

ACTUALIZACIONES

## TRES GENERACIONES DE CEFALOSPORINAS ESTRUCTURA, FARMACOLOGIA Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

CESAR ARANGO.\* NANCY VILLAMARIN,\*\* LUZ MARINA GALLARDO,\*\* ALBA LUCIA DE ALVIZ,\*\*  
MARIA EUGENIA DE RAMOS,\*\*\* LUZ AIDEE DE MEJIA.\*\*\*

### INTRODUCCION

Los antibióticos betalactámicos pueden dividirse en tres grupos: Penicilinas, Cefalosporinas y Monolactámicos. Tienen en común un anillo betalactámico.

Las cefalosporinas son agentes derivados de la cefalosporina C, un producto de fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium*. La hidrólisis de la cefalosporina C produce el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA). Las modificaciones subsecuentes de la cadena lateral han creado la familia de las cefalosporinas.

Las cefamicinas son derivados de especies del hongo *Streptomyces* (*S. clavuligerus*, *S. griseus* y *S. lactamadurans*). Estas se diferencian de las cefalosporinas por la presencia de un grupo metoxi en la posición 7 del 7-ACA.

Las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro. Su actividad incluye la mayoría de los cocos Gram positivos. Las excepciones son el *Streptococcus* grupo D (enterococo), y los *Staphylococcus* resistentes a oxacilina.

La actividad contra gérmenes Gram negativos varía dependiendo de las modificaciones estructurales, las cuales por su aparición cronológica han dado origen a tres generaciones. La susceptibilidad y resistencia dentro de una especie bacteriana, varía

también dentro de los diferentes grupos de poblaciones.

Si se exceptúan la cefaloridina y la cefaloglicina, la toxicidad de este grupo de antibióticos es baja, haciéndolos útiles en diferentes situaciones clínicas. La penetración de las cefalosporinas de tercera generación, al líquido cefalorraquídeo (LCR) les abrió una nueva dimensión terapéutica.

Este trabajo tiene dos objetivos:

1. Hacer una revisión de la estructura química y propiedades farmacológicas y antimicrobianas de tres generaciones de cefalosporinas.
2. Describir la actividad in vitro de las cefalosporinas contra cepas de gérmenes Gram negativos aislados en el Hospital Universitario del Valle en Cali. Para ello: a) Se comparan entre sí y con ampicilina y 3 aminoglucósidos, los siguientes representantes de las tres generaciones de cefalosporinas: Primera generación = cefalotina. Segunda generación = cefoxitina y cefuroxima. Tercera generación = cefotaxima. b) Se describe la actividad de cefotaxima contra gérmenes resistentes a las cefalosporinas de primera y segunda generación, sensibles y resistentes a los aminoglucósidos disponibles. c) Se describe la susceptibilidad de los gérmenes Gram negativos aislados en el líquido cefalorraquídeo comparando cefotaxima con los tres

\* Profesor Asociado. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali.

\*\* Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Hospital Universitario del Valle.

\*\*\* Profesor Auxiliar, Departamento de Patología. Universidad del Valle.

grupos de drogas comúnmente usados para este propósito: aminoglucósidos, ampicilina y cloranfenicol. El período de estudio fue de enero a diciembre de 1983.

## MATERIALES Y METODOS

Los discos para susceptibilidad de antibióticos se obtuvieron de laboratorios Hoechst (cefotaxima), laboratorios Glaxo (cefuroxima), laboratorios Merck Shap & Dome (cefóxitina) y de BBL en otros antibióticos.

Las cepas bacterianas se obtuvieron de pacientes hospitalizados o vistos ambulatoriamente en el Hospital Universitario del Valle, en Cali, durante 1983, excepto para *Ps. aeruginosa* de la cual se incluyeron las cepas aisladas de julio a diciembre de 1983.

La actividad de la cefotaxima contra gérmenes multiresistentes y en patógenos meníngeos sólo se hizo durante el período comprendido entre septiembre 22 y octubre 31 de 1983. En esta época salió Cefotaxima al mercado y se quiso conocer su utilidad en la institución antes de aceptarla en el formulario del Hospital Universitario del Valle.

La actividad antimicrobiana se midió por el método de difusión del disco de Kirby-Bauer. (1) La identificación de las bacterias se hizo por métodos estandarizados. (1).

El número de cepas estudiadas varió para los diferentes antibióticos por la disponibilidad variable de discos con actividad apropiada durante el año, de acuerdo con el control de calidad establecido. (1).

## RESULTADOS

1. Cefalosporinas: Estructura, Farmacología y Actividad antimicrobiana.

### a. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Un antibiótico betalactámico requiere 3 pasos para ejercer su actividad antimicrobiana:

1. Entrar a través de los poros de la pared celular. Para ésto, debe tener un tamaño

menor de 600 dalton, además de la forma y carga apropiadas.

2. Ser estable a las betalactamasas. Estas son enzimas localizadas entre la pared celular y la membrana citoplásmica (Periplasma).

3. Tener afinidad por los receptores. También son enzimas localizadas en el periplasma y son necesarias para la síntesis de la pared celular (proteínas con afinidad por las penicilinas = PAP). La unión del betalactámico con cada una de ellas produce anomalías morfológicas diferentes (formas redondas, filamentosas) y/o lisis bacteriana.

El cambio morfológico y/o bioquímico de las bacterias puede hacerlas más susceptibles a la fagocitosis y/o disminuir su adherencia a las células humanas (efecto subinhibitorio)(3).

La actividad in vitro de una cefalosporina depende del balance de los tres pasos mencionados. Está en proporción directa con la penetración a través de la pared celular, a la afinidad por los receptores y a la resistencia a la hidrólisis enzimática(2).

### b. BETALACTAMASAS

Estas pueden clasificarse en cinco clases, de acuerdo con el sustrato y la susceptibilidad para ser inhibidas por diferentes drogas (4) (Cuadro 1).

Las que utilizan como sustrato la cefalosporina se llaman cefalosporinasas y las que utilizan penicilina, se las denomina penicilinasas. Las que utilizan ambos sustratos se las denomina betalactamasas de amplio espectro. Las de la clase II son producidas por *Staphylococcus aureus* y las otras, por gérmenes Gram negativos(4). La producción de betalactamasa por algunas bacterias Gram negativas está ilustrada en el cuadro 2. (5).

### c. ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD

Las cefalosporinas tienen un anillo dihidrotiazolidínico unido a un betalactámico de cuatro carbonos (2) (Cuadro 3).

TRES GENERACIONES DE CEFALOSPORINAS

Cuadro 1 BETALACTAMASAS							
CLASE	TRANSMISION GENETICA	SUSTRATO			INHIBIDO POR		
		CEF	PEN	OXA	OXA	CARB	CLA
I (Ia - Enterob)	CR	+			+	+	* (Ia)
II (PC <sub>1</sub> )	CR		+		+		+
III SVH <sub>Y</sub> (TEM)	PL	+	+		+		+
IV	CR	+	+	+			+
V (OXA - PSE)	PL	+	+	+			+

B. LACTAMICOS CON ACIDO EN CAD. LAT. C7      † HIDROLIZA CARBEN. CLINA

Cr: CROMOSOMICA      PI: PLASMIDOS  
 CEF: CEFALOSPORINA  
 PEN: PENICILINA      Oxa: OXACILINA  
 CARB: CARBENICILINA  
 CLA: ACIDO CLAVULANICO

CUADRO 2 BETALACTAMASAS DE GRAM NEGATIVOS				
BACTERIA	BETALACTAMASA			
	CROMOSOMICA		PLASMIDOS	
	I †	IV	III †	V
E. coli	RARO		++	+
KLEBSIELLA sp		++ † (Hidro. Carb)	++	
ENTEROBACTER sp	++		++	
PROTEUS indol +	+		++	
CITROBACTER sp	+		++	
PS. aeruginosa	+	*	++	+

\* INHIBIDAS POR  $\left\{ \begin{matrix} \text{COOH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \right\}$  EN R DE C-7 } NO AFECTAN SUSCEPTIBILIDAD  
 † ESTABILIDAD A MOXALACTAM > CEFTAZIDIMA > CEFOTAXIMA  
 ‡ ESTABILIDAD EXCELENTE A MOXALACTAM, CEFTAZIDIMA Y CEFOTAXIMA  
 § INHIBIDAS POR MOXALACTAM (IRREVERSIBLE), CARBENICILINA Y CEFOTAXIMA.

Ninguna es activa contra el Enterococcus. Las cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefadroxil, cefalexina, cefapirina, cefazolina y cefradina), son resistentes a las betalactamasas del *Staphylococcus aureus* y por lo tanto, activas contra éstos y contra los demás cocos Gram positivos. Tienen actividad contra algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis*, así como contra la mayoría de anaerobios, excepto *B. fragilis*(6). Las propiedades farmacológicas se resumen en el cuadro 4.(7) Las cefalosporinas parenterales de primera generación son intercambiables entre sí, excepto por la cefazolina que tiene una vida media más prolongada (requiere menos dosis / día) y mayor actividad contra *E. coli*. De las administradas por v.o., el cefadroxil tiene vida media más prolongada, requiriendo también menos dosis / día.

Las de segunda generación (cuadro 5) tienen, bien sea un reemplazo en la cadena lateral acilo del C-7 como la cefuroxima(8) o en C-7 como la cefoxitina (grupo metoxi), el cual les confiere una mayor resistencia a las betalactamasas de algunas enterobacteriáceas, del grupo I y III respectivamente. Esto les da actividad contra una mayor proporción de cepas de las especies susceptibles a las cefalosporinas de primera generación. El cefamandol y la cefuroxima incluyen también el *Enterobacter* sp. y el *H. influenzae* y la cefoxitina., la *Serratia* sp. el *Proteus* indol positivo, el *Enterobacter agglomerans* y el *B. fragilis*(6). El grupo metoxi en C-7 hace a esta última un poco menos activa contra los cocos Gram Positivos que las cefalosporinas de primera generación(9). Las propiedades farmacológicas se resumen en el cuadro 5.(7).



TRES GENERACIONES DE CEFALOSPORINAS

aumenta un poco su actividad contra *B. fragilis* y *Ps. aeruginosa*(8). La desacetilación la hace perder estos dos efectos.(8).

Un -H (ceftizoxima) aumenta la actividad contra *B. fragilis* y la disminuye contra la *Ps. aeruginosa*.(8) La eliminación del COOH- en posición 4, disminuye significativamente las propiedades antibacterianas (8).

El cefoxitin y el moxalactam tienen un C-7 un grupo metoxi, el cual las clasifica como cefamicina y oxacefem (u oxabetalactámicos) (8,9) respectivamente.

Como se mencionó, las modificaciones en el C-7 o la cadena lateral acilo, les produce cambios significativos en su actividad antimicrobiana. Las cefalosporinas de tercera generación pueden clasificarse en 4 grupos, de acuerdo con la sustitución de dicho carbono (Cuadro 6)(2).

CUADRO 5

FARMACOCINETICA COMPARATIVA DE LAS CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACION

AGENTE	Pico mcg/ml +	Unión a Proteínas %	Vida Media (horas)	Metabolizada	DOSIS *
Cefamandol	20	70	0.9	No	0.5 - 2 gr c/4 - 6 hs
Cefoxitina	20	70	0.8	No	1 - 2 gr c/6 - 8 hs
Cefuroxima	40		1.2		0.5 - 1 gr c/6 - 8 hs

\* Todas se administran por vía parenteral

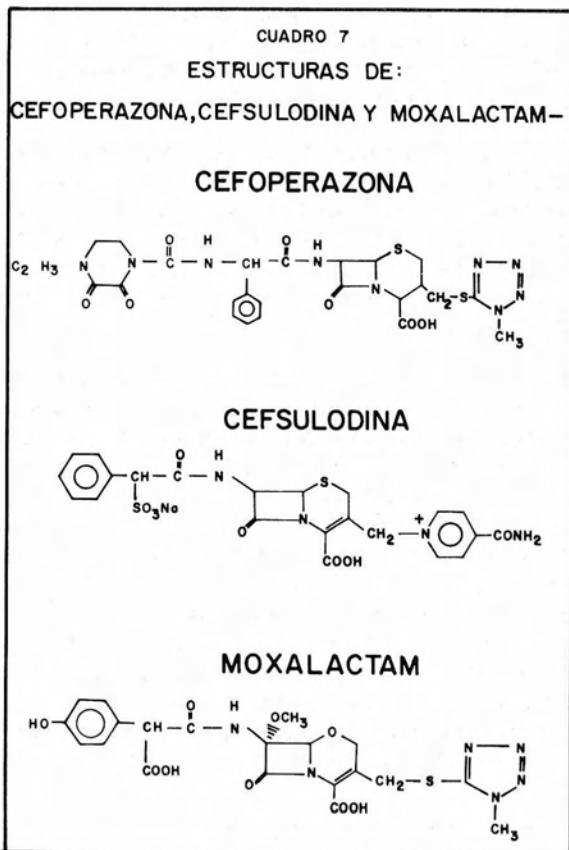
+ Después de administrar 1 gm i.m.

a) Eter-oximas (aminotiazolil-iminometoxil) (Cuadro 3): cefmenoxima, ceftizoxima, ceftriaxona y cefotaxima. Estas tienen un grupo de eter-oxima (amino-metoxil) en la cadena lateral de R, el cual les disminuye un poco su actividad contra Gram positivos, pero les hace relativamente estables a las cefalosporinasas del grupo I producidas por enterobacteriáceas (5,8) (Cuadro 2) (4,7) e inhibien este grupo de enzimas. Algunas cepas de *enterobacter* producen una alta concentración de estas enzimas (que son cromosómicas e inducibles). Esta especie y el *Proteus* son la excepción siendo relativa-

CUADRO 6  
ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS CEFALOSPORINAS DE PRIMERA Y TERCERA GENERACION  
CIM - Rango 90% cepas \*

Microorganismo	1a. generacion		3a. generacion		
	Cefalotina	Aminotiazolil iminometoxil	Carboxil Propila - aminotiazolil	Piperazina	Oxacefem (Metoxil carboxil)
		Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Cefmenoxima	Ceftazidima	Cefopera - zona	Moxalactam (=O)
<i>S. aureus</i>	++++	+++	++ a +	+++	++
<i>S. pneumoniae</i>	++++	++++	++++	++++	++++ a +++
<i>E. coli</i>	+++ a 0	++++ a +++	++++	+++ a 0	++++
<i>K. pneumoniae</i>	++++ a 0	++++	++++ a +++	+++ a 0	++++
<i>Enterobacter sp</i>	0	++++ a 0	++++ a 0	++++ a 0	++++ a +
<i>Proteus</i>   + <i>providencia</i>	0	+++ a ++	++++ a +++	++++ a 0	++++ a ++
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	+ a 0	+++ a +	+ a 0	+ a 0
<i>B. fragilis</i>	0	++ a 0	0	0	++ a 0

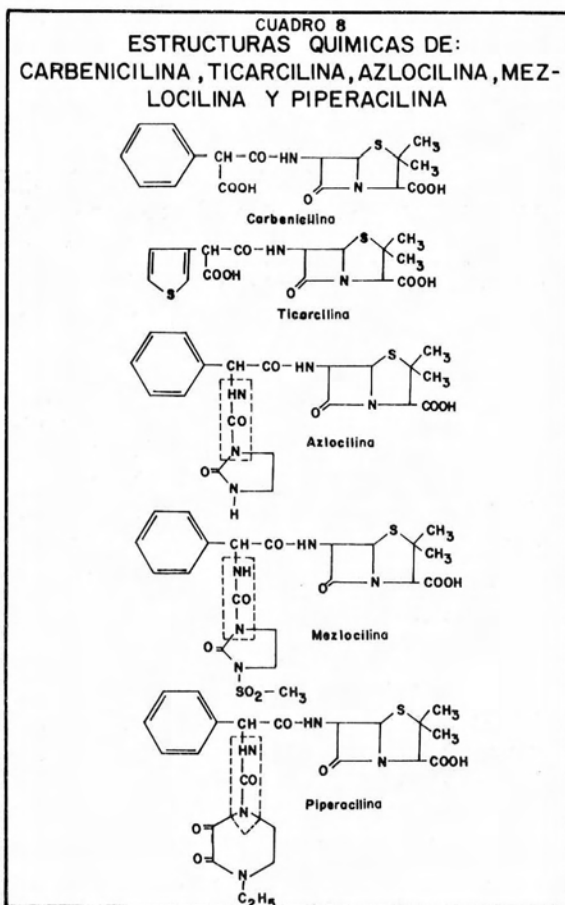
\* CIM (mcg/ml): <1 = ++++ 1-4 = +++ 4 < 16 = ++ 16-32 = + > 32 = 0  
+ CIM > 1 *s.pneumoniae* = resistente



mente eficaces en inactivar las eteroximas con su correspondiente incremento en concentraciones inhibitorias mínimas (CIM)(5). La enzima de la clase IV producida por *K. pneumoniae* (Cuadro 1), hidroliza en cierto grado la cefotaxima. Sin embargo, esto se refleja sólo en presencia de inóculos altos (4,6,10). Esta enzima hidroliza también la carbenicilina. Todas las cefalosporinas con un grupo eteroxima inhiben la cefalosporinasa del grupo I producida por la *Ps. aeruginosa* (5). Sin embargo, la CIM de estas cefalosporinas contra *Ps. aeruginosa* productora de esta enzima es variable probablemente por mecanismos de penetración y afinidad por los receptores(5,9). Las concentraciones inhibitorias mínimas de las eteroximas para enterobacteriáceas, excepto de *E. coli* y *Ps. aeruginosa*, son muy susceptibles a un aumento del inóculo, mostrando algún grado de labilidad a las enzimas(5). El grupo amino-tiazolil (semejante a cefotiam), les aumenta su penetración y

unión a proteínas receptoras de las enterobacteriáceas (PAP. 1b y 3), como las ureidopenicilinas. Ejemplo: Azlocilina, Mezlocilina y Piperacilina (Cuadro 8).

b. Carboxipropilaminotiazolil: Ceftazidima (Cuadro 3). Estas cefalosporinas con un radical ácido (COOH) en R son relativamente más estables que las eteroximas a las cefalosporinasas del grupo I producidas por las enterobacteriáceas. Así mismo, son menos susceptibles a un aumento del inóculo (5). Sin embargo, la alta concentración producida por algunas cepas de *Enterobacter sp.* hidroliza suficiente como para aumentar la CIM(5). Este radical también inhibe la betalactamasa del grupo I producida por *Ps. aeruginosa* (5). Su mayor actividad contra esta especie bacteriana se relaciona también con una mayor penetración y/o afinidad por receptores proteicos(5).



TRES GENERACIONES DE CEFALOSPORINAS

El grupo aminotiazolil también les confiere actividad contra enterobacteriáceas. Las enzimas del grupo V son producidas en baja concentración y el sustrato más que las cefalosporinas son las penicilinas. Por ello, estas enzimas no tienen implicaciones en la CIM (5).

Las enzimas de la clase III son producidas en altas concentraciones y tanto las eteroximas como las con un radical ácido (COO<sup>-</sup>), son estables a ellas (5).

c) Piperazinas: Cefoperazone (Cuadro 7). La sustitución de la cadena lateral acilo por un radical piperazínico, las hace susceptibles a hidrólisis por las betalactamasas de las enterobacteriáceas y de la *Ps. aeruginosa*, aunque aumenta su actividad contra los gérmenes Gram negativos no productores de estas enzimas (5). Esto explica el rango tan amplio de la actividad de la cefoperazona contra ellos. En cuanto a su actividad contra cepas no productoras de betalactamasas es similar a la de las eteroximas.

d) Oxacefem u oxa-betalactámicos: Moxalactam (Cuadro 7). El grupo carboxil

de la cadena lateral C-7 (como en la ceftazidima, la carbenicilina y la ticarcilina) (Cuadro 8), las hace relativamente estables a las cefalosporinasas de la clase I y le confiere actividad contra enterobacteriáceas y *Ps. aeruginosa* y disminuyen un poco su actividad contra *Streptococcus sp.* (como la carbenicilina y la ticarcilina).

El grupo -CCO- también tiene gran afinidad e inhibe en forma irreversible (inhibidores suicidas) a algunas de estas cefalosporinasas del grupo I, como las producidas por *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* y *Proteus morgani*. También tiene buena afinidad por la enzima del *P. rettgerii*, pero las inactiva en forma limitada. La del *Proteus vulgaris* es diferente: su afinidad por moxalactam es moderada pero la enzima es inactivada por la droga. La enzima no la hidroliza como lo hace con la carbenicilina, la cefuroxima y la cefotaxima (12). El moxalactam como los compuestos anteriores, es hidrolizado por algunas enzimas PSE (V) producidas por la *Ps. aeruginosa* (11). El grupo metoxi (oxacefem) en C-7 las hace estables a las betalactamasas mediadas por plasmidoes

CUADRO 9  
FARMACOCINETICA DE CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION

AGENTE	Pico (mcg/ml) +	Unión a Proteínas (%)	Vida Media (horas)	Excreción *	Metabolismo	Niveles en L. C. R. mcg/ml
Cefoperazona	125	90	2	H-R	NO	
Cefotaxima	100	38	1.6	R-H	SI	1-12
Ceftazidima	120	17	1.4-1.8	Rg	NO	
Ceftizoxima	100	30	1.6	R-H	NO	≤ 10
Ceftriaxona	150	80	6-8	Rg-H	NO	1-15
Moxalactam	100		2	Rg	NO	≤ 25

+ Después de Administrar 1 gramo parenteral

\* H = Hepática R = Renal g = Glomerular

(2, 3, 8, 9) (III). El efecto de ellas es de una moderada disminución en su actividad contra Gram positivos y una gran actividad contra enterobacteriáceas (2, 3, 8, 9). La farmacodinámica de las cefalosporinas de tercera generación se resume en el cuadro 9.

La penetración al LCR es una de las propiedades más importantes.

**SUSCEPTIBILIDAD DE LOS GERMENES GRAM NEGATIVOS A LAS TRES GENERACIONES DE CEFALOSPORINAS, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE**

Los cuadros 10 y 11 muestran los resultados de susceptibilidad de los gérmenes Gram negativos aislados durante el año 1983 en el Hospital Universitario del Valle.

Los resultados son los esperados de acuerdo a las descripciones hechas en los párrafos previos.

Las cefalosporinas de primera generación tienen una actividad menor de 46%, aún en las enterobacteriáceas tradicionalmente susceptibles (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus indol negativo*). Las de segunda generación (la Cefuroxima y Cefoxitina) tienen una actividad > 75% contra las enterobacteriáceas citadas. La Cefoxitina tiene además una gran actividad contra *Proteus indol positivo*.

La Cefotaxima tiene actividad mayor de un 96% contra todos los gérmenes Gram negativos, excepto *Ps. aeruginosa* (88.3%). De los aminoglucósidos, la gentamicina tiene

CUADRO 10

**PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD DE GERMENES GRAM NEGATIVOS AISLADOS EN EL H.U.V. ENERO - DICIEMBRE 1.983**

ANTIMICROBIANO	MICROORGANISMO							
	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter sp</i>	<i>Klebsiella pne ox</i>	<i>Proteus indol +</i>	<i>Proteus Indol -</i>	<i>Citrobacter sp</i>	<i>Acinetobacter sp</i>	<i>Providencia sp</i>
Amikacina	(2.312) 91.29 %	(1.052) 85.90 %	(1.369) 79.33 %	(249) 78.21 %	(637) 77.02 %	(90) 79.92 %	(111) 76.94 %	(36) 80.41 %
Ampicilina	(1.877) 33.09 %	(958) 30.75 %	(1.106) 0.31 %	(194) 6.75 %	(547) 37.23 %	(74) 14.33 %	(91) 18.89 %	(32) 33.99 %
Cefalosporina 1ª generación	(2.364) 31.75 %	(1.138) 15.68 %	(1.429) 45.06 %	(242) 9.95 %	(582) 22.51 %	(124) 7.77 %	(114) 13.13 %	(35) 8.51 %
Cefoxitina	(174) 98.95 %	(67) 81.70 %	(132) 97.10 %	(37) 98.50 %	(40) 80.80 %	(8) 75.00 %	(12) 0 %	(2) 100 %
Cefuroxima	(1.279) 87.98 %	(622) 76.59 %	(807) 89.06 %	(157) 32.03 %	(355) 85.21 %	(33) 77.25 %	(82) 50.33 %	(15) 100 %
Cefotaxima	(287) 99.70 %	(110) 96.36 %	(186) 97.95 %	(11) 100 %	(68) 100 %	(5) 100 %	(1) 100 %	
Gentamicina	(2.393) 85.61 %	(1.058) 78.98 %	(1.418) 59.53 %	(237) 64.65 %	(673) 73.43 %	(106) 62.42 %	(109) 62.22 %	(32) 46.18 %
Netilmicina	(2.240) 92.77 %	(1.014) 83.75 %	(1.293) 76.76 %	(227) 73.67 %	(643) 82.52 %	(87) 73.09 %	(93) 72.09 %	(33) 53.03 %



TRES GENERACIONES DE CEFALOSPORINAS

CUADRO II		
PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD DE PSEUDOMONAS AISLADAS EN EL H.U.V.		
JULIO - DICIEMBRE DE 1983		
ANTIBIOTICO	Pseudomona Aeruginosa	Pseudomona Sp.
	(562)	(12)
AMIKACINA	Sensible 78.56% Inter. 10.70%	100.0%
	(579)	(13)
GENTAMICINA	Sensible 58.71% Inter. 10.20%	75.0%
	(574)	(7)
CARBENICILINA	Sensible 73.78% Inter. 12.66%	50.0%
	(454)	(6)
SISOMICINA	Sensible 71.68% Inter. 0.65%	87.5%
	(357)	(5)
DIBEKACINA	Sensible 75.55% Inter. 0.75%	83.3%
	(517)	(10)
NETILMICINA	Sensible 87.63% Inter. 2.9%	100.0%
	(102)	
CEFOTAXIMA	Sensible 88.35%	100.0%

( ) No. de cepas aisladas Inter.: Sensibilidad intermedia (indeterminada)  
Sp: Especie no identificada.

actividad variable (*Providencia* sp.: 46%; *E. coli* 85%). Los de mayor espectro son la amikacina y la netilmicina con actividad inferior a la cefotaxima.

El cuadro 12 ilustra la susceptibilidad de los bacilos Gram negativos multiresistentes. Todos los gérmenes resistentes a las demás cefalosporinas (sensibles o no a los aminoglucósidos) fueron sensibles a la cefotaxima. Los pocos gérmenes resistentes a la cefotaxima, fueron sensibles a la netilmicina y/o a la amikacina.

El cuadro 13 ilustra la resistencia de los patógenos meníngeos Gram negativos aislados en el LCR. Con respecto a las enterobacteriáceas sólo la amikacina y la cefotaxima tuvieron 100% actividad (0.0% de resistencia). En no enterobacteriáceas, sólo a la cefotaxima no hubo resistencia. De las seis cepas, dos fueron moderadamente sensibles y cuatro sensibles.

CUADRO 12							
BACILOS GRAM NEGATIVOS MULTIRESISTENTES							
SUCEPTIBILIDAD A CEFOTAXIMA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE							
SEPTIEMBRE 22 A OCTUBRE 31, 1983							
RESISTENTES A CEFALOSPORINAS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION							
MICROORGANISMO	SUCEPTIBLES A ALGUN(OS) AMINOGLUCOSIDOS				RESISTENTES A AMINOGLUCOSIDOS		
	SUCEPTIBLES A CEFOTAXIMA	INTERMEDIO A CEFOTAXIMA	TOTAL	SUCEPTIBILIDAD A CEFOTAXIMA			
<i>Acinetobacter</i> sp.	* 5/14	(36)	1/14	(7)	(43)		
<i>Citrobacter</i> sp.	2/3	(67)			(67)		
<i>Enterobacter</i> sp.	16/54	(30)	2/54	(4)	(33)	2/54	(4)
<i>E. Coli</i>	56/166	(33)	1/166	(1)	(39)	8/166	(5)
<i>Klebsiella</i> sp.	24/100	(24)	1/100	(1)	(35)	6/100	(6)
<i>Proteus</i> l. (-)	8/25	(32)			(32)	4/25	(16)
<i>Proteus</i> l. (+)	6/7	(86)			(86)	2/7	(29)
<i>Ps. aeruginosa</i>	3/84	(26)	78/84	(93)	(96)	1/84	(1)
<i>Pseudomona</i> sp.	1/4	(25)	3/4	(75)	(100)		
<i>Salmonella</i> sp.	1/2	(50)			(50)		
<i>Salmonella</i> Tiphy	4/6	(67)			(67)		

\* No. de microorganismos resistentes / No. total de estudiados. ( ) Porcentaje.

CUADRO 13 BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS DE L.C.R. RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE SEPTIEMBRE 22 A OCTUBRE 31, 1983				
MICROORGANISMO				
ANTIMICROBIANO	* ENTEROBACTERIACEAS		NO ENTEROBACTERIACEAS	
Ampicilina	7/7	(100)	---	
Amikacina	0/7	(0)	0/6	(0)
Carbenicilina	----		2/3	(67)
Cefotaxima	0/7	(0)	0/6	(0)
Gentamicina	2/7	(29)	5/5	(100)
Mezlocilina	----		0/4	(0)
Netilmicina	2/7	(29)	1/6	(0)
Cloranfenicol	6/7	(96)	1/6	(2)
* No. de cepas resistentes / No. de cepas estudiadas. ( ) Porcentaje.				

## COMENTARIOS

Las cefalosporinas de primera generación tienen actividad intrínseca y espectro limitado contra enterobacteriáceas, como lo demuestran nuestros resultados. Las de segunda generación tienen un espectro más amplio y el cefoxitin incluye además el *Proteus indol* positivo y un anaerobio resistente a las primeras: el *B. fragilis* (6). Esto hace a este último agente útil como tratamiento empírico inicial de infecciones extrahospitalarias, cuyo reservorio sea el tracto gastrointestinal o genitourinario, con excepción de aquellos que incluyen *Streptococcus* grupo D (enterococo)(6). La diferencia entre la Cefuroxima y el Cefoxitin puede deberse en parte a mayor estabilidad a las B-lactamasas(9) y a su uso durante cerca de un año antes de tener disponible el cefoxitin, con la consiguiente inducción de resistencia.

El desarrollo de cefalosporinas de tercera generación ha creado agentes tan activos contra algunas enterobacteriáceas como lo

es la Penicilina "G" contra el *Streptococcus pyogenes*(3). La estabilidad a las B-lactamasas no es sin embargo absoluta y es de esperarse la aparición de cepas resistentes por este u otro mecanismo en el futuro(9).

La *Ps. aeruginosa* sin embargo es menos susceptible a la cefotaxima que las enterobacteriáceas.(2) El tratamiento de infecciones serias por este microorganismo debe incluir además de un betalactámico, un aminoglucósido para evitar la aparición de cepas resistentes durante el tratamiento(2). La actividad de la cefotaxima contra cepas multiresistentes, es un avance terapéutico importante. Su penetración al líquido cefalorraquídeo (2) en actividad contra los patógenos meníngeos aislados en nuestra Institución y actividad contra enterobacteriáceas, la hacen la droga de elección en esas circunstancias. Aunque el hecho de no haberse hecho pruebas de susceptibilidad a cada una de las cepas aisladas, para todos los antibióticos, pudo haber sesgado el estudio, creemos que sea improbable debido a que este fenómeno ocurrió por azar

(disponibilidad de discos). Esto sin embargo, sí pudo haber inclinado la balanza en favor de la cefotaxima y el cefoxitin frente a otras cefalosporinas y aminoglucósidos ya que en el momento del estudio no se había usado ninguno de los dos en forma amplia en nuestra Institución. Las otras drogas se habían usado por uno o más años.

De acuerdo a lo descrito, las indicaciones del uso de cefalosporinas de tercera generación entre nosotros son:

1. Gérmenes resistentes a cefalosporinas de primera y segunda generación y a aminoglucósidos. Puede utilizarse aún en presencia de susceptibilidad a ellos, si el riesgo de toxicidad por aminoglucósidos es alto.
2. Meningitis por enterobacteriáceas.

*Futuros Betalactámicos y evaluación de actividad In vitro*

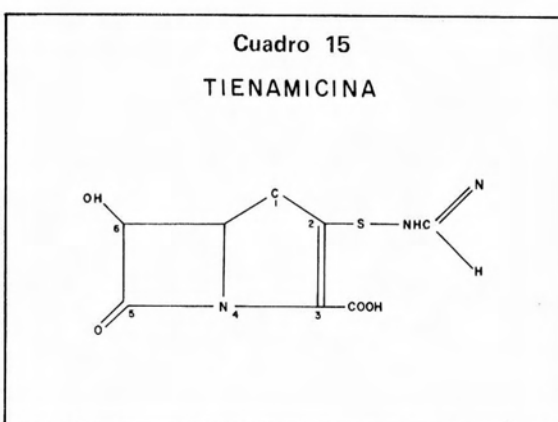
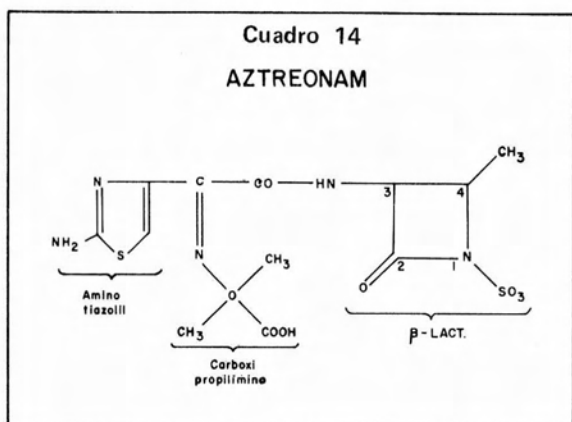
a. *Penems*: N-formimidoil Thienamycin (Cuadro 14). En el anillo tiazolidínico tiene una C. en la posición 1 (Carbapen). La estructura carbapen 2 em-3 ácido carboxílico le confirió actividad contra enterobacteriáceas, pero es lábil a las betalactamasas e inactiva contra *Ps. aeruginosa*. Estas propiedades mejoraron y aumentó la actividad contra *S. aureus* al añadirle un 6-(IR-hicroxietil). La estabilidad química y una mayor actividad contra *Ps. aeruginosa* se obtuvieron al producirse el derivado

N-formimidoil. Tiene una gran afinidad por las PAP-2 ( en inglés PBP-2) de los Gram negativos como el Mecillinam (7).

b) *Monolactámicos* (Cuadro 15): Tienen sólo el anillo B-lactámico unido a un ácido en el N de 1 (usualmente SO<sub>3</sub>). Por carecer de estructuras al lado derecho de la molécula, no tiene actividad contra Gram positivos. El Aztreonam tiene en la cadena lateral R (pos. 3), un aminotiazolil (unión a proteínas receptoras de enterobacteriáceas y un carboxipropilimino (estabilidad a cefalosporinasas del grupo I y actividad contra *Ps. aeruginosa*). Un grupo CH<sub>3</sub> en posición d-4, lo hace estable a otras betalactamasas (III) y un inhibidor reversible competitivo de las enzimas Ia y Id. Otros compuestos con metilo en posición C-4 son también estables a la enzima Kl de *Klebsiella sp I(IV)* y más activa contra *Ps. aeruginosa*(7).

c) *Inhibidores de B-lactamasas*: El ácido clavulínico es inhibidor irreversible de las enzimas de las clases II, III, IV y V. Su asociación con ticarcillin o Amoxicilina, les confiere a estas drogas un espectro muy amplio que incluye gérmenes Gram positivos y Gram negativos(7).

d) *Evaluación de actividad in vitro de B-lactámicos*. El método tradicional de medir actividad antimicrobiana por medio de CIM o de Kirby-Bauer no incluye ciertas modificaciones morfológicas o funcionales como la disminución de la adherencia a células humanas (incluyendo células



uroepiteliales) y aumento de susceptibilidad a fagocitosis. Estos efectos ocurren in vivo con concentraciones de antibióticos inferiores a las inhibitorias.

El diseño de técnicas de laboratorio aplicables a la práctica clínica que miden estos efectos podría ayudar al médico en la selección de agentes en forma más apropiada<sup>(3)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lanette E.H., Bolows, A., Hansler W.J., Truant J.P. (eds.). Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. Washington D.C., Third Edition, 1980.
2. Neu H.C. The New Beta-Lactamase - Stable Cephalosporins. Ann. Int. Med. 1982,; 97: 408-419.
3. Waldvogel F.A.: The Future of Beta-Lactam Antibiotics. Rev. Inf. Dis. 1982; 4: 491-493.
4. Sykes R.B. The classification and Terminology of Enzymes that Hydrolyze B. Lactam Antibiotics. Rev. Inf. Dis. 1982, 145: 762-765.
5. Sykes R.B., Bush K. Interaction of new Cephalosporins with B-Lactamases and B-Lactamase producing Gram negative bacilli. Rev. Inf. Dis. 1983, 5: 356-360.
6. Platt R. The new cephalosporins. Infectious Diseases Practice. 1982, 5: 1-6, March.
7. Neu H.C. Comparison of the pharmacokinetics of cefamandole and other cephalosporin compounds. 1978, 137: 80-87.
8. Neu H.C. Structure. Activity relations of new B-Lactam compounds and In vitro activity. Rev. Inf. Dis. 1983, 5: 319-336.
9. Hewitt W.L. The third generation cephalosporins in Remington J. S. Swartz M.N. (eds). Current clinical topics in infectious disease. Mc Graw - Hill, Inc. 1983, 4: 403-423.
10. Medical Knowledge Self-Assessment program VI. Syllabus, part. 2 American College of physicians (eds). 1982.
11. Richmond M.H. Susceptibility of moxalactam to B-Lactamase. Rev. Inf. Dis. 1983, 4S: S522-S-528.
12. Labia R. Moxalactam: An Oxa-B-Lactam antibiotic that inactivates B-Lactamases. Rev. Inf. Dis. 1983, 4S: S529-S535.