocephin</i> )
Cefradina ( <i>Velosef</i> )	Cefoxitina ( <i>Mefoxin</i> )	Cefoperazona ( <i>Cefobid</i> )
	Cefotetan ( <i>Cefotan</i> )	Ceflazidina ( <i>Fortaz, Tazidime,</i> <i>Tazicef</i> )
	Cefmetazol ( <i>Zefazona</i> )	Cefpiroma (En investigación)

#### IV.- MECANISMO DE ACCION DE LAS CEFALOSPORINAS.

Se sabe que los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, tienen un mecanismo de acción que va relacionado al menos en parte con su habilidad para interferir en la síntesis de peptidoglicano (componente de la pared celular bacteriana). El peptidoglicano de las bacterias grampositivas forma una estructura delgada y permeable que rodea a la membrana citoplasmática.

El componente análogo en las bacterias gramnegativas, es más delgado en comparación con el de las bacterias grampositivas (99).

Los peptidoglicanos son grandes cadenas, en las cuales residuos de N-acetilglucosamina (NAG), y de ácido N-acetilmurámico (NAM), se alternan en forma lineal. Usando la cadena lateral pentapéptica de los residuos de NAM, estas bandas de polisacáridos se encuentran entrelazados formando una estructura similar a una red (95, 99).

Los residuos de NAM y NAG (componentes del peptidoglicano) son sintetizados en el citoplasma y transportados a través de la membrana citoplasmática; después de eso, estos residuos son insertados en la red de peptidoglicano ya existente, como parte del crecimiento y división celular, esto se lleva a cabo por medio de transpeptidasas, carboxipeptidasas, y endopeptidasas. Estas enzimas, localizadas en la membrana citoplasmática, son el sitio de acción para los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, y son llamadas "proteínas fijadoras de penicilina" (PBP) (95,99).

Dado que el componente amido del antibiótico  $\beta$ -lactámico es estructuralmente similar a la D-alanil-D-alanina, que es el sustrato natural de estas enzimas, el antibiótico puede unirse a las PBP; como resultado de la unión covalente con el antibiótico  $\beta$ -lactámico, las PBP resultan inactivadas (95,99).

Las PBP de las células varían estructuralmente, cuantitativamente, funcionalmente, y en su afinidad por los antibióticos y  $\beta$ -lactamasas.

El efecto de un antibiótico  $\beta$ -lactámico determinado, está relacionado a la condición de cuales de las PBP son inactivadas, y al papel que estas desempeñan en la síntesis de peptidoglicano (94, 96).

En cuanto a cómo las cefalosporinas y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos ejercen efectos bactericidas o líticos, a través de la inhibición de las PBP, no se encuentra completamente esclarecido (94, 96).

#### **V.- MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS CEFALOSPORINAS.**

La resistencia microbiana a las cefalosporinas, así como a otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, puede estar mediada a través de tres mecanismos:

1. Alteración del blanco PBP que es esencial para la supervivencia de la célula.
2. Producción de  $\beta$ -lactamasas que inhiben a la cefalosporina.
3. Disminución de la habilidad del antibiótico para alcanzar el blanco de PBP.

A menudo más de un mecanismo se encuentran involucrados para conferir a los microorganismos resistencia (64).

En las bacterias grampositivas, la membrana citoplasmática se encuentra inmediatamente abajo de la estructura porosa de peptidoglucano. El peptidoglucano no excluye moléculas del tamaño de las cefalosporinas; por lo tanto estos antibióticos alcanzan fácilmente a las PBP (64).

En contraste, las bacterias gramnegativas tienen una compleja membrana exterior, compuesta de lípidos, polisacáridos, y proteínas; esta membrana constituye una significativa barrera para las cefalosporinas y otras moléculas (64).

Las cefalosporinas penetran esta membrana celular primeramente a través de canales, llamados porinas, que están formadas por varias proteínas de membrana. El movimiento del antibiótico a través de las porinas es selectivo, y se encuentra condicionado a su tamaño, forma, carga y propiedades hidrofílicas (32, 103).

Aunque la permeabilidad relativa de esta membrana exterior para un antibiótico  $\beta$ -lactámico específico, es una característica intrínseca de un organismo, los cambios en las porinas, como consecuencia de la exposición a un antimicrobiano puede reducir la penetración posterior, y por lo tanto incrementar la resistencia (34).

Es poco probable que solamente la permeabilidad de las barreras de cefalosporinas pueda resultar en la resistencia de las bacterias gramnegativas a las cefalosporinas; sin embargo, la velocidad de penetración del antibiótico  $\beta$ -lactámico a través de la membrana, está intrínsecamente ligada a la resistencia mediada por  $\beta$ -lactamasas (10, 63, 75, 86).

La producción de  $\beta$ -lactamasas es el mecanismo por el cual las bacterias gramnegativas de relevancia clínica son con más frecuencia resistentes a las cefalosporinas. Estas enzimas inactivantes, son codificadas cromosómicamente y extra-cromosomalmente a través de plásmidos o transposones, y pueden ser producidas constitutivamente o ser inducidas.

Las  $\beta$ -lactamasas se encuentran ampliamente distribuidas en las bacterias gramnegativas, y se encuentran presentes en algunas bacterias grampositivas, más notablemente en los estafilococos (84).

Estas enzimas, como las PBP en si mismas, pertenecen a una familia de proteasas. La unión de una  $\beta$ -lactamasa a un antibiótico, rápidamente una reacción, en la cual hidroliza el enlace amídico en el anillo beta lactámico, y consecuentemente inactiva al antibiótico.

En contraste, sobre la unión de un antibiótico  $\beta$ -lactámico a una PBP, la reacción procede lentamente, o no totalmente, resultando en una efectiva inactivación del PBP (84).

La habilidad neta de una  $\beta$ -lactamasa para proteger a una célula del ataque de un antibiótico, resulta de una compleja interacción entre la concentración del antibiótico, su estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas, la afinidad del antibiótico para estas enzimas, y la concentración de las mismas en el ambiente celular (84).

Las bacterias grampositivas liberan  $\beta$ -lactamasas directamente en sus ambientes inmediatos. En la presencia de una cefalosporina, la supervivencia de otras bacterias grampositivas susceptibles, depende de la actividad colectiva de las células para inactivar a la cefalosporina enzimáticamente. De hecho, la mayoría de las cefalosporinas, con la excepción de la cefaloridina, son pobremente hidrolizadas por  $\beta$ -lactamasas de estafilococos. El efecto anti-estafilococo está relacionado a la afinidad de la cefalosporina por la PBP esencial del estafilococo.

Las cefamicinas y la ceftazidima, que son relativamente  $\beta$ -lactamasa estables, tienen reducida actividad anti-estafilococo, como consecuencia de una pobre afinidad por la PBP de *Staphylococcus aureus* (85).

La resistencia a cefalosporinas mediada por  $\beta$ -lactamasas en bacterias gramnegativas, es más compleja. En estos organismos, la  $\beta$ -lactamasa está confinada al espacio periplásmico, y como ya se ha mencionado anteriormente, este se encuentra regulado por porinas. La reducida penetración de las cefalosporinas en el espacio periplásmico puede incrementar la eficiencia con la cual la  $\beta$ -lactamasa protege a la célula (84).

El surgimiento de la resistencia a múltiples antibióticos  $\beta$ -lactámicos, es el principal problema en pacientes infectados con organismos que característicamente producen  $\beta$ -lactamasas inducibles. Esta resistencia ha surgido en un 14-56% de pacientes infectados con estos organismos, que mencionaremos posteriormente, y tratados con algún de las nuevas cefalosporinas (83).

La importancia clínica y epidemiológica de las  $\beta$ -lactamasas inducibles en bacterias gramnegativas se ha incrementado dramáticamente desde la introducción de las llamadas  $\beta$ -lactamasas estables (de segunda y tercera generación).

Múltiples mutantes resistentes han surgido durante la terapia. Estas cepas han sido responsables de fallas en la terapia o recaídas, después de la discontinuación del tratamiento. En resumen, estas cepas se han diseminado dentro de los ambientes hospitalarios y han sido responsables de infecciones en pacientes que no se encuentran recibiendo terapia antimicrobiana,

Aunque este fenómeno ha sido relativamente bien caracterizado, existe una considerable controversia, concierne a su frecuencia de ocurrencia e importancia en una escala global (12, 79, 81).

- Enzimas Inducibles.

Las  $\beta$ -lactamasas inducibles de bacterias gramnegativas son mediadas cromosómicamente y no se han encontrado en plásmidos. Estas enzimas han sido clasificadas por Richmond y Sykes como grupo I de  $\beta$ -lactamasas (76).

Estas enzimas prefieren los sustratos de cefalosporinas, aunque también son capaces de inactivar penicilinas. Normalmente, las enzimas se hayan bajo un control represor; entonces, inicialmente los organismos son sensibles a un gran número de penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

El incremento en los niveles de estas  $\beta$ -lactamasas, y la resultante resistencia a múltiples medicamentos, puede ocurrir por uno o dos mecanismos (69, 82).

Primero, la cepa salvaje puede ser expuesta a un inductor de enzimas, usualmente un medicamento estable a  $\beta$ -lactamasas, tales como la cefoxitina o el imipenem. Los niveles incrementados de la enzima persisten solamente mientras que el inductor permanece en el ambiente. Por ejemplo, si una muestra de tejido de un paciente tratado con cefoxitina se coloca en medio de cultivo libre de antibiótico, y el aislado recobrado se prueba subsecuentemente para susceptibilidad antimicrobiana, el microorganismo posiblemente no producirá enzima o la produce en muy baja concentración. Este fenómeno ha demostrado sin embargo ser responsable de fallas de tratamiento para infecciones en modelos animales (25).

El segundo mecanismo con una incrementada producción de enzima, involucra mutación espontánea de la cepa original a un organismo (inducido y estable) que se encuentra no reprimido en su producción de enzimas. Este tipo de mutación ocurre en más o menos de  $10^{-6}$  a  $10^{-7}$  cepas salvajes. El incremento en los niveles de la enzima persiste en estos mutantes, aún en la ausencia de un inductor. Cerca de todos los casos de falla en la terapia o recaídas relacionadas con estas enzimas han sido atribuidas a este mecanismo mutacional (24, 69, 81, 83).

- Bacterias con Enzimas inducibles.

Una gran variedad de bacilos gramnegativos poseen  $\beta$ -lactamasas inducibles por el amplio espectro de nuevas cefalosporinas; estos organismos incluyen a las especies de *Enterobacter*, a las especies de *Serratia*, *Citrobacter freundii*, especies de *Proteus*, especies de *Providencia*, algunas especies de *Morganella*, *Pseudomona aeruginosa*, y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (69, 83).

- Medicamentos involucrados.

Los medicamentos que son inactivados por  $\beta$ -lactamasas son generalmente toda la nueva gama de cefalosporinas, cefamicinas, monobactam, y un gran espectro de penicilinas; cada una de estas drogas ha sido implicada clínicamente en el surgimiento de la resistencia múltiple a algunos microorganismos. En la tabla 5, se muestran algunos de estos medicamentos (83).

**TABLA 5**

**MEDICAMENTOS INDUCTORES DE  $\beta$ -LACTAMASAS INDUCIBLES E IMPLICADOS EN EL SURGIMIENTO DE RESISTENCIA MÚLTIPLE DURANTE LA TERAPIA**

<b>Cefalosporinas</b>	<b>Cefamicinas</b>	<b>Carbapenems</b>
Cefotaxima	Cefoperazona	Ticarcilina
Ceforanida	Monolactam	Mazlocilina
Cefuroxima	Ceftizoxima	Azlocilina
Cefoxitina	Ceftriaxona	Piperacilina
Cefotetan	Ceftazidima	Aztreonam

## VI.- FARMACOLOGIA DE LAS CEFALOSPORINAS.

Como ya se ha mencionado anteriormente, las cefalosporinas pueden administrarse por vía oral o parenteral. Dentro de las cefalosporinas de primera generación, aquellas que se absorben por el tracto gastrointestinal son la cefalexina, la cefradina, y el cefadroxil; de la segunda generación, se encuentran el cefaclor, la cefuroxima acetil, el cefprozil, y el carbapenem-loracarbef; Entre los agentes de la tercera generación que son absorbidos por el tracto gastrointestinal, se encuentran la cefoxima, y la cefpodoxima proxetil.

La absorción de la cefuroxima, y la cefpodoxima es facilitada por su formulación como ésteres; estos compuestos son escindidos para activar al medicamento por medio de las esterases de la mucosa intestinal, durante la absorción (23).

La absorción de las cefalosporinas esterificadas es incrementada por la administración conjunta de alimento, como consecuencia aparente de un contacto más prolongado con la mucosa gástrica, que resulta de la asociación entre el fármaco y el alimento, y decae cuando el estómago se encuentra vacío (23).

La biodisponibilidad de la cefpodoxima es disminuida por antagonistas  $H_2$  y algunos antiácidos, presuntamente debido a una incompleta disolución de la droga (23).

La cefixima, y la cefpodoxima, son absorbidas lentamente y alcanzan niveles bajos de concentraciones séricas, en comparación con otras cefalosporinas administradas oralmente.

La administración oral de cefibuten, un agente de tercera generación que se encuentra en vías de investigación, rápidamente genera altas concentraciones pico en suero, y es comparable en su absorción a la cefalexina (23, 61).

Es recomendable que la cefalotina, y la cefapirina, que pueden causar dolor cuando son administradas por vía intramuscular, se limiten a ser administradas por vía intravenosa. Las otras cefalosporinas parenterales pueden ser administradas en forma intravenosa o intramuscular., la molestia producida por las cefalosporinas administradas intramuscularmente, puede reducirse agregando 1% de solución de lidocaina al diluyente (23, 61)

Con unas pocas excepciones, las cefalosporinas alcanzan una excelente penetración dentro de tejidos, y compartimientos en el organismo, incluyendo el pulmón, los tejidos genitales femeninos, el riñón, y los líquidos sinoviales, pericardiales, peritoneales, y pleurales. La cefpiramina, la cefoperazona, y la ceftriaxona, tienen una significativa excreción biliar, y alcanzan altas concentraciones en la bilis (5, 9).

La penetración de las cefalosporinas en el humor acuoso del ojo, puede ser alcanzada con terapia de altas dosis parenterales que permitan tratar efectivamente la infección de la cámara anterior causada por bacterias grampositivas y gramnegativas. Las cefalosporinas no alcanzan concentraciones significativas en la cámara posterior del humor vítreo.

Para propósitos terapéuticos, una penetración significativa en el fluido cerebroespinal ocurre solo con la cefuroxima, la ceftriaxona, la ceftizoxima, la cefmenoxima, el moxalactam y la ceftazidima. La penetración es menos satisfactoria con cefoperazona (5, 11)

La mayoría de las cefalosporinas son excretadas a través del riñón, y en consecuencia alcanzan concentraciones urinarias especialmente altas, por lo que se logran efectivos tratamientos para infecciones urinarias con dosis bajas. En ocasiones las dosis deben ser reajustadas cuando existe daño renal o hepático (5, 11).

Como resultado de enfermedad hepática, existe una reducida desacetilación del medicamento, y pueden incrementarse ligeramente la vida media de la cefotaxima.

En contraste, la vida media de la cefoperazona, y la cefpiramida puede incrementarse significativamente a causa de un daño hepático.

En el caso de daño hepático, generalmente ocurre una excreción renal compensatoria.

La acumulación de la cefoperazona, la cefpiramida, la ceftriaxona, y la cefotaxima, puede ocurrir cuando existe simultáneamente daño hepático y renal, y como consecuencia un ajuste de dosis es requerido (5, 17).

La farmacocinética de las cefalosporinas en la erradicación de bacterias, amerita consideración.



El efecto bactericida de las cefalosporinas alcanza un máximo de 4 o 5 veces la concentración mínima inhibitoria del organismo, incluso, el crecimiento nuevo de la bacteria ocurre rápidamente después de la exposición a las cefalosporinas.

No existe, o al menos es muy limitado el efecto post-antibiótico para bacterias gramnegativas, y existe un abreviado efecto para estreptococos y estafilococos.

Estas consideraciones sugieren que la cantidad de tiempo que una cefalosporina se encuentra por arriba de la concentración mínima inhibitoria del patógeno, en el sitio de la infección, es el parámetro farmacocinético más importante para incrementar la eficacia del medicamento (43, 88, 97).

#### VII.- REACCIONES ADVERSAS A LAS CEFALOSPORINAS.

Las cefalosporinas son bien toleradas en general, comparándolas con otros antibióticos; con unas pocas excepciones los efectos adversos causados por las cefalosporinas son similares en todo el grupo (ver tabla 6) (44, 48, 65, 70, 87).

TABLA 6

#### REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS CON LAS CEFALOSPORINAS.

<b>REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD</b>	<b>FRECUENCIA EN %</b>
Rash maculopapular	1-3
Urticaria	1-3
Prurito	1-3
Anafilaxia/angiodema	Raro
Enfermedad del suero	Mayor con cefaclor
Eosinofilia	1-7
<b>REACCIONES HEMATOLOGICAS</b>	
Neutropenia reversible	< 1
Trombocitosis	2-5
Prueba de Coombs positiva	1-5
<b>ANORMALIDADES EN LA COAGULACION</b>	
Hipoprotrombinemia	rara
Reducción de la agregación de plaquetas	rara
<b>REACCIONES GASTROINTESTINALES</b>	
Pruebas de funcionamiento renal anormales	1-7
Diarrea no específica	rara
<b>NEFROTOXICIDAD</b>	

## VIII.- APLICACIONES EN LA CLINICA DE LAS CEFALOSPORINAS.

### 1.- CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACION

La primera generación de cefalosporinas son muy activas contra cocos grampositivos, y tienen actividad moderada contra organismos tales como *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (indol negativo), y *Klebsiella pneumoniae*. La actividad antibacteriana de estos agentes para otros miembros de la familia Enterobacteriaceae es impredecible.

Aún cuando son activas contra la mayoría de los anaerobios de la cavidad oral, que son susceptibles a la penicilina, el grupo de *Bacteroides fragilis* es resistente (20, 31, 33, 41, 53, 74, 78, 91).

Estos agentes tienen pobre actividad contra *Haemophilus influenzae*, y no son activos contra estafilococos resistentes a metilina, neumococos resistentes a penicilina, y especies de *Enterococcus*. Aún cuando las pruebas de susceptibilidad *in vitro* sugieran que las cefalosporinas pueden ser efectivas contra estafilococos resistentes a la metilina, esto no sucede en la terapia (54).

Con la excepción de la cefazolina, que tiene una actividad ligeramente incrementada para algunas Enterobacteriaceae, la actividad antibacteriana de las cefalosporinas tanto orales como parenterales de la primera generación es similar (33, 41, 74, 78, 91).

- Algunos medicamentos de la primera generación de cefalosporinas.

La *cefalotina (Keflin)* es un agente parenteral que se distribuye a través de los tejidos y fluidos del cuerpo, con la excepción del líquido cerebroespinal. El sustituyente acetoxi en la posición 3 es separado en un 20-30% del compuesto, para formar un metabolito desacetilado. Ambos, el producto desacetilado y la cefalotina no metabolizada son excretados en la orina.

Entre todas las cefalosporinas de primera generación, la cefalotina es la menos hidrolizada por las  $\beta$ -lactamasas de estafilococos; por lo tanto ha sido considerada la cefalosporina óptima, para el tratamiento de la endocarditis causada por estreptococos, y otras infecciones estafilocócicas no meningéas (72).

La *Cefazolina (Ancef, Kefzol)* es bien tolerada cuando es administrada intramuscularmente o intravenosamente. Las concentraciones séricas de la cefazolina son mayores que aquellas alcanzadas con dosis comparables de cefalotina, en parte porque la cefazolina tiene un volumen de distribución más pequeño. La vida media en suero es de 1.8 horas. La cefazolina no es metabolizada; con una función renal normal, el 80% de la dosis administrada es excretada a través del riñón por filtración glomerular (6).

El espectro antimicrobiano de la cefazolina, es similar al de la cefalotina, aunque la cefazolina es ligeramente más potente contra *E.coli* y especies de *Klebsiella* (78).

La *cefazolina* es más rápidamente hidrolizada por las  $\beta$ -lactamasas de los estafilococos que la cefalotina; aunque este relativo incremento en su vulnerabilidad a las  $\beta$ -lactamasas, no se ha demostrado claramente que tenga significancia clínica, algunos expertos prefieren la cefalotina para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, porqué su farmacocinética permite dosis de 8 horas; la cefazolina se ha convertido en la cefalosporina parenteral de primera generación, más ampliamente utilizada (72).

La *Cefalexina (Keflex, Kefzol, Brocef)*, es excepcionalmente bien absorbida por el tracto gastrointestinal; máximas concentraciones séricas de 15-18  $\mu\text{g/ml}$  se obtienen en una hora después de una dosis oral de 0.5g. El noventa por ciento de la dosis oral es excretada en la orina como droga nativa. La vida media en suero es de aproximadamente 50-55 minutos (33, 50).

La *Cefradina (Anspor, Velosef)*, es similar a la estructura de la cefalexina, excepto en que tiene un anillo ciclohexidina en su cadena acilica lateral, donde la cefalexina tiene un grupo fenol. El compuesto es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal, no es metabolizado, y es rápidamente excretado por la orina (vida media de 30-40 min) (100).

El *Cefadroxil (Duricef, Ultracef)*, el análogo parahidroxi de la cefalexina es casi 100% absorbido después de la administración oral y tiene una vida media ligeramente mayor que la cefalexina, y la cefradina.

Las altas concentraciones de cefadroxil en suero y orina, permiten el tratamiento de infecciones menos severas (de piel, faríngeas, tracto urinario) con una o dos dosis diarias (33, 76).

- **Uso Clínico de las cefalosporinas de primera generación.**

La primera generación de cefalosporinas son el tratamiento adecuado para *S.aureus*, o infecciones estreptocócicas de no enterococos, cuando se desea evitar el uso de las penicilinas.

Más comúnmente estas incluyen infecciones en la piel y tejidos blandos, faringitis estreptocócica, y neumonía comunitaria causada por *Streptococcus pneumoniae*.

Estos antibióticos no son el tratamiento ideal para infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis* (sinusitis, otitis media, y algunas infecciones de vías respiratorias inferiores), pueden ser utilizados para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas (40, 100).

La primera generación de cefalosporinas no se utiliza para tratar infecciones del sistema nervioso central, y dado que tienen actividad limitada contra bacilos gramnegativos, no son la elección apropiada para el tratamiento de infecciones nosocomiales.

Tampoco son efectivas para el tratamiento de infecciones causadas por *Pasteurella multocida*.

Por su espectro de acción, vida media relativamente larga, costo moderado y eficacia probada, la cefazolina es el antibiótico profiláctico elegido para procedimientos quirúrgicos que involucran implantación de cuerpos extraños, y muchas veces para procedimientos en los que existe un relativo riesgo de infección (40, 100).

## **2.-CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACION.**

La segunda generación de cefalosporinas debe ser considerada en dos grupos: las verdaderas cefalosporinas, y las cefamicinas (Cefoxitina, Cefotetan, y Cefmetazol).

Las verdaderas cefalosporinas de esta generación incluyen antibióticos orales y parenterales, que proveen en comparación con agentes de la primera generación, una incrementada actividad contra estafilococos y estreptococos (no enterococos); una actividad significativamente incrementada contra *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*, y en algunas circunstancias tienen una incrementada actividad in vitro contra algunas *Enterobacteriaceae* (2, 16, 19, 26, 49, 80, 93).

En comparación con los agentes de la primera generación y las verdaderas cefalosporinas de la segunda generación, las cefamicinas tienen actividad inferior contra estafilococos y estreptococos, pero particularmente el cefotetan, tienen un incrementado efecto antibacteriano contra algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Su actividad contra *Neisseria spp* es buena. Es notable que las cefamicinas son más activas contra *Bacteroides spp*, particularmente *Bacteroides fragilis* (4, 14, 42).

• **Algunos medicamentos de la segunda generación de cefalosporinas.**

El *Cefamandol (Mandol)* tiene una excelente actividad contra cocos grampositivos, incluso superior a la cefazolina contra *S.aureus*, y estafilococos coagulasa negativa (16, 80).

La *Ceforanida (Precef)*, similar en su estructura al cefamandol, produce concentraciones pico en el suero comparables a la cefazolina, tiene una vida media de 2-6 horas, y es excretada sin metabolizar en la orina. Excepto porqué tiene actividad reducida contra *H.influenzae*, su espectro de actividad antibacteriana es similar al cefamandol. La ceforanida puede administrarse cada 12 horas (16, 80).

La *Cefuroxima (Kefurox, Zenacef)* tiene una incrementada estabilidad contra las  $\beta$ -lactamasas de *H.influenzae*, y *N.gonorrhoeae*, y algunas *Enterobacteriaceae* en comparación con las cefalosporinas de la primera generación y el cefamandol, de acuerdo a esto tiene una notable actividad incrementada contra las cepas de *H.influenzae*, tanto las que producen  $\beta$ -lactamasas como las que no, *N.gonorrhoeae*, y *M.catarrhalis*, y tiene una actividad significativamente incrementada contra *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Citrobacter spp*, y *Morganella*. No tiene buena actividad contra *Proteus vulgaris*, *Serratia spp*, y *Providencia*. Aunque un poco menos activo contra *S.aureus*, es significativamente más activa contra *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, que la primera generación de cefalosporinas (45, 56, 66).

Inclusive, es la única cefalosporina de segunda generación que demuestra una penetración significativa en el líquido cerebrospinal, la cefuroxima ha probado ser un efectivo tratamiento contra la meningitis, causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Haemophilus influenzae* (39, 46).

El *Cefprozil (Cefzil)* es estructuralmente similar al cefadroxil, con la excepción de que el cefprozil contiene un grupo vinil-metilo en la posición 3 del núcleo cefem, en lugar de un grupo metilo; por esta diferencia el cefprozil es más activo que la primera generación de cefalosporinas orales contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, y otros estreptococos, *Neisseria spp.* y en menor grado contra *S.aureus*.

También es más activo que la primera generación de cefalosporinas contra *E.coli*, y *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* y *Citrobacter spp.*

No es activo contra *Proteus* (indol positivo), *Providencia* y *Enterobacter spp.* El 90% de la biodisponibilidad del cefprozil oralmente administrado no es afectado por los alimentos, o por la administración simultánea de antiácidos no absorbibles (45, 55).

El *Cefactor (Ceflor)*, una cefalosporina oral, tiene actividades farmacocinéticas y biológicas similares a las de la cefalexina. Tiene una actividad moderadamente incrementada contra *H.influenzae*, y *M.catarrhalis*, respectivamente. El cefactor no es estable en plasma humano, tiene una vida media de 0,8 horas y debe ser administrado a intervalos de 8 horas (38, 45).

El *Loracarbef (Lorabid)* es un carbacefem administrado oralmente, tiene un carbón en la posición 1 del núcleo cefem en lugar de un azufre.

Relacionándolo con el cefactor, el loracarbef tiene una actividad similar contra *S.aureus*, *S.pneumoniae*, y otros estreptococos; pero tiene poca actividad contra *H.influenzae* y *M.catarrhalis* (particularmente, aquellas cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas).

No es activo in vitro contra *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* (indol positivo), *Providencia* y *Serratia spp.*

El loracarbef es estable en plasma humano a la temperatura del cuerpo por más de 100 horas, en comparación con el rápido deterioramiento del cefactor (13, 45).

La *Cefoxitina (Mefoxin)*, una cefamicina, es notablemente resistente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos. La cefoxitina es más activa contra *E.coli*, *Klebsiella*, y *Proteus spp* (indol-negativo), que la primera generación de cefalosporinas; menos activa contra *H.influenzae*, que las verdaderas cefalosporinas de la segunda generación; y tiene una actividad reducida contra cocos grampositivos, comparada con las cefalosporinas de primera y segunda generación. La cefoxitina es la más potente de las cefalosporinas contra el grupo de *Bacteroides fragilis* (4, 7, 42, 85).

El *Cefotetan (Cefotan)*, otra cefamicina, tiene actividad antibacteriana similar a la cefoxitina, es similar a esta contra *Bacteroides fragilis*, pero menos activa contra otros elementos del género *Bacteroides*. Es altamente efectiva contra *N.gonorrhoeae*, incluyendo aquellas que producen  $\beta$ -lactamasa (4, 42).

El *Cefmetazol (Zefazone)*, es la cefamicina disponible más reciente; comparada con la cefoxitina es ligeramente menos activa contra el grupo de *Bacteroides fragilis*, y moderadamente más activa contra algunas *Enterobacteriaceae*. El cefmetazol, no es tan potente contra bacilos gramnegativos como el cefotetan, y ninguna de las cefamicinas tiene una buena actividad contra *Enterobacter*, *Providencia*, *Proteus* (indol positivo), *C.freundii* ó *Serratia spp* (37).

• **Uso Clínico de las cefalosporinas de segunda generación**

La actividad de la cefuroxima contra *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, y *M. catarrhalis*, incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas, ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes hospitalizados por neumonía bacteriana adquirida.

Otras serias infecciones causadas por bacterias susceptibles, incluyen epiglotitis, sinusitis complicada, bacteremia de tejidos blandos, e infecciones urinarias no complicadas.

La cefuroxima es una terapia efectiva para la meningitis debida a *H.influenzae*, *N.meningitidis*, y *S.pneumoniae* (47, 68).

Las cefalosporinas de segunda generación orales, incluyendo la cefuroxima axetil, el cefprozil, cefaclor, y loracarbef, son agentes que pueden usarse para tratar efectivamente un espectro de infecciones ligeras o moderadas, tales como infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, neumonía, bronquitis aguda, faringitis estreptocócica, sinusitis y otitis media (18, 35, 89, 103).

La cefoxitina, el cefotetan, y el cefmetazol han demostrado ser eficaces en el tratamiento de infecciones intrabdominales, infecciones pélvicas y ginecológicas, úlceras infectadas, infecciones en pacientes diabéticos causadas por alimentos, e infecciones de tejidos blandos causadas por organismos aerobios y anaerobios (71, 98, 102).

### 3.- CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION.

La tercera generación de cefalosporinas es comúnmente vista como el grupo de cefalosporinas más potentes, contra bacilos gramnegativos facultativos; sin embargo, estas drogas tienen actividad antimicrobiana superior contra *S.pneumoniae* (incluyendo aquellas cepas resistentes a penicilina), *S.pyogenes*, otros estreptococos, y con la excepción de la ceftazidima, tienen poca actividad contra *S.aureus*.

También tienen excelente actividad contra *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae*, y *M.catarrhalis*. A pesar de su amplio uso, estos agentes han retenido un inusual grado de actividad contra *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Protens* (indol positivo), *Providencia* y *Serratia*.

La tercera generación de cefalosporinas debe ser subdividida basándose en su actividad contra *Pseudomona aeruginosa*.

La cefotaxima, ceftizoxima, cefpodoxima-proxetil, el moxalactam, y los agentes que aún se encuentran en investigación como la cefmenoxima, la cefodizima, el ceftibuten, el cefoteram y el cefdipir han perdido su actividad contra *P.aeruginosa*. En contraste, se encuentra actividad anti-*Pseudomona* en la cefoperazona, ceftazidima, y los agentes que aún se encuentran en investigación: cefsulodina, cefopima, cefpiroma, y cefpiranida (20, 28, 39, 60).

- Algunos medicamentos de la tercera generación de cefalosporinas.

La *cefotaxima (Claforan)* tiene actividad superior contra *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, y otros estreptococos, *H.influenzae*, y *Neisseria*; tiene una actividad modesta contra *S.aureus* (45).

La *Ceftizoxima (Cefizox)* mantiene el mismo patrón antibacteriano de la cefotaxima, excepto que inhibe a un gran porcentaje de *Bacteroides fragilis* (66-80%) (45).

La *Ceftriaxona (Rocephin)* posee actividad antibacteriana similar a la cefotaxima, y la ceftizoxima. Es la cefalosporina de tercera generación, más potente contra *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, y *H.influenzae* (45).



El *Moxalactam (Moxam)*, es similar a las cefamicinas, tiene actividad contra bacterias gramnegativas similar a la de otras cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, es menos activa contra cocos grampositivos, que la cefotaxima, e inhibe del 75-85% de *Bacteroides fragilis* (45).

La *Cefixima (Suprax)*, una cefalosporina de administración oral, con una prolongada vida media en suero, puede ser administrada en una sola dosis diariamente, y es altamente efectiva contra *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Neisseria* y muchas de las *Enterobacteriaceae*. Tiene poca actividad contra *S.aureus* susceptible a meticilina (21, 45).

La *Cefpodoxima-proxetil (Vantin)*, una cefalosporina de tercera generación, esterificada, es absorbida tras la administración oral, excretada sin cambios en la orina, y tiene una vida media en suero de 2.2 horas (21, 45).

El *ceftibuten*, que también es una cefalosporina oral, es rápida y casi completamente absorbida, se excreta en la orina, y tiene una vida media de 2.5 horas. El ceftibuten no es activo contra *S.aureus*, y tiene actividad moderada contra *S.pneumoniae*, similar a la observada en las cefalosporinas de primera generación (21, 45).

- **Uso Clínico de las cefalosporinas de tercera generación.**

La tercera generación de cefalosporinas contiene importantes agentes en la medicina clínica. Su potencia antimicrobiana excepcional, su espectro de actividad, una toxicidad muy aceptable, y en algunas circunstancias particulares su farmacocinética ha permitido que estos compuestos asuman un papel principal en la terapia antimicrobiana (45).

La tercera generación de cefalosporinas puede ser benéfica en el tratamiento de infecciones comunitarias adquiridas, debido a bacilos gramnegativos resistentes, por ejemplo, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, y *K.pneumoniae* (45).

La cefotaxima, ceftizoxima, y la ceftriaxona, han proporcionado un efectivo tratamiento para una gran variedad de infecciones nosocomiales causadas por bacilos gramnegativos susceptibles, incluyendo neumonía, infecciones de heridas, e infecciones del tracto urinario complicadas (15, 22, 90, 104).

La cefotaxima, la ceftriaxona, y en un menor grado la ceftizoxima han demostrado ser una terapia efectiva para la meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, y *N. meningitidis* (45).

La ceftazidima por su actividad única contra *Pseudomona*, debe reservarse para el tratamiento de infecciones en las cuales se ha establecido el papel predominante de la *Pseudomona*.

La tercera generación de cefalosporinas han sido utilizadas como parte de una combinación empírica de terapia antimicrobiana para el paciente neutropénico febril. La ceftazidima es a menudo utilizada en combinación con un aminoglucósido para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos (45).

La Ceftazidima en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol ha demostrado ser más efectiva que otras terapias para infecciones severas causadas por *Pseudomona pseudomallei* (45).

La Ceftriaxona es una efectiva terapia para la fiebre tifoidea. La tercera generación de cefalosporinas ha proporcionado terapia efectiva para abscesos cerebrales causados por bacilos gramnegativos, para la infección por *Salmonella*, y la endocarditis causada por cocobacilos gramnegativos fastidiosos (45).

# CAPITULO

## IV

## CONCLUSIONES

Finalizado el presente trabajo podemos concluir lo siguiente:

El grupo antibiótico denominado cefalosporinas es una clase terapéutica que ofrece grandes ventajas en el uso de la práctica médica, esto debido a las características que tienen en general como son alta eficacia ( debido a las altas concentraciones de fármaco que se encuentran en los tejidos), amplio espectro ( abarcan microorganismos gram positivos y gram negativos), altos niveles de absorción y baja toxicidad para el huésped. En comparación con otros antibióticos, el mecanismo de acción de las cefalosporinas le confiere mayor seguridad al paciente, ya que se concentra en la inhibición de la pared celular ( propio de las bacterias y no de los mamíferos).

Como se describió durante este trabajo, la era de la antibioticoterapia propiamente dicha se inició con el descubrimiento de la penicilina, y este hubiese sido el antibiótico ideal de no ser por la presencia de mecanismos de resistencia bacterina, dentro de este campo falta mucho por investigar pero se puede ver claramente que el más frecuente es la producción de beta-lactamasas, en este campo se seguirán realizando cambios en la posición 3 del anillo de hidrotiazina, aunque ya se han logrado avances significativos como la adición del cloro en el caso de cefaclor y el grupo acetoacetil en la cefuroxima.

En el campo de la clínica es muy importante hacer un buen diagnóstico, utilizando pruebas de laboratorio (antibiogramas) para indagar cuál es el microorganismo causante de la infección, desafortunadamente esto no es posible en la mayoría de los casos, así que hay que valerse de otras armas para lograr un buen diagnóstico, la estadística indica que los microorganismos gram positivos generalmente se encuentran en el tracto respiratorio, así como los gram negativos son más comunes en infecciones de vías urinarias. Los resultados de esta investigación apuntan que en el tratamiento de una infección de vías respiratorias están indicadas las cefalosporinas de primera y segunda generación, no así las de tercera, esto por su baja actividad contra los gram positivos

Lo siguiente en el avance del estudio de las cefalosporinas es seguir realizando reacciones de síntesis en las posiciones 3 y 7 del anillo cefalosporínico, esto con el fin de optimizar acción, absorción, eficacia y también por que no, disminuir costos

Es importante destacar a un nuevo grupo, los carbacefems, con una estructura química básicamente diferente de las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, ya que este nuevo fármaco no comparte el átomo de azufre que tienen las cefalosporinas, sino un átomo de carbono, lo que le confiere más alta potencia y permanencia en los tejidos corporales

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Abraham E. P. A Glimpse of the early history of the cephalosporins. **Rev. Infect. Dis.** 1:1. Jan-Feb. 1979.
- (2) Actor P. *In vitro* experience with cefonicid. **Rev. Infect. Dis.** 6 (Suppl 4): S783-90. 1984.
- (3) Allan J.D; Eliopoulos GM; Moellering RC. Antibiotics: Future directions by understanding structure-function, relationship. **Contemporary Issues In Infections Diseases.** 6: 263-84. 1987.
- (4) Appelman Md; Hoseltine PNR; Cherubin CE. Epidemiology, antimicrobial susceptibility, pathogenicity, and significance of *Bacteroides fragilis* group organisms isolated at Los Angeles-County. **Rev. Infect. Dis.** 13: 12-18. 1991.
- (5) Barriere S.L; Filherty J.F. Third generation cephalosporins. A critical evaluation. **Clin Pharm.** 3:351-73. 1984.
- (6) Bergeron M.G; Bruschi J.L; Barza M et al. Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 4:396-401. 1973.
- (7) Bimbaum J; Stapley E.G; Miller A.K. et al. Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin. A Microbiologic overview. **J. Antimicrob. Chemother.** 4: 15-32. 1978.
- (8) Boucourt R; Bormann D; Heymes R. Chemistry of cefotaxime. **J. Antimicrob. Chemother.** 6 (Suppl A). 6: 3-7. 1980.
- (9) Brogard J.M; Jehl F; Aldoff M. et al. High hepatic excretion in humans of cefpiramide, a new cephalosporin. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 32: 1360-4. 1988.
- (10) Busch K; Sykes R.B. Interaction of  $\beta$ -lactam antibiotics with  $\beta$ -lactamases as a cause of resistance. In **Bryan Antimicrobial Drug Resistance.** 1-31. 1984.

- (11) Cherubin C.E; Eng R.H; Norby R. et al. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. **Rev.Infect. Dis.** 11:526-48. 1989.
- (12) Collate E; Gutmann L; Williamson R. Development of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics with special reference to third generation cephalosporins. **J. Antimicrob. Chemother.** 14 (Suppl B): 13-21. 1984.
- (13) Cooper R.G. The Carbacephems. A new  $\beta$ -lactam antibiotic class. **AM. J. Med.** 92 (Suppl 6A): 25-65. 1992.
- (14) Cuchural G.H; Tally F.P; Jacobs N. et al. Comparative activities of newer  $\beta$ -lactam agents against members of the *Bacteroides fragilis* group. **Antimicrob. Agent. Chemother.** 34: 479-80.
- (15) Daikos GK; Kosmids J. et al. Evaluation of cefotaxime in a hospital with high antibiotic resistance rates. **J. Antimicrob. Chemother.** 6 (Suppl A): 225-61. 1980.
- (16) Delgado D.G; Crau J; Coobs G.C et al. Clinical and Laboratory evaluation of cefamandole in vitro. **J.Infect. Dis.** 137 (Suppl) S25-31. 1978.
- (17) Demotes-Mainard; F. Vincon G; Amouretti M et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefpiramide in patients with alcoholica cirrhosis. **Clin. Pharmacol. Ther.** 49: 263-9. 1991.
- (18) Dere W.H. Acute bronchitis: Results of the U.S.A. and European Trials of antibiotic therapy. **Am. J. Med.** 92 (Suppl 6A): 53S-57S. 1992.
- (19) Doem G. *In vitro* activity of loracarbef and effects of susceptible tests methods. **Am. J. Med.** 92 (Suppl 6A): 75-155. 1992.
- (20) Donowitz G.R; Mandell G.L.  $\beta$ -lactam antibiotics. **N. England. J. Med.** 313: 490-500.1988.

- (21) During G.L. Cefprozime and other third generation cephalosporins: structure-activity, relationship. **J. Antimicrob. Chemother.** 10 (Suppl C): 1. 1982.
- (22) Eron L.J, Park C.H, Goldenberg R.I. et al. Ceftriaxone therapy of serious bacterial infections. **J. Antimicrob. Chemother.** 12: 65-78, 1983.
- (23) Fassbender M; Lode H; Schaberg T. Pharmacokinetics of new oral cephalosporins, including a new carbacephem. **Clin. Infect. Dis.** 16: 646-53. 1993.
- (24) Findell C. M; Sherrp J.C. Susceptibility of *Enterobacter* to cefamandole: evidence for a high mutatio rate to resistance. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 9:970-4. 1976.
- (25) Fong I.W; Engelking E.R; Kirby WM. Relative inactivation by *Staphylococcus aureus* of eight cephalosporins (antibiotics). **Antimicrob. Agent. Chemother.** 9: 939-44. 1976.
- (26) Fraser D.G. Drug therapy reviews. Antinicrobial spectrum, pharmacology, and Therapeutic use of cefamandole and cefoxitin. **Am. J. Hosp. Pharm.** 36: 1503-8. 1979.
- (27) Galloway H. A review of the concept of antibiosis. **Pharmacology therapy of infectious diseases.** Chapter 1: 1-7. W.b. Saunders Company. 2a. edition. 1991.
- (28) Goering R.V. Antagonism of carbenicillin and cefamandole and cefoxitin in treatment of experimental infocions in mice. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 9: 970-4. 1976.
- (29) Goodman Alfred; Goodman Louis; Gilman Alfred. **Las Bases Farmacológicas de la terapéutica.** 6a. edición. De. Médica panamericana. 1982.
- (30) Goodman Alfred; Gilman Alfred; Rall Theodore; Nies Allan; Taylor Palmer. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** 8a. edición. Editorial. Médica Panamericana. 1991.
- (31) Gustafarro C.A; Steckelberg J.M. Cephalosporin antimicrobial agents and related compound. **Mayo. Clin. Proc.** 66: 1064-73.



- (32) Gutman L; Williamson R; Collatz E. The possible role of porins in antibiotic resistance. *Ann. Intern. Med.* 101:554-7. 1984.
- (33) Harstein AI; Patrick K:E; Jones S.R. et al. Comparison of pharmacologic antimicrobial properties of cephadroxil and cephalexin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 12: 93-7. 1977.
- (34) Hopkins J.M; Towner K.J; Enhanced resistance to cefotaxime and imipenem associated with outer membrane protein alteration in *Enterobacter aerogenes*. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 49-55. 1990.
- (35) Hyslop D:L; Bischoff W. Loracarbef versus cefaclor and norfloxacin in the treatment of uncomplicated pyelonephritis. *Am. J. Med.* 92 (Suppl 6A): 86S-93S. 1992.
- (36) Jawetz Ernest; Melnick Joseph; Adelberg Edward. *Microbiología Médica*. 12a. edición. Editorial El Manual Moderno, México. 1987.
- (37) Jones R.N. Review of the *in vitro* spectrum and characteristics of cefmetazol. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl D): 1-12. 1989.
- (38) Jorgensen J.H; Doem G:V; Maher L.A. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 34: 2075-80. 1990.
- (39) Junkel A.R; Wispelway B; Scheld W:M. Bacterial meningitis. Recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann. Intern. Med.* 112: 610-23. 1990.
- (40) Kaiser A.B. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N. England. J. Med.* 315: 1129-38. 1980.
- (41) Klein J.O; Eickhoff TC; Tilles C. Cephalotin activity in vitro, absorption, and excretion in normal subjects and clinical observations in 40 patients. *Am. J. Med. Sci.* 284: 640-56. 1964.

- (42) Lee K; Jan I.H; Kim G.J et al. In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group to 14 antimicrobial agents in Korea. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 36: 195-7. 1992.
- (43) Leggett J; Fautin B; Ebert S et al. Comparative antibiotic dose effect relations at several dosing intervals in murin pneumonitis and thigh infection models. **J.Infect. Dis.** 159: 281-92. 1989.
- (44) Lin R.A. Perspective on penicillin allergy. **Arch. Intern. Med.** 107: 204-15. 1987.
- (45) Mandell gerald; Bennett John; Douglas Gordon. **Principles and Practice of infections diseases.** 4a. edición. Churchill Livingstone, New York. 1995.
- (46) Marks W.A; Stutman H.R; Marks M.I et al. Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: A multicenter randomized controlled trial. **J. Pediatr.** 109: 123-30. 1986.
- (47) Mehtar S; Parr J.H; Morgan D.J. A comparison of cefuroxime and cortimoxazole in severe respiratory tract infections. **J. Antimicrob. Chemother.** 9: 479-84. 1982.
- (48) Meyers B.R. Side effects of cephalosporins. **Drugs.** 34 (Suppl 2): 105-20. 1987.
- (49) Meyers B.R; Hirschman S Z. Antibacterial activity of cefamandole *in vitro*. **J.Infect. Dis.** 137 (Suppl): S25-31. 1978.
- (50) Meyers B.R; Kaplan K; Weinstein L. Cephalixin microbiological effects and pharmacologic parameters in man. **Clin. Pharmacol. Ther.** 10: 810-6. 1989.
- (51) Miale J.B. Hematología, Medicina de laboratorio, Absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos: Biofarmacia y Farmacocinética. 2a.edición. Editorial Reverté, España. 1985.
- (52) Milatovic D; Bravendy F. Development of resistance during antibiotic therapy. **Eur. J. Clin. Microbiol.** 6: 234-44.1987.
- (53) Moellering R.C; Swartz J.R. The newer cephalosporins. **N. England, J. Med.** 313:490-500. 1988.

- (54) Myers J.P; Linneman CC. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J. Infect. Dis.** 145: 532-6. 1982.
- (55) Neiss E. Cephadrine: Summary of preclinical studies and clinical pharmacology. **J. Irish. Med. Assoc.** 66 (Suppl) 1-12. 1973.
- (56) Neu Hc, Fu K.P. Cefuroxime a  $\beta$ -lactamase-resistant cephalosporin with a broad spectrum of grampositive and negative activity. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 13: 657-64. 1978.
- (57) Neu H.C. Structure-activity relations of new  $\beta$ -lactam compound and in vitro activity against common bacteria. **Rev. Infect. Dis.** 5 (Suppl): S319-37. 1983.
- (58) Neu H.C. Relation os structural properties of  $\beta$ -lactam antibiotics to antibacterial. **Am. J. Med.** 79 (Suppl 2A): 2-13. 1985.
- (59) Neu H.C. Pathophysiologic basis for the use of third generation cephalosporins. **Am. J. Med.** 88 (Suppl 4A): 3S-11S. 1990.
- (60) Neu H.C. Cephalosporins-cefotaxime, 10 years later, a mayor drug with continued use. **Infection.** 19 (Suppl 10): S 309-15. 1991.
- (61) Neu H.C. Oral  $\beta$ -lactam antibiotics from 1960 to 1993. **Infect. Dis. Clin. Pract.** 6:394-404. 1993.
- (62) Neu H.C; Labthavikul P. Antimicrobial activity and  $\beta$ -lactamase stability of ceftazidime, an aminothiazoly cephalosporin potentially activity against *Pseudomona aeruginosa*. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 4: 11-18. 1982.
- (63) Nikaïdo H. Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 33: 1831-6. 1989.

- (64) Nikaido H; Nakae T. The outer membrane of gramnegative bacteria. **Adv. Microb. Physiol.** 20: 163-250. 1979.
- (65) Noriby S.R. Side effects of cephalosporins. **Drugs.** 34 ( Suppl 2): 105-20. 1987.
- (66) O'Callaghan C.H; Sykes R.B; Griffith A. Cefuroxime a new cephalosporin antibiotic. Activity *In vitro*. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 9: 511-9,1976.
- (67) Onishi H.R; Daoust D.R; Zimmerman S.B: Cefoxitin a semisynthetic cephamycin antibiotic: Resistance to  $\beta$ -lactamase inactivation. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 5: 38-48. 1974.
- (68) Pines A; Raafat H.H; Khorasani M et al. Cefuroxime and ampicillin compared in a double-blind study in the treatment of lower respiratory tract infections. **Chemotherapy.** 27: 459-65. 1981.
- (69) Phillips Y. Beta lactamase induction and derepression (letter). **Lancet.** 1: 801-2. 1986.
- (70) Platt R. Adverse effects of third generation cephalosporins. **J. Antimicrob. Chemother.** 10 (Suppl C): 135-140. 1982.
- (71) Poidexter A.N; Sweet R; Ritter M. Cefotetan in the treatment of obstetric and gynecologic infections. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 154: 940-50. 1986.
- (72) Quinn EL; Pohlod D; Madhuan T et al. Clinical experience with cefazolin and other cephalosporins in bacterial endocarditis. **J. Infect. Dis.** 128 (Suppl): S386-91. 1983.
- (73) Regamey C; Libke R.D; Engelking E.R. Inactivation of cephalosin, cephaloridine, and cephalotin by methicillin-sensitive and methicillin resistant strains of *S.aureus*. **J.Infect. Dis.** 131:291-4
- (74) Renzini G; Ravagnan G; Oliva B. *In vitro* and *in vivo* microbiological evaluation of cephapirin, a new antibiotic. **Chemotherapy.** 21: 289-96. 1975.

- (75) Richmond MH. Factors influencing the antibacterial action of  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 (Suppl B): 1-14. 1978.
- (76) Richmond MH; Sykes RB. The  $\beta$ -lactamases of gramnegative bacteria and their possible physiological role. *Adv. Microb. Physiol.* 9: 31-55. 1973.
- (77) Robinson GM. The influence of 6-aminopenicilinic acid on antibiotic development. *J. Antimicrob. Chemother.* 22: 5-14. 1988.
- (78) Sabath LD; Wilcox C; Gamer C et al. In vitro activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl): S320-6. 1973.
- (79) Sanders C.C. Emergence of resistance during therapy with the newer  $\beta$ -lactam antibiotics: role of inducible  $\beta$ -lactamases and implications for the future. *Rev. Infect. Dis.* 5: 639-48. 1983.
- (80) Sanders C.N; Greenberg R; et al. Cefamandol and cefoxiton. *Ann. Intern. Med.* 103: 70-8. 1985.
- (81) Sanders C.C; Sanders W.E. Microbial resistance to newer generations  $\beta$ -lactam antibiotics. Clinical and Laboratory implications. *J.Infect. Dis.* 151: 399-406. 1985.
- (82) Sanders C.C; Sanders W.E. Type I  $\beta$ -lactamases of gramnegative bacteria: interactions with  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Infect. Dis.* 154: 762-800. 1986.
- (83) Sanders W.Eugene; Sanders Christine. Inducible  $\beta$ -lactamases: Clinical and Epidemiological implications for use of newer cephalosporins. *Rev. Infect. Dis.* 10;4: 830-8. 1988.
- (84) Sanders C.C.  $\beta$ -lactamases of gramnegative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin. Infect. Dis.* 14: 1089-99. 1992.
- (85) Sanders C.C. Cefepime. *Clin. Infect. Dis.* 17: 369-79. 1993.

- (86) Sawai T; Yamaguchi A; Hiruma R. Effect of interaction between outer membrane permeability and  $\beta$ -lactamase, production and resistance to  $\beta$ -lactam agents in gram-negative bacteria. **Rev. Infect. Dis.** 10: 761-4. 1988.
- (87) Saxon A; Beall GN; Rohr A.S et al. Immediate hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. **Ann. Intern. Med.** 107: 204-15. 1987.
- (88) Schentag J.J.; Smith I.L.; Swanson D.J et al. Role for dual individualization with cefmenoxime. **Am. J. Med.** 77 (Suppl 6A): 43-50. 1984.
- (89) Schlepner C.J.; Anthony W.C.; Tan J et al. Blinded comparison of cefuroxime to cefaclor for lower respiratory tract infections. **Arch. Intern. Med.** 148: 343-8. 1988.
- (90) Scully B.E.; Neu H.C. The use of ceftizoxime in the treatment of critically patients infected with multiply antibiotic resistant bacteria. **J. Antimicrob. Chemother.** 10 (Suppl C): 141-50. 1982.
- (91) Silver M.S.; Counts G.W.; Zelezn K.D et al. Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: Cefaclor, Cephalexin, and Cephadrine. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 12: 591-6. 1977.
- (92) Thomsberry C. Review of *in vitro* activity of third generation cephalosporins and other newer  $\beta$ -lactam antibiotics against clinically important bacteria. **Am. J. Med.** 79 (Suppl 2A): 14-20. 1985.
- (93) Thomsberry C. Review of the *in vitro* antibacterial activity of cefprozil, a new oral cephalosporin. **Clin. Infect. Dis.** 14 (Suppl 2): S189-94. 1992.
- (94) Tomasz A. Penicillin-binding proteins in bacteria. **Ann. Intern. Med.** 96: 502. 1982.
- (95) Tomasz A. Penicillin-binding proteins and the antibacterial effectiveness of  $\beta$ -lactam antibiotics. **Rev. Infect. Dis.** 8 (Suppl 3): S260-78. 1986.

- (96) Utsui Y; Yokota T. Role of an altered penicillin binding protein in methicillin and cephem resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents. Chemother.* 28: 397-403. 1985.
- (97) Vogelman B; Gundmundsson S; Leggett J. et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J.Infect. Dis.* 158:831-47. 1988.
- (98) Ward A; Richards D:M: Cefotetan. A review. *Drugs.* 30: 382-426. 1985.
- (99) Waxman D.J.; Strominger J.L. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Annu. Rev. Biochem.* 52: 825-69. 1983.
- (100) Weber DJ; Wolfson; Swartz MN et al. *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine.* 63:133-54. 1984.
- (101) Weinstein L; Dalton A:C. Host determinants of response to antimicrobial agents. *N.England. J. Med.* 279: 467. 1988.
- (102) Wilson S.E; Baswick J:A, Duma R,J et al. Cephalosporin therapy in intrabdominal infection: A multicenter randomized, comparative study of cefotetan, moxalactam, and cefoxitin. *Am. J. Surg.* 155. (Suppl 5A): 61-6. 1988.
- (103) Yoshimura F; Nikaido H. Diffusion of  $\beta$ -lactam antibiotics through the porin channels of *E.coli* K-12. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 27: 84-92. 1985.
- (104) Young JPW; Husson JM; Bruch K et al. The evaluation of efficacy and safety of cefotaxime. A review of 2500 cases. *J. Antimicrob.Chemother.* 6 (Suppl A): 255-61. 1980.
- (105) Zeckel ML. Loracarbef (LY 163892) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: Results, of U.S and European comparative Clinical trials. *Am. J. Med.* 92 (Suppl 6A): 86S-93S. 1992.