



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“RECOPIACION BIBLIOGRAFICA DE
ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS EMPLEADOS
COMO TRATAMIENTO DE ULTIMA ELECCION EN
CEPAS MULTIRRESISTENTES DE *Escherichia coli*
y *Pseudomonas aeruginosa*.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N
ARTURO FERRO RANGEL
ERSILA GABRIELA GALLEGOS CRUZ

ASESORES DE TESIS: OFB. MARCELA HERNANDEZ VARGAS.
OFB. DULCE MARIA RUVALCABA SIL.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

270095



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Recopilación bibliográfica de antibióticos Beta-lactámicos empleados como tratamiento de última elección en cepas multirresistentes de Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa"

que presenta el pasante: Arturo Ferro Rangel

con número de cuenta: 8813129-2 para obtener el TÍTULO de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 5 de Noviembre de 199 8

PRESIDENTE

M. en C. Clara Ines Alvarez Manriquez

Clara Ines Alvarez Manriquez

VOCAL

Q.F.B. Maricela Noé Martínez

Maricela Noé Martínez

SECRETARIO

Q.F.B. Marcela Hernández Vargas

Marcela Hernández Vargas

PRIMER SUPLENTE

M.V.Z. Gerardo Cruz Jiménez

Gerardo Cruz Jiménez

SEGUNDO SUPLENTE

Q.F.B. Cecilia Hernández Barba

Cecilia Hernández Barba



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL
 AUTÓNOMA DE
 MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Recopilación bibliográfica de antibióticos Beta-lactámicos empleados como tratamiento de última elección en cepas multiresistentes de Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa"

que presenta la pasante: Ersila Gabriela Gallegos Cruz
 con número de cuenta: 8841364-5 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 5 de Noviembre de 1998

PRESIDENTE	M. en C. Clara Ines Alvarez Manriquez	<u>Clara Ines Alvarez Manriquez</u>
VOCAL	Q.F.B. Maricela Noé Martínez	<u>Maricela Noé Martínez</u>
SECRETARIO	Q.F.B. Marcela Hernández Vargas	<u>Marcela Hernández Vargas</u>
PRIMER SUPLENTE	M.V.Z. Gerardo Cruz Jiménez	<u>Gerardo Cruz Jiménez</u>
SEGUNDO SUPLENTE	Q.F.B. Cecilia Hernández Barba	<u>Cecilia Hernández Barba</u>

AGRADECIMIENTOS

Gabriela y Arturo.

GRACIAS SEÑOR

Por mis brazos, cuando hay tantos mutilados.
Por mis ojos perfectos, cuando hay tantos sin luz.
Por mis manos y mi voz.
Por tener un hogar para regresar, cuando hay tanta gente que no tiene a donde ir.
Amar, cuando hay tantos que odian.
Vivir, cuando hay tantos que mueren antes de nacer.

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a la **QFB Marcela Hernández Vargas** y **QFB Dulce María Ruvalcaba S.**, por su confianza y apoyo. Ya que nos han enseñado a ser personas con firme convicción, y que con dedicación y trabajo se pueden alcanzar las metas que uno se propone. Gracias por su amistad sincera.

Al M.V.Z. Gerardo Cruz por el entusiasmo y empeño para revisar este trabajo, por su amistad y por la disponibilidad que tiene para compartir con los demás sus conocimientos.

A la M. en C. *Elizabeth Toriz*.

Por tener una clara, asimilada y muy positiva imagen de la naturaleza y de la grandezade su misión. Por que ser maestro es una misión, no una ocupación. Por tener fé en los estudiantes como personas y como grupo y por tomarlos en cuenta en las programaciones y contar con ellos para las decisiones.

A la memoria de *Enrique Ferro Rangel*.

Sabemos que nos has dado fuerzas para continuar en los momentos más difíciles. Siempre te llevaremos en nuestro corazón.

A la UNAM por habernos brindado la oportunidad de estudiar una carrera profesional. Es un orgullo pertenecer a esta institución.

A la 18^{ava} de QFB por todos los momentos agradables que compartimos.

GABRIELA

A MIS PADRES

Por haberme infundido el habito del estudio
y por la paciencia que me han brindado para
lograr terminar mi carrera profesional.

"La disciplina no esta reñida con la alegría y la diversión"

A R T U R O

Gracias por brindarme tu amor, confianza y apoyo;
por sonreirme y protegerme.

Gracias por escuchar mis problemas y ayudarme
a encontrar la solución; y sobre todo por que en
esos momentos difíciles me alentaste a seguir adelante.

Hoy se ven culminados nuestros esfuerzos iniciándose
así una nueva etapa en nuestra vida.

Con Amor Gabriela.

ARTURO

A mis Padres Gloria y Enrique:

Por haberme dado la vida
Por hacerme un hombre de bien,
Por su cariño, afecto y comprensión.
Finalmente, juntos hemos llegado a la meta.
Juntos lo logramos.

Con todo mi cariño y amor,
a la persona, con la cual he compartido
muchos momentos agradables y felices.
Gracias, que apareciste en mi vida
fue lo más maravilloso que me pudo pasar.

Sabes que Gaby..... eres muy Especial.

TE AMO

El siguiente paso es volar.

INDICE

	PÁG
1. ÍNDICE DE CUADROS	1
2. ÍNDICE DE FIGURAS	2
3. ÍNDICE DE TABLAS.	4
4. ABREVIATURAS	6
I. INTRODUCCION.	7
II. OBJETIVOS.	9
III. <i>Escherichia coli</i>	10
3.1 GENERALIDADES.	10
3.2 HABITAT.	10
3.3 MORFOLOGÍA	11
3.4 NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO.	11
3.5 PATOGENICIDAD.	11
3.6 DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN	15
3.7 TERAPÉUTICA Y CONTROL.	17
IV. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
4.1 GENERALIDADES.	19
4.2 HABITAT.	19
4.3 MORFOLOGÍA	20
4.4 NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO.	20
4.5 PATOGENICIDAD.	20
4.6 DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN	23
4.7 TERAPÉUTICA Y CONTROL.	23
V. ANTIBIÓTICOS.	24
5.1 HISTORIA	24
5.2 ORIGEN	24
5.3 DEFINICIÓN	25
5.4 CLASIFICACIÓN.	26
VI. PENICILINAS:	36
6.1 HISTORIA Y ORIGEN.	36
6.2 QUÍMICA.	36
6.3 CLASIFICACIÓN.	38
6.4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA	38
6.5 FARMACOCINÉTICA.	39
6.6 REACCIÓN ADVERSA (INTOXICACIÓN).	40

6.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.	41
6.8 PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.	41
VII. CEFALOSPORINAS	42
7.1 HISTORIA Y ORIGEN.	42
7.2 QUÍMICA.	42
7.3 CLASIFICACIÓN.	44
7.4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA	46
7.5 FARMACOCINÉTICA.	46
7.6 REACCIÓN ADVERSA (INTOXICACIÓN).	47
7.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.	48
7.8 PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.	49
7.9 CEFTRIAXONA.	49
7.10 CEFEPIME.	54
7.11 CEFPIROMA	56
VIII. CARBAPENEMS	61
8.1 HISTORIA Y ORIGEN.	61
8.2 QUÍMICA.	61
8.3 CLASIFICACIÓN.	61
8.4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA	62
8.5 FARMACOCINÉTICA.	62
8.6 REACCIÓN ADVERSA (INTOXICACIÓN).	63
8.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.	63
8.8 PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.	63
8.9 IMIPENEM	64
8.10 MEROPENEM	68
IX. RESISTENCIA MICROBIANA	72
9.1 GENERALIDADES.	72
9.2 ORIGEN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.	74
9.3 MECANISMOS DE RESISTENCIA CONTRA ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS.	77
9.4 RESISTENCIA PRESENTE EN <i>Escherichia coli</i>	83
9.5 RESISTENCIA PRESENTE EN <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	86
9.6 PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.	89
X. CONCLUSIONES.	94
5. GLOSARIO.	96
6. APENDICE.	98
XI. BIBLIOGRAFÍA	100

1. ÍNDICE DE CUADROS

	PÁG
1. Características de crecimiento de <i>E. coli</i> en medios diferenciales	15
2. Pruebas bioquímicas para la identificación de <i>E. coli</i>	17
3. Mecanismo de acción antimicrobiana	35
4. Clasificación de las Cefalosporinas.	44
5. Criterio utilizado para definir la respuesta clínica y bacteriológica en Ceftriaxona, Cefepime y Cefpiroma. 52	
6. Objetivos del programa de eficacia clínica y bacteriológica para Imipenem y Meropenem	66
7. Presencia de <i>E. coli</i> en infecciones adquiridas en hospital.	83
8. Actividad in vitro de diferentes fármacos contra cepas de <i>E. coli</i>	84
9. Erradicación de las cepas de <i>E. coli</i> con Carbapenems y Cefalosporinas	86
10. Presencia de <i>P. aeruginosa</i> en infecciones adquiridas en hospital	87
11. Actividad in vitro de diferentes fármacos contra cepas de <i>P. aeruginosa</i>	89
12. Erradicación de las cepas de <i>P. aeruginosa</i> con Carbapenems y Cefalosporinas	89

2. ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁG
1. Antagonismo competitivo	28
2. Estructura de los peptidoglucanos en la pared celular de la bacteria.	29
3. Biosíntesis de los peptidoglucanos y algunos de los antibióticos que la inhiben	30
4. Mecanismo de los antibióticos β -lactámicos. . . .	31
5. Acción sobre las membranas celulares.	33
6. Inhibición de la síntesis proteica.	33
7. Inhibición de la síntesis del ácido nucleico. . .	34
8. Estructura química de la Penicilina	36
9. Diferentes estructuras derivadas de la Penicilina.	37
10. Estructura química de la Cefalosporina.	42
11. Estructuras químicas de algunas Cefalosporinas. .	43
12. Estructura química de la Ceftriaxona.	50

13. Estructura química de Cefepime.	54
14. Estructura química de la Cefpiroma	57
15. Mecanismo de acción de la Cefpiroma.	58
16. Estructura química del Imipenem.	65
17. Estructura química del Meropenem	69
18. Mecanismos de resistencia antimicrobiana con diferentes antibióticos.	73
19. Esquema de la cadena R ₁ lateral	78
20. Mecanismo 1 de resistencia a antibióticos β-lactámicos	80
21. Mecanismo 2 de resistencia a antibióticos β-lactámicos	81
22. Mecanismo 3 de resistencia a antibióticos β-lactámicos	82

3. ÍNDICE DE TABLAS

PÁG

1.	Resumen de la experiencia clínica con Ceftriaxona, obtenida de 8452 estudios realizados en diferentes indicaciones	52
2.	Respuesta clínica y bacteriológica de Ceftriaxona en cepas de <i>Escherichia coli</i>	53
3.	Respuesta clínica y bacteriológica de Ceftriaxona en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53
4.	Resumen de la experiencia clínica con Cefepime, obtenida de 4654 estudios realizados en diferentes indicaciones	55
5.	Respuesta clínica y bacteriológica de Cefepime en cepas de <i>Escherichia coli</i>	56
6.	Respuesta clínica y bacteriológica de Cefepime en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56
7.	Resumen de la experiencia clínica con Cefpiroma obtenida de 4363 estudios realizados en diferentes indicaciones	59
8.	Respuesta clínica y bacteriológica de Cefpiroma en cepas de <i>Escherichia coli</i>	59
9.	Respuesta clínica y bacteriológica de Cefpiroma en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60
10.	Resumen de la experiencia clínica con Imipenem, obtenida de 1167 estudios realizados en diferentes indicaciones	67

11. Respuesta clínica y bacteriológica de Imipenem, en cepas de <i>Escherichia coli</i>	67
12. Respuesta clínica y bacteriológica de Imipenem en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68
13. Resumen de la experiencia clínica con Meropenem obtenida de 1167 estudios realizados en diferentes indicaciones	70
14. Respuesta clínica y bacteriológica de Meropenem, en cepas de <i>Escherichia coli</i>	71
15. Respuesta clínica y bacteriológica de Meropenem en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71

4. ABREVIATURAS

ADN.....	Acido Desoxiribonucleico
ADPR.....	Adenosin Difosforo Ribosa
Ag'O.....	Antígeno Somático
β	Beta
CDC.....	Control Disease Center
DC.....	Agar Desoxicolato Citrato
EMB	Agar Eosina Azul de Metileno
FDA.....	Administración de Fármacos y Alimentos
H	Antígeno Flagelar
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IV.....	Vía Intravenosa
K	Antígeno Capsular
Kd.....	Kilo dalton
KIA.....	Agar Hierro Kliger
LCR.....	Líquido Cefalorraquídeo
MBC.....	Concentración Bactericida Mínima
MC.....	Agar Mac Conkey
MIC.....	Concentración Inhibitoria Mínima
MR-VP.....	Medio Rojo de Metilo-Vogues Proskauer
NO ₃	Nitratos
OF.....	Oxidación-Fermentación
PABA.....	Acido p-aminobenzoico
PFP	Proteína Fijadora de Penicilina
PHB.....	Poli B-hidroxibutirato
SNC.....	Sistema Nervioso Central
spp.....	Sin Especie
TSI.....	Triple Azucar Hierro
UDP.....	Uridin Difosfato
UI.....	Unidades Internacionales
VO.....	Vía Oral

I. INTRODUCCIÓN

Para el médico en su práctica diaria, el uso de antibióticos a llegado a ser más difícil con el continuo aumento, en el número de fármacos nuevos. Sumando a este aumento en los antibióticos disponibles y la semejanza en los nombres, varían las opiniones con los diferentes especialistas encargados del tratamiento de las enfermedades infecciosas.⁽⁴⁾

En los últimos años, se han lanzado en el mercado nuevos antibióticos y otros se encuentran en su fase de desarrollo. El principal objetivo de un nuevo fármaco es el de vencer la resistencia bacteriana en comparación con otros fármacos inicialmente empleados. Las bacterias se pueden hacer rápidamente resistentes, por lo que es muy importante seleccionar el fármaco a administrar.^(1,39,78)

Es por esto que el conocimiento de la resistencia bacteriana en la práctica profesional, explica porque las infecciones hospitalarias, han ganado a la terapia a un antibiótico en determinados casos de infecciones recurrentes.⁽²⁸⁾

Las bacterias patógenas cuando se enfrentan a un agente antimicrobiano, rápidamente activan sus defensas, y han demostrado ser poderosos adversarios, con una capacidad asombrosa no solo para inutilizar a los antibióticos que los amenazan, sino también para mutar y vencer a los antibióticos clínicos más letales.^(51,52)

La resistencia puede estar mediada por mutaciones cromosómicas o por la presencia de ADN extracromosomal conocido también como resistencia adquirida por plásmidos. Esta última es la más importante.^(67,72)

Esta resistencia extracromosomal simple o múltiple, a veces transferida en bloque, conduce con rapidez a niveles muy altos de una resistencia bacteriana. Las bacterias que están en la flora normal, obtienen por esto una ventaja ecológica enorme, cuando hay presiones selectivas por antibióticos a los cuales son insensibles.^(2,9)

Por esto, las bacterias intestinales portadoras de factores de resistencia son las responsables de las infecciones nosocomiales actuales: *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Serratia*.⁽³⁾

De acuerdo a como se han clasificado a los antibióticos, uno de los grupos mas importantes es el de los β -lactámicos. Dentro de este grupo se incluyen todos aquellos compuestos naturales, sintéticos y semisintéticos que poseen dentro de su estructura un anillo β -lactámico.^(16,19)

En la anterior década se pusieron a disposición de los médicos una cantidad considerable de antibióticos β -lactámicos, algunos contienen núcleos de penicilina o cefalosporina, otros tienen novedosas estructuras monobáctamicas o de carbapenem. Estos medicamentos fueron desarrollados principalmente por su actividad contra microorganismos Gram-negativos patógenos con alta resistencia difíciles de tratar ya que presentan estabilidad ante las β -lactamasas.^(12,31)

La estructura básica que se presenta de manera natural en los β -lactámicos utilizados son, la cef-3-em de las cefalosporinas y las 7-metoxi-cefalosporinas y el grupo carbapenem.^(47,69)

Concretamente los β -lactámicos ejercen su efecto inhibiendo la síntesis de peptido glicano en la pared celular de las bacterias.⁽⁸¹⁾

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Realizar un estudio bibliográfico de antibióticos β -lactámicos (Ceftriaxona, Cefepime, Cefpiroma, Imipenem y Meropenem), empleados como tratamiento de última elección en cepas multirresistentes de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Conocer las características generales de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, para conocer el origen de la resistencia hacia los antibióticos β -lactámicos.

- Recabar la información referente de los antibióticos β -lactámicos; desde las primeras estructuras, como es el caso de las penicilinas y cefalosporinas; hasta las nuevas estructuras como son los carbapenems.

- Conocer y comparar la respuesta clínica y bacteriológica de los antibióticos: Ceftriaxona, Cefepime, Cefpiroma, Imipenem y Meropenem; en cepas multirresistentes de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

- Recopilar la información referente al origen, mecanismo y prevención de la resistencia bacteriana a antibióticos β -lactámicos.

III. *Escherichia coli*.

3.1 GENERALIDADES

Esta bacteria fue aislada por primera vez por Escherich en 1885, y en honor de este investigador lleva su nombre.⁽¹⁰⁾

El género *Escherichia*, contiene dos especies *Escherichia coli* y *Escherichia hermannii*. *E. hermannii* es el nombre dado a un grupo de microorganismos raramente aislados, antiguamente conocidos como grupo entérico II; dado que la *E. hermannii* se aísla con tan poca frecuencia, no se comentara más ampliamente.^(20,42)

Sin embargo, la *E. coli* es el microorganismo facultativo más predominantemente hallado en el intestino del hombre y es el bacilo entérico más frecuentemente aislado en el laboratorio. Es único entre otros patógenos oportunistas en cuanto se asocia con enfermedad gastrointestinal humana particularmente en niños y viajeros.^(45,62)

E. coli pertenece a la familia Enterobacteriaceae es un bacilo Gram negativo, móvil (mediante flagelos peritricos) su motilidad varía de activa a lenta perezosa. La mayoría forma fimbrias y pilis, muchas cepas poseen microcápsula.⁽⁹¹⁾

Al igual que la mayoría de las Enterobacterias, este microorganismo puede sobrevivir a temperatura ambiente durante varias semanas.⁽⁸⁾

Las enfermedades más comunmente causadas por *E. coli* son: infecciones gastrointestinales, en tracto urinario, peritonitis, apendicitis, infecciones en la vesícula biliar, meningitis y septicemia.⁽¹⁴⁾

3.2 HABITAT

E. coli tiene su habitad natural en el intestino de humanos y animales; aunque también se localiza en el colon.⁽³⁷⁾

E. coli es la bacteria frecuentemente aislada en las materias fecales del hombre y de muchas especies animales, su nicho ecológico natural es el intestino delgado, muchas cepas de *E. coli*

producen sustancias que son útiles al hospedero, como son las colicinas que tienen efecto inhibitorio sobre otras cepas potencialmente patógenas, por lo tanto la colonización del intestino es benéfica para el hospedero.^(75,85)

3.3 MORFOLOGÍA

Los miembros de *E. coli* son bacilos gruesos y cortos que miden de 0.4 a 0.7 micras de ancho y de 0.1 a 4.0 micras de longitud. Se tiñen uniformemente Gram negativos. Las formas cocoides y las cadenas cortas se pueden encontrar en medios de cultivo como caldos.^(10,18)

3.4 NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO

E. coli crece bien en muchos medios comúnmente utilizados. Algunas cepas producen beta hemólisis en agar sangre. En medios de aislamiento entérico, muchas cepas aparecen como colonias fermentadoras.⁽⁴⁶⁾

La gran mayoría de cepas móviles, producen lisina descarboxilasa y utilizan acetato como única fuente de carbono. Estas características ayudan a diferenciar a *E. coli* de otros miembros de la tribu.⁽⁵⁵⁾

3.5 PATOGENICIDAD

Estructura Antigenica.

La estructura antigenica de *Escherichia* se ha estudiado con gran detalle. Está constituido por antígenos somáticos (O), antígenos capsulares (K) y flagelares (H).⁽⁶⁹⁾

Los antígenos O son termoestables; se conocen más de 160 tipos serológicos diferentes de *E. coli*.⁽¹⁴⁾

Los antígenos K son termolábiles se han descritos cerca de 100 serológicamente diferentes. Existen tres tipos diferentes de antígeno K que se denominan con las letras L, A y B. La mayor parte de las cepas enteropatógenas tienen antígeno K de la variedad B.^(14,36)

Los antígenos H se encuentran en los flagelos, son termolábiles y se han descrito cerca de 50 tipos serológicamente diferentes.⁽³⁶⁾

Unas de las propiedades de los antígenos somáticos y capsulares es la de proteger a la célula bacteriana contra los fagocitos y el complemento.⁽⁴¹⁾

Los estudios realizados por Kauffmann y colaboradores constituyen un esquema para la tipificación serológica.⁽¹⁴⁾

La mayoría de las cepas de *E. coli* forman parte de la flora normal del intestino. Cuando debido a circunstancias especiales, salen del aparato digestivo y se localizan en otros órganos y sistemas, son capaces de producir cuadros patológicos muy diversos tales como infecciones de las vías urinarias y estas pueden tomar la forma de pielonefritis y cistitis.^(48,56)

También son causa frecuente de apendicitis, peritonitis, pneumonias, meningitis, contaminación de heridas, septicemias y cuadros diarreicos.⁽⁴⁹⁾

La más común de las infecciones de este tipo es la de las vías urinarias son producidas en más del 70% según algunas estadísticas.

La septicemia es rara pero puede presentarse como invasión en fase terminal de un proceso infeccioso agudo.⁽⁵⁸⁾

Escherichia y otros coliformes pueden volverse predominantes en la garganta de personas tratadas con múltiples antibióticos.⁽⁶⁸⁾

De acuerdo al mecanismo de patogenicidad, *E. coli* está asociada con 5 tipos de cepas productoras de diarrea:⁽⁷⁰⁾

I. *Escherichia coli* Enterohemorrágica. (EHEC)

El serotipo O:157 H:7 es el prototipo de las cepas EHEC. Estas cepas causan una diarrea severa caracterizada por sangre visible en las heces y dolor abdominal prominente.⁽⁸⁾

Las cepas de EHEC producen citotoxinas termolábiles. Se cree que esta citotoxina daña las células vasculares endoteliales produciendo una hemorragia hacia el lumen intestinal.^(12,14)

Las citotoxinas de EHEC son denominadas también como toxinas Shiga like debido al parecido con la toxina Shiga de *Shigella dysenteriae*.^(12,20,29)

II. Escherichia coli Enteropatógena. (EPEC)

Las cepas enteropatógenas producen diarrea, con mayor frecuencia en lactantes por mecanismos desconocidos.⁽²⁰⁾

Estudios epidemiológicos indican que cepas de EPEC producen diarreas severas, la enfermedad se caracteriza por la presencia de fiebre, dolor abdominal, vómito, diarrea y en las heces se observa la presencia de moco y sangre.^(29,40)

La EPEC ocupa el 1° o 2° lugar en importancia de diarreas en infantiles en Sudamérica.⁽⁴⁰⁾

III. Escherichia coli Enteroinvasiva. (EIEC)

Descrita en 1971 por Dupont, dijo que había cepas que provocaban cuadros similares a la disentería. Observo que estas cepas invadían células epiteliales del intestino grueso provocando destrucción de las mucosas con desprendimiento de áreas de revestimiento; pero no causaba perforación.^(49,55,91)

Típicamente, los pacientes con diarrea por EIEC tienen deposiciones con sangre y moco presentan fiebre, dolor abdominal severo y polimorfonucleares.⁽⁴¹⁾

Se diferencia de otros tipos de *E. coli* por pruebas serológicas y de sensibilidad. Da prueba de Sereny positiva.⁽²⁹⁾

IV. Escherichia coli Enterotoxigenica. (ETEC)

La enfermedad causada por ETEC se manifiesta al consumir alimentos contaminados; tales como agua, vegetales crudos y frutas mal lavadas.⁽²⁰⁾

Es el causante del mayor numero de casos de la diarrea del viajero y gastroenteritis, la diarrea aparece en forma rápida, dependiendo del estado nutricional del individuo y la infección dura aproximadamente 4 días, la virulencia se debe principalmente a 2 enterotóxicas:^(8,42,44)

1. La toxina termolábil (LT).

Estimula la adenil ciclasa de las células del epitelio de la mucosa intestinal incrementando la permeabilidad que invierte el flujo de líquidos hacia la luz del intestino y causa diarrea.^(55,91)

2. La toxina termoestable (ST).

Activa a la guanil ciclasa alterando la absorción de cloro y sodio por lo cual se acumula en la luz intestinal.

La diarrea del viajero se presenta principalmente entre los turistas que viajan a regiones endémicas y se sabe que aproximadamente 1 de 3 personas tienen el riesgo de padecer la enfermedad.^(55,91)

V. Escherichia coli Enteradherente. (EAEC)

Es un grupo aún no bien definido. Se ha observado que algunas cepas de *E. coli* pueden presentar fenotipos diferentes de adherencia. El primero es la adherencia localizada, y el segundo la adherencia difusa verdadera.⁽⁷¹⁾

Los grupos serológicos asociados son bien indefinidos hasta el momento y por estudios epidemiológicos se ha llegado a establecer que existe una frecuencia elevada de aislamientos de *E. coli* enteroadherente en niños que viven en países en vías de desarrollo o turistas que viajan a estos.⁽⁷¹⁾

3.6 DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN

Una vez que se realiza la toma de muestra, debe inocularse en medios de cultivo adecuados, los más recomendables son los medios solidos como agar MacConkey, Eosina Azúl de Metileno (EMB) y Desoxicolato Citrato.⁽¹⁸⁾

Las colonias son muy características, miden de 1 a 2 mm de diámetro, son grandes, convexas y el color que desarrollan las cepas de *E. coli* en cada uno de estos medios es útil para su identificación, (Cuadro 1).⁽⁴⁶⁾

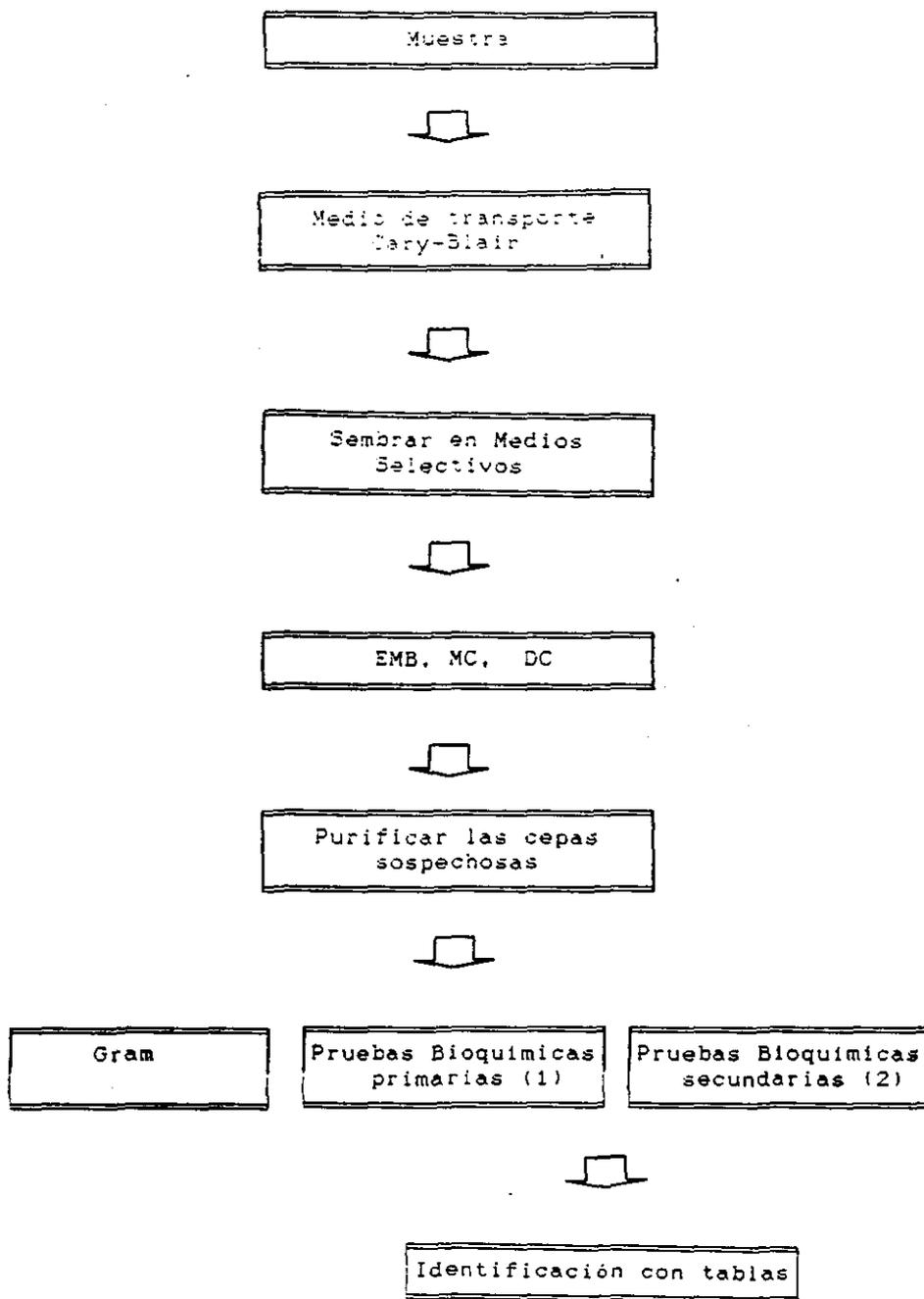
La identificación final de *E. coli* se realiza por medio de pruebas bioquímicas, (Cuadro 2), y serología.^(29,42)

Cuadro 1. Características de crecimiento de E. coli en medios diferenciales.

MEDIO	CARACTERISTICAS	TIPO DE CRECIMIENTO
Mac Conkey	Medio diferencial para la selección y recuperación de Enterobacterias y bacilos Gram (-). Las bacterias fermentadoras de lactosa forman colonias rosas.	Forman colonias rosas rodeadas de una zona de bilis precipitada
Eosina Azúl de Metileno	Medio diferencial. Inhibe bacterias Gram (+) y Gram (-) exigentes.	Produce colonias negro verdoso con brillo metalico.
Desoxicolato Citrato	Medio diferencial para aislar Enterobacterias a partir de cultivos mixtos.	Crece como colonias pequeñas y de color rojo intenso.

En el siguiente diagrama se presenta la rutina de trabajo que se puede utilizar para el diagnostico de *E. coli*.⁽⁴⁶⁾

Diagrama de flujo para la identificación de *E. coli*.



(1) OF, catalasa, oxidasa y motilidad

2) NO₂, Indol, MRVP, Citratos, TSI, Malonatos Urea, H₂S, Descarboxilación de Aminoácidos.

Cuadro 2. Pruebas Bioquímicas para la identificación de *E. coli*.

PRUEBA	REACCIÓN
Movilidad	+ o -
Catalasa	+
Oxidasa	-
Indol	+
Rojo de Metilo	-
Voges-Proskauer	-
Citratos de Simmons	-
H ₂ S (TSI)	-
Ureasa	-
Lisina	d
Ornitina	d
Arginina	d
Malonato	-
Nitratos	-
Manitol	+
Lactosa	+
Sacarosa	d
Inositol	-
Sorbitol	+
Arabinosa	+

d: Variable

3.7 TERAPÉUTICA Y CONTROL

Un estudio ha revelado que el 45% de las infecciones causadas por *E. coli* se adquirieron en el hospital. Las malas técnicas de alimentación para recién nacidos y los malos hábitos de higiene son las causas principales de diarrea infantil.^(14,27,33)

En los hospitales es frecuente observar epidemias sobre todo en la sala de prematuros y recién nacidos, donde la mortalidad es muy alta y su control resulta difícil.^(40,58)

De todo lo anterior se deduce que lo fundamental en la profilaxis y control para infecciones

causadas por *E. coli*, estriba en el manejo higiénico y adecuado de los alimentos.⁽⁸⁴⁾

El adiestramiento para el personal de los hospitales como: manejo de residuos peligrosos, uso adecuado del material quirúrgico y del laboratorio, reduce indudablemente el número de infecciones adquiridas en estos sitios.⁽⁵²⁾

El tratamiento de primera elección, cuando se presenta un padecimiento provocado por *E. coli*, es un Aminoglucósido, Ampicilina, Sulfonamidas (Trimetroprim-Sulfametoxazol). En caso de presentar resistencia a este tipo de fármacos, los de alternativa son Cefalosporinas de segunda y tercera generación.⁽¹⁹⁾

También suele ser sensible a los antibióticos como, Kanamicina, Gentamicina y Cefalosporinas de reciente incorporación; aunque algunas cepas han llegado a presentar resistencia a alguno o a varios de estos antibióticos. El empleo, de estos fármacos, así como la dosis y vía de administración estará determinada de acuerdo al órgano o sistema donde se encuentre la patología.^(11,19,32)

El uso de antibióticos para detener una epidemia no es definitivo cuando se olvidan los cuidados antes mencionados.⁽²⁵⁾

IV. *Pseudomonas aeruginosa*.

4.1 GENERALIDADES

Las *Pseudomonas* son bacilos Gram-negativos no esporulados. Casi todas las especies tienen flagelos polares, y algunas tienen también flagelos laterales.^(8,16,91)

Casi todas las *Pseudomonas* son oxidasa positiva y no encapsuladas. Son aerobios obligados y no fermentativos. Casi todas las especies acidifican hidratos de carbono por oxidación. Ninguna produce indol ni da prueba de Vogues-Proskauer para acetoina.^(20,29)

Es común encontrarla en pús de lesiones y en infecciones del oído, septicemia, infecciones del tracto genitourinario, de las articulaciones, del ojo y del tracto respiratorio. Su frecuencia en heridas infectadas y en infecciones adquiridas en hospitales ha ido en aumento.^(55,71)

4.2 HABITAT

Muchas de las especies están comúnmente presentes en el agua, suelo y en medio hospitalario; y pueden formar parte de la flora normal del cuerpo como en el tubo intestinal de solo 10% de las personas sanas y, esporádicamente en zonas húmedas de la piel humana (axila, ingle y saliva). Las plantas y los animales salvajes y domésticos pueden ser portadores de *Pseudomonas*, pero rara vez tienen un papel importante como reservorios y vectores de la transmisión del hombre.^(8,14,20,42)

Pseudomonas fluorescens, puede crecer a 4°C y se ha asociado a endotoxemia después de la administración de líquidos intravenosos contaminados. Otras como, *Burkholderia cepacia*, puede crecer en agua destilada comercial; también se han aislado de cosméticos y otros artículos de tocador.^(56,91)

Más de 25 especies diferentes de *Pseudomonas* se asocian al hombre y su medio ambiente inmediato, pero solamente dos de ellas, *P. aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* representan más del 75% de las que se recuperan de muestras clínicas.⁽¹⁰⁾

Especialmente *P. aeruginosa*, es un patógeno oportunista. Pueden ser etiológicamente significativo, en general en pacientes previamente comprometidos, en heridas y en sepsis postquemaduras, infecciones postquirúrgicas, septicemias e infecciones del tracto respiratorio,

gastrointestinal y urinario entre otras.⁽¹⁴⁾

Pueden metabolizar una gran variedad de fuentes de carbono. De ahí su capacidad para multiplicarse en cualquier medio húmedo que contenga incluso cantidades mínimas de compuestos orgánicos, por ejemplo: gotas oftálmicas, soluciones antisépticas débiles, detergentes, equipos de anestesia, fregaderos, equipos desmineralizadores e incluso agua destilada almacenada.^(20,29,46)

4.3 MORFOLOGÍA

Microscópicamente *P. aeruginosa* es un bacilo fino no esporulado y en general no encapsulado con un solo flagelo polar. Esta bacteria presenta tres tipos de colonias. La más común en una placa de agar sangre de 24 horas, es bajo y convexo a plano de 1 a 5 mm de diámetro, con una superficie rugosa o de vidrio opaco y una periferia ondulada y erosionada.^(46,91)

Puede ser β -hemolítica, en una placa de agar sangre de 24 horas y generalmente presenta β -hemólisis difusa en una placa de 48 horas.⁽⁵⁵⁾

4.4 NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO

Las *Pseudomonas* crecen en un amplio rango de temperaturas que va de 4 a 43° C, se desarrollan bien en medios que han sido diseñados para Enterobacterias, así como en medios de laboratorio estándar como el agar sangre y los medios nutritivos en donde pueden ser visualizados los pigmentos hidrosolubles, piocianina azul, y fluoresceína de color amarillo.^(20,27,33)

Estos pigmentos colorean el medio que rodea las colonias. Alrededor del 10% de las cepas no forman pigmentos.⁽⁴¹⁾

P. aeruginosa como casi todas las *Pseudomonas*, no es nutricionalmente exigente, y no es fermentativa.⁽⁴⁶⁾

4.5 PATOGENICIDAD

P. aeruginosa producen varias sustancias extracelulares que han sido relacionadas por su virulencia; entre éstas se encuentran:

A) Exotóxina A:

Es un solo polipeptido con un PM de 66 Kd producido por un alto porcentaje de las cepas aisladas de pacientes y cuya acción es inhibir la síntesis de proteínas por ADP-ribosilación del factor de alargamiento 2(EF-2) requerido para el paso de translocación durante la síntesis proteica.^(8,91)

Estudios bioquímicos revelan que la toxina de *P. aeruginosa* inhibe la síntesis de proteínas de una manera análoga al fragmento "A" de la toxina diftérica.^(8,10,89)

B) Exoenzima S:

Es una proteína con actividad de ADP-ribosiltransferasa que contribuye a la virulencia de *P. aeruginosa* ya que se ha demostrado que mutantes deficientes en la producción de esta enzima son significativamente menos virulentos que su cepa progenitora.^(20,41)

La exoenzima S es un producto extracelular producido por *P. aeruginosa* que contribuye a la patogenicidad de este microorganismo, sobre todo en mecanismos de invasividad. Esta enzima parece ser similar aunque no idéntica que la exotóxina A.⁽⁴¹⁾

C) Proteasa alcalina y elastasa:

Han sido implicadas en la producción de hemorragias en órganos internos, especialmente en pulmones y probablemente los responsables de la destrucción del tejido corneal en infecciones oculares producidas por este microorganismo.^(10,89)

Aproximadamente el 85% de las cepas clínicas de *P. aeruginosa* producen elastasa, la cual es una proteasa neutra que contiene zinc y es sensible a quelantes de metales.⁽²⁹⁾

La elastasa es producida como una proenzima inactiva asociada a la pared celular y es activa por proteólisis limitada por otras proteasas de *Pseudomonas* o por la propia elastasa. La elastasa purificada inactiva a los factores C₁, C₃, C₅, C₈ y C₉ del complemento "in vitro", por lo que quizá inhibe el movimiento de los leucocitos polimorfonucleares al sitio de inflamación y disminuye su actividad fagocítica.^(10,89,91)

Las proteasas extracelulares de *P. aeruginosa* (proteasa alcalina y elastasa) son factores importantes de virulencia en varias infecciones humanas. De esas dos proteasas, la elastasa purificada puede demostrarse que contribuye al daño tisular causado durante pneumonías por

Parece ser que hay al menos 2 mecanismos diferentes usados para la secreción de esas proteínas. La elastasa es sintetizada como un precursor inactivo el cual se acumula en el espacio periplásmico después de la activación y se libera en el medio de cultivo.^(20,40,58)

El mecanismo por el cual la proteasa alcalina es exportada no se conoce. estas enzimas tienen varias actividades tales como:^(8,10,20,91)

- a) Efectos directos de destrucción de tejidos.
- b) Factores quimiotácticos y fagocíticos.
- c) Inactivación del complemento.
- d) Inhibición de la proteínasa del plasma.
- e) Habilidad para disminuir el tiempo de generación de cepas deficientes de proteasas en extractos de piel quemada.

En 1981 Doring y colaboradores demostraron "in vitro", que la elastasa de *P. aeruginosa*, tiene la capacidad de adherirse a la IgG, no así a la proteasa alcalina y sugieren que las cepas elastasa (+) son más virulentas que las cepas las cuales son elastasa o proteasa total(+). Con lo que se apoya que la producción de elastasas durante el proceso infeccioso está relacionado con la disminución en plasma de los niveles de IgG, lo cual se ha observado en infecciones de heridas de ratones quemados.^(14,89)

D) Leucocidina:

Una proteína de 27.5 Kd, termolábil y activable por tripsina, que destruye a los leucocitos pero no a los glóbulos rojos.⁽⁷¹⁾

E) Hemolisinas:

Un glicolípido termoestable y una fosfolipasa termolábil (Fosfolipasa C), la cual es una proteína de 78 Kd que cataliza la hidrólisis de la fosfatidilcolina y diacilglicerol. Se ha sugerido que la combinación del glicolípido hemolítico y la fosfolipasa C pueden producir efectos citopáticos considerables en los pulmones de pacientes con infecciones de estos órganos.^(70,75)

F) Alginato:

Es un exopolisacárido constituido principalmente por ácido manurónico y ácido glucurónico que hace a las cepas presentar morfología mucóide. El alginato inhibe la actividad fagocítica de los leucocitos.⁽⁸⁹⁾

P. aeruginosa también produce lipopolisacarido (endotoxina) común en las bacterias Gram negativas. Estas endotoxinas activan los sistemas de coagulación, fibrinolíticos y del complemento y estimula, además, la liberación de péptidos vasoactivos.^(10,33)

4.6 DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN

La identificación inicial es semejante a la de una enterobacteria. Los rasgos para la identificación para *P. aeruginosa* son:^(29,46,55)

- 1) Morfología microscópica, morfología colonial y pigmentación si existe.
- 2) Producción de fluoresceína.
- 3) Crecimiento a 42°C.
- 4) Acidificación de hidratos de carbono particularmente glucosa, arabinosa y xilosa.
- 5) Descarboxilación de la lisina.
- 6) Alcalinización de la acetamida y urea.

En el laboratorio clínico común todos los aislamientos de *P. aeruginosa* son, como ya vimos piocianina positivos; esta característica junto con la típica morfología de las colonias (grandes, planas y escarchadas) y el olor permiten la identificación tentativa.^(72,64)

4.7 TERAPÉUTICA Y CONTROL

Para tener un control de este tipo de microorganismo en los centros hospitalarios, y evitar en gran medida las infecciones; lo que se recomienda es esterilizar adecuadamente todo el material quirúrgico así como sanitizar las salas operatorias. Posterior a esto, se deben hacer revisiones periódicas para comprobar su erradicación.^(31,52)

En la terapéutica de *P. aeruginosa*, los antibióticos recomendados de primera elección son principalmente Aminoglucósidos, en caso de presentar resistencia los fármacos alternativos son Cefalosporinas de tercera generación. En la actualidad ya existen cepas multirresistentes por lo que es aconsejable aplicar Cefalosporinas de cuarta generación ó Carbapenems.^(54,84,88.)

También algunos derivados de penicilina como carbenicilina y ticarcilina son hoy agentes terapéuticos efectivos porque cruzan la membrana y son relativamente resistentes a la β -lactamasa.^(6,15)

V. ANTIBIÓTICOS

5.1 HISTORIA.

Luis Pasteur, el padre de la microbiología realizó la primera observación sobre los antibióticos, es decir la inhibición de un microorganismo por "ciertos productos". Las aplicaciones terapéuticas de esta observación se realizaron rápidamente.⁽¹⁶⁾

El Químico alemán Paul Ehrlich (1854-1915) sintetizó en su laboratorio cientos de compuestos orgánicos de Arsénico examinando el espectro antimicrobiano y la toxicidad en los mamíferos. Examinó también las propiedades de colorantes que mostraban especificidad tisular esperando encontrar algunos que fuesen específicos y letales para los microorganismos patógenos.^(5,79)

Un avance significativo en la quimioterapia se produjo en 1940 cuando Florey y Chain lograron la extracción de una sustancia antibacteriana del *Penicillium notatum* denominada Penicilina por Alexander Fleming en 1929.⁽²³⁾

Aunque la búsqueda de nuevos fármacos para dar tratamiento a las enfermedades infecciosas ha sido muy exitosa con agentes antimicrobianos de origen natural, también se han introducido importantes compuestos de origen sintético.⁽¹²⁾

La elección de la clase de fármaco puede depender principalmente de la situación clínica, basándose en las probabilidades de diagnóstico bacteriológico, pero el compuesto específico y su posología se ven relacionados con factores del huésped tales como funcionamiento renal, edad y la situación patológica.⁽⁴⁷⁾

Las penicilinas y las cefalosporinas son ejemplos principales del uso de modificaciones químicas de un núcleo central para alterar su farmacocinética y espectro antibacteriano.⁽⁴⁾

5.2 ORIGEN.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos que suprimen el crecimiento de otros microorganismos. El número de antibióticos se ha incrementado significativamente; ya que algunos se han modificado y sintetizado.^(27,30)

De manera general, el origen de los antimicrobianos puede clasificarse de la siguiente manera:

A) Natural o biológico.

Cuando son obtenidos a partir de microorganismos, bien sean bacterias (*Bacillus*, *Streptomyces*, etc.) u hongos (*Penicillium*, *Cephalosporium*) este es el caso de los β -lactámicos Penicilina y Cefalosporina.^(5,23)

B) Sintético.

Cuando se obtienen de manera total por procesos de síntesis químicas como las sulfamidas y quinolonas.^(23,76)

C) Semisintético.

En este caso, el núcleo fundamental de un determinado antimicrobiano producido por un microorganismo se modifica en el laboratorio para conseguir unas propiedades diferentes que mejoran el espectro, las características farmacocinéticas, y disminuyen los efectos secundarios.^(4,16)

Un ejemplo de este grupo son las aminobencilpenicilinas entre ellas, ampicilina, amoxicilina, etc.

5.3 DEFINICIÓN.

Los antibióticos se pueden definir como sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que son capaces de inhibir el crecimiento de otros microorganismos, e incluso de destruirlos a bajas concentraciones y sin producir efectos tóxicos en el huésped.⁽⁴⁷⁾

Un fármaco antimicrobiano ideal presenta toxicidad selectiva. Este término implica que el fármaco es dañino a las bacterias, pero no lo es para el huésped. En muchos casos, la toxicidad selectiva es relativa, más que absoluta, e implica que el fármaco puede dañar al microorganismo en concentraciones tales que pueden ser toleradas por el huésped.^(4,30)

5.4 CLASIFICACIÓN.

Varios métodos se usan para clasificar y agrupar a los agentes antimicrobianos; que van de acuerdo al microorganismo sobre el que actúan, efecto antimicrobiano, espectro de actividad, mecanismo de acción y estructura química.^(12,30)

I. Según el microorganismo sobre el que actúan:

Los antimicrobianos se dividen en función del tipo de microorganismo sobre el que tienen actividad, y estos son:^(27,76)

- A) Antibacterianos.
- B) Antiviricos.
- C) Antifúngicos.
- D) Antiparasitarios.

II. Por su efecto antimicrobiano:

A) Bacteriostaticos

Cuando las concentraciones que alcanzan en suero y tejidos impiden el desarrollo y multiplicación de las bacterias sin destruirlas; y al retirar el fármaco el microorganismo puede multiplicarse de nuevo, como es el caso de la tetraciclina. Con este tipo de antimicrobianos, es necesaria la actuación de los mecanismos de defensa del huésped.^(4,5)

B) Bactericidas.

Cuando su acción es letal produciendo la lisis bacteriana, con efectos irreversibles. El prototipo de agentes bactericidas lo constituyen los que actúan sobre la pared celular o sobre la membrana citoplásmica de la bacteria, como es el caso de β -lactámicos.^(16,30)

III. Por su Espectro de actividad.

El espectro antibacteriano se refiere al aspecto de actividad de un compuesto contra los microorganismos que actúa.

A) De amplio espectro.

Son aquellas moléculas activas sobre un gran número de especies bacterianas (tetraciclinas). Es decir un fármaco de amplio espectro antimicrobiano puede afectar a una gran variedad de microorganismos, que suele abarcar a bacterias Gram positivas y Gram negativas; y no solamente actúa sobre bacterias, sino además sobre algunos hongos, rickettsias y protozoarios.^(12,16)

B) De espectro intermedio.

Cuando tienen acción sobre un número limitado de especies (macrólidos). Es decir, actúan solamente contra algunas bacterias Gram positivas y Gram negativas.^(16,27)

C) De espectro reducido.

Solamente son activos sobre un número pequeño de especies bacterianas (Polimixina).^(30,47)

IV. *Por su mecanismo de acción.*

Históricamente, la clasificación más común se ha basado sobre el mecanismo de acción propuesto, del modo siguiente:

A) Antagonismo Competitivo.

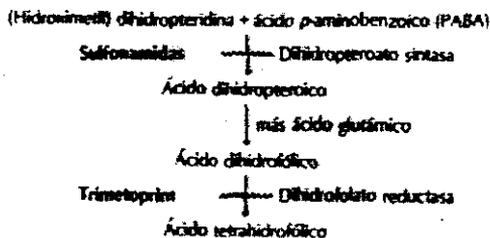
Antagonismo competitivo, incluyendo la trimetoprima y las sulfonamidas (Fig 1) Algunos antibacterianos actúan como antimetabolitos. Algunas bacterias necesitan ácido p-aminobenzoico (PABA) para la síntesis de precursores del ácido fólico.⁽²³⁾

Las sulfamidas antimicrobianos compiten con el PABA para unirse a la enzima microbiana apropiada, una acción que impide la síntesis del ácido fólico.⁽⁷⁹⁾

Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico, sino que lo necesitan en forma de vitamina, las sulfonamidas no interfieren en el metabolismo de las células.⁽¹²⁾

Figura 1. Antagonismo competitivo.

Reacciones biosintéticas bloqueadas por sulfonamidas y trimetoprim.



Reacciones biosintéticas bloqueadas por sulfonamidas y trimetoprim.

B) Inhibición de la síntesis de la pared celular.

Son agentes que inhiben la síntesis o activan las enzimas que rompen las paredes celulares bacterianas causando a menudo la lisis celular, en éstos se incluyen a las penicilinas y cefalosporinas.^(4,27,79)

Para fines de este trabajo describiremos con más detalle la acción sobre la pared celular:

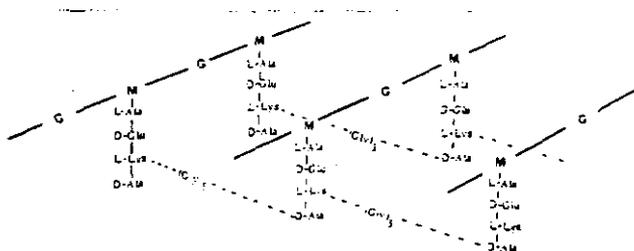
Los β -lactámicos son agentes bactericidas. Inhiben la síntesis de la pared celular. La pared es un elemento existente en todas las bacterias, que se comporta como elemento protector de la integridad celular e impide el estallido de la misma, ya que en el interior bacteriano existe una gran presión osmótica.⁽⁷⁹⁾

La síntesis de la pared constituye un proceso complejo en el que intervienen al menos treinta enzimas y tiene lugar en cuatro etapas: formación del precursor, transporte del precursor a través de la membrana, formación del polímero lineal y transpeptidación.⁽²⁷⁾

La pared celular está compuesta por varias macromoléculas. Las más importantes son los peptidoglucanos, una red compleja formada por cadenas de polisacáridos compuesta por unidades de N-acetilglucosamida y N-acetilmurámico.⁽³⁰⁾

Los restos de N-acetilmurámico están sustituidos por una cadena corta de 4 aminoácidos y las cadenas de glucanos están unidas por puentes constituidos entre estas cadenas peptídicas (Fig 2).⁽⁷⁶⁾

Figura 2 Estructura de los peptidoglucanos en la pared celular de la bacteria.



Esquema que muestra la estructura de los peptidoglucanos en la pared celular de la bacteria

La síntesis de los peptidos glucanos consta de 4 etapas:

PRIMERA ETAPA.

La síntesis de UDP-acetilmuramilo-pentapeptido y la UDP-acetilglucosamina se efectúa en el citoplasma. El UDP(uridin difosfato) no forma parte de la pared, sino que constituye el eslabón que une a los dos bloques básicos, el ácido acetilmurámico y la acetilglucosamina.⁽⁴⁴⁾

SEGUNDA ETAPA.

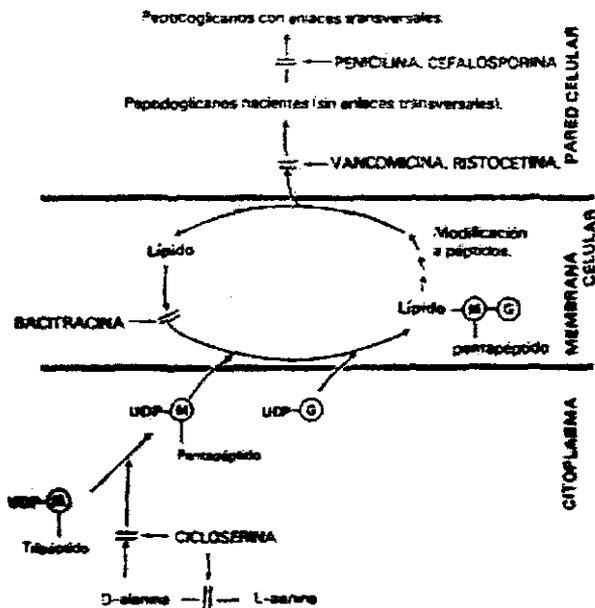
Los precursores se unen para formar un pentapéptido-disacárido, que es transportado a través de la membrana celular hasta el lugar que ocupa en la pared celular.^(4,44)

El paso de la subunidad hacia la pared celular es mediante una molécula transportadora liposoluble situada dentro de la membrana, y posteriormente es transferido a la cadena de peptidoglucano naciente situado sobre la capa externa de la membrana celular.^(5,76)

TERCERA ETAPA.

Consiste en la unión transversal de las cadenas de péptidos glucanos, este tipo de enlace es el que da a los peptidos glucanos fuerza tensora y el que capacita para soportar la membrana celular (Fig 3).^(23,27)

Figura 3. Biosíntesis de los peptidogucanos y algunos de los antibióticos que la inhiben.



La biosíntesis de los peptidogucanos y algunos de los antibióticos que la inhiben representa el ácido N-acetilmurámico. G es la N-acetilglucosamina y lípido es la molécula lipídica transportadora.

CUARTA ETAPA.

La última etapa de la síntesis de la pared celular se ha identificado como la fase durante la cual ocurre la inhibición. El sistema enzimático que forma las uniones cruzadas en el glucopéptido, es el blanco específico de los β -lactámicos.^(47,79)

Durante esta etapa, las cadenas de glucopéptido lineal son unidas en forma cruzada por un paso de transpeptidación en el cual se forma un puente péptido entre dos cadenas adyacentes con eliminación de la D-alanina terminal.⁽¹²⁾

La unión lábil C-N en el anillo β -lactámico se encuentra en la misma posición que la unión peptídica involucrada en la transpeptidación.⁽¹⁶⁾

Así se ha propuesto que los β -lactámicos actúan como un análogo del sustrato de la transpeptidación normal, estos se combinan con la transpeptidasa y por lo tanto la inactiva.⁽³⁰⁾

Los antimicrobianos β -lactámicos se unen a unos receptores enzimáticos que están situados en la cara externa de la membrana bacteriana y que llevan a cabo la transpeptidación.⁽²⁷⁾

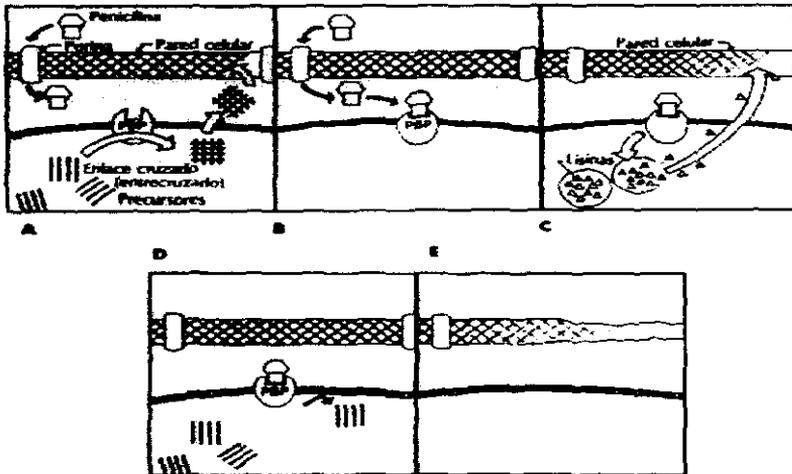
Estos receptores son proteínas que reciben el nombre de proteínas fijadoras de las penicilinas (PFP) o PBP (Penicillin Binding Proteins) y son transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas implicadas en las fases finales de formación de la pared bacteriana, así como en la reorganización de la misma durante los procesos de división y crecimiento bacteriano.^(4,5)

Los antibacterianos β -lactámicos se unen a una o varias de estas PFP, que pueden ser diferentes para cada uno de ellos.⁽⁷⁹⁾

En *Escherichia coli* se han identificado las PFP 1^a, 2, 3, 4, 5, y 6, y se han comprobado que cada una de ellas tienen una función diferente.⁽⁷⁹⁾

Los β -lactámicos son el prototipo de antimicrobianos bactericidas (Fig 4). Son fármacos que además de ser capaces de interrumpir la síntesis de la pared bacteriana, provocan la pérdida de un inhibidor de alguna enzima responsable de la lisis celular. Por lo tanto, el efecto lítico se manifiesta en las bacterias que poseen autolisinas (mureína-hidrolasas), mientras que en las que no las tienen, los β -lactámicos producen solamente un alargamiento celular.^(12,76)

Figura 4. Mecanismo de acción de los antibióticos β -lactámicos



inhibición de la síntesis de la pared celular. A. Los precusores se entrecruzan mediante la proteína fijadora de penicilina (PFP) y se añaden luego a la pared celular. B. La penicilina entra en la célula a través de porosas y se une a la PFP. C. La unión produce la liberación de autolisinas que rompen la pared celular preformada. D. Tras la unión de la penicilina a la PFP, ésta ya no puede sintetizar proteínas esenciales para la integridad de la pared celular. E. La pared celular pierde integridad y no puede conservar más la presión osmótica.

Aquí en la pared celular es el lugar en donde las cefalosporinas y penicilinas ejercen su acción nociva. Se cree que estos antibióticos previenen la unión peptídica final, entre la D-alanina y glicina. Sugiriendo que los antibióticos se combinan con la enzima responsable de esta ligadura.⁽²⁷⁾

Durante el crecimiento de ciertas bacterias las hidrolasas parecen producir brechas en el mucopéptido, que se llenan de nuevas unidades estructurales. Estas unidades se unen al mucopéptido por la reacción de transpeptidación (ligadura cruzada), y por ende bloquearse con penicilinas quedando brechas abiertas en el mucopéptido. La membrana celular se extiende a través de estas brechas y se rompe bajo "stress" osmótico, y la célula muere.^(12,23,30)

Las células que no están en proceso de multiplicación, o las que no tienen mureína hidrolasas, pueden sobrevivir en presencia de penicilina porque su mucopéptido esta intacto y no hay actividad reparadora de ligaduras cruzadas que la penicilina pueda bloquear.^(27,47)

C) Acción sobre las membranas celulares.

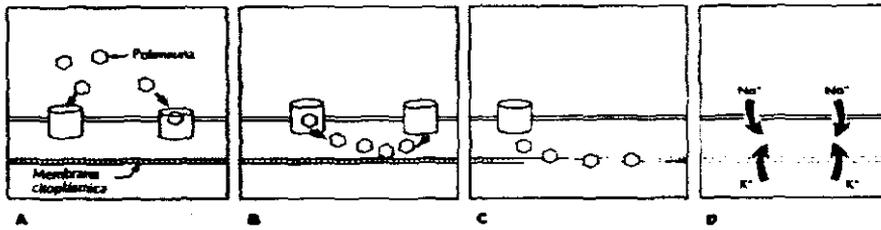
Estos agentes actúan directamente sobre la membrana celular (Anfotericina B e Imidazoles), afectando su permeabilidad y produciendo la filtración de compuestos intracelulares.^(4,30)

Algunos antibióticos como las polimixinas y los polienos antifúngicos ejercen una acción de tipo detergente que altera la permeabilidad de las membranas celulares (Figura 5). Aunque los antibióticos que actúan sobre las membranas celulares tienen cierta toxicidad selectiva para los microorganismos, también pueden ser tóxicos para las células de los mamíferos.^(16,76)

Por esta razón, las polimixinas se usan poco en clínica, excepto en preparados tópicos. Las interacciones de los antibióticos poliénicos anfotericina B y nistatina con el ergosterol (un lípido de la membrana celular importante para mantener su integridad) producen pérdida de cationes y, en consecuencia, la muerte de la célula fúngica. Desgraciadamente, estos polienos se unen también a los esteroides de las células de mamíferos y son bastantes tóxicos, especialmente para los eritrocitos y las membranas de los túbulos renales.^(12,23,47,79)

La actividad de tipo detergente se evita cuando el agente antimicrobiano es incapaz de atravesar la pared celular externa y llegar a la membrana citoplásmica interna.^(12,30)

Figura 5. Acción de los antibióticos sobre las membranas celulares.



Alteraciones de las membranas celulares. A. Célula bacteriana. B. Penetración de polimixina en la membrana citoplásmica interna. C. Polixil tipo detergente de la membrana citoplásmica. D. Pérdida de integridad celular con muerte posterior de la célula.

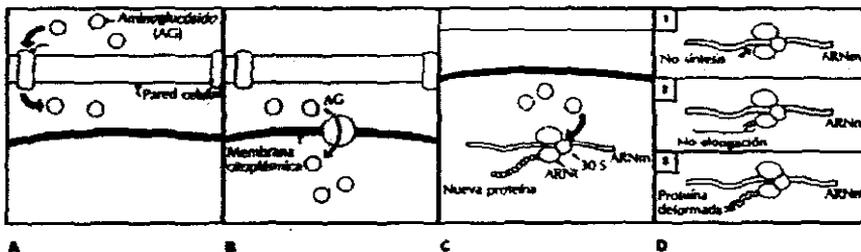
D) Inhibición de la síntesis proteica.

Son agentes que afectan la función de los ribosomas bacterianos causando inhibición reversible de la síntesis de proteínas; lo que conduce a la muerte celular, estos fármacos bacteriostáticos incluyen al clorafenicol, tetraciclinas y al grupo de los aminoglucósidos (Fig 6).^(23,30)

Los antibióticos como las tetraciclinas y los aminoglucosidos, inhiben la síntesis de proteínas, después de atravesar la membrana celular, entran en la célula y se unen a las subunidades ribosómicas.⁽⁴⁾

El clorafenicol inhibe la síntesis de proteínas mitocondriales, otros agentes detienen el alargamiento de la proteína o conducen a su deformación. Los fármacos muy tóxicos, como la cicloheximida, son inhibidores potentes de la síntesis proteica en microorganismos y mamíferos.^(5,12)

Figura 6. Inhibición de la síntesis proteica.



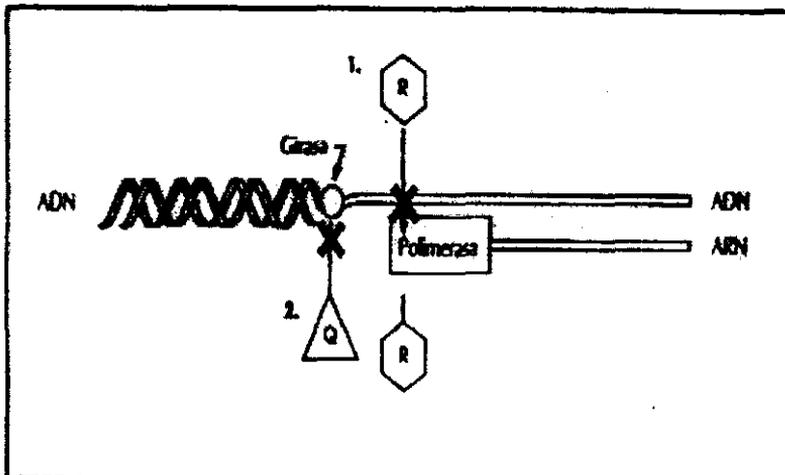
Inhibición de la síntesis proteica. A. El aminoglucósido (AG) entra en la bacteria a través de porinas. B. AG es transportado activamente a través de la membrana citoplásmica. C. AG se une a la subunidad ribosómica 30S. D. Como consecuencia de la unión hay: (1) un fallo para iniciar la síntesis proteica, (2) fallo de elongación de la proteína y (3) lectura errónea del ARNm, que lleva a la producción de proteínas deformas.

E) Inhibición de la síntesis de ácido nucleico.

Son agentes como la rifampicina que afectan el metabolismo del ácido nucleico.⁽²⁷⁾

Algunos antimicrobianos y antiviricos inhiben de forma selectiva la síntesis del ácido nucleico al: (1) actuar como análogos del nucleosido (agentes antivirales), (2) unirse a la ARN polimerasa (rifampicina) o (3) inhibir la ADN girasa (quinolonas)(Fig 7).^(27,47)

Figura 7. Inhibición de la síntesis del ácido nucleico.



Inhibición de la síntesis de ácido nucleico. 1. La rifampicina (R) se une a la ARN polimerasa dependiente de ADN e inhibe la síntesis de ARN. 2. La quinolona (Q) inhibe la ADN girasa para impedir el superenrollamiento de ADN.

Probablemente surgirán categorías adicionales al dilucidarse mecanismos más complejos. En la actualidad, el mecanismo preciso de acción de algunos agentes antimicrobianos se desconoce.

En el cuadro 3 se resumen los mecanismos de acción antimicrobiana.⁽¹²⁾

Cuadro 3. Mecanismo de acción antimicrobiana.

Acción	Ejemplos	Mecanismos
1. Antagonismo competitivo	Sulfonamidas	La competencia con el PABA interfiere con la síntesis de precursores de ácido fólico.
2. Inhibición de la síntesis de la pared celular	β-lactamasas	Unión de PFP e inhibición de enlace cruzado, con autólisis posterior.
3. Alteración de la permeabilidad de la membrana celular	Anfotericina B	La unión a ergosterol produce la pérdida de cationes y la muerte de la célula fúngica.
4. Inhibición de la síntesis proteica	Tetraciclina	Inhibición de la unión de ARNt a la subunidad ribosómica 30S.
5. Inhibición de la síntesis de ácido nucleico	Aciclovir	Bloqueo de la replicación del ADN vírico tras la fosforilación por la timidina girasa vírica.

V. Por su estructura química. (12,27)

Esta clasificación se les da, ya que la estructura es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Y de acuerdo a esta estructura es el tipo de bacteria sobre el que van a actuar, sean Gram (+) o Gram (-), y también se les considere de amplio o bajo espectro de actividad.

- A) Penicilinas.
- B) Cefalosporinas.
- C) Tetraciclinas.
- D) Macrólidos.
- E) Aminoglucósidos.
- F) Nitrofuranos.
- G) Sulfonamidas.
- H) Quinolonas.

VI. PENICILINAS

6.1 HISTORIA Y ORIGEN.

La penicilina constituye uno de los antibióticos más importantes y actualmente de los más empleados; su descubrimiento, realizado por Fleming, constituyó el comienzo de una nueva era en la medicina, la de los antibióticos.⁽¹³⁾

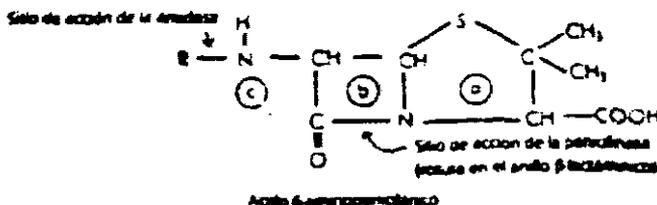
Fleming encontró que un moho del género *Penicillium* impedía la multiplicación de *Staphylococcus* y los filtrados de cultivos del moho tenían propiedades similares. Se preparó un concentrado de este factor antibacteriano y Florey y colaboradores demostraron, en Oxford, su notable actividad y ausencia de toxicidad.^(33,76)

La penicilina es el nombre aplicado a un grupo de sustancias antibióticas producidas por varias especies de hongos pertenecientes al género *Penicillium*, especialmente el *Penicillium notatum* y el *Penicillium chrysogenum*, sobre todo este último.^(5,16)

6.2 QUÍMICA.

Las distintas sustancias del grupo de la penicilina poseen un núcleo químico común, el ácido penicilánico, que tiene un sistema anular formado por la unión de un anillo β -lactámico tetragonal y uno pentagonal de tiazolidina, el primero constituye una estructura única, por lo que se denominan β -lactámicos (Figura 8).^(12,23)

Figura 8. Estructura química de la penicilina.



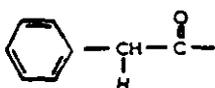
Hay un anillo de tiazolidina (a) enlazado a un anillo β -lactámico (b) que lleva un grupo amigeno libre (c). Se pueden agregar radicales ácidos (R) al grupo amigeno y separados de él por las amidasas bacterianas y otras.

La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Si el anillo β -lactámico es desdoblado enzimáticamente por las β -lactamasas bacterianas, el producto resultante, el ácido peniciloico, está desprovisto de actividad antibacteriana.⁽⁴⁷⁾

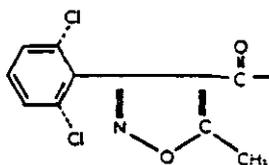
El enlace con diferentes radicales (R) del grupo amígeno libre del ácido 6-aminopenicilánico determina las propiedades farmacológicas esenciales de las moléculas resultantes (Figura 9). Teniendo así penicilinas de la más alta actividad contra bacterias Gram positivas (Penicilina G, V), de actividad un poco menor contra bacterias Gram positivas pero resistentes a la penicilinasas (Meticilina, Oxacilina y Dicloxacilina), y con actividad de amplio espectro tanto de bacterias Gram positivas y negativas (Ampicilina y Carbenicilina).^(12, 57)

Figura 9. Diferentes estructuras derivadas de la penicilina

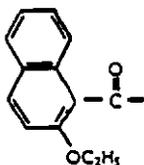
Las siguientes estructuras pueden ser sustituidas cada una en R para producir una nueva penicilina



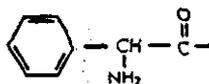
penicilina G (benzilpenicilina): Elevada actividad contra bacterias Gram positivas. Baja actividad contra bacterias gramnegativas. Acido lábil. Destruída por la β -lactamasa (50% se liga a las proteínas)



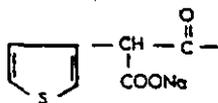
Oxacilina (sin átomos de cloro) dicloxacilina (un Cl en la estructura); flucloxacilina (un Cl y un F en la estructura) (penicilinas isomaxilicas): Semijantes a la meticilina en la resistencia a la penicilinasas, pero acidostables. Puede ser administrada por vía bucal. Elevada ligadura con las proteínas (95-98%)



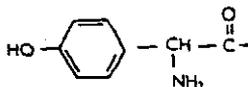
meticilina (metilisoxanzolidopenicilina): Semijante a las penicilinas isomaxilicas; menos intensamente enlazada a las proteínas (90%); Puede ser administrada por vía bucal o IV, resistente a β lactamasa estafilococica.



Ampicilina (α -aminobenzilpenicilina): Semijante a la penicilina G (destruida por la β -lactamasa), pero acidostable y más activa contra las bacterias gramnegativas. La carbenicilina tiene un $-COONa$ en lugar del grupo $-NH_2$



Ticarcilina: Similar a la carbenicilina, pero proporciona cifras sanguíneas más altas. La piperacilina, azlocilina y mezlocilina son de acción semijante a la ticarcilina contra los bacilos aerobios gramnegativos



Amoxicilina: Similar a la ampicilina pero se absorbe mejor; de cifras sanguíneas más elevadas

6.3 CLASIFICACIÓN.

Por los numerosos integrantes de la familia penicilínica se han propuesto distintas clasificaciones según el modo de obtención: naturales, biosintéticas, semisintéticas con diferentes subgrupos, o bien destacando cualidades especiales de la acción antibacteriana.⁽³⁰⁾

La clasificación del modo de obtención de las penicilinas se divide en 3 grupos.⁽⁷⁶⁾

I. Penicilinas naturales:

Cuando se comenzó a preparar la penicilina en escala comercial empleando diversos métodos de cultivo de los hongos productores, se hizo de pronto aparente la existencia de diversos tipos de penicilina, y así se identificaron cuatro principales que son, las penicilinas G, X, F y K.^(4,76)

II. Penicilinas biosintéticas:

La penicilina es producida por microorganismos en un medio nutritivo apropiado; ahora bien, al agregar a ese medio ciertas sustancias es capaz no sólo de mejorar el rendimiento de las penicilinas naturales, sino de dar origen a nuevas penicilinas.^(12,76)

III. Penicilinas semisintéticas:

Se trata de penicilinas con espectro más amplio que la penicilina G y otras penicilinas. Son mal denominadas penicilinas de "amplio espectro", por que no pueden compararse con las tetraciclinas. Poseen un espectro más extenso que las penicilinas anteriores abarcando más bacterias Gram negativas.⁽³⁰⁾

6.4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

Las Penicilinas y Cefalosporinas comparten mecanismos generales de acción antibacteriana que implica un deterioro a la pared celular de las bacterias. Aún no se comprende del todo estos complejos mecanismos, e inclusive, pueden variar de un fármaco a otro.⁽³⁰⁾

El paso inicial de la acción penicilínica es la unión del medicamento con los receptores celulares. Por lo menos algunas de estas proteínas receptoras son enzimas del proceso de transpeptidación.⁽³⁰⁾

Después de la fijación del fármaco, las penicilinas y las cefalosporinas inhiben la actividad de tales enzimas y bloquean las reacciones de transpeptidación.⁽⁴⁷⁾

Como consecuencia de la síntesis de los peptidoglucanos de la pared celular es incompleta. El siguiente paso en la acción de estos medicamentos involucra probablemente la eliminación o la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared celular. Esto hace que se activen estas enzimas y se produzca la lisis del microorganismo.⁽²⁷⁾

Las penicilinas y las cefalosporinas pueden ser bactericidas sólo si se está llevando a cabo la síntesis activa de peptidoglucanos. Las células metabólicamente inactivas no son afectadas.⁽⁶⁵⁾

6.5 FARMACOCINÉTICA

A) Absorción.

Después de la administración parenteral, la absorción de la mayoría de las penicilinas es completa y rápida. A causa de la irritación y del consiguiente dolor local producido por la inyección intramuscular de grandes dosis, a menudo se prefiere la administración por vía intravenosa.⁽⁵⁶⁾

Por vía oral, la absorción de las diferentes penicilinas es muy variable, y depende parcialmente de su estabilidad en un medio ácido y de su unión a las proteínas. Para reducir al mínimo la combinación con los alimentos, las penicilinas bucales no deben ser precedidas o seguidas por alimentos por lo menos durante 1 hora.^(12,23)

La absorción de penicilina G desde el tracto gastrointestinal es incompleta y variable. Además, la penicilina G se inactiva por el jugo gástrico, de modo que la penicilina V, que es más resistente al ácido es la forma oral preferida frente a microorganismos como el *Streptococos*.^(30,79)

B) Distribución.

La penicilina se liga considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se distribuye de forma homogénea a la mayoría de las regiones del cuerpo.⁽³³⁾

Después de su absorción, las penicilinas se distribuyen ampliamente en los líquidos y tejidos corporales. Son insolubles en lípidos y no penetran por la pared de las células vivas. Con la administración de penicilina G por vía parenteral en dosis de 3-6 g, utilizando dosis divididas de infusión continua o por medio de inyecciones intramusculares, el promedio de la concentración séricas del medicamento alcanza 1-10 unidades/ml.^(33,47)

Se pueden obtener concentraciones que alcanzan 2 a 4 unidades/ml mediante la inyección intramuscular o IV, pero la misma dosis administrada por VO produce concentraciones de sólo unas 0.4 unidades/ml.^(13,65)

C) Excreción.

La mayor parte de la penicilina absorbida es rápidamente excretada por los riñones en la orina y pequeñas cantidades son excretadas por otras vías. Cerca del 10% de la excreción renal se hace por filtración glomerular y 90% por secreción de los tubulos, hasta un máximo aproximado de 2 g/hora en un adulto.⁽⁵⁰⁾

Es decir la penicilina se elimina del organismo principalmente por aclaramiento renal rápido. En la insuficiencia renal grave la hemivida aumenta de modo que el intervalo posológico se debe ampliar. La vida media normal de las penicilinas es de 30 minutos a 1 hora.⁽⁵⁶⁾

6.6 REACCIÓN ADVERSA (INTOXICACIÓN)

Las penicilinas poseen, indudablemente, menor toxicidad directa que cualesquiera otros antibióticos. La mayor parte de los efectos colaterales intensos se deben a la hipersensibilidad. Estos efectos son:⁽⁵⁶⁾

A) Alergia:

Se considera como principal causa de las alergias al ácido peniciloico, producto de desintegración del núcleo 6-aminopenicilínico que, unido a la proteína, se transforma en antígeno.^(12,16)

Todas la penicilinas sensibilizan y reaccionan cruzadamente. Cualquier preparación que contenga penicilina puede inducir sensibilización, incluyendo los alimentos o cosméticos. En general la sensibilización ocurre en proporción directa a la duración y a la dosis total de penicilina recibida en el pasado.^(23,27)

La frecuencia de reacciones alérgicas es mínima en niños pequeños. Puede ocurrir las reacciones alérgicas como choque anafiláctico típico, y una variedad de erupciones cutáneas, lesiones bucales, fiebre, nefritis intersticial, eosinofilia y anemia hemolítica.^(30,76)

B) Toxicidad:

Puesto que la acción de la penicilina está dirigida contra una estructura bacteriana singular, la pared celular virtualmente no tiene efecto sobre las células animales. Los efectos tóxicos de la penicilina se deben a la irritación directa causada por la inyección intramuscular o intravenosa de concentraciones excesivamente altas.^(12,23)

En general la síntesis clínica práctica de las reacciones adversas observadas son:^(4,50,65)

1. Urticarias, erupciones diversas
2. Shock anafiláctico
3. Reacciones alérgicas en otros órganos o sistemas
4. Reacción de Jarisch-Herxheimer
5. Sobreinfección

6.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las penicilinas son el tratamiento estándar ambulatorio u hospitalario de las infecciones. Para muchos agentes infecciosos siguen siendo la medicación de elección, principalmente para Gram (+). En las infecciones graves se deben combinar con otros antibióticos, ya que su actividad no es universal y puede aparecer resistencia.⁽³⁰⁾

6.8 PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los preparados de penicilina varía de acuerdo al tipo de infección que se trate. Pero en el mercado se pueden encontrar frascos ampolla de 500,000, 1,000,000, 2,000,000, 3,000,000, 5,000,000, 24,000,000 y 30,000,000 UI, en polvo; con agua para inyección, de concentración 10,000 a 500,000 UI/ml. Y que son administradas por inyección intramuscular y en casos muy graves como endocarditis bacteriana subaguda o bien en las meningitis se emplean por la vía intravenosa en dosis muy elevadas como 50 millones de UI.^(12,30,76)

En el caso de las penicilinas orales se encuentran en le comercio tabletas de 125, 300, 600 y 750 mg que equivalen a 200,000, 500,000, 1,000,000 y 1,200,000 UI respectivamente.^(47,79)

VII. CEFALOSPORINAS

7.1 HISTORIA Y ORIGEN

En el año de 1945 BROTZU descubrió en Cerdeña un hongo (*Cephalosporium acremonium*), el cual fue enviado en 1948 a Oxford donde el grupo de trabajo de Lorey lo siguió investigando entre 1955 y 1962. Se comprobó que filtrados crudos de cultivos de este hongo inhibían el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus* y curaban infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en el hombre.^(23,25)

Finalmente se logro aislar del metabolismo de este hongo a la Cefalosporina C; esta misma sustancia era la base y principio activo para el ácido 7-amino-céfalo-esporánico, el elemento estructural de las cefalosporinas. En 1962 apareció en el mercado la primera cefalosporina.^(56,62)

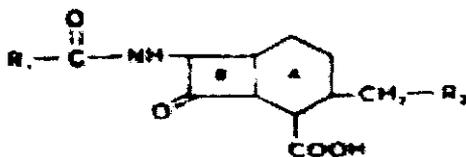
Las cefalosporinas son derivados del ácido 7-amino-céfalo-esporánico, sustancia que se parece químicamente al ácido 6-amino-penicilánico; estructura básica de la penicilina. Las cefalosporinas pertenecen junto con las penicilinas, y los carbapenems al grupo de los β -lactámicos.^(12,16)

7.2 QUÍMICA

Las cefalosporinas derivan de un núcleo común, el ácido cefalosporánico, sistema anular semejante al ácido penicilánico, con su anillo β -lactámico y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina, el ácido cefalosporánico posee uno hexagonal de dihidrotiazina (Figura 10).^(79,80)

En los últimos 25 años, la investigación de las cefalosporinas ha perseguido básicamente dos objetivos, el primero y el más importante fue el aumento de la intensidad de la acción bactericida y la ampliación del efecto antibacteriano; la segunda trayectoria pretende modificar las características farmacocinéticas de las sustancias.^(17,22)

Figura 10. Estructura química de la cefalosporina.

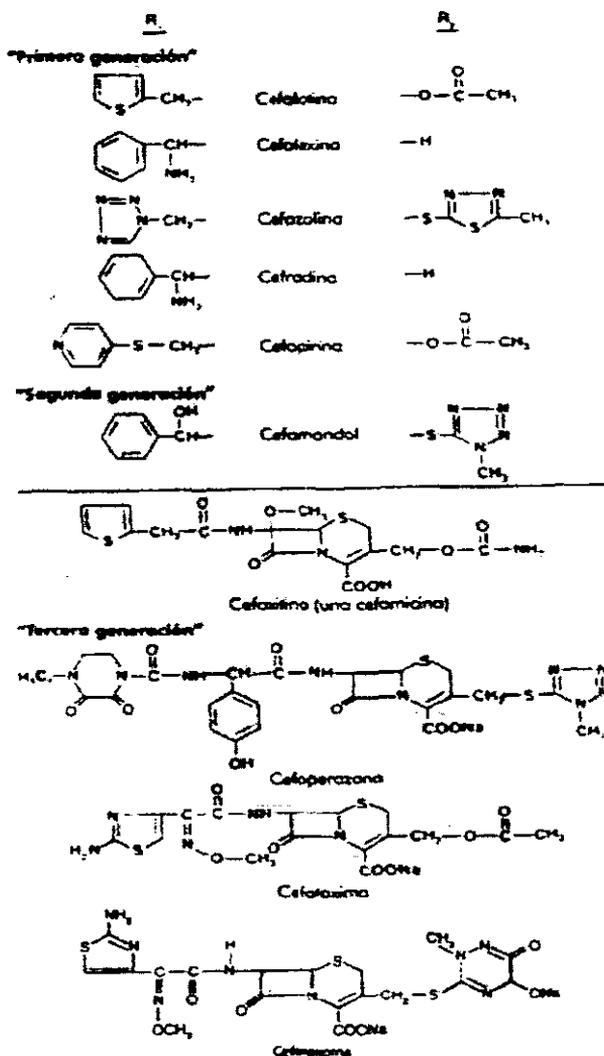


(A) Anillo hexagonal de dihidrotiazina, (B) anillo β -lactámico, R₁ o posición 7 le confiere estabilidad frente a las β -lactamasas y R₂ o posición 3 le da mayor actividad antimicrobiana.

Las cefalosporinas pueden ser parcialmente desactivadas por β -lactamasas, y en enor grado, por las penicilasas de las bacterias a través del anillo β -lactámico. Mediante la introducción de sustitutos adecuados se ha logrado desarrollar cefalosporinas de diferentes grados de sensibilidad hasta alcanzar una total resistencia frente a las β -lactamasas.^(1,5)

La sustitución de grupos R_3 y R_7 ha dado cefalosporinas de elevada actividad terapéutica y baja toxicidad (Figura 11), por ejemplo la inserción del grupo 7-metoxi le da estabilidad frente a penicilasas e inhiben a la cefalosporinas. En el caso de que sea un grupo carboxilo el sustituto le confiere ampliación del espectro Gram (-), actividad contra *Pseudomonas* y estabilidad frente a las β -lactamasas.^(5,22)

Figura 11. Estructuras químicas de algunas Cefalosporinas.



7.3 CLASIFICACIÓN

Las distintas cefalosporinas se distinguen por sus cadenas laterales y por su origen, estos fármacos pueden clasificarse en:

I. Naturales:

Derivan de cultivos de hongos del género *Cephalosporium*, ninguna se utiliza en terapéutica por no tener acción antibacteriana potente.^(32,33)

II. Semisintéticas:

Debido a la hidrólisis de la cefalosporina C, puede obtenerse la separación de la cadena lateral alifática unida al anillo β -lactámico, dando origen al ácido 7-aminocefalosporánico, a partir del cual se han obtenido diversas cefalosporinas semisintéticas más potentes que las naturales.^(31,32)

Así las cefalosporinas generalmente se han clasificado en generaciones, (Cuadro 4). Esta clasificación se basa en los rasgos generales de su actividad antimicrobiana.^(47,50)

Cuadro 4. Clasificación de las cefalosporinas.

1° GENERACIÓN Vía Parenteral	2° GENERACIÓN Vía Parenteral	3° GENERACIÓN Vía Parenteral
Cefaloridina	Cefamandol	*Cefepime
Cefalotina	Cefmetazol	Cefmenoxima
Cefapirina	Cefonicida	Cefodizima
Cefazolina	Ceforanida	Cefoperazona
Cefradina	Cefotetan	Cefotaxima
	Cefotian	Cefpiramida
	Cefoxitina	*Cefpiroma
	Cefuroxima	Cefsulodina
		Ceftazidima
		*Ceftizoxima
		Ceftriaxona
		Moxalactan
Vía Oral	Vía Oral	Vía Oral
Cefadroxil	Cefaclor	Cefixima
Cefalexina	Cefatrizina	Cefpodoxima
Cefradina	Cefuroxima axetil	Ceftbuten
		Cefdinir

NOTA: (*) CEFALOSPORINAS CONSIDERADAS DE CUARTA GENERACIÓN.

A) Cefalosporinas de 1ª generación:

Las cefalosporinas de Primera generación, ejercen una adecuada actividad contra las bacterias Gram-positivas y una actividad moderada contra las bacterias Gram-negativas.^(27,48)

Las cefalosporinas inyectables se emplean en la práctica sanatorial y hospitalaria para el tratamiento de infecciones provocadas especialmente por *Staphylococcus aureus*; y tienen amplia aceptación en la profilaxis de heridas operatorias. No tienen penetración en el líquido cefaloraquídeo y no son útiles para el tratamiento de meningitis, aunque fuera provocada por microorganismos sensibles.^(66,76)

Las cefalosporinas de primera generación no actúan contra Enterococos ni contra *Pseudomonas*.⁽¹⁾

Las cefalosporinas orales de primera generación son alternativas útiles para el tratamiento de personas con hipersensibilidad a la penicilina.⁽³⁸⁾

B) Cefalosporinas de 2ª generación:

Las cefalosporinas de segunda generación se caracterizan porque amplían el espectro de actividad de las primeras cefalosporinas, son más activas contra *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*.⁽⁷⁴⁾

Estas cefalosporinas se emplean para el tratamiento o la prevención quirúrgica de diversas infecciones ubicadas en la cavidad abdominopelviana, así como en infecciones respiratorias altas y bajas, e infecciones en vías urinarias.^(4,30)

C) Cefalosporinas de 3ª generación:

Las de tercera generación son generalmente menos activas contra los cocos Gram-positivos pero son mucho más activas contra las bacterias Gram-negativas.⁽⁷⁸⁾

Las cefalosporinas de tercera generación son fármacos tan eficaces que algunos investigadores les resulta difícil decidir cuando un antibiótico nuevo merece ser clasificado como un compuesto de cuarta generación. Es posible que los medicamentos que se están elaborando ahora lleguen a ser clasificados como cefalosporinas de cuarta generación debido a su espectro más amplio y a su cobertura superior contra los gérmenes Gram-negativos.^(79,88)

Un nuevo compuesto, aprobado por la FDA en Estados Unidos, es la Cefepime. En los estudios clínicos se ha demostrado que actúa contra una gama de bacterias Gram-negativas entre la que destaca la *P. aeruginosa*. Penetra rápidamente a la célula de los Gram-negativos y es muy resistente a la hidrólisis provocadas por las β -lactamasas.^(27,56)

Se ha demostrado que otro compuesto de cuarta generación, la cefpiroma, actúa contra *Pseudomonas* y mostró ser más potente que las cefalosporinas disponibles contra un amplio espectro de bacterias Gram-negativas.⁽¹²⁾

7.4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La acción antimicrobiana que ejercen las cefalosporinas sobre las bacterias Gram negativas son principalmente en cocos, como la *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; donde los resultados han sido favorables utilizando cefalosporinas de primera generación.^(1,16)

En bacilos como la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *P. aeruginosa*; se han utilizado cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación sobre todo esta última en *E. coli* y *P. aeruginosa* por presentar ya resistencia a las dos anteriores.^(27,56)

a) Mecanismo de acción

Las cefalosporinas inhiben, el proceso de síntesis de la pared celular de la bacteria, impidiendo la formación de la pared celular desarrollando sus propiedades bactericidas en la fase de crecimiento y multiplicación, es decir ejercen su efecto solo en bacterias en fase de crecimiento y no así en aquellas que están en fase de "reposo".^(4,16)

7.5 FARMACOCINÉTICA

A) Absorción:

Todas las cefalosporinas se absorben bien cuando se inyectan por vía intramuscular, el nivel sanguíneo máximo se obtiene a los 30 a 75 minutos después de la inyección.⁽³³⁾

En cuanto a las que se administran por vía oral, después de la ingestión, el nivel sanguíneo

máximo se produce a la hora, debe señalarse que la ingestión alimenticia no modifica mucho dichos valores.⁽⁴⁸⁾

B) Distribución:

Las cefalosporinas se van a combinar con las proteínas sanguíneas, distribuyéndose por todo el organismo, no pasan fácilmente al líquido cefalorraquídeo.^(25,56)

El grado de unión a las proteínas plasmáticas muestra considerables variaciones; oscila entre el 10% y el 95%. Sin embargo, el grado de unión a las proteínas no tiene efecto clínico alguno.⁽²⁵⁾

C) Excreción:

Las cefalosporinas se destruyen parcialmente en el organismo, no se conocen bien sus metabolitos, y la mayor parte de la dosis administrada se excreta en al orina.⁽⁶²⁾

Dependiendo de la dosis, se puede generar una acumulación en las células epiteliales de los túbulos renales, lo cual puede causar trastornos en el funcionamiento del riñón. Pero como en los derivados más recientes se usa una dosificación relativamente baja este riesgo es mínimo.^(23,66)

La cantidad eliminada varía entre el 70 y 90% de la dosis, y las concentraciones obtenidas en la orina son bactericidas para los gérmenes susceptibles. La excreción es rápida.^(25,62)

7.6 REACCIÓN ADVERSA (INTOXICACIÓN)

Las cefalosporinas son antibióticos poco tóxicos, pero son capaces de provocar trastornos como:

1) Trastornos gastrointestinales: Administradas por vía bucal, consiste en náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.^(23,78,92)

2) Fenómenos renales: Especialmente con la cefaloridina y cefalotina, consiste en albuminuria, cilindruria, pudiendo llegar a la oliguria e insuficiencia renal, hasta llegar a la muerte.^(33,56,74)

3) Trastornos alérgicos: Erupciones cutáneas de tipo urticaria principalmente. Esto se presenta en menos del 5% de los pacientes con una historia de reacción a la penicilina, por lo que se debe usar con precaución en estas personas.^(1,17,80)

4) Trastornos locales: Son el dolor por la inyección intramuscular.⁽⁴⁸⁾

Hay que destacar con claridad que las demás cefalosporinas, con la excepción de la cefaloridina, no resultan ser nefrotóxicas.⁽⁴⁾

7.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las cefalosporinas nunca figuran como los antibióticos de primera elección, sino de segunda y aún de tercera, y siempre después de las penicilinas o cuando las bacterias ya son multirresistentes donde son utilizadas principalmente las de tercera generación y actualmente que ya están apareciendo las de cuarta generación.^(25,50,78,92)

Los miembros del grupo administrado por vía oral (VO) están indicados para infecciones en el aparato respiratorio, piel o huesos, cuando es necesaria la cobertura de Gram negativos demostrado por cultivo o para personas alérgicas a la penicilina.^(22,32,38)

Las cefalosporinas parenterales son útiles en los siguientes cuadros clínicos:

1. Como tratamiento en personas alérgicas a la penicilina.^(1,3)
2. En tratamiento de pacientes con infecciones causadas por bacterias Gram negativas, como los ancianos con neumonía, o en bacteremias adquiridas en hospitales y causadas por especies de *Klebsiella* o *Pseudomonas*.^(22,31)
3. En el tratamiento de infecciones mixtas o en el tratamiento inicial de algunas infecciones de causas desconocidas.⁽⁴⁸⁾
4. Como profilaxis antes de la cirugía, especialmente la gastrointestinal, pélvica u ortopédica.⁽⁶⁶⁾
5. En caso de meningitis potencialmente causada por Gram positivos o Gram negativos.⁽³⁸⁾

El uso de estos antibióticos debe administrarse después de realizar pruebas de sensibilidad al microorganismo aislado del paciente. Actualmente, las pruebas demuestran que las cefalosporinas de segunda y tercera generación son eficaces para una mayoría de bacilos Gram negativos.^(30,50,79)

En la actualidad se usan cefalosporinas de cuarta generación como Cefpiroma, para tratar infecciones de bacterias Gram negativas que ya son multirresistentes.^(12,22)

7.8 PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los preparados de las cefalosporinas, los podemos encontrar como inyección, cápsulas, tabletas, suspensión y jarabe. Este tipo de preparados son estables a temperatura ambiente, aunque las soluciones una vez destapadas deben emplearse dentro de las 48 horas o guardarse en refrigeración.^(32,62)

En las inyecciones existen preparados en frasco ampolla con cantidades de 250, 500 y 1000 mg, en todos los casos polvo para disolver en 2 ml de agua para inyección o solución salina.⁽⁵⁶⁾

Las cápsulas y tabletas se encuentran en el comercio de 250 y 500 mg, y para suspensión acuosa y jarabe con 125 y 250 ml.⁽¹⁾

Todas las cefalosporinas poseen el mismo espectro antibacteriano, así que para la elección del preparado, se debe de tomar en cuenta la gravedad del caso y tipo de paciente.⁽⁷⁹⁾

7.9 CEFTRIAXONA

A) Introducción.

Es un antibiótico con un excelente y amplio espectro de actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Es una cefalosporina de tercera generación. Esta indicado en el tratamiento de las infecciones moderadas a graves, simples o mixtas, causadas por cepas sensibles como.^(1,27,30,56)

Gram negativas:

- *Aeromonas spp.*
- *Citrobacter spp.*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella spp.*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

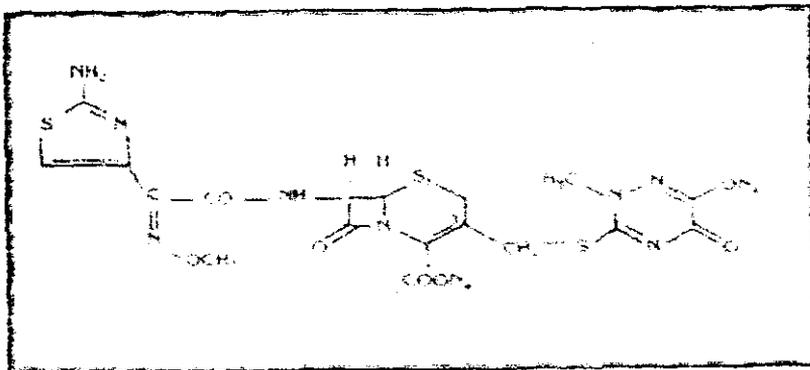
De esta forma la ceftriaxona se indica en: infecciones de las vías respiratorias, vías urinarias incluyendo gonocóccicas no complicadas, intraabdominales (incluyendo peritonitis y tracto biliar), meningitis, septicemia, en piel y tejidos blandos, óseas y de las articulaciones.^(22,33,66)

Antes del tratamiento con ceftriaxona se aconseja, practicar antibiograma previo aislamiento e identificación del agente causal.⁽⁵⁾

B) Estructura Química

Es un antibiótico β -lactámico de amplio espectro y acción prolongada, (Figura 12) tiene un grupo aminotiazolil-metoximino en la posición 7 del núcleo cefema. Esta estructura le confiere estabilidad frente a las β -lactamasas y mejora la actividad contra Gram negativos.^(3,55)

Figura 12. Estructura química de la Ceftriaxona.



La sustitución en las cadenas laterales R₃ y R₇ le da un espectro más amplio de actividad y estabilidad frente a las β -lactamasas.

C) Mecanismo de acción.

Ejerce un efecto bactericida, mecanismo principal por el cual gran número de bacterias son capaces de modificarlo, obteniendo así resistencia. Que junto con las concentraciones mínimas inhibitorias alcanzadas para la mayoría de los microorganismos en el plasma, líquidos corporales y tejidos, se traduce con alta eficiencia clínica y microbiológica. Su unión es en las proteínas fijadoras de penicilina PFP.^(47,62,74)

D) Farmacocinética.

Las concentraciones plasmáticas después de la administración de una dosis de 1 g de Ceftriaxona por vía intravenosa (IV) son estables y se mantienen durante 0.5 a 24 horas después.⁽¹²⁾

En el plasma se une a las proteínas en forma reversible. La fracción libre pasa al espacio extravascular penetrando a los líquidos y los tejidos. La albúmina en el espacio extravascular se encuentra en concentraciones menores, por lo que funciona como un "reservorio" para el fármaco, debido a que la unión a esta es dinámica.⁽²⁵⁾

Las altas concentraciones que alcanza en los tejidos y líquidos corporales, apoyan su uso como antibiótico de primera elección frente a una gran variedad de microorganismos patógenos.⁽³⁰⁾

No se metaboliza. Se excreta por la vía renal (60%) y biliar (40%), como sustancia activa. La excreción renal se realiza por filtración glomerular. Por otra parte la excreción de heces se realiza tanto en forma de metabolitos inactivos del fármaco como en forma activa.⁽³⁸⁾

Una de las características diferenciales es su vida media prolongada de 8 horas aproximadamente. Esto significa que en \pm 8 horas el fármaco mantiene su concentración plasmática, esto tiene un valor referencial a pico plasmático máximo que se alcanza después de su administración. Esto permite regímenes seguros de dosificación de una vez al día.^(23,66)

E) Eficacia Clínica.

Los estudios tanto para Ceftriaxona, Cefepime y Cefpiroma fueron diseñados y realizados de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y las normas internacionales de investigación clínica.^(80,92)

Los criterios utilizados para definir la respuesta clínica y bacteriológica en las tres cefalosporinas empleadas, son descritos en el Cuadro 5. Las infecciones fueron diagnosticadas en base a los signos y síntomas clínicos y fueron confirmadas por un cultivo bacteriológico (+). Los microorganismos aislados fueron identificados y valorados para determinar su sensibilidad a los antibióticos en estudio.^(31,47)

Cuadro 5. Criterio utilizado para definir la respuesta clínica y bacteriológica en Ceftriaxona, Cefepime y Cefpiroma.

Respuesta clínica:	
Satisfactoria	- Todos los síntomas y signos de infección presentes antes del tratamiento mejoraron o se resolvieron, y no había signos ni síntomas durante el seguimiento posterior al tratamiento.
Insatisfactoria	- Uno o más de los signos y síntomas de infección persistieron o empeoraron, o estaban presentes nuevos signos o síntomas durante el seguimiento posterior al tratamiento.
Respuesta bacteriológica:	
Eradicado	- El germen patógeno causante original no estaba presente a la fecha de hacer el cultivo posterior al tratamiento, o no existía una fuente adecuada para obtener el espécimen.
Persistencia	- El germen patógeno causante seguía presente en el cultivo posterior al tratamiento.

A la fecha se calcula que más de 12 millones de pacientes han sido tratados, lo cual no sólo respalda su aceptación y seguridad de uso, sino también confirma su eficacia clínica y microbiológica, en un amplio rango de infecciones y con prácticamente nula resistencia bacteriana frente a los principales patógenos incluidos en su espectro de actividad antimicrobiana.⁽³⁰⁾

Los altos índices de eficacia que se obtienen con Ceftriaxona lo convierten en un antimicrobiano superior a las terapias tradicionales, y de suma utilidad en la práctica médica, se administra en diferentes indicaciones como: infecciones de vías respiratorias, urinarias, septicemia, de piel y tejidos blandos. (Tabla 1).⁽³⁸⁾

Tabla 1. Resumen de la experiencia clínica con Ceftriaxona, obtenida de 8452 estudios realizados en diferentes indicaciones.

Total de Pacientes	Indicación
3367	IVR
2354	IVU
1208	IPTB
1523	Septicemia

I.V.R. Infecciones en Vías Respiratorias
 I.V.U. Infecciones en Vías Urinarias
 I.P.T.B. Infecciones en piel y tejidos blandos

Los resultados clínicos y bacteriológicos obtenidos, con el uso de Ceftriaxona, en cepas de *E. coli* (Tabla 2) y *P. aeruginosa* (Tabla 3), en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, tracto urinario, piel y tejidos blandos, así como septicemia; permiten establecer que este fármaco constituye una confiable opción en el tratamiento de estos padecimientos, tanto en adultos como en niños, así como en pacientes ambulatorios y hospitalizados.^(5,48,50)

Tabla 2. Respuesta clínica y bacteriológica de Ceftriaxona en cepas de *Escherichia coli*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	21	96	98
IVU	120	86	98
IPTB	32	88	86
Septicemia	15	89	90

Tabla 3. Respuesta clínica y bacteriológica de Ceftriaxona en cepas de *P. aeruginosa*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	31	94	96
IVU	50	90	92
IPTB	135	90	85
Septicemia	35	80	85

En si es la cefalosporina más completa de tercera generación, con una vida media prolongada que posee un excelente espectro antibacteriano contra bacterias Gram positivas y negativas, con un perfil farmacocinético que le permite un esquema único de dosificación y fácil administración de una vez al día, y resultados de estudios clínicos en todo el mundo, que garantiza su eficacia y seguridad, proporcionando un gran beneficio al paciente.^(31,48)

7.10 CEFEPIME

A) Introducción.

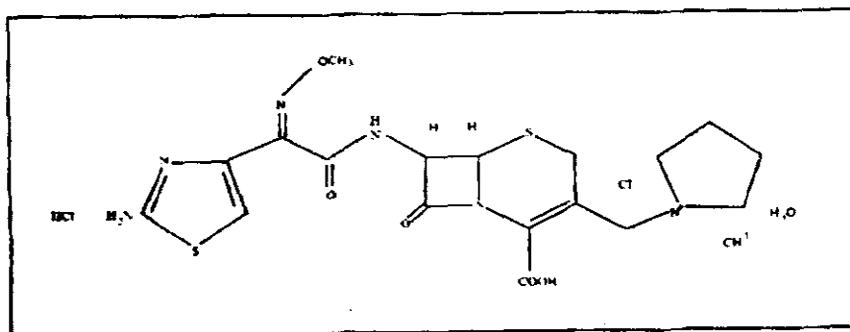
Cefepime es una cefalosporina parenteral de cuarta generación para el tratamiento de infecciones moderadas a potencialmente fatales. Su espectro antibacteriano amplio y equilibrado contra organismos Gram positivos y Gram negativos es útil en el tratamiento de una variedad de infecciones.^(4,78,88)

Presenta actividad contra diversas cepas de enterobacterias de resistencia múltiple, incluyendo especies de *Enterobacter*, y es similar a la ceftazidima en su actividad contra *P. aeruginosa*.^(47,66)

B) Estructura Química.

Cefepime pertenece a la clase de antibióticos β -lactámicos, considerándose como una cefalosporina de cuarta generación. Su estructura esta formada por un anillo hexagonal unido a un anillo β -lactámico (Figura 13), efectuando sustituciones en las posiciones 3 y 7 para mejorar el espectro antimicrobiano y las propiedades farmacocinéticas de la cefalosporina.⁽²⁵⁾

Figura 13. Estructura química de Cefepime.



Las modificaciones de la estructura del núcleo cefem, crea un antibiótico con un espectro antibacteriano amplio y equilibrado así como potencial para el tratamiento de infecciones.

Tiene un grupo aminotiazolilmetoxiamino en la posición 7 del núcleo cefem. Este grupo le confiere estabilidad a la β -lactamasa y aumenta la actividad contra Gram negativos.⁽³³⁾

C) Mecanismo de acción.

Tiene forma de bala. Esta configuración particular es responsable de la penetración rápida en la membrana exterior de las bacterias Gram negativas más que las cefalosporinas de segunda y tercera generación, siendo una de las claves de su potencia antibacteriana.^(38,80)

Al introducirse rápidamente, se garantiza que la concentración del antibiótico dentro del espacio periplásmico sea suficientemente alta para conjugar las PFP importantes antes de que las β -lactamasas inactiven el antibiótico.^(31,48,88)

D) Farmacocinética.

Al administrar en dosis intravenosas e intramusculares individuales y múltiples, las concentraciones séricas máximas fueron de aproximadamente 65 a 70 mg/l después de una sola dosis de 1 g. La vida media de eliminación fue de un promedio de 2 horas y la depuración corporal total varió de 12 a 155 ml/minuto. La recuperación en orina es de 85% en 24 horas.^(4, 30, 50)

E) Experiencia Clínica.

Cefepime presenta un espectro antimicrobiano amplio con excelente actividad contra diferentes bacterias, incluso algunas resistentes a otras cefalosporinas de amplio espectro, como las de tercera generación.^(38,79)

Se han estudiado a más de 4000 pacientes en América del Norte y Europa. También se ha sometido Cefepime a ensayos clínicos en el Japon. Estos estudios han documentado su eficiencia en el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias, septicemia y de la piel y estructuras cutáneas.(Tabla 4)^(31,47)

Tabla 4. Resumen de la experiencia clínica con Cefepime, obtenida de 4654 estudios realizados en diferentes indicaciones.

Total de Pacientes	Indicación
1800	IVR
1100	IVU
1100	IPTB
654	Septicemia

IVR: infección en vías respiratorias
IVU: infección en vías urinarias
IPTB: infección en piel y tejidos blandos

Los resultados demuestran excelentes respuestas clínicas y bacteriológicas con Cefepime, en los estudios realizados donde se incluyeron 4654 pacientes de diferentes patologías. La gran mayoría de los pacientes se encontraban hospitalizados y se clasificaron como infecciones complicadas. Teniendo buena respuesta con cepas de *E. coli* (Tabla 5) y *P. aeruginosa* (Tabla 6).^(48,80)

Tabla 5. Respuesta clínica y bacteriológica de Cefepime en cepas de *Escherichia coli*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	36	88	93
IVU	409	80	96
IPTB	40	57	85
Septicemia	53	86	86

Tabla 6. Respuesta clínica y bacteriológica de Cefepime en cepas de *P. aeruginosa*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	20	75	80
IVU	96	79	91
IPTB	170	90	90
Septicemia	27	86	90

7.11 CEFPIROMA

A) Introducción.

La Cefpiroma es una cefalosporina de cuarta generación para uso parenteral en el tratamiento de infecciones graves. Tiene diversas ventajas sobre las cefalosporinas de tercera generación, ya

que tiene actividad global superior contra los microorganismos Gram negativos en comparación con la Cefotaxima, que es la cefalosporina de tercera generación que posee la mejor actividad observada a la fecha contra estas bacterias.⁽⁷⁴⁾

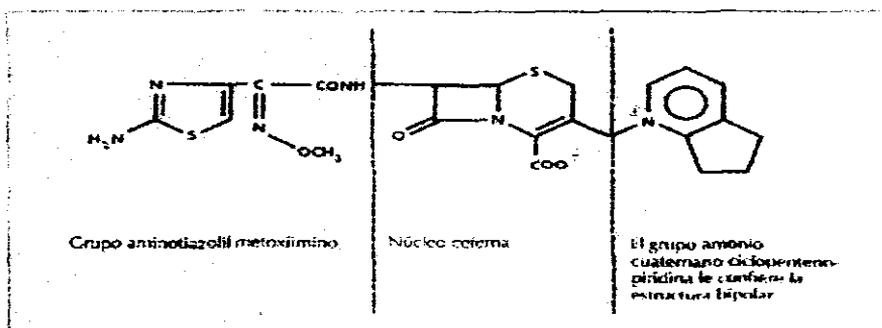
Así mismo, la Cefpiroma es activa contra los microorganismos multirresistentes del género *Enterobacter*, *Citrobacter* y contra las cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *P. aeruginosa*.⁽⁷⁹⁾

B) Estructura Química.

La Cefpiroma es una cefalosporina parenteral semisintética que se asemeja a las cefalosporinas de tercera generación, debido a que también tiene un grupo aminotiazolil-metoxilmino fijado en la posición 7 del núcleo cefema. Esta estructura le confiere estabilidad frente a las β -lactamasas y mejora la actividad antibacteriana contra gérmenes Gram negativos (Figura 14).⁽¹⁾

La estructura bipolar y la forma de "proyectil" de la Cefpiroma es importante para lograr su potencia antibacteriana y esta estructura ha sido reconocida como una de las características clave de una cefalosporina de cuarta generación.^(3,4)

Figura 14. Estructura química de la Cefpiroma.



El grupo amonio cuaternario y las cargas positiva y negativa que presenta en la molécula, le permite una mayor penetración en la célula bacteriana.

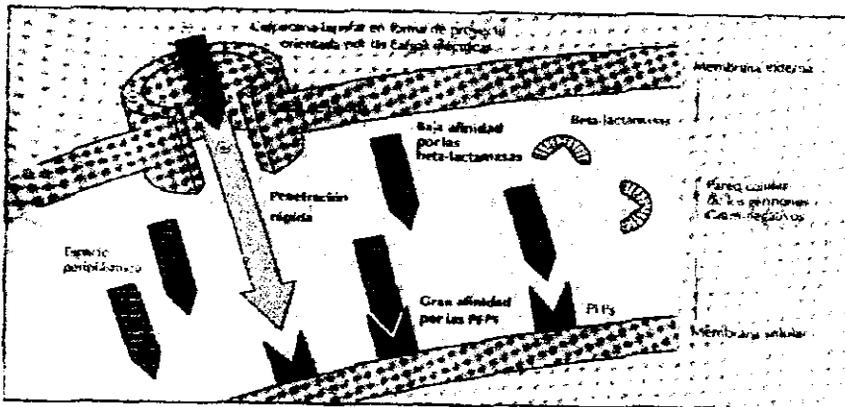
C) Mecanismo de acción.

Para ejercer su actividad bactericida, los antibióticos β -lactámicos deben unirse a su sitio blanco, que son las proteínas fijadoras de Penicilina (PFP). En las bacterias Gram negativas, las

PFP se localizan en el interior de la pared celular.^(62,74)

La forma de "proyectil" de la molécula bipolar de la Cefpiroma, con su carga positiva en el extremo frontal interactúa con la carga (-) de las porinas, que forman canales proteicos a través de la membrana externa, sirve para orientar la molécula y de esta manera lograr la introducción en la célula(Figura 15). El resultado final de esta rápida penetración es una elevada concentración del antibiótico en el espacio periplásmico, y por lo tanto un efecto bactericida inmediato.^(38,66)

Figura 15. Mecanismo de acción de la Cefpiroma.



Con la carga positiva que posee el fármaco, provoca una penetración rápida y por lo tanto una alta afinidad por las PFP, teniendo un efecto bactericida inmediato.

D) Farmacocinética.

La aplicación IV obtiene una concentración de 97 mg/l a los 5 minutos, declina 1 hora después; la vida media es de 2 a 3 horas.⁽⁹²⁾

Cefpiroma se distribuye en el plasma y en el líquido extracelular, no se metaboliza en un grado apreciable. La unión a proteínas séricas representa menos del 10% de la dosis administrada y es independiente de la concentración.^(74,80)

E) Experiencia Clínica.

El amplio espectro de Cefpiroma combina con una mejor actividad bactericida contra las bacterias Gram negativas y los microorganismos Gram positivos.⁽⁵⁶⁾

La eficacia clínica y la tolerancia de la Cefpiroma han sido investigadas extensamente en un programa mundial de estudios comparativos que incluyó 4,363 pacientes (Tabla 7). Con infecciones en tracto respiratorio, tracto urinario, piel y tejidos blandos, así como septicemia.^(66,76)

Tabla 7. Resumen de la experiencia clínica con Cefpiroma, obtenida de 4363 estudios realizados en diferentes indicaciones.

Total de Pacientes	Indicación
1499	IVR
1260	IVU
499	IPTB
1105	Septicemia

IVR: Infección en vías respiratorias
 IVU: Infección en vías urinarias
 IPTB: Infección en piel y tejidos blandos

Las tasas globales de éxito clínico y bacteriológico de *E. coli* y *P. aeruginosa* se resume en la Tabla 8 y 9 respectivamente, en donde observamos que el tratamiento con Cefpiroma logro resultados semejantes, comprobables y satisfactorios.⁽⁸⁰⁾

Tabla 8. Respuesta clínica y bacteriológica de Cefpiroma en cepas de *Escherichia coli*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	38	91	83
IVU	668	95	98
IPTB	18	96	100
Septicemia	48	94	75

Tabla 9. Respuesta clínica y bacteriológica de Cefepiroma en cepas de *P. aeruginosa*.

Indicación	Numero de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica %
UR	70	93	100
UV	101	95	98
IFTB	18	67	75
Septicemia	4	97	100

VIII. CARBAPENEM

8.1 HISTORIA Y ORIGEN

Es un grupo de antibióticos obtenidos originalmente de *Streptomyces cattleya* y *Streptomyces olivaceus*, con características farmacológicas y antibacterianas de interés clínico.^(4,7)

El primer fármaco de aplicación terapéutica fue Imipenem, seguido posteriormente por Meropenem. Es poco lo que se sabe en relación a este nuevo grupo de β -lactámicos y se han obtenido otros carbapenems derivados del *S. tokunonensis* (ácido olivánico, carpetimicina, y asprenomicina) inhibidores de β -lactamasas con menor potencia antibacteriana.^(21,26,38)

8.2 QUÍMICA

El primer carbapenem químicamente estable que se desarrolló para uso clínico fue Imipenem, un derivado de N-formimidoil de tienamicina.^(27,45)

Aunque la estructura de Imipenem originó numerosas mejoras en la actividad y potencia respecto a los productos predecesores, existen desventajas asociadas con uso clínico cuando se administra solo.⁽⁵³⁾

De particular importancia es el hecho de que la cadena lateral tioalquilo hace que Imipenem sea sensible a la degradación por la dehidropeptidasa-I humana (DHP-I). Una enzima que se encuentra en el borde en cepillo de las células del túbulo renal. Esto tiene dos importantes implicaciones. La primera que: la hidrólisis de Imipenem por la DHP-I da lugar a concentraciones bajas del fármaco en la orina, lo que potencialmente reduce su eficacia en las infecciones del tracto urinario, y en segundo lugar, los estudios en animales han mostrado que, cuando se administra solo y a dosis grandes, Imipenem tiene un alto potencial nefrotóxico.^(22, 48,66)

8.3 CLASIFICACIÓN

Como apenas son fármacos de reciente incorporación no se les ha dado una clasificación

como tal, lo único es que pertenecen al grupo de antibióticos β -lactámicos de última elección cuando ya las bacterias presentan multirresistencia.⁽¹⁾

Se les conoce como carbapenems, por pertenecer al grupo de β B-lactámicos, su efecto es bactericida atacando a nivel de pared celular. En la actualidad solamente se tiene conocimiento de Imipenem y Meropenem.^(67,82)

8.4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los carbapenems tienen un espectro amplio y poseen actividad frente a casi todas las bacterias clínicamente importantes, son estables a casi todas las β -lactamasas, lo que los hace diferentes a los demás β -lactámicos. Son activos frente a muchas cepas bacterianas que son resistentes a otros antibióticos como *Neisseria spp.*, todas las Enterobacterias y *Pseudomonas spp.*^(11,35,43)

A) Mecanismo de acción.

Ejercen su acción bactericida en las bacterias Gram-negativas penetrando en la célula bacteriana, resistiendo la hidrólisis de las β -lactamasas que se encuentran en el espacio periplásmico, e interactuando a continuación con las proteínas diana en la membrana citoplásmica.^(12,79)

Esto da lugar a una interferencia con la síntesis de los componentes vitales de la pared celular, que conduce a la muerte celular.⁽⁵⁴⁾

En estudios realizados a nivel internacional se ha demostrado la estabilidad de los carbapenems a casi todas las β -lactamasas clínicamente importantes; teniendo excelente actividad frente a cepas de Enterobacterias y *P. aeruginosa* que expresan β -lactamasas plasmídicas o cromosómicas.^(7,11)

8.5 FARMACOCINÉTICA

Absorción: Típica de un antibiótico β -lactámico para uso parenteral.⁽⁵⁾

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es baja aproximadamente un 2%.⁽²⁴⁾

Excreción: Los carbapenems se excretan principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa en el riñón. Típicamente, el 60-70% de la dosis administrada se excreta como antibiótico activo.⁽²³⁾

8.6 REACCIÓN ADVERSA (INTOXICACIÓN)

Basándonos en los patrones y en la frecuencia de los acontecimientos adversos, el perfil de tolerancia de los carbapenems fue similar al de los otros antibióticos β -lactámicos estudiados. La experiencia en estudios clínicos no ha revelado toxicidad inusual o inesperada.⁽⁵⁰⁾

Habría alergia cruzada con penicilina, por lo cual debe usarse con mucha cautela en los pacientes con historia de intolerancia a las penicilinas. Es posible observar antagonismo cuando se administra juntamente con una cefalosporina de tercera generación.^(16,90)

Todos los acontecimientos adversos clínicos individuales se produjeron con una incidencia baja y no hubo diferencias clínicamente significativas. Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia fueron, inflamación en el lugar de inyección, diarrea, erupción cutánea, náuseas, vómito, flebitis, prurito y cefalea.^(7,26)

Con dosis altas o en casos de insuficiencia renal sin ajuste de dosis se han descrito convulsiones, mioclonía y estado confusional. También en personas predispuestas, dado la elevada afinidad de este fármaco por las células cerebrales; por esto es más frecuente en pacientes con historia de desórdenes del SNC. No se conocen efectos teratogénicos.^(11,21,35)

8.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tanto Meropenem como Imipenem tienen un espectro de actividad bastante amplio que representa una importante ventaja sobre los restantes antibióticos β -lactámicos.^(22,26)

Esta contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a este producto. Los pacientes con historia de hipersensibilidad a carbapenems, penicilinas u otros antibióticos β -lactámicos.⁽⁶⁶⁾

Aunque Meropenem es ligeramente menos activo que Imipenem/Cilastatina frente a Enterobacterias (2 a 32 veces), *P. aeruginosa* y la mayoría de los organismos pseudomonales (2 a 4 veces). Los dos son excelentes recursos para combatir a aquellas bacterias que se han vuelto resistentes.^(53,67,82)

8.8 PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Meropenem puede administrarse por infusión intravenosa durante 15 o 30 minutos o por inyección en bolo, durante aproximadamente 5 minutos.⁽²¹⁾

Comercialmente se encuentra en frasco ampula con polvo de Meropenem trihidratado equivalente a 250 mg o 500 mg. La dosis usual es de 500 mg a 1 g por administración intravenosa cada 8 horas dependiendo del tipo de gravedad de la infección, la sensibilidad conocida o sospechada del patógeno y el estado general de salud del paciente.^(24,35)

El preparado comercial de Imipenem, se expende en ampollas de 500 mg, para aplicación intravenosa. La dosis habitual es de 500 mg cada 6 horas. Esta cantidad puede duplicarse en enfermedades graves.^(45,66)

En la insuficiencia renal debe hacerse una reducción de la dosis; lo mismo sucede en los pacientes de edad avanzada. En niños, la cantidad administrada es de 15-25 mg/kg cada 6 horas.⁽⁶⁷⁾

El empleo durante el embarazo carece de datos controlados, por cuyo motivo sólo debería indicarse en casos especiales. El tratamiento asociado con aminoglucósidos es útil para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*.⁽⁸²⁾

8.9 IMIPENEM

A) Introducción.

Es un fármaco derivado del *Streptomyces cattleya*, cuyo derivado N-formimidoil le otorga estabilidad. Se comercializa en combinación con Cilastatina, para evitar la degradación por la enzima renal dehidropeptidasa.^(11,22)

B) Estructura Química.

Imipenem es un antibiótico β -lactámico de amplio espectro derivado semisintético de la tienamicina; es un compuesto cristalino de color canela claro, no higroscópico sensible a la luz ultravioleta, escasamente soluble en agua y ligeramente soluble en metanol.⁽¹⁾

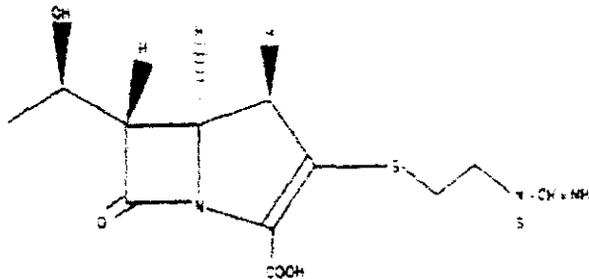
El Imipenem pertenece a la familia de las tienamicinas y tiene un espectro de actividad bactericida más amplio que el de cualquier otro antibiótico estudiado.⁽⁶⁷⁾

Las tienamicinas se distinguen por la sustitución del átomo de azufre del anillo central de la mayor parte de los antibióticos β -lactámicos por un grupo metileno. Esta sustitución aumenta la reactividad del Imipenem contra las proteínas de la pared celular de las bacterias y, por lo tanto le confiere un efecto bactericida más potente (Figura 16).⁽²⁶⁾

Su fórmula empírica es $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$, y tiene un peso molecular de 317.26. El nombre comercial del Imipenem es TIENAM.⁽¹⁾

Figura 16. Estructura química del Imipenem.

imipenem



Al cambiar el metilo por un azufre le permite tener mayor afinidad con las proteínas de la pared celular, logrando con esto una actividad bactericida más elevada.

C) Mecanismo de Acción.

El modo de acción se ejerce sobre la síntesis de la pared bacteriana provocando la desintegración de las bacterias sensibles.⁽²⁵⁾

Es muy resistente a la hidrólisis por las β -lactamasas. El espectro antibacteriano de Imipenem es muy amplio y actúa prácticamente contra todos los grupos de las principales bacterias.⁽³⁵⁾

Los microorganismos Gram negativos son sensibles en concentraciones bajas de 0.25 a 2 $\mu\text{g/ml}$, incluso *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *P. aeruginosa*, cuya resistencia a otros antibióticos es conocida. Esta acción contra microorganismos Gram negativos se extiende a las cepas aisladas con resistencia adquirida a otros fármacos.^(53,57)

D) Farmacocinética.

Este fármaco se administra por vía intravenosa en cantidades iguales con Cilastatina, que tiene capacidad para anular la enzima dehidropeptidasa, secretada por el riñón, que provocaría su hidrólisis. La Cilastatina no posee actividad antibacteriana. La inyección de 500 mg alcanza su

nivel de 33 ug/ml con una vida media de una hora, que aumenta notoriamente cuando hay insuficiencia renal.^(7,21,35)

La cilastatina tiene también una vida media de 1 hora, pero cuando hay anuria aumenta 16 horas, en comparación con el Imipenem a 4 horas. Ambos Imipenem y Cilastatina son dializables. La eliminación urinaria es del 75% y por materia fecal solamente el 1%.^(45,53)

E) Experiencia Clínica.

Los programas de desarrollo clínico tanto para Imipenem como Meropenem fueron prospectivos, distribuidos aleatoriamente, comparativos, en grupos paralelos, diseñados para abordar una comparación de los dos fármacos.^(35,45)

Los diseños de estudio se normalizaron lo más posible en todas las indicaciones y en todos los estudios individuales para facilitar las comparaciones.⁽⁵⁷⁾

Los objetivos tanto para Imipenem y Meropenem, fue valorar la eficacia clínica y bacteriológica al final del tratamiento. Las definiciones de las tasas de respuesta clínica y bacteriológica se incluyen en el Cuadro 6.⁽²⁶⁾

Cuadro 6. Objetivos del programa de eficacia clínica y bacteriológica para Imipenem y Meropenem.

Tasa de respuesta clínica:	
Curación	-Mejoría completa de signos locales y sistémicos y síntomas de la infección sin añadir otros antibióticos y sin recurrencia de los síntomas.
Mejoría	-Mejoría en los signos y síntomas locales y sistémicos.
Tasa de respuesta clínica	-Porcentaje de pacientes evaluables que curaron y mejoraron. En la mayoría de los casos, se presentan las tasas de respuesta clínica al final del tratamiento.
Tasa de respuesta bacteriológica:	
Éxito	-Erradicación de todos los patógenos primarios (los que estaban presentes en las muestras pretratamiento)
Supuesto éxito	-No se dispone de más cultivos debido a mejoría/curación clínica.
Tasa de respuesta bacteriológica	-Porcentaje de pacientes evaluables que presentan éxito o supuesto éxito en la erradicación bacteriana. En la mayoría de los casos, se presentan las tasas de respuesta al final del tratamiento. Para las infecciones del tracto urinario, las tasas de respuesta se valoran entre 5 y 9 días después de completar la terapia.

Por su amplio espectro bacteriano, el Imipenem es potencialmente útil para combatir infecciones bacterianas en distintas localizaciones. En un estudio donde se incluyó a 1,167 pacientes (Tabla 10), se comprobó su eficacia clínica.⁽⁴⁵⁾

Tabla 10. Resumen de la experiencia clínica con Imipenem, obtenida de 1167 estudios realizados en diferentes indicaciones.

Total de Pacientes	Indicación
368	IVR
431	IVU
278	IPTB
70	Septicemia

IVR: Infección en vías respiratorias
 IVU: Infección en vías urinarias
 IPTB: Infección en piel y tejidos blandos

Su acceso se ha restringido, lo cual ha resultado beneficioso, ya que es quizás el único antibiótico de reserva para casos de infecciones por bacterias multirresistentes.^(26,35)

Dado las amplias posibilidades terapéuticas, podría utilizarse en situaciones clínicas pero se trata de reducir su aplicación sólo en casos especiales, como es con *E. coli* y *P. aeruginosa* multirresistentes que fueron las cepas empleadas para el estudio clínico (Tablas 11 y 12 respectivamente).⁽³¹⁾

Tabla 11. Respuesta clínica y bacteriológica de Imipenem en cepas de *E. coli*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	10	100	89
IVU	78	78	81
IPTB	13	83	93
Septicemia	25	95	88

Tabla 12. Respuesta clínica y bacteriológica de Imipenem en cepas de *P. aeruginosa*.

Indicación	Numero de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	32	62	52
IVU	17	76	50
IPTB	11	57	37
Septicemia	10	68	65

Se tiene entonces que Imipenem es indicado en septicemias por *Pseudomonas*, neumonias adquiridas en el hospital por cepas multirresistentes así como infecciones polimicrobianas, de tejidos blandos.^(11,45)

8.10 MEROPENEM

A) Introducción.

Meropenem es un potente y novedoso antibiótico carbapenem, de espectro extraordinariamente amplio, cuya eficacia y tolerancia se ha investigado en un programa clínico en el que se incluyeron más de 1,167 pacientes.^(67,82)

Es estable a la hidrólisis producida por la dehidropeptidasa-I renal (DHP-I) y por lo tanto a diferencia de Imipenem/Cilastatina, no es necesario coadministrarlo con un inhibidor enzimático como cilastatina.⁽⁸²⁾

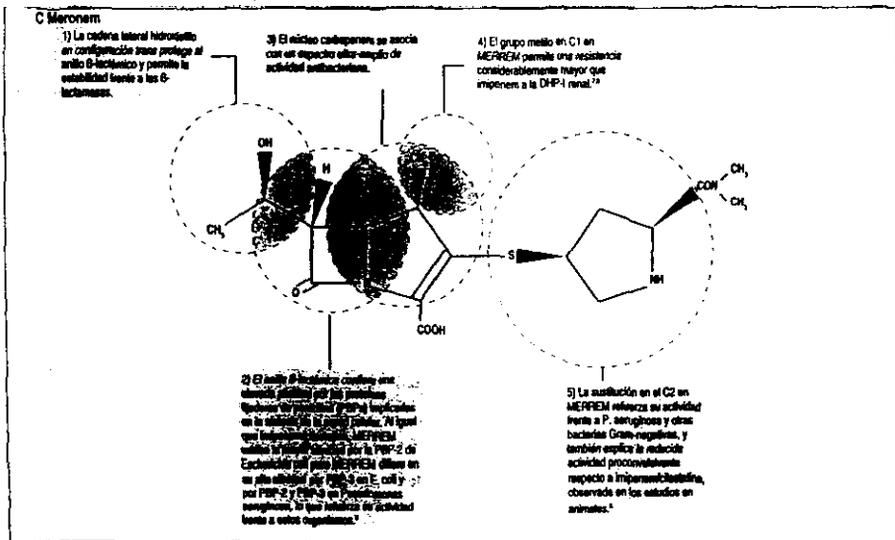
Su modo de acción bactericida es rápido y está unido a un espectro de actividad excepcionalmente amplio que cubre aerobios Gram positivos, Gram negativos y anaerobios, incluidos los que a menudo son resistentes a otros antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación. Esto se debe a que Meropenem es estable a casi todas las β -lactamasas clínicamente relevantes, incluyendo las que pueden hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación.^(7,24)

B) Estructura Química.

La estructura química proporciona:^(55,53,57)

1. Una actividad antibacteriana potente y de espectro bastante amplio.
2. Estabilidad frente a la β -lactamasas
3. Mejora en la estabilidad frente a la dehidropeptidasa renal (DHP-I), buena tolerancia incluyendo SNC,(Figura 17).

Figura 17. Estructura química del Meropenem.



Los cambios realizados en la estructura, le da una actividad más potente contra las bacterias, así como estabilidad con la DHP-1.

C) Mecanismo de Acción.

Ejerce su acción bactericida en las bacterias Gram negativas penetrando en la célula bacteriana, resistiendo la hidrólisis de las β -lactamasas que se encuentran en el espacio periplásmico, e interactuando a continuación con la proteínas diana en la membrana citoplásmica. Esto da lugar a una interferencia con la síntesis de los componentes vitales de la pared celular, que conduce a la muerte celular.^(1,24,35)

La estabilidad a casi todas las β -lactamasas clínicamente importantes ha sido demostrada en numerosos estudios realizados a nivel internacional.⁽⁶⁶⁾

Tiene una excelente actividad frente a cepas de Enterobacterias y *P. aeruginosa* que expresan β -lactamasas codificadas a nivel cromosomal o por plásmidos.^(67,82)

D) Farmacocinética.

La farmacocinética es típica de un antibiótico β -lactámico, presenta una vida media de aproximadamente 1 hora después de la administración IV.⁽¹¹⁾

La unión a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente un 2%, lo que indica que no debe esperarse ninguna interacción con otros compuestos.⁽²¹⁾

La excreción predominante es renal: el aclaramiento se realiza por filtración glomerular y secreción tubular activa. Típicamente el 60-70% de la dosis administrada se excreta como antibiótico activo. No se requiere el uso de un inhibidor de la dehidropetidasa-I (DHP-I).⁽²⁶⁾

E) Experiencia Clínica.

Se ha llevado a cabo un programa internacional de estudios (Tabla 13), utilizando una metodología estandarizada y controlada, para valorar la actividad de Meropenem frente a 1,167 aislamientos clínicos recientes.⁽³³⁾

Tabla 13. Resumen de la experiencia clínica con Meropenem, obtenida de 1167 estudios realizados en diferentes indicaciones.

Total de Pacientes	Indicación
368	IVR
431	IVU
278	IPTB
70	Septicemia

IVR: Infección en vías respiratorias

IVU: Infección en vías urinarias

IPTB: Infección en piel y tejidos blandos

En estos estudios clínicos en el que participaron los pacientes, con un grupo de infecciones moderadas, graves y que comprometen la vida del paciente, se valoró la eficacia y tolerancia de Meropenem como monoterapia.⁽²⁶⁾

La monoterapia fue al menos tan eficaz clínica y bacteriológicamente como los agentes comparativos utilizados comúnmente, mostró una tasa de erradicación del 85% de todos los aislamientos clínicos que fue similar a la observada con los agentes comparativos, en este estudio se trato con cepas de *E. coli* (Tabla 14) y *P. aeruginosa* (Tabla 15). logrando resultados favorables.⁽⁴⁵⁾

Tabla 14. Respuesta clínica y bacteriológica de Meropenem en cepas de *E. coli*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	10	90	85
IVU	78	73	98
IPTB	13	92	94
Septicemia	25	100	99

Tabla 15. Respuesta clínica y bacteriológica de Meropenem en cepas de *P. aeruginosa*.

Indicación	Número de cepas	Eficacia Clínica (%)	Eficacia Bacteriológica (%)
IVR	32	56	88
IVU	17	71	89
IPTB	11	91	93
Septicemia	10	100	88

IX. RESISTENCIA MICROBIANA

9.1 GENERALIDADES

Cuando se usan antibióticos para tratar una infección, el resultado terapéutico favorable esta bajo la influencia de numerosos factores, pero expresado en términos simples, el éxito depende del logro de un nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección que sea suficiente para inhibir a las bacterias en forma tal que la situación se incline a favor del huésped.^(13,15)

Cuando las defensas de este último poseen efectividad máxima, podemos requerir una concentración mínima para lograr un efecto terapéutico. Pero cuando las defensas del huésped están deterioradas puede necesitarse la muerte total o lisis de las bacterias para lograr un buen resultado.^(37,63)

La dosis de fármaco utilizada debe ser suficiente para producir el efecto necesario sobre los microorganismos, pero las concentraciones del agente en el plasma y los tejidos debe ser inferior a los valores tóxicos para las células humanas. Si esto puede lograrse se dice que el microorganismo es susceptible al antibiótico.^(52,54)

Entonces definimos susceptibilidad al nivel de antimicrobiano en el cual una determinada cepa o microorganismo se inhiben en su crecimiento o son muertos por un compuesto antimicrobiano.^(2,28)

Si la concentración de fármaco requerida para inhibir o matar al microorganismo es mayor que la concentración que puede alcanzarse sin riesgos ni peligros, se dice que el microorganismo es resistente al antibiótico.⁽⁵¹⁾

Por lo que definimos resistencia al nivel de susceptibilidad mayor del que se logra normalmente en el cuerpo humano con la dosis habitual por la vía común de administración.⁽⁶⁷⁾

Existen muchos mecanismos diferentes por los cuales los microorganismos podrían exhibir resistencia a los medicamentos. Los siguientes están bastante bien respaldados por la evidencia (Figura 18).⁽⁶⁹⁾

1. Los microorganismos producen enzimas que destruyen el fármaco activo. Por ejemplo las β -lactamasas que son producidas por bacterias Gram negativas.⁽⁷³⁾

2. Los microorganismos cambian su permeabilidad al fármaco. Por ejemplo algunos

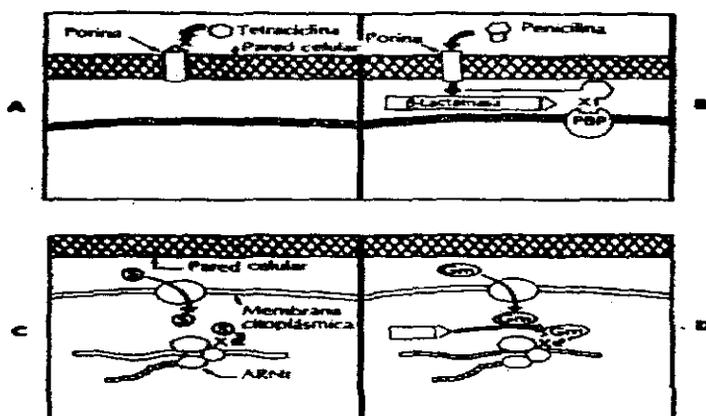
microorganismos tienen una barrera natural contra la permeabilidad del antibiótico. Esto puede ser superado en parte por la presencia simultánea de un medicamento con actividad sobre la pared celular, como en el caso de la penicilina.⁽³⁴⁾

3. Los microorganismos desarrollan un blanco estructural alterado para el fármaco. Por ejemplo la resistencia cromosómica a los aminoglucósidos ésta asociada con la pérdida de una proteína específica en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano que sirve como un sitio receptor en los organismos sensibles.⁽³¹⁾

4. Los microorganismos elaboran una vía metabólica alterada que elude la reacción inhibida por el mecanismo.⁽³⁶⁾

5. Los microorganismos elaboran una enzima alterada que aún puede llevar a cabo su función metabólica, pero es mucho menos afectada por el fármaco que la enzima del organismo sensible.⁽³⁾

Figura 18. Mecanismos de resistencia antimicrobina con diferentes antibióticos.



Desarrollo bacteriano de resistencia a antibióticos. A. Cambio en la porina de modo que la bacteria es impermeable al fármaco. B. La enzima inactiva la penicilina por abrir el anillo β-lactámico, de modo que la penicilina no se puede unir a la PEP. C. Hay una disminución de la afinidad por la estreptomicina (S) en el punto de unión del ribosoma. D. La enzima se une a la gentamicina (Gm), de modo que ésta no se unirá al ribosoma.

Aunque no en todos los casos del fracaso en la terapéutica microbiana se atribuye a los microorganismos resistentes al antibiótico. Un número considerable de otros factores reside en el paciente y agente antimicrobiano, que influyen notablemente en el resultado del tratamiento

y que son los siguientes:^(59,61,81,87)

1. Demora en la institución del tratamiento.
2. Administración de dosis subóptimas del compuesto antimicrobiano.
3. Alteración en el estado metabólico de los microorganismos que son de biota normal.
4. La medicación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección antagonizan la acción de algunos fármacos.
5. En algunos casos, ciertas barreras hacen difícil o imposible que el fármaco llegue en concentración suficiente al sitio de infección.
6. Lo que finalmente decide la curación en muchos casos de enfermedad infecciosa es el estado de los mecanismos de defensa del organismo del paciente.

Así, con el conocimiento de estos diversos mecanismos, se refuerza el concepto de que los antibióticos deben prescribirse en la forma apropiada para mantener su utilidad terapéutica durante el mayor tiempo posible, reduciendo la probabilidad de la aparición de cepas resistentes.^(6,57)

9.2 ORIGEN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

El origen de la resistencia se debe principalmente a dos tipos; el origen genético y el no genético que se describen a continuación.

I) Origen no genético.

Habitualmente se requiere para la mayoría de las acciones de los antimicrobianos, la replicación activa de las bacterias. Consecuentemente los microorganismos que están inactivos en su metabolismo (es decir, que no se encuentran en la fase de multiplicación) pueden ser fenotípicamente resistentes al antibiótico, al cual la cepa fue previamente susceptible.^(19,22)

La resistencia a más de un antibiótico es observado como resultado de una mutación en tal punto, que el antibiótico puede tener un modo de acción, común al objetivo y puede ser también de la misma clase química (ejemplo: aminoglucósidos, β -lactámicos y macrólidos). Existen numerosos reportes sobre la múltiple resistencia y algunas veces del fracaso durante la terapia con muchos de los nuevos antibióticos β -lactámicos incluyendo Cefotaxima, Ceftriaxona y Ceftizoxima.^(3,68,83)

II) Origen genético.

La resistencia se adquiere después de un cambio en el DNA. Este cambio puede ocurrir por

alteración de la estructura del DNA cromosomal o por adquisición de un DNA extracromosomal.⁽⁸⁸⁾

La alteración del DNA se llama mutación y la adquisición de DNA extracromosomal es el resultado del intercambio genético. Estos cambios llevan a la formación de enzimas u otras proteínas que inactivan a los antibióticos o hacen difícil el acceso a su sitio de acción.⁽⁹⁾

Dentro del origen genético tenemos dos tipos de resistencia, la cromosomal y extracromosomal.

A) Resistencia cromosomal

El criterio actual de como aparece la resistencia en una gran población de células bacterianas expuestas a un agente antimicrobiano es algo simple, si a esta gran población es poco resistente genóticamente la habilidad de esas células para crecer en presencia del antibiótico conlleva a una nueva población que son más resistentes genóticamente. La cuestión es que la resistencia genotípica está altamente relacionada al proceso de mutagenesis microbiana general.^(77,86)

Con muchos agentes tales como radiaciones y luz ultravioleta, se dan cambios genéticos más o menos espontáneos en el DNA cromosomal o un cambio químico espontaneo del DNA, pueden ocurrir como resultado de la fuerza química o física a la cual la célula esta sujeta.⁽⁶⁰⁾

Estos cambios mutacionales pueden darse en presencia o ausencia de un antimicrobiano, ocurriendo mutaciones en un solo punto.⁽⁸⁴⁾

Si el cambio es de resistencia a un agente antimicrobiano, la resistencia puede aparecer por cualquiera de las dos siguientes vías:

1) Si el cambio está específicamente relacionado al antibiótico (ejemplo: un aumento en la cantidad de enzima, como la β -lactámase, la cual hidroliza a la penicilina) un alto nivel de resistencia puede inesperadamente ser observado.⁽¹³⁾

2) Si el cambio genético está relacionado indirectamente a una acción bioquímica del antibiótico, pequeños aumentos en la resistencia pueden ocurrir, pero si el pequeño aumento aparece varias veces en la misma población bacteriana un desarrollo gradual de la resistencia al antibiótico puede ser observado.⁽¹⁹⁾

B) Resistencia extracromosomal

En contraste a una relativa mutación en un solo punto, parcialmente referido al cromosoma

bacteriano son varios cambios en los cuales grandes fracciones de DNA externo pueden ser introducidos a la célula bacteriana.^(67,73)

Si estos codifican a enzimas que afectan la sensibilidad a los antibióticos se puede llegar a presentar un cambio en la resistencia del microorganismo. Estos elementos extracromosomales son llamados plásmidos.^(31,67)

Los plásmidos son moléculas de DNA circular cerrado y superhelicoidal que se reproducen independientemente del cromosoma bacteriano.⁽⁶⁾

Los factores de resistencia extracromosomal de las bacterias Gram (-) se llaman factores R. El factor R contiene dos unidades funcionales distintas:

1. Uno es llamado "Factor de Transferencia de Resistencia", posee la información necesaria para la replicación autónoma y la transferencia por conjugación.⁽¹⁹⁾

2. La otra unidad codifica para la resistencia al antibiótico y es denominada determinante-r, el cual puede contener a su vez varias unidades y codificar para multiresistencia, la cual puede ser adquirida por otras bacterias si los determinantes son transferidos en bloque. Los genes con información para la resistencia están contenidos frecuentemente en elementos genéticos conocidos como transposones. Reciben este nombre por su capacidad de ser transferidos de una posición a otra dentro de un replicon o pueden ser transportados a una replicación diferente.^(36,67,88)

La transferencia del factor R durante el acoplamiento depende de apéndices externos de tipo piloso, los pelos sexuales, que facilitan la transferencia de plásmidos de las bacterias macho (donadoras) a las bacterias hembra (receptoras) las cuales no tienen pelos.⁽⁵²⁾

El número de determinantes de resistencia unidos a los factores de transferencia de la resistencia determina el número de antibióticos a los que la bacteria se hace resistente.^(36,68)

Un factor R puede tener muchos genes, cada uno de los cuales es responsable de la resistencia a un antibiótico diferente. Cuando una bacteria se infecta a un factor R, la célula desarrolla pelos sexuales y se convierte en una célula donadora.^(36,84)

La competencia donadora, es decir, la capacidad para transferir resistencia por conjugación, es máxima en las bacterias que han adquirido recientemente un factor R.⁽⁹⁾

El número de células que son donadoras competentes, declinan después de algunas generaciones, cuando hay represión de la capacidad para producir pelos sexuales.⁽³⁾

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

i) Transformación

La exposición de la célula bacteriana a un DNA aislado de diferente especie proporciona la posibilidad que algunos de esos DNAs entren a la célula viable y puede ser incorporado al cromosoma. El proceso opera con una eficiencia relativamente baja y muchos DNAs extraños provenientes de cepas con las cuales tienen algo en común; esto puede ocurrir espontáneamente o a través de la manipulación en el laboratorio.^(2,48,59)

ii) Transducción

Fagos de células Gram negativas y Gram positivas pueden entrar a células receptoras sensibles a fagos de cepas bacterianas relacionadas. El DNA de fagos infecciosos puede ser insertado al genoma bacteriano, y en seguida se replica con el DNA bacteriano. Si el DNA de fago codifica para proteínas que confieren resistencia a los antibióticos, la acción puede ser un mecanismo por el cual la célula infectada adquiere inesperadamente resistencia a un antibiótico.^(31,63,87)

Es un factor observado que el fago pueda acarrear simultáneamente determinantes de resistencia a más de un antibiótico, y la explicación a la resistencia que de pronto aparece a dos o más antibióticos, algunas veces no está relacionado con los otros en términos de estructura o modo de acción.^(15,48)

iii) Conjugación

Ocurre una transferencia unilateral del material, entre bacterias del mismo género o de diferentes géneros, durante el proceso de conjugación. Esta transferencia está mediada por un factor de fertilidad (F) que resulta en la extensión de los pelos sexuales de la célula donadora al receptor. El plásmido o algún otro DNA es transferido a través de éstos tubulos de proteínas del donador al receptor. Una serie de genes estrechamente ligados, determinan cada uno la resistencia a un antibióticos entre los diferentes géneros de bacterias Gram negativas.^(13,57,87)

9.3 MECANISMOS DE RESISTENCIA CONTRA ANTIBIÓTICOS β -LACTAMICOS

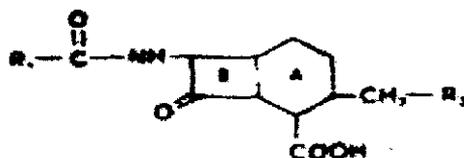
Las β -lactamasas catalizan la hidrólisis del anillo β -lactámico, y de esta manera anulan la actividad del antibiótico.

El surgimiento de la resistencia por las beta-lactamasas ha tenido un impacto indeseable, con frecuencia queda limitado el empleo de antibióticos que se consideran de "primera elección". Afortunadamente, lo que se sabe en relación a la β -lactamasa como es, su estructura, sitios activos, síntesis y la relación con las estructuras celulares y proteínas bacterianas, que nos da como resultado un mejor aprovechamiento de los antibióticos β -lactámicos.^(22,31,51)

La resistencia a los antibióticos β -lactámicos cae dentro de varias categorías distintas como son:

A. Ciertas bacterias como los bacilos entéricos producen β -lactamasas, enzimas que inactivan a algunas de las penicilinas sufriendo una ruptura del anillo β -lactámico. El control genético de la producción de β -lactamasas reside en plásmidos transmisibles; existen 50 diferentes de tales enzimas. Otras penicilinas y cefalosporinas son resistentes a las β -lactamasas debido a que el anillo β -lactámico está protegido por algunas partes de la cadena R_1 -lateral (Figura 19), tales penicilinas son activas contra organismos productores de β -lactamasa.^(6,22,54,65)

Figura 19. Esquema de la cadena R_1 lateral.



La sustitución en esta parte de la estructura tanto en penicilinas como cefalosporinas, le va a dar una protección contra las β -lactamasas logrando así que el fármaco no sea inactivado por tales enzimas.

B. Otras bacterias no producen β -lactamasa pero son resistentes a la acción de las penicilinas ya sea debido a que no tienen receptores específicos o debido a que les falta permeabilidad en las capas exteriores, de modo que el fármaco no puede alcanzar los receptores.^(36,60,73)

C. Algunas bacterias pueden ser insensibles a la acción mortal de las penicilinas debido a que las enzimas autolíticas de la pared celular no son activadas.⁽⁹⁾

D. Los organismos a los que le falta la pared celular o que son metabólicamente inactivos no son susceptibles a las penicilinas y a otros inhibidores de la pared celular debido a que no sintetizan peptidoglucanos.^(19,86)

E. Algunas bacterias pueden ser insensibles a la acción de las penicilinas resistentes a las β -lactamasas, el mecanismo por el que son insensibles no está claro, ya que es independiente de la producción de β -lactamasa y su frecuencia varía notablemente con el tiempo y el lugar.^(2,19,77)

La resistencia a antibióticos β -lactámicos puede atribuirse a 3 mecanismos diferentes:

1) Impidiendo que el antibacteriano alcance su receptor, es decir no atraviesa la pared bacteriana.

La pérdida de la permeabilidad celular para el agente antimicrobiano, provoca la incapacidad de que el fármaco alcance una concentración interna suficiente para dañar la célula, esto se debe con frecuencia al resultado de cambios específicos, pérdida de la capacidad para el transporte activo a través de la membrana celular o cambios estructurales en uno o más componentes de la envoltura celular que influyen en la permeabilidad (Figura 20).^(3,19,48,68)

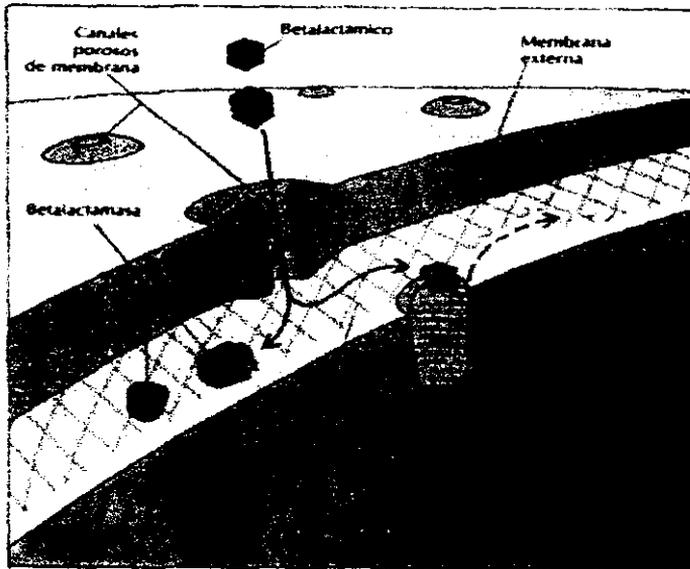
La aparición de resistencia en *E. coli* coinciden con la síntesis de 3 proteínas diferentes que parecen ubicarse en la envoltura celular y que se cree que son componentes de un nuevo sistema de transporte que limita la captación y acumulación del antibiótico en la célula.^(52,61)

Las bacterias Gram positivas y negativas acumulan el antibiótico por un proceso activo de la membrana celular que requiere energía en forma de adenosintrifosfato (ATP). En los mutantes resistentes existe un bloqueo en el mecanismo de captación.^(48,69,88)

En forma pasiva los β -lactámicos cruzan la membrana externa para poder llegar a las PFP, a través de los poros compuestos de proteínas denominadas porinas. Las propiedades y números de porinas y las características del fármaco determinan el ritmo de asimilación. La base de la impermeabilidad aún no está clara pero se cree que una proporción de los poros formados por porinas estén cerrados o tengan un radio más reducido en los aislados resistentes o bien que otras formas sean más importantes para la captación de antibióticos.^(13,36,59)

El mecanismo de impermeabilidad es específico para cada fármaco, ya que la pérdida de la sensibilidad a cefalosporinas o tetraciclinas en cepas resistentes a ambos fármacos, no alteran la resistencia a otro fármaco.^(37,48)

Figura 20 . Mecanismo 1 de resistencia a antibióticos β -lactámicos.



La membrana externa de las bacterias Gram negativas, es otra barrera adicional para que los antibióticos no alcancen su sitio blanco.

2) Alterando el sitio blanco ya sea modificando o duplicando a la enzima de forma que permanezca insensible al antibacteriano.

Antes de que los antibióticos β -lactámicos puedan inhibir el crecimiento, deben ser capaces de llegar a sitios blanco susceptibles a la membrana. En las bacterias Gram negativas poseen una membrana exterior compleja que retarda la entrada de los antibióticos β -lactámicos (Figura 21).^(22,48)

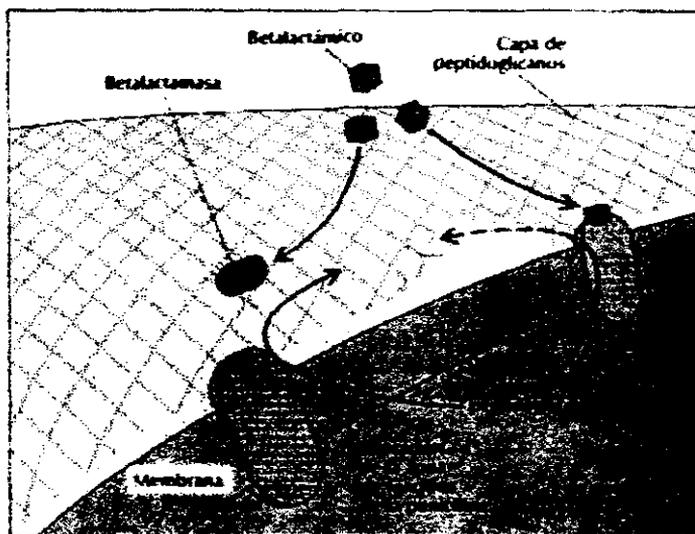
La *P. aeruginosa* proporciona un buen ejemplo del papel de la permeabilidad y otros mecanismos en la resistencia. Las cepas de tipo salvaje de *Pseudomonas*, son intrínsecamente resistentes a muchos antibióticos β -lactámicos a través de la capacidad de la membrana externa de limitar la entrada de las moléculas de antibiótico, y la inactivación de aquellas que ingresan por β -lactamasas periplásmicamente ubicadas.^(31,57,77)

Las mutaciones pueden alterar a la PFP provocando cambios de la morfología celular para perder su afinidad por los antibióticos β -lactámicos. Este mecanismo de resistencia es raro en los patógenos Gram negativos hospitalarios, pero se ha llegado a reportar con *P. aeruginosa*.⁽⁸⁴⁾

Las proteínas fijadoras de penicilina difieren de forma importante en las bacterias Gram negativas como Gram positivas y anaerobias. Estas diferencias hacen que los distintos fármacos

antibacterianos presenten diferentes substratos, y en el caso de los antibióticos β -lactámicos estas diferencias de substratos son determinantes fundamentales de su eficacia. Por tanto, la resistencia frente a los β -lactámicos puede ser debida a la alteración de las proteínas fijadoras de penicilina, y también a la alteración de la permeabilidad de la pared celular y a la producción de β -lactamasas.^(6,13,34)

Figura 21. Mecanismo 2 de resistencia a antibióticos β -lactámicos.

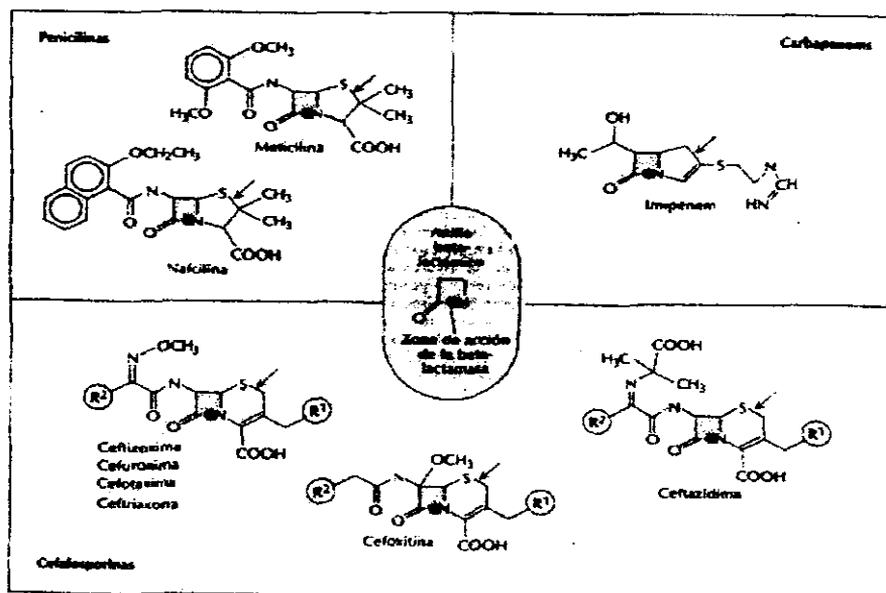


En este mecanismo lo que ocurre es que hay alteración de las proteínas fijadoras de penicilina, logrando así que el fármaco no destruya a la bacteria.

3) Inactivando al antibiótico mediante la síntesis de enzimas (β -lactamasas).

La mayor parte de la resistencia bacteriana, es la inactivación del fármaco por β -lactamasas. Estas enzimas hidrolizan el anillo β -lactámico de las penicilinas y cefalosporinas entre los átomos de C y N para formar compuestos inactivos (Figura 22).^(22,63)

Figura 22. Mecanismo 3 de resistencia a antibióticos β -lactámicos.



Las β -lactamasas van a destruir cualquier estructura que posea un anillo β -lactámico, en el caso de Cefalosporinas y Carbapenems el anillo hexagonal le va a dar una mayor protección evitando la hidrólisis de este anillo.

Las β -lactamasas pueden tener origen cromosómico o mediado por plásmidos, poseen un carácter constitutivo o inducible y están contenidas en el espacio periplásmico, por lo cual el antibiótico es inactivado cuando se encuentra en él.^(36,48,83)

En las bacterias Gram negativas se ha encontrado que predominan las beta-lactamasas del tipo TEM (hasta en 97% de las cepas aisladas que mostraron resistencia de esta naturaleza), OXA y SHV las cuales son muy activas contra penicilinas y cefalosporinas. TEM existe en *E. coli* entre 20-60% y en *P. aeruginosa* en un 100%.^(15,59,87)

Richmond y Stykes dividieron a las beta-lactamasas en varias clases o tipos. La resistencia por la β -lactamasas tipo I esta mediada por cromosomas bacterianos, estas β -lactamasas cromosómicas de las bacterias son específicas de especie; mientras las β -lactamasas tipo II a VI codifican en los plásmidos. Existe una gran variedad de β -lactamasas mediadas por plásmidos en las bacterias Gram-negativas y se ha encontrado que predominan las β -lactamasas del tipo TEM.^(2,13,22,57)

Las β -lactamasas de diferentes especies son muy similares entre sí, sin embargo la manera en que se producen varía entre las especies y afecta de manera determinante el riesgo de resistencia.⁽⁸⁸⁾

A la fecha, se han identificado más de 20 β -lactamasas de amplio espectro, lo que es resultado de una simple mutación que altera a los aminoácidos cercanos al sitio activo de la enzima, facilitando probablemente la hidrólisis de los antibióticos.^(36,83)

Antes mencionado Imipenem es un inductor energético, provoca la síntesis de la enzima pero es casi siempre estable a enzimas clase I por lo que continúa siendo activo contra especies β -lactamasa inducibles. Sin embargo, preocupa el hecho que recientemente en Japón se describió una carbapenemasa originada de un plásmido en una cepa de *P. aeruginosa*.^(48,57)

La información genética que controla la resistencia bacteriana está mediada por la transferencia del material genético de una célula resistente a una sensible por medio de transformación, conjugación o transducción.^(60,85)

9.4 RESISTENCIA PRESENTE EN *Escherichia coli*.

E. coli es un patógeno importante en infecciones adquiridas en hospital, se encuentra presente en varias patologías (Cuadro 7), su erradicación es importante para la pronta recuperación del paciente; haciendo énfasis en la resistencia que presenta a ciertos fármacos.^(65,72,88)

Cuadro 7. Presencia de E. coli en infecciones adquiridas en hospital.

Patología	Incidencia
Infecciones en V.U.	53 %
Septicemia	46 %
Infecciones de la piel	4 %
Infecciones en V. R.	15 %

V.U. = Vías Urinarias
V.R.=Vías respiratorias

Dentro de las patologías en las que se encuentra *E. coli*, existen algunas donde se cobra mayor importancia, como es el caso de las infecciones en vías urinarias y septicemia, dentro de las más

importantes; aunque también se han aislado cepas en indicaciones como tracto respiratorio y de la piel. Teniendo que este tipo de cepas presenta una alta resistencia a antibióticos β -lactámicos.^(34,57)

E. coli es normalmente susceptible a una variedad amplia de antibióticos de amplio espectro, entre los cuales se incluye la Tetraciclina, Clorafenicol, Ampicilina, Estreptomina etc. Sin embargo, presenta gran resistencia a los fármacos β -lactámicos, entre cepas aisladas, y la mayor parte de éstos portan plásmidos R que dirigen la resistencia a uno o más fármacos.^(3,13,39)

En *E. coli* hay por lo menos 7 proteínas que se unen a la penicilina, algunas de las cuales poseen actividad de transpeptidasa y son blancos letales para la acción de antibióticos β -lactámicos. Cada una parece tener una función única, incluyendo la extensión de la pared celular periférica, mantenimiento de la forma de bastón y formación el tabique.^(52,61)

Algunos de los antibióticos β -lactámicos tienen afinidades de unión hacia sólo una o dos proteínas específicas de *E. coli* que se unen con penicilina. Cada uno de estos agentes provoca una respuesta morfológica distinta en el microorganismo, como lisis, formación de filamentos o formación de una célula ovoide. Por ejemplo la Cefalotina produce un efecto lítico, la Cefalexina lleva a la formación de filamentos en *E. coli*, mientras que otros antibióticos β -lactámicos tienden a producir formas redondeadas osmóticamente frágiles.^(13,34,36)

Se ha comparado la actividad de diversos fármacos *in vitro* frente a cultivos obtenidos en estudios clínicos realizados con cefalosporinas (Cefepime, Ceftriaxona y Cefpiroma) y carbapenems (Imipenem y Meropenem) (Cuadro 8).^(22,39)

Cuadro 8. Actividad *in vitro* de diferentes fármacos contra cepas de *E. coli*.

Antibiótico	CIM ($\mu\text{g/ml}$)
Ceftriaxona	0.5
Cefepime	0.06
Cefpiroma	< 0.08
Imipenem	0.5
Meropenem	< 0.06

Los bacilos Gram negativos expuestos a concentraciones submínimas de antibióticos β -lactámicos como en el caso de *E. coli*, devienen, enlongados y en ausencia de tabicación, forman largas células filamentosas. La enlongación es inhibida por altas concentraciones de estos agentes y los bacilos forman grandes formas globulares osmóticamente frágiles que se lisan, a menos que el medio este osmóticamente estabilizado.^(2,15,57)

La respuesta específica también depende de la concentración. Si por ejemplo, la bacteria es expuesta a concentraciones de penicilina por encima de la concentración inhibitoria mínima, el tabique pierde su densidad, la pared celular se adelgaza y hay una rápida pérdida de la viabilidad y lisis celular. Sin embargo con concentraciones inhibitorias submínimas, la pared celular permanece normal, pero el tabique engrosa mucho.^(36,61,72)

En bacterias entéricas, las β -lactamasas son producidas constitutivamente en pequeña cantidad y permanecen unidas a las células, impiden el acceso de antibióticos β -lactámicos a sitios blanco asociados con la membrana por destrucción de los antibióticos a medida que atraviesan la envoltura celular. La β -lactamasa más importantes (TEM-1), que tiene un amplio espectro de actividad contra penicilinas y cefalosporinas, es transportada en un transposón que indudablemente explica su amplia distribución.^(3,19,48,77)

En la actualidad la prevalencia de cepas resistentes de *E. coli* es alta y variable. La resistencia que se origina a través de la mutación espontánea es característicamente específica, en particular de las bacterias entéricas, conocida como resistencia farmacológica múltiple transmisible.^(6,31,65)

Los genes para la resistencia múltiple a los fármacos se transfieren a las cepas sensibles sin transferencia simultánea de cualquier otro marcador genético de la cepa donadora. Para esta transferencia se requiere de contacto celular. Los factores de resistencia (R) se identificaron como anillos cerrados de ADN circular extracromosomales. Se han encontrado cepas de bacterias R^+ no sólo en las instalaciones clínicas sino también en utensilios domésticos, sobre todo cuando los antibióticos estaban presentes rutinariamente en los alimentos.^(9,48,59,72,86)

También se han encontrado en bacterias entéricas de una población humana que nunca había sido expuesta a antibióticos con propósitos terapéuticos.⁽³⁶⁾

Así, es evidente que los factores de transferencia están muy diseminados; el uso extensivo de antibióticos sólo favorece su proliferación por un mecanismo de selección.^(31,54)

Se requieren dos elementos independientes para el fenómeno de transferencia de la resistencia, un factor de transferencia de resistencia y uno de los muchos posibles factores R que determinan el patrón de resistencia al fármaco.⁽¹⁹⁾

Son variados los procesos bioquímicos controlados por factores R y directamente

responsables de la resistencia al fármaco. Estos, por ejemplo, pueden causar disfunción de un proceso que habitualmente concentra un antibiótico intracelularmente, o puede llevar a la producción de una enzima que inactiva el antibiótico como es el caso de la β -lactamasa.^(34,68)

Dentro de los estudios in vitro que se han realizado en diferentes centros hospitalarios, también, se ha seguido el estudio para comprobar la erradicación de las cepas en los pacientes (Cuadro 9), haciendo la comparación con los dos principales carbapenems (Imipenem, Meropenem) y las cefalosporinas estudiadas en este trabajo (Cefpiroma, Ceftriaxona, Cefepime); siguiendo las patologías donde se presenta con mayor frecuencia *E. coli* obteniendo resultados satisfactorios.^(31,52,60)

Cuadro 9. Erradicación de las cepas de *E. coli* con Carbapenems y Cefalosporinas.

Indicación	Carbapenems	Cefalosporinas
Tracto respiratorio	90%	100%
Septicemia	100%	95%
Tracto urinario	73%	78%
Infecciones en piel	92%	83%

Las Cefalosporinas usadas son Ceftriaxona, Cefepime, Cefpiroma; y los Carbapenems empleados son Imipenem y Meropenem.

En otro estudio, Kupersztoch en México ha estudiado 670 cepas de *E. coli* aisladas de 134 niños admitidos en el Hospital Infantil de México con diarrea acuosa, en relación a 14 antimicrobianos: Ampicilina, Carbenicilina, Cefalotina, Estreptomina, Gentamicina, Kanamicina, Tetraciclina, Cloramfenicol, Nitrofurantoína, Cefazidima, Sulfametoxazol-trimetoprim. Los resultados fueron sólo 0.9% de las cepas fueron sensibles a todos los antimicrobianos; cepas monorresistentes 1.5% y en 97.6% hubo multirresistencia.^(36,48,63)

Aunque los resultados obtenidos por encuentros diferentes son un tanto variados, la resistencia a la Ampicilina, Estreptomina, Tetraciclina, Cloramfenicol y Sulfonamidas parece ser la más común.^(9,19,28)

La presencia de plásmidos R que codifican una resistencia múltiple a los antibióticos en bacilos Gram negativos da como resultado una difícil eliminación de las infecciones nosocomiales causadas por éstos microorganismos.^(34,48,63)

9.5 RESISTENCIA PRESENTE EN *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa es un importante microorganismo causante de infecciones dentro del hospital, en un estudio realizado por el CDC (E.E.U.U.) indica que del 5 al 15% de los

pacientes hospitalizados adquieren una infección nosocomial, y mueren como consecuencia directa de ella; además, estas infecciones contribuyen a la muerte de un 2% a 3% adicional de pacientes infectados. De estas infecciones participan en número importante *P. aeruginosa*, variando su incidencia según el tipo de hospital. ^(13,31,85)

Entonces se puede considerar que *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno principalmente nosocomial. De acuerdo con diversos informes, el 11% de las infecciones intrahospitalarias (Cuadro 10), son producidas por esta bacteria causante de: infecciones respiratorias, de vías urinarias, de piel y tejidos blandos, ocupando el tercer lugar entre las bacterias Gram negativas responsables de bacteremia. ^(60,65,83)

Cuadro 10. Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones adquiridas en hospital.

Patología	Incidencia
Infecciones en V.U.	8 %
Infecciones en V. R.	17 %
Septicemia	24 %
Infecciones de la piel	44 %

V.U. = Vías urinarias
V.R. = Vías respiratorias

La aparición de *Pseudomonas aeruginosa* se debe primeramente a que tiene una muy extensa distribución, adaptabilidad fisiológica y una innata resistencia a los agentes antimicrobianos, segundo hay un numeroso incremento de pacientes quienes son susceptibles a infecciones con este microorganismo. Por lo que se debe tomar más en cuenta en indicaciones donde parece con más frecuencia como es el caso de infecciones de la piel y tejidos blandos y septicemia. Donde presenta una resistencia considerable a los antibióticos β -lactámicos. ⁽⁸⁸⁾

Muchos de los patógenos nosocomiales o la mayoría de ellos incluyendo *P. aeruginosa*, son resistentes a varios agentes antimicrobianos. ^(37,67)

La mayoría de las cepas de *Pseudomonas* son relativamente resistentes a diversos germicidas comunes, en particular a compuestos de amonio cuaternario como el Zefirán. ^(31,72)

En un estudio realizado por Bryan y colaboradores observaron que la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a las cefalosporinas es debido a que poseen β -lactamasa inducible. ^(51,57)

P. aeruginosa posee β -lactamasas inducibles las cuales cuando son depresionados son las responsables de la resistencia a una gran variedad de antibióticos β -lactámicos. ⁽³⁾

Esta depresión puede ocurrir vía dos mecanismos.⁽⁷²⁾

1) Una mutación espontánea en la cual es difícil estabilizar el estado depresivo.

2) Una depresión reversible por un inductor de la β -lactamasa.

El primer mecanismo muestra ser responsable de la múltiple resistencia a los β -lactámicos durante la terapia con nuevas cefalosporinas, sin embargo, el segundo mecanismo es el responsable del antagonismo de los β -lactámicos.⁽⁵⁷⁾

En adición *Pseudomonas* puede hospedar una gran variedad de plásmidos, los cuales pueden codificar a otros tipos de β -lactamasas, éstas últimas pueden causar resistencia a la penicilina y a la cefalosporina, la enzima más comunmente encontrada en éste microorganismo es llamada PSE-4, la cual es invariablemente no transferible por conjugación entre las especies.^(36,48,51)

En el caso de las β -lactamasa en *P. aeruginosa*, hidrolizan el ciclo amido de los antibióticos β -lactámicos, para dar productos antibióticamente inactivos. En el caso de las penicilinas, los productos de hidrólisis son peniciloatos. Con las cefalosporinas, los correspondientes cefalosporatos son usualmente inestables resultando de una fragmentación de la muestra.^(3,34,65)

Otro tipo de degradación enzimática involucra la eliminación por esterasas del grupo acetil de las cefalosporinas conteniendo la función acetoxi-metil en el carbono tres. Tales rompimientos producen compuestos de reducida actividad antimicrobiana.^(37,77)

Se ha observado que en *P. aeruginosa* las enzimas β -lactamasas pueden tener efectos hidrolíticos pero también pueden unirse a substratos no hidrolizables, bloqueando el acceso del antibiótico para unirse a las proteínas de la membrana citoplasmática.^(83,87)

Sin embargo, el atrapamiento puede ser un mecanismo efectivo de resistencia, la entrada del antibiótico al espacio periplásmico puede estar limitado, éste es en realidad el caso; la penetración de pequeñas moléculas solubles en agua a la membrana externa de los Gram negativos, tomando el sitio por difusión llenan completamente el canal de las porinas de agua. Estas porinas pueden controlar la penetración y restringir la entrada a los β -lactámicos al espacio periplásmico.^(54,88)

La limitación de la entrada del antibiótico al espacio periplásmico es por la unión irreversible entre éste y la β -lactamasa.⁽⁹⁾

En un estudio realizado en los principales hospitales de Europa se comparo la actividad de diversos fármacos in vitro frente a cultivos obtenidos de estudios clínicos realizados con cefalosporinas de tercera generación (Cefpiroma, Cefepime y Ceftriaxona) e Imipenem y Meropenem (Cuadro 11).^(6,19,22)

Cuadro 11. Actividad in vitro de diferentes fármacos contra cepas de *P. aeruginosa*.

Antibiótico	CIM (ug/ml)
Ceftriaxona	123
Cefepime	8
Cefpiroma	16
Imipenem	8
Meropenem	4

Haciendo un seguimiento de las cepas aisladas y estudiadas in vitro, se comparo la eficacia que presentan los carbapenems (Imipenem, Meropenem) contra las cefalosporinas (Cefpiroma, Ceftriaxona, Cefepime); indicadas en las patologías antes mencionadas donde se presenta *P. aeruginosa* con mayor frecuencia, para comprobar la eficacia de estos antimicrobianos en los pacientes (Cuadro 12) y así comprobar su erradicación.⁽⁸⁸⁾

Cuadro 12. Erradicación de las cepas de *P. aeruginosa* con Carbapenems y Cefalosporinas.

Patología	Carbapenems	Cefalosporinas
Tracto respiratorio	56%	62%
Septicemia	100%	50%
Tracto urinario	71%	76%
Infecciones en piel	91%	57%

Las Cefalosporinas usadas son Ceftriaxona, Cefepime, Cefpiroma; y los Carbapenems empleados son Imipenem y Meropenem.

9.6 PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.

Debido a que no se dispone de método alguno para disminuir efectivamente las tasas de mutación espontanea, así como no se puede prevenir la formación de mutantes resistentes, lo

único posible es prevenir su selección.^(65,72)

Un método más general, aplicable incluso a las mutantes de elevada resistencia, es el uso de antimicrobianos sin resistencia cruzada.⁽¹⁵⁾

La difusión de los plásmidos de resistencia puede ser disminuida evitando el uso indiscriminado de los antibióticos; por este sentido es necesario realizar pruebas de susceptibilidad.⁽⁵⁷⁾

Las pruebas de susceptibilidad que se hacen habitualmente en el laboratorio de microbiología clínica, tienen por finalidad ayudar al médico a determinar un tratamiento antimicrobiano apropiado para el paciente.⁽⁶⁸⁾

Los datos de susceptibilidad deben ofrecer también al médico alguna conclusión y comprensión del nivel de antimicrobiano necesario para tratar eficazmente la infección.^(39,84)

Las pruebas de susceptibilidad deben hacerse únicamente para patógenos potenciales o para los patógenos probables en situaciones no comunes, como en un paciente comprometido.⁽⁶⁷⁾

No deben hacerse pruebas de susceptibilidad para microorganismos de biota normal. Cualquier patógeno potencial con una proporción significativa de cepas resistentes requieren pruebas de susceptibilidad.^(9,15,72)

Del mismo modo los microorganismos con resistencia rápida conocida por exposición a agentes antimicrobianos deben probarse otra vez si se aislaron durante el tratamiento. Esto significa que la proporción entre las concentraciones de dosis tóxicas y dosis terapéuticas están muy cercanas y que estos agentes son difíciles de usar. Las concentraciones de estas drogas en ciertos sitios de infección (como en el líquido cefalorraquídeo) pueden ser mucho menores que las plasmáticas, y el fármaco puede ser sólo marginalmente efectivo o ineficaz en estos casos, aunque es probable que las pruebas estandarizadas in vitro digan que el microorganismo es sensible.^(3,13,37,52)

Casi todas las pruebas de sensibilidad in vitro se estandarizan basándose sobre las concentraciones de fármaco que pueden lograrse sin riesgos en el plasma, y no reflejan las concentraciones en el sitio de infección.⁽⁶³⁾

Tomando en cuenta que los resultados de las pruebas de susceptibilidad pueden estar bajo una influencia marcada de los reactivos y condiciones de la prueba, como es el caso de la densidad del inóculo, el tiempo y la temperatura de incubación, el pH, la atmósfera y la estabilidad de los antimicrobianos pueden influir en los puntos finales obtenidos.^(81,83)

Además, las pruebas de difusión dependen de la velocidad de crecimiento del microorganismo y del tipo, la profundidad y la concentración del agar usado. Por estas razones, hay que tomar especial importancia en los procedimientos de referencia y la estandarización metodológica, pues sólo así es posible obtener buena reproducibilidad en el trabajo de investigación y de clínica.^(9,19,36)

Dentro de los ensayos de sensibilidad tenemos el antibiograma, que es una prueba cualitativa de sensibilidad o resistencia de las bacterias colocadas bajo la acción de antibióticos diversos; esta prueba es caracterizada por medir los halos de inhibición. El halo de inhibición de acuerdo al tamaño nos indica si el microorganismo es sensible o resistente al antibiótico, y así poder continuar o modificar una terapia.^(54,65,88)

En el antibiograma, se ensaya la sensibilidad de una cepa haciéndola crecer en placas de agar Muller Hinton donde se depositan discos de papel impregnados de diferentes antibióticos. Es decir se siembra la superficie de la placa con una suspensión de la bacteria "problema" y a continuación, se colocan los discos y se incuba por 24 horas a 37°C. Al día siguiente se observan los halos de inhibición que nos indica que la bacteria es sensible a ese antibiótico, o en el caso contrario sin halo de inhibición que resulta de la resistencia bacteriana al antibiótico estudiado.^(13,22,51,67)

Existen otras pruebas utilizadas, como son la concentración mínima inhibitoria (MIC) y se define como la menor cantidad de fármaco capaz de prevenir el crecimiento de un microorganismo. Y la concentración bactericida mínima (MBC), que es aquella que sólo permite la supervivencia de menos del 0.1% de los microorganismos en cultivo; estas dos de tipo cuantitativo.^(34,54)

Ambas pruebas se efectúan bajo condiciones estandarizadas y se expresa habitualmente en microgramos del fármaco. Este tipo de pruebas exigen una técnica más detallada, son más costosas y demandan mayor tiempo, por cuya causa está limitado a determinantes circunstancias clínicas.^(60,73,85)

Entre éstas determinantes destacamos: falla terapéutica, tratamiento con antibióticos potencialmente tóxicos, resistencia bacteriana, entre otros.⁽⁸⁴⁾

En el caso de la concentración mínima inhibitoria, se realiza por dilución sobre placas de agar nutritivo o en caldo. Se trata de preparar una serie de tubos con caldo, o en las placas de agar, adicionando diferentes concentraciones del antibiótico a ensayar. Se siembra en los tubos o placas la bacteria "problema", se incuban a 35°C por 16 a 20 horas, y al día siguiente se determina la concentración con menor contenido de antibiótico que inhibe el crecimiento de la misma.^(2,28,72)

Casi siempre se estudian diluciones dobles progresivas, por ejemplo, 128, 64, 32, 8, 4, 2, 1, 0.5, etc. y se expresan en ug/ml o g/l. El estudio en medio líquido puede realizarse en tubos (macrodilución) o en microplacas con fondo redondo o conico (microdilución).^(31,48,60)

En la metodología para la determinación de la concentración mínima bactericida, consiste en estudiar el MIC casi siempre en medio líquido y, a continuación, de los tubos en que no hay crecimiento hacer un cultivo cuantitativo en medio sin antibiótico. La MBC corresponde a la dilución que consiguió un efecto bactericida del 99.9%.^(65,73)

La interpretación de los resultados de estos estudios está sujeta a razonamientos previos sobre el valor de los datos obtenidos con las pruebas. Es posible errar en la aplicación práctica, si no se atiende los siguientes hechos:

1) El ensayo in vitro de un antibiótico no expresa identidad de comportamiento in vivo, ya que el organismo interpola una cadena de reacciones propias hacia el fármaco y también contra la bacteria.^(9,39,72)

Este hecho se da con el acoplamiento proteico de los antibióticos, la difusión limitada o nula de ciertos sectores de los tejidos, la ubicación de la infección bacteriana y las toxinas emitidas son apenas algunos ejemplos de las complicadas condiciones orgánicas, totalmente diferentes de las experiencias del laboratorio.^(3,31,73)

2) La susceptibilidad de un microorganismo observada en el laboratorio requiere aún el razonamiento clínico acerca de la acción bacteriostática o bactericida del antibiótico aplicable o no al caso que se este tratando.^(65,85,88)

Esto se da porque en determinadas condiciones de enfermedad es ineludible el empleo de bactericidas, porque sólo con este procedimiento es posible erradicar al microorganismo causante.^(36,59)

3) Las pruebas de susceptibilidad son necesarias aún cuando el microorganismo es invariablemente susceptible al antibiótico empleado. La naturaleza de la afección se conoce por diagnóstico clínico o por análisis bacteriológico.^(15,19,63)

Cuando la enfermedad es provocada por gérmenes cuya sensibilidad es variable, como son los bacilos Gram negativos tipo *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* etc., las pruebas de susceptibilidad son de rigor.^(68,85)

4) Las pruebas que son efectuadas sobre materiales provenientes de exudados, expectoraciones, orina, líquido duodenal y heces, donde existen normalmente una flora bacteriana normal pueden dar resultados a veces dudosos o erróneos.^(52,63)

Lo que se debe de hacer es el aislamiento del microorganismo con un predominio evidente o la presencia de otro no habitual debería ser condición previa para una prueba de sensibilidad.^(34,63)

5) Las pruebas como el antibiograma y el MIC, pueden informar la susceptibilidad del microorganismo pero nada más. El empleo de un bactericida depende del juicio médico que decide su aplicación por razones de la patogenia o gravedad del proceso.^(52,72,88)

Pero aún con este criterio puede malograr su plan si no confronta la efectividad del fármaco circulante mediante la prueba de la concentración bactericida del suero.^(2,31)

Después del uso de técnicas del laboratorio para tratar de disminuir la resistencia bacteriana, se deben tomar en cuenta varias consideraciones que intervienen en la selección del mejor antimicrobiano para tratar una infección lo más adecuadamente y rápidamente posible. Estas incluyen:

1. Conocimiento de la susceptibilidad inherente in vitro del organismo infectante a los antimicrobianos apropiados.^(3,72)
2. Relación de la susceptibilidad de la cepa con la de otros miembros de la misma especie.⁽¹³⁾
3. Propiedades farmacológicas, incluso toxicidad, unión de proteínas, distribución, adsorción y excreción, en particular en circunstancias de insuficiencia hepática o renal.^(34,72)
4. Experiencia clínica previa de eficacia en el tratamiento de infecciones debidas a la misma especie.^(73,83)
5. Naturaleza del proceso patológico subyacente, y el estado de inmunidad del huesped.^(36,63)

X. CONCLUSIONES

E. coli es una bacteria constantemente aislada en materia fecal del hombre. Se encuentra como flora normal en el intestino delgado y cuando se localiza en otros órganos es capaz de producir cuadros patológicos tales como infecciones en vías urinarias, diarreas, y en algunos casos neumonías, septicemia y contaminación de heridas.

P. aeruginosa es un patógeno oportunista importante, es la causa de infecciones nosocomiales con alta mortalidad. Debido a los simples requerimientos nutricionales pueden sobrevivir y multiplicarse en soluciones antisépticas y material de uso común en un hospital, por lo que se recomienda sanitizar constantemente las áreas de hospitales que están en contacto con los pacientes y después de realizar esto, hacer pruebas microbiológicas para corroborar que las áreas queden libres de *P. aeruginosa* con el fin de que las infecciones causadas por este microorganismo no se diseminen en la población intrahospitalaria.

Se observa que *E. coli* y *P. aeruginosa* presentan una marcada resistencia a una gran variedad de antibióticos β -lactámicos, debido a que producen enzimas que hidrolizan el anillo de las penicilinas y cefalosporinas, tales enzimas están mediadas cromosómicamente o codificados por plásmidos de resistencia; además la envoltura celular de estos microorganismos juega un papel importante en el mecanismo de resistencia intrínseca a los antibióticos.

Anteriormente los antibióticos comúnmente utilizados para erradicar *P. aeruginosa* y *E. coli* eran penicilinas y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, debido a la resistencia que han creado, se necesita usar cefalosporinas de 3ª y hasta 4ª generación, así como también el uso de los nuevos estructuras que son los carbapenems.

Los informes recientes sobre los patógenos nosocomiales más comunes y resistentes a antibióticos B-lactámicos son, *E. coli* (10%-46%), *Streptococos*, *P. aeruginosa* (14-35%), *Proteus*, *Staphylococcus* entre otros en forma descendiente. (Datos reunidos por el Instituto de Investigación Microbiológica).

Los resultados clínicos y bacteriológicos obtenidos de los estudios realizados con el uso de los cinco antibióticos analizados en el tratamiento de infecciones en el tracto respiratorio, septicemia, tracto urinario, piel y tejidos blandos, donde aparecen con mayor frecuencia *E. coli* y *P. aeruginosa* permiten establecer que constituyen una opción confiable para su tratamiento.

Entonces, se tiene que el antibiótico con mejor actividad tanto clínica como bacteriológica fue la Cefpiroma, ya que su actividad clínica va de un 91-98% y su actividad bacteriológica de 98-100% de eficacia. Le sigue Ceftriaxona con rangos de 86-98% y Cefepime con 85-93%. En el caso de los carbapenems el mejor fue Meropenem (81-100%) e Imipenem (75-99%).

Cefpiroma representa un adelanto importante en el tratamiento de las infecciones graves. Su estructura molecular le confiere también estabilidad contra la hidrólisis de B-lactamasas y una elevada afinidad con las proteínas fijadoras de penicilina, es por ello que presenta gran eficacia contra cepas resistentes.

Cefepime ha demostrado un bajo potencial para el desarrollo de resistencia, la actividad microbiológica global hace que sea un agente útil en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves.

La buena actividad de Cefpiroma y Cefepime, comparten el perfil favorable de tolerancia de otras cefalosporinas y penicilinas, por lo tanto, deben ser considerados como una opción importante en la terapéutica disponible para el tratamiento de la infecciones potencialmente mortales.

Se debe de tomar en cuenta que, si los agentes antimicrobianos continúan siendo administrados en forma empírica para el tratamiento de cualquier enfermedad causada por bacterias, traerá consigo el desarrollo de cepas resistentes como de *E. coli* y *P. aeruginosa*, por lo que cualquier estudio de resistencia antimicrobiana resulta de gran utilidad para proporcionar al médico una guía en la elección del agente antimicrobiano para el tratamiento, donde aparezcan este tipo de microorganismos.

En el caso de *E. coli* y *P. aeruginosa*, donde se observa cepas multirresistentes a los antibióticos β -lactámicos, se recomienda practicar un estudio de concentración mínima inhibitoria y así determinar el tratamiento adecuado, utilizando primeramente fármacos de primera elección como Cefalosporinas de tercera generación y si no recurrir al uso de los Carbapenems.

Además, el uso de nuevas estructuras como es el caso de los Carbapenems, por ser de última elección y si la bacteria presenta resistencia a este tipo de fármacos, las posibilidades de tratamiento se limitan y por lo tanto, ponen en peligro la vida del paciente. Por esto, el uso de Carbapenems se limita a casos muy especiales.

En los avances de las investigaciones farmacéuticas, en el área de los antimicrobianos y su empleo terapéutico, ha puesto de manifiesto la capacidad de adaptación de los microorganismos ante nuevos productos. Con esto se concluye que el uso constante de antimicrobianos trae consigo, inevitablemente y en mayor o menor grado, la resistencia bacteriana. La magnitud del problema se verá influenciada, por la racionalidad en la prescripción de los antimicrobianos. Por ello la prueba de sensibilidad resultara una gran importancia.

5. GLOSARIO

Aerobio: Microorganismo que requiere de oxígeno para poder multiplicarse, así como para satisfacer sus necesidades energéticas.

Albuminuria: Fenómeno que se presenta en algunas enfermedades y consiste en la existencia de albúmina en la orina.

Anaerobio: Bacterias incapaces de multiplicarse en presencia de aire.

Anuria: Ausencia total de excreción urinaria.

Autolisis: Destrucción de un tejido por sus propias enzimas, contenido en el microorganismo.

Bacteremia: Presencia de bacterias en la circulación sanguínea.

Biota: Conjunto de la flora y fauna de una región; flora normal.

Cilindruria: Presencia de cilindros en la orina.

Cistitis: Inflamación de la vejiga urinaria, con infección o sin ella.

Citotóxina: Tóxina de origen celular.

Enterotóxina: Tóxina que bloquea los procesos bioquímicos de las células huésped. Se absorbe en el intestino, se presenta vómito, diarrea y dolor abdominal.

Exopolisacárido: Compuesto constituido por policondensación de gran cantidad de moléculas, encontrado exteriormente en la célula bacteriana.

Fago: Bacteriófago, virus de DNA capaz de provocar la lisis de ciertas bacterias.

Fimbrias: Estructuras pequeñas que ayudan a los microorganismos a adherirse a la célula.

Flebitis: Trombosis venosa, radicada, en general, en las extremidades inferiores.

Hemivida: Precomponente, mitad, medio.

Hipertónica: Se dice de una solución que comparada con otra tiene mayor presión osmótica que ella, siendo igual la temperatura de ambas.

Hipertermia: Aumento patológico de la temperatura del cuerpo.

Isotónica: Solución que comprende el medio externo y que tiene una presión osmótica igual a la de la solución en la célula.

Lisis: Destrucción de una célula por una lisina.

Lipopolisacárido: Tóxina secretada por las bacterias Gram (-).

Mioclonía: Contracción muscular de pequeña extensión, irregular, involuntaria y rápido que no determina efecto locomotor.

Oliguria: Disminución de la cantidad de orina.

Penicilpolisina: Antígeno para prueba de dermoreacción.

Pielonefritis: Lesión inflamatoria e infecciosa del parénquima renal y de las vías altas excretoras.

Plásmido: Fragmentos de DNA extracromosómico. Transfiere información de una célula a otra.

Pórina: Proteínas de la membrana externa. Forman canales que permiten el paso de moléculas a través de la membrana.

Proenzima: Enzima sintetizada como precursor inactivo.

Proteína Diana: Sitio de acción del fármaco.

Quimiotaxis: Migración unidireccional de células hacia una concentración mayor de un atrayente químico.

Saprobio. Hongo o moho, de los organismos que viven en medios ricos en sustancias orgánicas en descomposición.

Termolábil: Sensible al calor.

Transposon: Secuencia de nucleótidos que son transferidos de una posición a otra dentro de un replicón.

Virulencia: Grado de patogenicidad de un microorganismo.

6. APENDICE

Catalasa: enzima que descompone el péroxido de hidrógeno (H_2O_2) liberando oxígeno libre.

Citratos: Medio en el que el microorganismo utiliza el citrato como única fuente de carbono para el metabolismo.

Descarboxilación de aminoácidos: Proceso de extracción del CO_2 de un ácido carboxílico (-COOH) extrayendo por lo tanto el grupo carboxilo. Muchas especies de bacterias poseen enzimas capaces de descarboxilar aminoácidos específicos del medio, con la liberación de aminas de reacción alcalina y dióxido de carbono como productos.

Desoxicolato citrato: Medio diferencial para aislar microorganismos a partir de cultivos mixtos es útil en muestras altamente contaminadas.

Eosina Azul de Metileno: Medio diferencial utilizado en muestras con bacterias mixtas. Los colorantes inhiben a bacterias Gram (+) y exigentes.

Gram: Coloración diferencial que incorpora dos colorantes. Las bacterias se clasifican en Gram (+) o (-), según retengan o pierdan el colorante primario (cristal violeta), cuando son decoloradas.

H_2S : Gas producido por la hidrólisis ácida de muchos sulfuros.

Indol: Producido por la descomposición del triptófano y otros compuestos afines por otros microorganismos.

MacConkey: Medio diferencial para la selección y recuperación de enterobacterias. Los típicos fermentadores fuertes de lactosa, forman colonias rojas.

Malonato: El malonato sirve como única fuente de carbono.

Motilidad: Movimientos que presentan las bacterias por medio de flagelos.

MR-VP: La prueba de MR es cuantitativa para la producción de ácido y requiere organismos positivos que producen ácidos fuertes a partir de glucosa.

En la prueba de VP se determina la capacidad de algunos organismos de producir un producto final neutro (cetoína), a partir de la fermentación de glucosa.

Nitratos: Prueba en la cual determinamos la capacidad de un microorganismo de reducir el nitrato en nitritos o en nitrógeno libre.

OF: La utilización que una bacteria hace de los hidratos de carbono por medio de un metabolismo oxidativo o fermentativo.

Oxidasa: Enzima que pertenece al grupo de las desmolasa y que transfiere hidrógeno directamente de su sustrato al oxígeno.

TSI: Medio en el cual se determina la capacidad de un organismo de atar un hidrato de carbono específico incorporado en un medio de crecimiento básico, con producción de gas.

Urea: Los microorganismos que poseen la enzima ureasa tiene la capacidad de hidrolizar urea con liberación de amoníaco, esto sirve para la identificación de especies.

XI.BIBLIOGRAFÍA

1. American Medical Association. **Medicamentos Nuevos**. Prensa Médica Mexicana, Segunda edición, México 1990, págs. 609.
2. Baquero F. Loza. **Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections**. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: S9-S14.
3. Bauemfeind A. y G. H. **Novel R-factor borne Beta-lactamase of *Escherichia coli* conferring resistance to cephalosporins**. *Infection*. 1997; 15: 257-259.
4. Bergoglio M. Remo. **Antibióticos**. Edit. Médica Panamericana, Quinta edición. Buenos Aires 1993, Págs. 490.
5. Beron John. **Fundamentos de Farmacología: Introducción a los principios de acción de los fármacos**. Edit. Harper and Row. Segunda edición, México 1992, págs. 825.
6. Bert F. I. **Comparative activity of B-lactams against *P. aeruginosa* according to resistance phenotypes**. *Pathologie Biologie*. 1996; 44(5): 329-332.
7. Birnbaum J. Kahan F.M. Kropp H. **Carbapenems, a new class of Beta-lactam antibiotics**. *American Journal of Medicine* 1995; 78(Suppl 6A): 3-21.
8. Boyd Robert. **Medical Microbiology**. Edit. Little Brown. Tercera edición. Boston USA 1984, págs. 753.
9. Brier G. L. **Induced resistance to third generation B-lactam antibiotics by cefoxitin and N-formimidoyl thienamicin**. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Washington DC, 1993; Abstract No. 892, 23 rd.
10. Brock Thomas D. **Microbiología**. 2ª Edición, Edit. Prentice-Hall Hispanoamericana Págs. 231-411.
11. Calandra G. B., Hesney M. **Imipenem cilastatin therapy of serious infections**. *Clinical Therapeutics* 1996; 7: 225-238.
12. Calderón Jaimes Ernesto. **Aplicación Clínica de Antibióticos Y Quimioterapéuticos**. 2ª edición, Págs. 17-25 y 186-199.
13. Castellanos Palacios S. **Resistencia bacteriana por B-lactamasa**. *Infectología*, 1992; 10: 635-638.
14. Charles E. Davis. **Infectious Diseases and Medical Microbiology**. Edit. WB Sanders, Segunda edición, Philadelphia 1986, págs. 162.

15. Chin N. X. **The induction of B-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* and *Citrobacter freundii* by B-lactams.** Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Washington DC. 1994; Abstract No. 1239, 24 th.
16. Clark G. Wesley. **Farmacología Médica.** Decimotercera edición. Edit. Mosby. España 1993, Págs. 628-636.
17. Cleeland R., Squires E. **Antimicrobial activity of ceftriaxone: A review.** Journal Med 1994; 77:3-11.
18. Collins C. H.; **Microbiological Methods.** 7ª edición, Edit. Butterworth Heinemann, Págs. 178-204.
19. Cullman W., Dick W. **Induction potency of various beta-lactam derivatives in Gram-negative rods.** Chemotherapy, 1992; 35: 43-53.
20. Delaat Adrian. **Microbiología.** Segunda edición. Edit. Interamericana. México 1983, Págs. 176-181.
21. Dirksen, M. S. G. y col. **Imipenem as monotherapy in treatment of intensive care patients with severe infections.** J. Antimicrob Chemother, 1996; 18 (Supp E): 145-150.
22. Donowitz GR, Mandell GL. **Beta-lactam antibiotics.** N Engl J Med, 1993; 318: 419-490.
23. Drill. **Farmacología Médica.** 2ª edición, Edit. Prensa Medica Mexicana, Págs. 1658-1690.
24. Drusano G. L. **An overview of the pharmacology of imipenem/cilastatin.** J. Antimicrob Chemother, 1996; 18 (Supp E): 79-83.
25. Dr. Beah, R. Thomas, Dr. Feldman. **Cefalosporinas: Cuando y cómo prescribirlas.** Atención Médica, 1995; 3: 19-24.
26. Gómez Luis R. **Characterisation of meropenem.** Spanish Journal of Chemotherapy, 1992; 5(Suppl 4): 3-5.
27. Gonzalez Caamono Angel. **Actualización de Farmacología y Terapéutica.** Edit. Nueva Editorial Interamericana. Tercera edición, Argentina 1985, págs. 126.
28. Gould I. M. **Risk factors for acquisition of multiply Drug-resistant Gram-negative bacteria.** Eur J. Clin Microbiol Infect Dis, 1994; 13: 30-38.
29. Gradwohl Sonnenwirth Alex. **Métodos y Diagnósticos del Laboratorio Clínico.** Octava edición. Editorial Médica Panamericana tomo 2. Argentina 1983 págs. 1777-1806.
30. Hammond M. Stephen. **Antibioticos y Accion Antimicrobiana.** Edit. Omega, Barcelona 1985, Págs. 1-63.

31. Hancock R. E. W. et-al. **Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporin.** Journal of Chemotherapy, 1996; 8(2): 31-36.
32. Hancock R. E. W. Bellido F. **Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins.** Journal Antimicrob Chemotherapy. 1992; 29(suppl A): 1-6.
33. Harold Kalant. **Principles of medical pharmacology.** Edit. B.C. Decker. Cuarta edición, Toronto Canada 1989, págs. 795.
34. Hashizume T. Ishino F. Makawaga J. I. **Studies of the mechanism of action of imipenem (N-formimidoyl thienamicin).** Journal of Antibiotics. 1994; 37: 394-400.
35. Hikada M. Fukasawa M. **Significant role of carbapenem.** Japanese Journal of Antibiotics. 1995; 48(10): 1281-1294.
36. Jacoby G. A. Carreras I. **Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases.** Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 858-862.
37. Jacoby G.A. y L. Sutton. **Beta-lactamases and Beta-lactam resistance in *Escherichia coli*.** Antimicrob Agents Chemother, 1995; 28: 703-705.
38. James E. Kenoben and Philip O. **Handbook of clinical drug data.** Edit. Drug Intelligence, Sexta edición. Illinois USA 1988, págs. 790.
39. Jarlier V. M. H. **Extended broad-spectrum Beta-lactamases conferring transferable resistance to newer Beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns.** Rev Infect. Dis. 1997; 10: 867-878.
40. Jarvis W. R., Martone W. J. **Pathogenic prevail in infections intra-hospital.** J Antimicrob Chemother, 1991; 29(Suppl A): 19-24.
41. Jawetz Ernest, et-al. **Review of Medical Microbiology.** Edit. Apleton Alanch Conneticat, 17ª edición, USA 1987, págs. 608.
42. Jensen Marcus. **Introducción a la Microbiología Médica.** Edit. Prentice Hall. México 1987, págs. 542.
43. Jones R. N., Barry A. L. **In vitro studies of meropenem.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1992; 24(Suppl A): 9-29.
44. Junqueira L. C. **Biología Celular.** Editorial Prensa Médica Mexicana. México 1990, Págs. 255-266.
45. King A, Boothman C, Phillips I. **Comparative in vitro activity of meropenem on clinical isolates from the United Kingdom.** J Antimicrob Chemother, 1993; 24 (Suppl A): 31-35.

46. Koneman W. Elmer. **Diagnostico Microbiologico**. Editorial Panamericana, Argentina 1987, pág. 533.
47. Kumate Jesús. **Antibióticos y Quimioterapéuticos**. Segunda edición. Edit. Francisco Mendez Cervantes. Págs. 57-59.
48. Laws A. and M. Page. **The B-lactamase stability of fourth generation cephalosporin can be attributed to the formation of a transiently stable modified acyl-enzyme**. Journal of Chemotherapy, 1996; 8(2): 7-22.
49. Lennette H. Edwin. **Manual de Microbiología Clínica**. Cuarta edición. Editorial Panamericana Argentina 1991, Págs 1239-1256.
50. Levine Ruth. **Farmacología: Acciones y Reacciones Medicamentosas**. Edit. Salvat, Tercera edición, Barcelona 1989, págs, 509.
51. Livermore D. M. **Mecanismos de Resistencia contra antibioticos Beta-lactamicos**. Journal Infection Disease Suppl, 1991; 78: 7-16.
52. Luna Echeverri F. **Betalactamasas causantes de resistencia a multiples antimicrobianos**. Infectología, 1997; 4: 154-158.
53. MacGregor R. R. Gibson G. A. **Imipenem pharmacokinetics and body fluid concentrations in patients receiving high-dose treatment for serious infections**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996; 29: 188-192.
54. Margaret B. S. Drusano G. L. **Emergence of resistance to carbapenem antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa***. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1992; 24 (Suppl A): 161-167.
55. Mendez Oteo Francisco. **Microbiología Médica**. Asociación Mexicana de Profesores de Microbiología y Parasitología en Escuelas de Medicina. México 1981. Págs. 520-527.
56. Meyers, Frederick H. **Review of Medical Pharmacology**. Edit. Lange Medical, Cuarta edición, Boston USA 1989, págs. 692.
57. Moellering R. C., Eliopoulos G. M. **The carbapenems: New broad spectrum B-lactame antibiotics**. J Antimicrob Chemother, 1993; 24(Supp A): 101-112.
58. Moody J. A. Peterson L. R. **Antimicrobial resistance in the E.E.U.U. status report**. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1996; 20: 33-37.
59. Mouton J. W., Michel M. F. **Comparasion of imipenem and five other antipseudomonal agents against gentamicin-suceptible and resistand *Pseudomonas aeruginosa***. Chemotherapy 1995; 41(5): 334-336.
60. Muytens H. L. **Comparative activities of 13 B-lactam antibiotics**. Antimicrob Agents

Chemother, 1992; 21: 925-935.

61. Neu Harold C. **Beta-lactam antibiotics: Structural relationships affecting in vitro activity and pharmacologic properties.** Rev Infect Dis, 1996; 8(suppl): 237-241.

62. Neu Harold C. **Tratamiento Antibacteriano problemas y promesas (I).** Medicine and Pharmacology, 1995; 20: 263-273.

63. Nikaido H. E., Y. Rosenberg. **Porin channels in *Escherichia coli*: studies with Beta-lactams in intact cells.** J. Bacteriol, 1993; 155: 232-240.

64. Niño V. Hipolito, et-al. **Garantía de Calidad en el Laboratorio Clínico (FDA).** Editorial Panamericana, Colombia 1993, Págs. 341-393.

65. Olin R. Bernie. **Professional's Guide to Patient Drug Facts.** Published by Facts and Comparasons. USA, 1992 Págs. 585a-585b.

66. Paradis D. **Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of Cefpirome, Ceftriaxone, Imipenem.** Antimicrob Agents Chemother, 1992; 36(10): 2085-2092.

67. Patel J. L., Giles R. **In vitro bacterostatic and bactericidal activity of meropenem against multiresistant *P. aeruginosa*.** Pathologie Biologie, 1996; 44(5): 337-340.

68. Pechere J. C. **Development of resistance during the treatment of infections Gram negatives with agents Beta-lactam.** Drugs 1994; 35(Suppl 2): 22-28.

69. Price K. E. **Relationship of it property structurals of it antibiotic beta-lactam whit it activity antibacteria.** Am J Med, 1995; 79(Suppl A): 2-13.

70. Ramirez González A. **Resistencia Antimicrobiana.** Infectología, 1997; 4: 171-173.

71. Rodriguez Cadena María de Jesus. **Aislamiento e identificación de *E. coli* productora de citotoxinas a partir de carne molida cruda, hamburguesas y de un brote de diarrea del viajero.** Tesis de Licenciatura. UNAM 1994.

72. Romero Cabello Raúl. **Microbiología y Parasitología Humana.** Edit. Médica Panamericana. México 1993. Págs. 251-253.

73. Roy C. and Tirado M. **Metódos para el estudio de la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos.** Patología Infecciosa, Págs. 1-9.

74. Sanders C. C. **Beta-lactam resistance in Gram negative bacteria.** Clinical Infectious Diseases, 1992; 15: 824-389.

75. Sanders C. C., Sanders W. E. **Microbial resistance to newer generation Beta-lactam antibiotics: Clinical and laboratory implications.** J. infect Dis, 1995; 151: 339-343.

76. Schaechter Medoff . **Microbiología: Mecanismos de las Enfermedades Infecciosas.** Editorial Panamericana, Argentina 1987, págs 97-109.
77. Scherer, Jeanne C. **Introducción a la Farmacología Clínica.** Edit. Harla. Segunda edición, México 1986, págs. 451.
78. Schilamser S. E. Cars O. **Comparative activity of B-lactam against *Pseudomonas aeruginosa*.** *Pathologie Biologie*, 1996; 44(5): 329-332.
79. Sir Colin Dollery. **Therapeutic Drugs.** Edit. Churchill Livingstone Tomo 1. London 1991. Págs. I19-I24.
80. Smith Cedrc M. **Farmacología.** Editorial Medica Panamericana. 3ª edición. Argentina 1993. Págs. 750-760.
81. Spratt B. G. **Cefepime and 8-B-lactam antibiotics were compared with regard to in vitro activity against 134 clinical isolates of Gram (-).** *J. Antimicrob Chemother.* 1995; 32: (223-227).
82. Sturat B. levy. **Resistencia a los antibioticos.** *Atencion Médica*, 1995; 6: 64-68.
83. Sunagawa M. Matsumura H. **In vitro antibacterial activites of carbapenems and other antipseudomonal.** *Japanese Journal of Antibiotics*, 1996; 48(10): 1590-1596.
84. Sutton L. G. **Beta-lactamase and resistance beta-lactam in *Escherichia coli*.** *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 28: 703-705.
85. Syndman D. R. **Clinical implications of multi-drug resistance in the intensive car unit.** *Scandinavian Journal of Infeccións Diseases*, 1991; Suppl 78: 54-63.
86. Tenover F. C. **New mechanism and emergent of resistance antimicrobial in patogenic nosocomial.** *Am J Med*, 1991; 91(Suppl B): 76S-81S.
87. Tomas A. **PBP and Antibacterial effectiveness of Beta-lactam.** *Antibiotics Rev. of Inf Diseases*, 1996; vol 8(3): 345-350.
88. Tomatsu, Ando Masuyoshi, Hirano. **Antimicrobial ressitance clinical recognition and appropriate therapy.** *J. Antibiotic*, 1992; 17: 441-448.
89. Voutinas D., Mavroundis T. **Comparison of it activity in vitro in Cefepim front cultivate multiresistances of *Pseudomonas aeruginosa*.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994; 8: 917-919.
90. Wilson D. Jean. **Harrison Principios de Medicina Interna.** 12ª edición, Edit. Interamericana Mc. Graw-Hill, México 1991; 1: 566-579.
91. Wise R. Lockley, M. R. y col. **The pharmacokinetics and tissue penetration of**

Imipenem. J. Antimicrob Chemother, 1992; 18:(Supp E) 93-105.

92. Wolfgang K. Joklik. **Zinsser Microbiología.** 18ª edición. Editorial Medica Panamericana, México 1994, págs. 117-280.