

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO**

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“ESTADO ACTUAL DE LOS ANTIBIÓTICOS”**

**(REVISIÓN DE LA LITERATURA)**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTA:**

**M.P.S.S. ROBERTO OMAR CABALLERO ALBARRÁN**

**DIRECTORES:**

**Ph. D. JAVIER JAIMES GARCÍA**

**M. EN. A. M. RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ**

**REVISORES:**

**E. EN C.G. MARCO ANTONIO MONDRAGÓN CHIMAL**

**E. EN ANEST. MARIOL PALACIOS LARA**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; 2014.**

**“ESTADO ACTUAL DE LOS ANTIBIÓTICOS”  
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)**

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Planteamiento del Problema	16
3. Justificación	18
4. Objetivos	20
5. Método	21
6. Resultados	24
6.1 Lactámicos beta	25
6.1.A Penicilinas	25
6.1.B Cefalosporinas y Cefamicinas	29
6.1.C Monobactámicos	36
6.1.D Inhibidores de la lactamasas beta	38
6.1.E Carbapenémicos	
6.2 Macrólidos	47
6.3 Tetraciclinas	59
6.4 Cloranfenicol	64
6.5 Aminoglucósidos	66
6.6 Fármacos antifolatos	70
6.6.A Sulfonamidas	70
6.6.B Trimetoprim	76
6.7 Quinolonas	78
7. Conclusiones	85
8. Recomendaciones	90
9. Bibliografía	91

## 1. INTRODUCCIÓN

Habitualmente los antibióticos son considerados uno de los más importantes descubrimientos terapéuticos de la historia de la medicina. En la actualidad es prácticamente imposible que alguien pase la vida sin haber recibido algún tipo de antibiótico.

En la antigüedad se pensaba que las enfermedades eran producto del desequilibrio de sustancias o humores corporales. En el siglo II d.C. Galeno revolucionó la terapéutica incorporando sustancias existentes en la naturaleza para así restaurar el balance entre los humores, aunque en ese entonces los preparados no contaban con las especificaciones de las cantidades necesarias de cada componente. La farmacología que estudia la producción y las acciones de las drogas progreso con lentitud, librada al arbitrio de cada médico, y aún de cada paciente particular. <sup>1</sup>

Es probable que la terapéutica moderna se iniciara en el siglo XIII con la aparición del apotecario como una figura separada del médico, inicialmente en Inglaterra y Alemania. <sup>2</sup> Sin duda uno de los investigadores que impulsó esta nueva ciencia fue Paracelso quien introdujo el concepto y los métodos para la extracción de los principios activos de las prescripciones. Él pensaba que lo que producía el efecto no era el conjunto de componentes de la prescripción sino que existían sustancias específicas con funciones específicas. Fue el primero en introducir el concepto de dosis, requisito indispensable para comprender los efectos deseados y los tóxicos de la mayoría de las sustancias.

Una gran cantidad de estos preparados estaban dirigidos a combatir las enfermedades más difundidas de ese tiempo que nadie había logrado agrupar en una categoría común: las infecciones. No fue sino hasta mediados del siglo XIX que la Teoría Microbiana de la Enfermedad permitiría esclarecer la causa subyacente de estas patologías, abriendo el camino para la aparición de agentes antimicrobianos específicos y su avance en la historia de la medicina.

En 1859 Louis Pasteur sentó las bases de la “Teoría microbiana de la enfermedad”. Con múltiples inquietudes y planteándose muchos desafíos desarrolló su inagotable actividad en distintas áreas de la ciencia como la química,

la física, la veterinaria y la bacteriología. Cuando estudiaba los procesos de descomposición de los vegetales y animales a través de la putrefacción y la fermentación demostró que se trataba de procesos biológicos protagonizados por hongos, levaduras y bacterias presentes en el aire del ambiente, en lugar de procesos meramente químicos, por lo que pensó que los gérmenes que actuaban en dichos procesos podrían tener un papel patogénico en los seres humanos.<sup>3</sup>

El próximo gran avance lo propuso el médico rural alemán Robert Koch, quien en 1881 introdujo un medio sólido en placas en el cual se podía sembrar y detectar el crecimiento de bacterias. La textura, forma y color de las bacterias identificables en el medio permitieron contar con una manera objetiva de distinguir los distintos tipos de bacterias. Asimismo demostró que un solo tipo de bacteria, aislada y reinoculada en animales, producía la misma enfermedad que había dado origen al aislamiento. Fue así que en 1878 publicó su famoso tratado *Etiología de las enfermedades infecciosas de origen traumático*.<sup>4</sup>

A finales de la misma década el danés Hans Christian Gram desarrolló la técnica de la tinción bacteriana que permitió la identificación más eficaz de las bacterias y cuyo uso persiste hasta nuestros días.

Paul Ehrlich, un químico alemán, fascinado por la selectividad de algunos colorantes que se unían de manera específica a determinados tejidos o bacterias, razonó que tal selectividad podría ser la base para encontrar la “bala mágica”, es decir, una sustancia que permitiera la erradicación de un determinado microorganismo sin dañar los tejidos del huésped.<sup>5</sup>

### **Alexander Fleming**

La penicilina encabezó el nacimiento de la era de los antibióticos. Antes de su introducción no había tratamiento efectivo contra infecciones tales como neumonía, gonorrea o fiebre reumática. Los hospitales estaban llenos de gente con sepsis proveniente de cortes o rasguños y los doctores poco podían hacer por ellos, sólo esperar.

Los antibióticos son compuestos producidos por bacterias y hongos que son capaces de matar o inhibir especies microbianas competentes. Este fenómeno ha sido bien conocido; podría explicar por qué los antiguos Egipcios tenían la práctica

de aplicar emplastos de pan mohoso a heridas infectadas. Pero no fue sino hasta 1928 que la penicilina, el primer antibiótico verdadero, fue descubierto por Alexander Fleming, profesor de bacteriología en el hospital St. Mary en Inglaterra. Regresando de un día festivo el 3 de Septiembre de 1928, Fleming empezó a ordenar placas de petri que contenían colonias de *Staphylococcus*, bacteria que causa forúnculos, garganta inflamada y abscesos; notó algo inusual en la placa, estaba punteada con colonias excepto por un área donde una mancha de moho estaba creciendo.<sup>6</sup> La zona inmediatamente alrededor del moho –posteriormente identificada como una rara cepa de *Penicillium notatum*- estaba limpia, como si el moho hubiera secretado algo que inhibió el crecimiento bacteriano.

Fleming encontró que su “jugo de moho” era capaz de matar una amplia variedad de bacterias dañinas como *Streptococcus*, *Meningococcus* y el *Diphtheria bacillus*. Posteriormente impuso a sus asistentes, Stuart Craddock y Frederick Ridley, la difícil tarea de aislar penicilina pura del jugo de moho, que mostro ser muy inestable y ellos sólo fueron capaces de preparar soluciones de material crudo para trabajar. Fleming publicó sus hallazgos en el British Journal of Experimental Pathology en junio de 1929, con sólo referencia a los potenciales beneficios terapéuticos de la penicilina.<sup>7</sup> En esta etapa parecía como si la principal aplicación sería la de aislar bacterias sensibles a la penicilina de un cultivo mixto, lo que fue al menos un beneficio práctico para los bateriólogos y se mantuvo el interés en la penicilina. Otros, incluyendo Harold Raistrick, profesor de bioquímica de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, trató de purificar la penicilina pero falló.

### **Investigación de la penicilina en la Universidad de Oxford**

Fue Howard Florey, Ernst Chain y sus colegas en la escuela de patología Sir William Dunn de la Universidad de Oxford quienes convirtieron la penicilina -una curiosidad de laboratorio- en una droga que salvaba vidas. Su trabajo sobre la purificación y química de la penicilina empezó en 1939, justo cuando las condiciones de guerra hacían especialmente difícil la investigación. Para llevar a

cabo un programa de experimentos con animales y ensayos clínicos el equipo necesitó procesar más de 500 litros por semana de filtrado de moho. Empezaron a cultivar en una variedad de raros recipientes como bañeras, biberones, bacinicas y latas, posteriormente fue diseñado un recipiente personalizado de fermentación para facilitar la remoción y ahorrar espacio. Un equipo de “Chicas de la penicilina” fueron empleadas por 2 libras esterlinas por semanas para inocular y cuidar la fermentación. En efecto, el laboratorio de Oxford fue convertido en una fábrica de penicilina.<sup>8</sup>

Mientras tanto, el bioquímico Norman Heatley extrajo penicilina de grandes volúmenes de filtrado provenientes de la línea de producción, sacándolos en acetato de amilo y después poniéndolos en agua, usando un sistema de contracorriente. Edward Abraham, otro bioquímico que fue empleado para establecer la producción usó la técnica descubierta recientemente llamada cromatografía de columna alúmina para remover las impurezas de la penicilina previo a los ensayos clínicos.

En 1940, Florey llevó a cabo experimentos vitales, mostrando que la penicilina podía proteger a los ratones de una infección por estreptococos letales. Después, en febrero 12 de 1941, un policía de 43 años de edad, Albert Alexander, se convirtió en el primer receptor de la penicilina de Oxford. Se había rasguñado a un lado de la boca cortando rosales y había desarrollado una infección que amenazaba su vida con grandes abscesos afectando sus ojos, cara y pulmones. La penicilina fue inyectada y pasados unos días tuvo una mejoría notable. Mejores resultados siguieron con otros pacientes también y pronto hubo planes para hacer la penicilina disponible para las tropas británicas en el campo de batalla.

Las condiciones de guerra hicieron la producción industrial de la penicilina difícil. Un número de compañías británicas, incluyendo Glaxo (ahora GlaxoSmithKline) y Kemball Bishop (una firma posteriormente comprada por Pfizer) tomaron el reto.

### **Producción de la penicilina en los Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial**

Cantidades sustanciales de penicilina serían necesitadas para los ensayos clínicos extensos requeridos para confirmar la promesa de los resultados recientes y

proveer cantidades suficientes de la droga para uso terapéutico y verificar si estaba a la altura de su potencial. Florey advirtió que la producción a gran escala de la penicilina en Inglaterra estaba fuera de su alcance, ya que la industria química estaba completamente ocupada por las exigencias de la guerra. Con el apoyo de la fundación Rockefeller, Florey y su colega Norman Heatly viajaron a los Estados Unidos en el verano de 1941 con la finalidad de convencer a la industria farmacéutica americana para producir penicilina a gran escala.

John Fulton, fisiólogo de la Universidad de Yale puso en contacto a sus colegas británicos con personas que podrían ayudarlos con su propósito. Los refirió con Robert Thom del Departamento de Agricultura, el principal micólogo y autoridad en moho penicillium y posteriormente al Department's Northern Regional Research Laboratory (NRRL) en Peoria, Illinois por la experticia en su departamento de fermentación. Este contacto resultó ser crucial para el éxito del proyecto ya que la NRRL fue un contribuyente clave en innovaciones que hicieron posible la producción de penicilina a gran escala.<sup>9</sup>

### **Aumentando el rendimiento de la Penicilina**

Orville May, Director del NRRL, acordó tener el laboratorio bajo un programa vigoroso para incrementar el rendimiento de la penicilina bajo la dirección de Robert Coghill, jefe del Departamento de Fermentación. Fue acordado que Heatly se quedaría en Peoria para compartir sus conocimientos con sus colegas americanos. Unas semanas después, Andrew Moyer encontró que podía incrementar significativamente la producción de penicilina sustituyendo lactosa por sacarosa, usada por el equipo de Oxford en sus medios de cultivo. Poco después Moyer hizo un descubrimiento aún más importante, que la adición de licor de maíz al medio de fermentación producía un incremento de 10 veces en la producción. El licor de maíz era un subproducto del proceso de molienda de maíz y la NRRL en un intento por encontrarle uso, esencialmente lo probó en todos sus trabajos de fermentación. Posteriormente el laboratorio de Peoria incrementó la producción de penicilina aún más con la adición de precursores de la penicilina como el ácido fenilacético, al medio de fermentación.

Fue reconocido que el método de crecimiento de moho en la superficie de un



medio de nutrientes del grupo de Oxford era ineficiente, y que el crecimiento en un cultivo sumergido sería un proceso mejor. En una fermentación de cultivo sumergida el moho es producido en grandes tanques en una mezcla constantemente agitada y ventilada y no en la superficie de un medio de cultivo. Sin embargo, el medio de cultivo de Florey sólo producía trazas de penicilina cuando crecía en un cultivo inmerso. Así, bajo la dirección de Kennet Raper, parte del equipo en NRRL buscó varias cepas de *Penicillium* y encontró una que producía cantidades aceptables de penicilina en un medio inmerso.

Pronto una búsqueda mundial de una cepa mejor fue llevada a cabo, enviándose muestras de suelo de todo el mundo a NRRL. Irónicamente, la cepa más productiva provenía de un melón enmohecido de un mercado de frutas de Peoria. Con el uso de rayos X, fue producida una cepa mutante en la Institución Carnegie que era aún más productiva, y cuando esta cepa fue expuesta a radiación ultravioleta en la Universidad de Wisconsin su productividad fue incrementada aún más.

### **Compañías farmacéuticas de los Estados Unidos apoyan la producción**

Mientras Norman Heatly permanecía e Peoria ayudando al equipo de NRRL para lograr que la producción de penicilina empezara, Howard Florey visitó varias compañías farmacéuticas e intentó interesarlos en la droga. Aunque Florey estaba decepcionado de los resultados inmediatos de su viaje, tres de las compañías (Merck, Squibb y Lilly) de hecho habían conducido algo de investigación acerca de la penicilina antes de la llegada de Florey, y Pfizer parecía estar apunto de investigar la droga también. De cualquier manera en ese momento la promesa de la penicilina estaba todavía basada sólo en ensayos clínicos limitados.

Posteriormente Florey visitó a su viejo amigo Alfred Newton Richards, entonces vicepresidente de asuntos médicos en la Universidad de Pennsylvania, y mejor aún, fue presidente del Committee on Medical Research (CMR) de Office of Scientific Research and Development (OSRD). La OSRD fue creada en junio de 1941, para asegurar que la investigación en problemas médicos y científicos

relacionados con la defensa nacional, tuviera atención adecuada. Richards tenía un gran respeto por Florey y confiaba en su juicio acerca del valor potencial de la penicilina, por ello se acerca a las cuatro grandes firmas farmacéuticas (Merck, Squibb, Lilly y Pfizer) y les informó que ellos estarían sirviendo a los intereses nacionales si ellos emprendían la producción de penicilina y que además habría apoyo por parte del gobierno federal.

Richards convino una reunión en Washington D.C. el 8 de octubre de 1941, para intercambiar información de investigación del gobierno y compañías y planear un programa de investigación colaborativo para agilizar la producción de penicilina. Además de los representantes de CMR, The National Research Council y U. S. Department of Agriculture, incluyeron participantes como los directores de investigación Randolph Major de Merck, George Harrop del Instituto Squibb para la Investigación Médica, Jasper Kane de Pfizer y Y. Subbarow de Lederle. La siguiente conferencia de la penicilina del CMR llevada a cabo en Nueva York en Diciembre, 10 días después del incidente de Pearl Harbor y la entrada de los Estados Unidos a la Segunda Guerra Mundial, fue más decisiva. En esta reunión a la que asistieron los presidentes de Merck, Squibb, Pfizer y Lederle, así como los directores de investigación, el reporte de Robert Coghill sobre el éxito en el NRRL con el licor de maíz de molienda estaba alentando a los líderes industriales presentes.

Como Coghill recordó más tarde, George W. Merck, quien se había mostrado pesimista acerca de la posibilidad de producir cantidades adecuadas de penicilina, dadas las limitaciones de las técnicas y rendimientos de fermentación disponibles, "... inmediatamente habló diciendo que si los resultados podían ser confirmados en los laboratorios, era posible producir un kilo de material para Florey, y que la industria lo haría!". Fue acordado que aunque las compañías perseguirían sus actividades de investigación de manera independiente, mantendrían al CMR informado de los adelantos, y que el comité podría hacer la información disponible más abiertamente (con el permiso de la compañía de por medio) si eso era considerado del interés público.

Aunque había cierta preocupación de que las inversiones en los procesos de

fermentación podrían ser un desperdicio si una síntesis de penicilina comercialmente viable era desarrollada, otras compañías empezaron a mostrar interés por la droga. Algunas firmas hicieron sus propios acuerdos colaborativos (Merck y Squibb en febrero de 1942, seguido de Pfizer en septiembre del mismo año). La planta piloto de Merck continuó con la producción de varios cientos de litros de penicilina por semana usando tanto frascos como bandejas, y en Diciembre, Heatly se unió al equipo de investigación de Merck por algunos meses, donde introdujo el método de análisis de penicilina de la placa de copa de Oxford, que pronto se convirtió en un método estándar para toda la industria. Para marzo de 1942 había sido producida suficiente penicilina bajo el patrocinio de OCRD, para tratar al primer paciente, posteriormente fueron tratados 10 casos más en junio de 1942, todos con penicilina proveída por Merck & Co. Inc.

### **Ampliando la producción de Penicilina**

Las compañías químicas y farmacéuticas jugaron un rol especialmente importante en la solución de problemas inherentes en mejorar la fermentación inmersa de una planta piloto a una escala manufacturera. Cuando la escala de producción aumentó, los científicos de Merck, Pfizer y Squibb, y otras compañías, enfrentaron nuevos desafíos de ingeniería. John Smith de Pfizer capturó la complejidad e incertidumbre que enfrentaban estas compañías durante el proceso de ampliación en las siguientes palabras: “ EL moho es tan temperamental como un cantante de ópera, los rendimientos son bajos, el aislamiento es difícil, la extracción es asesinato, la purificación invita al desastre, y el ensayo no es satisfactorio”.

Como la penicilina necesita aire para crecer, la aereación de la mezcla de fermentación en tanques profundos presentaba un problema. Cuando el licor de molienda de maíz fue usado como medio de cultivo, aire estéril burbujeante en la mezcla causaba mucha espuma. Squibb resolvió este problema introduciendo gliceril-monoricinolato como un agente anti formación de espuma. La fermentación inmersa también requirió del diseño de nuevos sistemas de enfriamiento para las tinas y nueva tecnología de mezcla, para revolver la pasta de penicilina de manera

eficiente.

Lilly fue particularmente exitoso en hacer que el moho sintetizara nuevos tipos de penicilina, alimentándolo con precursores de estructuras diferentes. Una vez que la fermentación estaba completa, la recuperación también era difícil; tanto como dos tercios de la penicilina presente podían ser perdidos durante el proceso de purificación debido a su inestabilidad y sensibilidad al calor. La extracción fue hecha entonces a bajas temperaturas. Métodos de congelamiento en seco al vacío, eventualmente dieron los mejores resultados en la purificación de penicilina a una forma estable, esteril y usable.

Los pasos de fermentación, recuperación y empaquetamiento, rápidamente permitieron a los esfuerzos cooperativos de los químicos e ingenieros trabajar en una producción piloto de penicilina. En marzo de 1944, Pfizer abrió la primera planta comercial para la producción a gran escala de la penicilina a través de cultivo inmerso en Brooklyn, Nueva York.

Mientras tanto, estudios clínicos en los sectores militares y civiles, estaban confirmando la promesa terapéutica de la penicilina. La droga estaba mostrando ser efectiva en el tratamiento de una amplia variedad de infecciones, incluyendo infecciones por *estreptococos*, *estafilococos* y *gonococos*. La armada de los Estados Unidos estableció el valor de la penicilina en el tratamiento de infecciones y heridas quirúrgicas. Estudios Clínicos también demostraron su efectividad contra la sífilis, y para 1944, era el tratamiento de elección para esta enfermedad en las fuerzas armadas de Gran Bretaña y los Estados Unidos.

### **Penicilina, Segunda Guerra Mundial y su Producción Comercial**

El cada vez más evidente valor de la penicilina en el esfuerzo de guerra dejó al War Production Board (WPB) en 1943 tomar la responsabilidad de la producción incrementada de la droga. La WPB investigó más de 175 compañías antes de seleccionar a 21 para participar en un programa de penicilina bajo la dirección de Albert Elder; además de Lederle, Merck, Pfizer y Squibb, Laboratorios Abbott (quienes habían estado también entre los mayores de suministros clínicos de penicilina a mediados de 1943) fue una de las primeras compañías en empezar la producción a gran escala. Estas firmas recibieron alta prioridad en materiales de

construcción y otros suministros necesarios para alcanzar las metas de producción. La WPB controló la disposición de toda la penicilina producida.

Una de las mayores metas era tener un adecuado suministro de la droga a la mano para el día D propuesto para la invasión de Europa. Sentimientos de patriotismo de los tiempos de guerra estimularon altamente el trabajo en la penicilina en Gran Bretaña y los Estados Unidos. Por ejemplo, Albert Elder escribió a los fabricantes en 1943: “Ustedes están instados a impresionar a cada trabajador en su planta de que la penicilina producida hoy estará salvando la vida de alguien en algunos días o curando la enfermedad de alguien ahora incapacitado. Pongan eslogans en sus plantas, pongan avisos por correo, creen entusiasmo por el trabajo hasta el último trabajador de su planta”.

Como publicidad respecto a esta nueva “droga milagro” empezando a llegar al público, la demanda de la penicilina incrementó, pero los suministros en un principio fueron limitados y la prioridad fue dada al uso militar.<sup>10</sup>

El doctor Chester Keefer de Boston, presidente del National Research Council's Committee on Chemotherapy, tuvo la tarea inevitable de racionalizar los suministros de la droga para el uso en civiles. Keefer tuvo que restringir el uso de la droga a casos donde otros métodos de tratamiento habían fallado. Parte de su trabajo fue también recolectar información clínica detallada acerca del uso de la droga de tal manera que se tuviera un entendimiento más completo de su potencial y limitaciones. No era de extrañar que Keefer fuera acosado con peticiones de penicilina. Un relato periodístico en el Herald de Nueva York el 17 de octubre de 1943 declaró: “Muchos laicos –esposos, esposas, padres, hermanos, hermanas, amigos- ruegan al Dr. Keefer por penicilina. En cada caso se le pedía al que hacía la petición que enviara un informe completo del caso del paciente al médico a cargo, y cuando era recibido la decisión era tomada en una base médica y no emocional”.

Afortunadamente la producción de penicilina empezó a incrementarse dramáticamente a principios de 1944. La producción de la droga en los Estados Unidos pasó de las 21 billones de unidades en 1943 a las 1,663 billones en 1944 y a más de 6.8 trillones de unidades en 1945, y las técnicas de manufactura en

escala y sofisticación, de frascos de un litro con ganancias del 1% a tanques de 10,000 galones con ganancias del 80-90%. El gobierno americano fue eventualmente capaz de remover todas las restricciones de su disponibilidad, y en marzo 15 de 1945, la penicilina fue distribuida por los canales usuales y estaba disponible al consumidor en la farmacia más cercana.

Para 1949, la producción anual de penicilina en los Estados Unidos fue de 133,229 billones de unidades, y el precio había bajado de 20 dolares por 100,000 unidades en 1943 a menos de 10 centavos. La mayoría de las compañías británicas cambiaron al método de los tanques de fermentación profunda para la producción de penicilina, iniciada en los Estados Unidos, después de finalizar la guerra para satisfacer las necesidades de la gente. En el Reino Unido, la penicilina salió primero a la venta para el público en general, sólo como una droga de preescripción el 1 de Junio de 1946.

En Gran Bretaña, Chain y Abraham continuaron trabajando en la estructura de la molécula de penicilina, ayudados por el trabajo de cristalografía por Rayos X de Dorothy Hodgkin, también en Oxford. La característica única de la estructura que fue finalmente establecida en 1945, es el anillo beta-lactámico altamente lábil unido a un anillo de tiazolidina. En el mismo año Alexander Fleming, Howard Florey y Ernest Chain, fueron galardonados con el premio nobel por su investigación sobre la penicilina.

Los esfuerzos cooperativos de los Químicos Americanos, Ingenieros Químicos, Microbiólogos, Micólogos, Agencias de Gobierno y manufactureas farmacéuticas y químicas fueron iguales al desafío propuesot por Howard Florey y Norman Heatley en 1941. Como Florey observó en 1949, “ un tributo tan alto no puede ser pagado a la iniciativa y energía con la cual las firmas manufactureras americanas emprendieron la producción a gran escala de la droga. De no haber sido por sus esfuerzos ciertamente no habría habido suficiente penicilina el Día D en Normandía en 1944 para tratar todos los severamente damnificados, tanto Británicos como Americanos.”<sup>11</sup>

### **Actividad biológica no antibiótica de los antimicrobianos**

El descubrimiento de los agentes antimicrobianos es uno de los grandes avances

de la medicina moderna. Interactúan con ciertos objetivos en las bacterias suprimiendo su crecimiento y eventualmente destruyéndolas. Un antimicrobiano ideal tiene como objetivo microbios sin afectar las células de los mamíferos. Sin embargo, como los microbios y el hombre comparten ciertos aspectos esenciales de la vida como ADN (ácido desoxirribonucleico) , ATP (trifosfato adenosín) y algunas rutas bioquímicas, es inevitable que los agentes antimicrobianos tengan efectos no antimicrobianos que pueden ser inesperados o indeseables. Ocasionalmente estos efectos no deseados pueden ser terapéuticamente útiles. Cambios menores en la estructura pueden alterar las propiedades farmacológicas de los compuestos. Agentes útiles farmacológicamente con actividad terapéutica no antimicrobiana han sido derivados de sus efectos colaterales conocidos. Uno de los objetivos de este trabajo es revisar los efectos no antimicrobianos de agentes antibióticos comúnmente prescritos, con énfasis en las aplicaciones clínicas de los mismos.

**Tabla 1. Mecanismos de acción y efectos no antimicrobianos de agentes antibióticos prescritos comúnmente (Modificado de Timothy R. Pasquale y James S. Tan. *Nonantimicrobial Effects of Antibacterial Agents*)**

Clase de antibiótico	Mecanismo de acción propuesto	Efectos no antimicrobianos
<b>Beta lactámicos</b>	Interfieren con las síntesis de pared a través de la unión a proteínas asociadas con la membrana celular bacteriana	<i>Inhibición plaquetaria:</i> Se ha encontrado que todas las penicilinas inhiben la agregación plaquetaria in vitro en diferentes grados. <i>Reacciones tipo disulfiram:</i> Algunas cefalosporinas como cefoperazona, cefamandol, cefmetazol y cefotetán tienen una cadena lateral MTT y son conocidos por causar incremento de las concentraciones de aldehído en sangre. <i>Diuresis osmótica:</i> Cuando son administrados en dosis altas, la carbenicilina y ticarcilina se comportan como un anión no reabsorbible.
<b>Macrólidos</b>	Inhiben la síntesis de proteínas a través de una unión reversible con la subunidad 50s ribosomal	<i>Motilidad gastrointestinal:</i> La eritromicina es usada clínicamente por sus efectos procinéticos. <i>Inmunomodulación:</i> Estudios han evaluado a los macrólidos para sus usos en condiciones hipersecretoras y desórdenes inflamatorios crónicos de la vía aérea. <i>Efectos en la secreción respiratoria:</i> La claritromicina ha mostrado disminuir la producción de secreción.
<b>Tetraciclinas</b>	Inhiben la síntesis de proteínas a través de una unión reversible con la subunidad 30s ribosomal	<i>Inmunomodulación:</i> Han sido evaluadas para su uso en desórdenes periodontales e inflamatorios y terapia para el cáncer. <i>Neuroprotección:</i> Ha habido un incremento en el interés en el uso de la minociclina como agente neuroprotector para tratamientos tales como lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple y lesión cerebral isquémica local. <i>SIADH:</i> Demeclociclina ha sido clínicamente usada para el tratamiento de SIADH.
<b>Aminoglucósidos</b>	Inhiben la síntesis de proteínas a través de una unión irreversible con la subunidad 30s ribosomal	<i>Bloqueo neuromuscular:</i> Un efecto que ha sido asociado con varios aminoglucósidos. <i>Gen CFTR :</i> Gentamicina ha mostrado restaurar la función del CFTR en pacientes con fibrosis quística. Investigación adicional es requerida.
<b>Sulfonamidas</b>	Interfieren con la síntesis de ácido fólico a través de una inhibición competitiva de la dihidropteroato sintetasa	<i>Glicémicos:</i> Se encontró que producen hipoglicemia en animales. Las sulfonilureas fueron derivadas de las sulfonamidas. <i>Inhibición de la anhidrasa carbónica:</i> La sulfonamida inhibe la anhidrasa carbónica. Acetazolamida se derivó después y es usada clínicamente para el glaucoma de ángulo abierto.
<b>Fluoroquinolonas</b>	Inhibición de la DNA topoisomerasa requerida para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del DNA bacteriano	<i>Disglucemia:</i> Se ha reportado que tienen un efecto en la homeostasis de la glucosa que actualmente se sospecha es resultado de la estimulación de las células pancreáticas

*Nota: CFTR, regulador transmembrana de la fibrosis quística; MTT, metil-tetrazol-tiol; SIADH, síndrome de hormona antidiurética inapropiada*



## 2. Planteamiento del problema

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928, la creación de nuevos fármacos antimicrobianos ha crecido enormemente, lo que redujo de manera significativa la morbimortalidad debida a enfermedades infecciosas y por lo tanto se incrementó la esperanza de vida de la población en general.

No obstante, estos grandes avances de la medicina se han visto amenazados por el surgimiento y difusión mundial de agentes microbianos resistentes a los antibióticos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud esta problemática ha surgido por muchas razones, como la prescripción de antibióticos por personas no calificadas para recetar, la prescripción indiscriminada o excesiva por profesionales calificados para recetar, la utilización exagerada o errónea de antibióticos en los hospitales, la automedicación o percepción errónea de los pacientes mal informados, el incumplimiento por los pacientes de las dosis recetadas, la promoción inadecuada o engañosa, la venta de antibióticos en un mercado paralelo no autorizado y la falta de legislación que regule el uso de antibióticos y obligue a cumplir las normas vigentes respectivas, por mencionar algunas.

La pandemia de Influenza A (H1N1) en México durante el año 2009 puso en evidencia la gravedad de las consecuencias del uso indiscriminado de antibióticos en todas sus facetas, debido a que muchos casos de influenza se complicaron debido a un diagnóstico médico tardío, causado en gran parte por que algunos pacientes acudieron a farmacias buscando disminuir sus síntomas y fue ahí donde recibieron antibióticos sin recete médica, los cuales no tienen utilidad en infecciones virales como la influenza. Esta situación llevó a replantearse el uso de estos medicamentos en el país.

Por los antecedentes antes mencionados se plantean preguntas como: ¿Cuáles son las indicaciones precisas de los antibióticos más utilizados en la práctica clínica?, ¿Existe evidencia suficiente para lograr una transición, en la medida de lo posible, del uso empírico de antibióticos al uso racional de antibióticos?, de

acuerdo con el riesgo-beneficio de dichos antibióticos ¿Se han encontrado o reportado nuevos efectos adversos o contraindicaciones del uso de antibióticos?, ¿Existen nuevas alternativas a protocolos establecidos de tratamiento o profilaxis basadas en la evidencia científica? ¿Hay antibióticos con efectos biológicos no antimicrobianos que puedan ser empleados para tratar otras enfermedades?, ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia bacterianos implicados en los tratamientos antibióticos? ¿Cuáles son los beneficios del uso racional de antibióticos?

### **3. Justificación**

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud más del 50% de los medicamentos se prescriben, dispensan o venden de forma inapropiada, y la mitad de los pacientes no los toman correctamente. El uso excesivo, insuficiente o

indebido de los medicamentos tiene efectos nocivos para el paciente y constituye un desperdicio de recursos. Más del 50% de los países no aplican políticas básicas para fomentar el uso racional de los medicamentos.

En los países en desarrollo, la proporción de pacientes tratados de conformidad con directrices clínicas es inferior al 40% en el sector público y del 30% en el sector privado. La combinación de la formación y supervisión de los dispensadores de atención de salud, la educación de los consumidores y el suministro de medicamentos en cantidades suficientes es eficaz para mejorar su uso racional, pero separadamente todas estas intervenciones tienen un impacto reducido

El uso indiscriminado de antibióticos ocurre en todo el mundo, tiene efectos deletéreos en los pacientes y constituye un desperdicio de recursos, que tiene como consecuencia la resistencia a los antimicrobianos, ya que su uso excesivo aumenta la resistencia a estos y el número de medicamentos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas disminuye. Muchos procedimientos quirúrgicos y los tratamientos antineoplásicos no son posibles sin antibióticos para luchar contra las infecciones. La resistencia prolonga las enfermedades y las estancias hospitalarias, y puede llegar a causar la muerte; su costo es de US\$ 4–5 mil millones al año en los Estados Unidos de América, y de € \$ 9 mil millones al año en Europa.

Otra de las consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos son las reacciones adversas y los errores de medicación: Las reacciones adversas a los medicamentos originadas por su uso erróneo o por reacciones alérgicas pueden ser causa de enfermedad, sufrimiento y muerte. Se calcula que las reacciones adversas a los medicamentos cuestan millones de dólares al año.

En el aspecto económico representa un desperdicio de recursos: Un 10 a 40% de los presupuestos sanitarios nacionales se gasta en medicamentos. La compra de medicamentos directamente por el usuario puede causar graves dificultades económicas a los pacientes y a sus familias. Si los medicamentos no se prescriben y usan adecuadamente, se desperdician miles de millones de pesos de fondos públicos y personales.

Socialmente repercute en el paciente: El uso excesivo de medicamentos escasos

contribuye a menudo al agotamiento de existencias y al aumento de los precios hasta niveles inasequibles, lo cual merma la confianza del paciente. Los malos resultados sanitarios debidos al uso inadecuado de los medicamentos también pueden reducir la confianza.

## **4. Objetivos**

### **Objetivo General**

Revisión sistemática de la literatura con el fin de documentar actualidades sobre algunos de los antibióticos de uso común.

### **Objetivos Específicos**

- 1 Obtener información acerca de efectos biológicos independientes de la actividad antimicrobiana y sus potenciales usos al respecto, no descritos anteriormente
- 2 Diferenciar según la bibliografía revisada las indicaciones y contraindicaciones actuales de los fármacos.
1. Determinar según el análisis de los artículos revisados nuevos efectos secundarios de los fármacos, no documentados con anterioridad.

## **5. Método**

### **5.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevara a cabo en dos etapas:

En la primera se llevara a cabo la revisión de artículos sobre guías terapéuticas, indicaciones y contraindicaciones, mecanismos de resistencia a fármacos, usos clínicos, efectos biológicos independientes de la actividad antimicrobiana y efectos secundarios de las siguientes revistas:

- 1 New England Journal of Medicine
1. The Lancet
2. Mayo Clinic Procedures
3. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials
4. JAMA Internal Medicine
5. Antimicrobial Agents and Chemotherapy
6. International Journal of Antimicrobial Agents
7. Journal of Antimicrobial Chemotherapy
8. Clinical Infectious Diseases
9. Clinical Therapeutics
10. British Journal of Clinical Pharmacology

Una vez obtenidos los artículos se procederá a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactara la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contendrán un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procederá al cruce de la información contenida en las fichas de trabajo, que permita la redacción del documento final.

## **5.2 UNIVERSO DE TRABAJO**

Lo constituyen los artículos publicados sobre efectos biológicos independientes de la actividad antimicrobiana, guías terapéuticas, indicaciones y contraindicaciones, mecanismos de resistencia a fármacos, usos clínicos y efectos secundarios de las revistas: New England Journal of Medicine, The Lancet, Mayo Clinic Procedures, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, JAMA Internal Medicine, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, International Journal of Antimicrobial Agents, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Clinical Infectious Diseases, Clinical Therapeutics, British Journal of Clinical Pharmacology, por mencionar algunas.

## **5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Los artículos de investigación sobre guías terapéuticas, indicaciones y contraindicaciones, mecanismos de resistencia a fármacos, usos clínicos, efectos secundarios y efectos biológicos no antibióticos de los antimicrobianos publicados en los últimos diez años en las revistas antes mencionadas.

## **5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Todos los artículos publicados en los últimos diez años en las revistas antes mencionadas que no corresponden a guías terapéuticas, indicaciones y contraindicaciones, mecanismos de resistencia a fármacos, usos clínicos y efectos secundarios.

## **5.5 IMPLICACIONES ÉTICAS**

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetaran los derechos de autor.

## **6. RESULTADOS**

Se revisaron artículos de investigación de los años 2004 a 2014 en relación a los fármacos antibióticos beta láctamicos, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglucósidos, fármacos antifolatos y quinolonas en bases de datos como Medline, Cochrane Library y MDConsult, utilizándose como términos de búsqueda: “antibiotics indications”, “antibacterial therapy”, “nonantimicrobial effects of

antibiotics”, “biological activity of antibiotics”, “betalactam biological activity”, “macrolide biological activity”, “sulfonamides nonantimicrobial activity”, “Tetracyclines immunomodulatory effects”, “fluoroquinolones biological activity”, “new uses of antibiotics”.

Previa lectura y revisión sistemática se seleccionaron todos los artículos que proporcionaban información sobre los efectos biológicos de los antibióticos, nuevas indicaciones y contraindicaciones, así como efectos secundarios no reportados con anterioridad, reuniendo un total de 68 estudios.

**Tabla 2. Artículos revisados según año y revista**

Revista	AÑO											Total
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
N Eng J Med		2	1									3
A Cl Micr Ant	1	1						1				2
Ant A Chemoth			1	1	2		1					5
RespCriCrMed			2	1	2			1				6
Curr Mol Ph					1		1					2
J Chemoth			1		1							2
Nature		2			1							3
Exp NeuroB						1	1					2
E J Pharmac		1				2		1				4
Neuroscienc	1				1						1	2
JBC					1		1					2
Neurochem					1							1
Int Med J					1					1		2
Mol NeuroBio							1				1	2
Otras	4	5	4	2	7	6		3	1	2		30
												68

## 6.1 Lactámicos Beta

Los antibióticos Lactámicos Beta que incluyen las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, y carbapenémicos son denominados así por poseer un anillo lactámico beta en su estructura química.<sup>12</sup> Son de uso frecuente y su estructura y mecanismo de acción son semejantes.

### 6.1.1 Penicilinas

La principal característica estructural de las penicilinas es el anillo beta lactámico consistente de cuatro porciones, que posee un grupo amino secundario (RNH-); este anillo se une a un anillo de tiazolidina lo que produce una mayor reactividad que un anillo beta lactámico monocíclico, rasgos esenciales para la actividad



antibacteriana de la penicilina. El núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica; la transformación metabólica o alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda actividad bacteriana importante.

### **Clasificación**

El grupo amino secundario o radical es quien determina las propiedades antibacterianas y farmacológicas del compuesto, de esta manera se pueden ordenar en tres grupos:

1. Penicilinas: cuya actividad máxima se presenta contra microorganismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios que no producen beta lactamasa. Su acción es mínima contra bacilos gramnegativos y son susceptibles de hidrolisis por beta lactamasas.
2. Penicilinas antiestafilocócicas: que presentan resistencia a las lactamasas beta de los estafilococos y actúan contra estreptococos y estafilococos, no teniendo actividad contra bacterias anaerobias, bacilos gramnegativos, cocos y enterococos.
3. Penicilinas de espectro ampliado: que poseen el espectro de la penicilina pero también actúan contra microorganismos gramnegativos.

### **Mecanismo de acción**

Los antibióticos lactámicos beta inhiben la formación de los enlaces cruzados de peptidoglicanos que dan a la pared celular rigidez estructural, situación que se logra al unirse el anillo lactámico beta a la enzima transpeptidasa que cataliza la formación de dichos enlaces, lo que debilita la pared celular que aunado al incremento de la presión osmótica, eventualmente causa citólisis o muerte celular.

### **Farmacocinética**

La administración vía oral de las penicilinas y su absorción se diferencian de acuerdo con su estabilidad al ácido y unión a proteínas, por esta razón algunas no son adecuadas para su administración vía oral por su variabilidad en la absorción, por otro lado algunas son estables como la ampicilina, dicloxacilina y amoxicilina, y por lo tanto bien absorbidas. Es importante señalar que

prácticamente todas las penicilinas administradas vía oral se ven influenciadas en su absorción por la presencia de alimentos por lo que el fármaco debe administrarse horas antes o después de los alimentos. Sin embargo para la administración parenteral la absorción es completa y relativamente rápida alcanzando concentraciones séricas significativamente mayores después de treinta minutos comparadas con la administración vía oral.

Algunas penicilinas como la benzatínica y procaínica están diseñadas para una absorción lenta y derivar en concentraciones prolongadas en sangre y tejidos, su concentración sérica y tisular es equiparable aunque su penetración en el sistema nervioso y algunos otros tejidos como próstata y ojos es deficiente. No obstante la inflamación meníngea aumenta la permeabilidad de este fármaco permitiendo tenerse concentraciones suficientes del compuesto para la eliminación de cepas susceptibles.

La penicilina es excretada vía renal aunque pequeñas cantidades son eliminadas por otras vías, el 90% de la eliminación ocurre por secreción tubular y el 10% de la excreción por filtración glomerular, por ello para las penicilinas de eliminación renal la dosis debe ajustarse de acuerdo con la TFG (tasa de filtración glomerular) con la consecuente administración de un cuarto o una tercera parte de la dosis si la TFG es menor de 10ml/min. Para las penicilinas de excreción biliar o de eliminación renal y biliar el ajuste de la dosis no es requerido cuando existe de por medio insuficiencia renal. En el recién nacido la depuración es lenta por lo que a pesar de las dosis ajustadas al peso las concentraciones séricas son mucho más prolongadas que en el adulto.

### **Indicaciones**

- Penicilina: La penicilina G es ideal para tratar infecciones por estreptococos<sup>13</sup>, neumococos, enterococos y meningococos sensibles y estafilococos no productores de beta lactamasa. Presenta también actividad contra bacterias del género clostridium, actinomices y otros bacilos grampositivos y anaerobios gramnegativos no productores de lactamasa beta, además de *Treponema pallidum* y algunas otras espiroquetas. La dosis efectiva puede variar entre 2.4 y 24 millones de unidades por día

divididas en cuatro o seis tomas, pudiéndose administrar también vía intravenosa de manera continua. En su presentación vía oral (penicilina V) puede usarse en infecciones leves dada su mala absorción, su corta vida media y un espectro antibacteriano reducido. Debido a las concentraciones prolongadas de la penicilina G benzatínica y procaínica una sola inyección de 1.2 millones de unidades es eficaz para combatir la faringitis por *Streptococo beta hemolítico* que administrada vía intramuscular cada 3 o 4 semanas provee acción profiláctica contra la reinfección. Una sola inyección intramuscular de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica es recomendada para la terapia de la sífilis temprana, cuya ventaja es ser un régimen de bajo costo y con ausencia de problemas relacionados con pobre adherencia al tratamiento.<sup>14</sup>

- Penicilinas antiestafilocócicas: están dirigidas para el tratamiento de infecciones moderadas localizadas, causadas por estafilococos productores de lactamasa beta susceptibles. En caso de infecciones sistémicas graves causadas por estafilococos como la endocarditis, la oxacilina puede ser usada en altas dosis vía intravenosa, de manera intermitente, aunque con una susceptibilidad baja (79%)<sup>15</sup>, y dada la creciente resistencia de los estafilococos a la meticiclina y en vista de opciones terapéuticas mucho más efectivas, el uso empírico de estos fármacos ha disminuido significativamente.
- Penicilinas de espectro ampliado: son mucho más activas contra microorganismos gramnegativos y también pueden ser inactivados por lactamasas beta, además de presentar una actividad antibiótica equiparable. Administrados vía oral pueden tratar infecciones de vías respiratorias bajas, de vías urinarias, sinusitis y otitis media, donde algunos autores han abogado por la restricción del tratamiento antibiótico en esta última, en niños con un riesgo incrementado de tener un resultado no favorable o presentar complicaciones, dado que la evidencia demuestra un efecto modesto en la prescripción de antibióticos, por lo que su administración no está completamente justificada.<sup>16</sup> La ampicilina y la amoxicilina son los lactámicos beta más activos contra neumococos

resistentes a la penicilina y son los fármacos de elección para tratar infecciones en las que se sospecha se presentan con cepas resistentes. Estas penicilinas, incluyendo piperacilina y ticarcilina, también se encuentran con inhibidores de la lactamasa beta, como son el sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico, lográndose ampliar el espectro de estos fármacos al incluir cepas de *S. aureus*, así como microorganismos gramnegativos que producen lactamasa beta.

### **Efectos Adversos**

Prácticamente los efectos adversos más significativos están asociados a reacciones de hipersensibilidad de tipo I-IV, que puede variar desde eritema cutáneo y urticaria hasta choque anafiláctico. Aunque la incidencia de alergia a la penicilina en general es menor al 10%, en una encuesta internacional se determinó que la incidencia de anafilaxia por penicilinas fue del 0.004%-0.015% con un índice de fatalidad comprendido entre 0.002%- 0.0015%.<sup>17-19</sup>

Otras reacciones indeseables pueden incluir lesiones orales, fiebre, nefritis intersticial (vinculada a la meticilina y en desuso por tal motivo) y vasculitis; además, en pacientes con insuficiencia renal la penicilina administrada en dosis altas puede producir convulsiones.

### **6.1.2 CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS**

Con propiedades similares a las penicilinas pero con un núcleo ácido 7-aminocefalosporínico y la capacidad de unión de diversos radicales R1 y R2, las cefalosporinas son antibióticos con un espectro de actividad mucho más amplio, y aunque son estables ante muchas lactamasas beta, las cepas de *Klebsiella* y *E. Coli* ya representan una situación adversa debido a la expresión de lactamasas beta de amplio espectro. Las cefalosporinas se clasifican en cinco grupos importantes cuyo criterio de orden está basado en su espectro de actividad antimicrobiana:

#### **1) Cefalosporinas de primera generación:**

Entre las que se encuentran cefalotina, cefalexina, cefadroxina, cefazolina, cefadrina y cefapirina, cuya actividad contra neumococos, estreptococos y estafilococos es muy alta. Presentan actividad contra *Proteus mirabilis*, *E. Coli* y *K. pneumoniae* pero no así contra *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* y *Acinetobacter*.

### **Farmacocinética**

Por vía oral algunas cefalosporinas como la cefalexina, cefadroxilo y cefadrina se absorben de manera variable a través del intestino. La concentración urinaria suele ser muy alta y con una dosis vía oral de 500mg, las concentraciones séricas son alrededor de 15-20 microgramos por mililitro; su distribución es variable dentro de los tejidos y por lo general su concentración es menor a la sérica. El cefadroxilo se administra en dosis de 0.5- 1.0 gr cada 12 horas, mientras que la cefadrina y la cefalexina en dosis de 0.25 a 0.5 gr cada 6 horas. Su excreción es principalmente renal, por filtración glomerular y secreción tubular hacia la orina. El probencid, fármaco que bloquea la secreción tubular, puede aumentar las concentraciones séricas de manera importante. En el caso de los pacientes con disminución de la función renal, se debe ajustar la dosis de acuerdo con el porcentaje de la tasa de filtración glomerular del paciente.

Dentro de todas las cefalosporinas parenterales de primera generación sólo la cefazolina se mantiene vigente. La administración de 1 gramo IV produce concentraciones máximas de 90-120 microgramos por mililitro y puede usarse en dosis de 0.5 a 2 gramos cada 8hrs.

### **Indicaciones**

Aunque no representan el fármaco de elección para el tratamiento de cualquier infección, pueden ser usadas para el tratamiento de infecciones de vías urinarias, así como infecciones leves de tejidos blandos como abscesos o celulitis, sin tener aplicación alguna en la terapéutica de infecciones graves.

En el caso del antibiótico parenteral cefazolina, la penetración en tejidos es aceptable, sin ser útil para el tratamiento de meningitis ya que no alcanza el sistema nervioso central. Es también utilizado en la profilaxis quirúrgica, considerado el fármaco ideal por algunos autores tomando en cuenta el costo-

beneficio comparado con el uso de cefalosporinas de segunda generación en esta misma situación.<sup>20</sup>

Por otro lado es importante señalar que en las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la peritonitis infecciosa en diálisis peritoneal crónica en adultos del sistema nacional de salud, incluye dentro del tratamiento empírico el uso de una cefalosporina de primera generación, específicamente de la cefazolina o cefalotina. Dada la creciente prevalencia de peritonitis causa por bacterias productoras de beta lactamasas de amplio espectro, se recomienda incluir sugerencias para el tratamiento de peritonitis asociada a diálisis peritoneal en la que en estos casos, el tratamiento empírico podría resultar ineficaz y derivar en complicaciones dado el tiempo de espera de los cultivos y antibiograma.<sup>21-23</sup>

## **2) Cefalosporinas de segunda generación:**

Las cefalosporinas de segunda generación son compuestos semisintéticos derivados de las cefalosporinas naturales. Aunque los antibióticos de este grupo son llamados colectivamente cefalosporinas, sólo los antibióticos y compuestos semisintéticos derivados de organismos tales como *Cephalosporium acremonium*, son verdaderas cefalosporinas. Las cefamicinas son compuestos estructuralmente relacionados pero derivados de especies de *Streptomyces*. Tienen varias similitudes ya que tienen actividad en contra de organismos grampositivos, gramnegativos y algunos organismos aeróbicos y anaeróbicos. Las bacterias del género *Klebsiella* suelen ser sensibles. Cefamandol, cefuroxima, cefonicida, ceforanida y cefaclor son activas contra *H. Influenzae* pero no contra *Serratia* o *B. Fragilis*. En contraposición, la cefoxitina, cefmetazol y cefotetán son activos contra *B. Fragilis* y algunos géneros de *Serratia* pero no contra *H. Influenzae*, destacando que ninguna de ellas posee actividad contra enterococos o *P. Aeruginosa*.

### **Farmacocinética**

Entre los compuestos que pueden ser utilizados vía oral se encuentran el cefaclor, cefuroximaaxetilo, cefprozil y loracarbef cuya dosis oscila de 10-15mg/kg/día dividida en dos a cuatro tomas; los niños pueden recibir de 20-40mg/kg/día sin superar 1g/día. Los fármacos de administración parenteral en dosis de aproximadamente 1 gramo, logran concentraciones séricas de 75-125

microgramos por mililitro en prácticamente todas las cefalosporinas de segunda generación. Existe mucha variabilidad en cuanto a su grado de absorción, vida media, unión a proteínas y por lo tanto, intervalos de dosificación, aunque la eliminación de todas ellas tiene lugar en el riñón, y la presencia disfunción renal obliga a realizar un ajuste en la dosificación.

### **Indicaciones**

Entre sus principales usos se encuentra el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad en la que la cefuroxima presenta actividad en contra de *H. Influenzae* y *K. Pneumoniae* que producen lactamasa beta, y neumococos que muestran resistencia a la penicilina. Por su actividad, vía oral son usadas para el tratamiento de sinusitis, otitis y algunas infecciones de vías respiratorias bajas; además pueden ser usadas en algunas infecciones pélvicas y ginecológicas dado su espectro de actividad, su baja toxicidad y las concentraciones que logran alcanzar en tejidos pélvicos.<sup>24</sup> Por último es importante destacar su uso como antibiótico profiláctico en la cirugía colorectal electiva sin metronidazol, donde la administración de 3 dosis iniciando la primera justo después de la incisión quirúrgica, ha mostrado ser efectiva en la prevención de infección en el sitio de incisión quirúrgica.<sup>25</sup>

### **3) Cefalosporinas de tercera generación**

Las cefalosporinas de tercera generación son agentes antimicrobianos de amplio espectro útiles en una multitud de escenarios clínicos, ninguna cefalosporina es apropiada para todos los problemas de enfermedades infecciosas. Ceftazidima y cefoperazona son los únicos fármacos de tercera generación que proveen actividad antipseudomonas. La vida media de la ceftriaxona permite una dosificación de una vez por día, haciéndola una droga excelente para el tratamiento antibiótico ambulatorio de infecciones adquiridas en la comunidad; además también es útil para el tratamiento de la enfermedad de Lyme e infecciones de transmisión sexual.<sup>26</sup> Poseen actividad también en contra de *Citrobacter*, *S. Marcescens*, *Providencia* sp y algunas cepas de *Haemophilus* y *Neisseria*. La ceftizoxima y moxalactam son activos contra *B. Fragilis*. La cefixima,

cefdinir, ceftibuten y cefpodoxima son fármacos orales con actividad similar excepto cefixima y ceftibuten que son menos activos contra neumococos y tienen poca actividad contra *S. aureus*.

### **Farmacocinética**

Estos fármacos penetran bien líquidos y tejidos corporales. Excepto cefalosporinas orales y la cefoperazona, alcanzan concentraciones terapéuticas adecuadas para inhibir microorganismos patógenos, incluidos gramnegativos, excepto *Pseudomonas*. Un gramo intravenoso de cefalosporinas logra concentraciones séricas de 60-140 microgramos por mililitro y la vida media e intervalos de dosificación son diversos. La mayoría de estos fármacos poseen una vida media de 1-1.7h y pueden inyectarse en intervalos de 6-8hrs de 2-12g/día, no así con la cefoperazona y ceftriaxona, cuya vida media es de 2h e intervalo y dosificación es de 8-12h y 25-100mg/kg/día y, 24h a dosis de 15-50mg/kg/día respectivamente. La cefixima, cefpodoxima, cefditoren, ceftibuten y cefdinir se administran vía oral de 200-400mg c/12-24hrs aproximadamente. Cefoperazona y ceftriaxona se excretan vía biliar y no requieren ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal, el resto es de excreción renal y en consecuencia requieren ajuste.

### **Indicaciones**

Ampliamente utilizadas para tratar infecciones graves causadas por microorganismos que son resistentes a casi todos los fármacos, no obstante, las cepas que expresan lactamasas beta de amplio espectro no son susceptibles. En las infecciones causadas por *Enterobacter*, incluso si muestra susceptibilidad in vitro debe evitarse, ya que la emergencia de resistencia en especies de *Enterobacter*, que aparece durante el tratamiento, ha resultado en un incremento de la mortalidad, estancia hospitalaria e incremento en los costos. La emergencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación ocurre en un 10% de los pacientes recibiendo terapia antimicrobiana y en más del 20% de los tratados con cefalosporinas de tercera generación.<sup>27</sup>

La ceftriaxona y cefotaxima pueden usarse en el tratamiento de la meningitis ya que poseen la máxima actividad contra neumococos resistentes a la penicilina,



incluidas las secundarias a neumococos, meningococos, *H. Influenzae* y bacilos gramnegativos entéricos susceptibles, pero no por *L. monocytogenes*. Sin embargo, es importante señalar que en cepas neumocócicas con resistencia intermedia a la penicilina, se debe observar cuidadosamente el tratamiento por posible fracaso terapéutico, y en la meningitis que posee cepas neumocócicas altamente resistentes a la penicilina, se prefiere usar vancomicina y rifampicina hasta que la concentración mínima inhibitoria de ceftriaxona o cefotaxima sean diluidadas.<sup>28</sup> Indicaciones potenciales también incluyen septicemia de causa desconocida para pacientes inmunológicamente aptos o inmunocomprometidos, y pacientes con neutropenia, en los que generalmente es agregado un aminoglucósido.

#### **4) Cefalosporinas de cuarta generación**

Las cefalosporinas de cuarta generación tienen una actividad antibacteriana alta, un espectro antibacteriano amplio, baja toxicidad y estabilidad enzimática. Tienen actividad superior contra gramnegativos, grampositivos y anaerobios, entre las que se encuentran son cefepime, cefpirome, ceftazopran y cefocelis, que son más resistentes a la hidrólisis por beta lactamasas cromosómicas como las producidas por *Enterobacter*. Presentan actividad contra *P. Aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*spp, *S. aureus* y *S. pneumoniae*.

#### **Farmacocinética**

Cefepime tiene una vida de aproximadamente 2.3h en individuos con función renal normal e incrementa proporcionalmente cuando la función renal disminuye.<sup>29</sup> Penetra bien líquido cefalorraquídeo y es eliminado vía renal.

#### **Indicaciones**

Aunque su utilidad clínica es similar a las cefalosporinas de tercera generación, coexisten como alternativa para el tratamiento de neumonía neumocócica y meningitis cuyas cepas presentan resistencia a la penicilina y cefalosporinas, donde junto con la vancomicina y rifampicina, representan una opción terapéutica, aunque no existen suficientes estudios que sustenten tal uso a pesar de su probada efectividad.<sup>30</sup>

## **5) Cefalosporinas activas contra estafilococos resistentes a la meticilina o cefalosporinas de quinta generación**

Estos antibióticos beta lactámicos que presentan actividad principalmente frente a estafilococos resistentes a la meticilina se encuentran actualmente en diversas fases de estudio. Ceftarolina y ceftobiprol tienen una unión a la proteína transportadora de penicilina 2a (PBP2a) mejorada comparada con otros antibióticos beta lactámicos. Presentan actividad contra *S. Pneumoniae*, *S. beta hemolítico* y actividad variable contra *E. Fecalis*. Cabe destacar que ceftobiprol tienen una actividad mucho más amplia que su análogo en contra de organismos gramnegativos además de presentar actividad en contra de *P. Aeruginosa*.<sup>31</sup>

### **Farmacocinética**

La ceftarolina posee una concentración mínima inhibitoria para el 90% de los organismos de 1-2 microgramos por mililitro, una vida media de 2.5-3h, y ensayos clínicos en fases iniciales han establecido regímenes de dosificación de 600mg IV cada 12h como el régimen de elección para futuros estudios.

### **Indicaciones**

El ceftobiprol posee prácticamente la misma concentración mínima inhibitoria, una vida media de 3-4 h, y los ensayos clínicos en fases iniciales sugieren dosis de 500mg IV cada 12h para el tratamiento de infecciones por grampositivos y 500mg IV cada 8h como tratamiento empírico para infecciones mixtas ocasionadas por grampositivos y gramnegativos.<sup>32-35</sup>

### **Efectos adversos de las cefalosporinas**

Las cefalosporinas pueden ocasionar variadas reacciones de hipersensibilidad que son idénticas a las de las penicilinas, incluyendo anafilaxia, fiebre, exantemas, nefritis, granulocitopenia y anemia hemolítica. Aunque el núcleo de las cefalosporinas es suficientemente diferente de las penicilinas, algunas cefalosporinas con una cadena lateral en la posición 7 del anillo beta lactámico deben ser dadas con precaución, el resto no tiene mayor posibilidad de ocasionar una reacción alérgica que entre los no alérgicos a la penicilina. La anafilaxia con cefalosporinas es rara, no existe evidencia de un riesgo incrementado de anafilaxia con cefalosporinas entre los pacientes alérgicos a la penicilina, y la

anafilaxia fatal por cefalosporinas no ha sido reportada.<sup>36</sup>

Existen otros efectos adversos como irritación local y dolor intenso en la aplicación intramuscular y tromboflebitis después de la administración intravenosa. Se han demostrado algunos casos de nefritis y toxicidad renal, además de necrosis tubular. Algunas cefalosporinas pueden causar hipoprotrombinemia y trastornos hemorrágicos, aunque con la administración de vitamina K puede prevenirlos.

### **6.1.3 Monobactámicos**

Son fármacos que poseen un anillo beta lactámico monocíclico cuya actividad se reserva prácticamente a bacilos aerobios gramnegativos. Su mecanismo de acción es similar al de la penicilina, inhibiendo la síntesis de mucopéptidos de la pared celular bacteriana.

#### **Farmacocinética**

Se administra vía intravenosa de 1-2g cada 8h, alcanzando concentraciones séricas máximas de 100 microgramos por mililitro, con una vida media de aproximadamente 2h. Puede ser administrado como Aztreonam lisina de manera inhalada en dosis de 75mg de 2-3 veces por día, penetra bien el líquido cefalorraquídeo y es eliminado vía renal.

#### **Usos clínicos**

El aztreonam es usado como tratamiento de mantenimiento para infecciones de vía aérea por *P. Aeruginosa* en pacientes con Fibrosis quística que han recibido tratamiento frecuente con Tobramicina inhalada, demorando el tiempo de necesidad de tratamiento antibiótico antipseudomonas inhalado o intravenoso, mejorando la función respiratoria, los síntomas respiratorios y siendo bien tolerado.<sup>37</sup>

#### **Efectos adversos**

Este fármaco es bien tolerado por pacientes que presentan alergia a la penicilina y aunque no presenta mayor toxicidad se ha reportado exantema y elevación de aminotransferasas de manera ocasional.

### **6.1.4 Inhibidores de la lactamasas beta: Ácido clavulánico, Sulbactam y Tazobactam:**

Estos fármacos poseen una débil actividad antibacteriana aunque son inhibidores potentes de muchas lactamasas beta y por lo tanto, protegen a las penicilinas hidrolizables de la inactivación por estas enzimas. Su mayor actividad es en contra de las lactamasas beta del grupo A como las producidas por *Salmonella*, *Shigella*, *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *H. Influenzae* y *N. Gonorrhoeae*; inhiben también las beta lactamasas cromosómicas de *Bacteroides* y *Moraxella* pero su actividad en contra de las lactamasas tipo C producidas por *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* es poco efectiva.

Su espectro está en función de la penicilina acompañante, y aunque sus aspectos farmacológicos son algo distintos, esto resulta irrelevante, ya que solo se administran en combinaciones fijas con penicilinas específicas.

El uso de estos inhibidores amplía el espectro sólo si la falta de actividad de la penicilina se deba a la presencia de beta lactamasas susceptibles de dicho inhibidor.

### **Farmacocinética**

Su comportamiento farmacológico es bastante similar a las penicilinas con las que se administran, tienen la misma vida media y su eliminación es vía renal, por lo que requieren ajuste en función renal disminuida. Los esquemas de dosificación presentan variabilidad ya que dependen de la penicilina con la que son administrados.

### **Usos clínicos**

Tienen una gran variedad de usos como tratamiento empírico de infecciones causadas por una amplia variedad de microorganismos, infecciones mixtas por aerobios y anaerobios. Una de las principales aplicaciones es en el tratamiento de infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacterbaumanni* resistentes a imipenem y muchos otros fármacos, encontrándose que el tratamiento ampicilina-sulbactam es una opción terapéutica buena y segura para tratar este tipo de infecciones.<sup>38</sup>

### **6.1.5 Carbapenémicos**

Entre los tantos lactámicos beta estructuralmente distintos, la clase de los carbapenémicos, mientras comparte características generales con los lactámicos

beta, son considerados como la clase más potente y que poseen el espectro antimicrobiano más amplio, abarcando grampositivos, gramnegativos y anaerobios, incluyendo *P. Aeruginosa*. Presenta resistencia a la mayoría de las beta lactamasas excepto a las metalolactamasas beta. *Enterococcus faecium*, las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, *C. difficile*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes.

En general, basados en la concentración mínima inhibitoria, imipenem es ligeramente más potente que meropenem en contra de patógenas grampositivos, mientras que meropenem lo es en contra de gramnegativos.

### **Farmacocinética**

Imipenem es coadministrado con cilastina, un inhibidor de la dihidropeptidasa, evitando su inactivación en los túbulos renales, mientras que meropenem no lo requiere al mostrar mayor resistencia a estas enzimas. Ambos tienen una vida media de eliminación de 1h y son administrados varias veces al día, son eliminados principalmente vía renal y, por lo tanto, requieren ajuste en la dosis en disfunción renal. Ertapenem tampoco necesita coadministración de cilastina, puede ser administrado vía venosa o intramuscular, se une en un 94% a proteínas, y su prolongada vida media de eliminación (4h), admite dosificación de 1 g una vez al día. También es eliminado vía renal y requiere ajuste en dosificación.<sup>39</sup>

### **Usos clínicos**

Amplia experiencia clínica ha confirmado la eficacia clínica del imipenem y meropenem, considerados por médicos como los fármacos disponibles más confiables para el tratamiento de infecciones nosocomiales en pacientes severamente enfermos. En el caso del ertapenem algunos estudios han probado su eficacia y seguridad bajo las siguientes cinco indicaciones: infección intraabdominal complicada<sup>40</sup>, infección de la piel complicada<sup>41</sup>, neumonía adquirida en la comunidad<sup>42,43</sup>, infección pélvica aguda<sup>44</sup> e infección de vías urinarias complicada<sup>45,46</sup>

### **Efectos adversos**

En dosis apropiadas, generalmente son bien tolerados, aunque a falta de ajuste en

insuficiencia renal se han reportado convulsiones. Otros de los efectos adversos son intolerancia gastrointestinal, diarrea, tromboflebitis, vómito y elevación de aminotransferasas.

#### **6.1.6 Propiedades inmunomoduladoras de los beta lactámicos**

Existe relativamente poca información acerca de los efectos inmunomoduladores de dichos antibióticos en comparación con los macrólidos, tetraciclinas o fluoroquinolonas. Una de las mayores diferencias entre los beta lactámicos y otros grupos antibióticos parece ser la carencia de propiedades antiinflamatorias. Uno de los agentes más investigados es el cefaclor, que mostró mejorar la fagocitosis mejorando la quimiotaxis y potenciando la actividad bactericida induciendo un cambio hacia una respuesta proinflamatoria de tipo I. Existen datos contradictorios *in vitro* sobre las acciones del cefaclor y la cefpodoxima en leucocitos humanos: mientras la liberación de histamina inducida por E. Coli y S. Aureus de basófilos humanos fue incrementada por las cefalosporinas, la síntesis de leucotrienos de neutrófilos fue disminuida. Además, la fagocitosis de E. Coli por granulocitos y su actividad bactericida fue incrementada. En contraste, las síntesis de IL-6 y TNF alfa fue disminuida<sup>47</sup>. Después de un tratamiento corto (3-6 días) con 10, 40 o 100mg/kg de cefaclor, estimulación *ex vivo* de células de bazo de rata con el mitógeno policlonal PHA produjo una actividad linfoproliferativa incrementada y niveles incrementados de IFN gama, IL-2 y IL-10 así como niveles disminuidos de IL-4 e IL-6 en comparación con los controles de células de bazo de rata<sup>48</sup>. Estos cambios en los cambios de citocinas indica cambios inmunoestimuladores hacia una respuesta proinflamatoria tipo I, posiblemente mejorando la actividad antibacterial.

#### **6.1.7 Efecto neuroprotector de los beta lactámicos**

El glutamato media la transducción de las señales excitatorias, jugando un rol primordial en la fisiología del cerebro. Sin embargo, la neurotransmisión glutaminérgica excesiva (excitotoxicidad) ha sido implicada en procesos de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington<sup>49</sup>, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson. Aunque la enfermedad de Parkinson se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas

dopaminérgicas, el incremento concomitante en el tono glutaminérgico ha sido observado también. De hecho, literatura convergente ha mostrado niveles incrementados de glutamato extracelular<sup>50</sup> y una expresión del receptor de glutamato incrementada en un modelo de enfermedad de Parkinson o pacientes de esta naturaleza.

A pesar de la evidencia de que la excitotoxicidad glutaminérgica excesiva esta asociada con la enfermedad de Parkinson, no esta claro en qué punto de la progresión de la enfermedad de Parkinson la excitotoxicidad podría contribuir a la pérdida de neuronas nigroestriadas<sup>51</sup>. EL glutamato incrementa el influjo de  $Ca^{2+}$  a través de la unión con los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Sin embargo, el influjo incrementado de  $Ca^{2+}$  puede disparar la activación de proteasas dependientes de calcio que promueven el daño y la muerte celular. La calpaína es una de tales proteasas, y de hecho, hay evidencia de actividad proteolítica relacionada con la calpaína en tejido postmortem de pacientes con enfermedad de Parkinson que contribuye a la pérdida de neuronas dopaminérgicas, mientras los inhibidores de calpaína pueden aliviar la pérdida motora en los modelos de enfermedad de Parkinson<sup>52</sup>. Hay también evidencia que disminuyendo la activación del receptor de glutamato puede mitigar el daño nigroestriado en los modelos de enfermedad de Parkinson. Desafortunadamente de cualquier manera el uso de antagonistas de los receptores de glutamato en la enfermedad de Parkinson ha tenido resultados clínicos contradictorios con antagonistas de NMDAr; aunque mostrando una promesa en su habilidad para bloquear la excitotoxicidad también pueden inhibir la actividad sináptica excitatoria llevando a efectos secundarios indeseables<sup>53</sup>.

Por lo tanto, una intervención alternativa dirigida a la señalización glutaminérgica elevada podría probar utilidad para mitigar la pérdida de neuronas nigroestriadas sin comprometer los componentes esenciales de la señalización de glutamato en la función neuronal. Sin embargo, demostrar evidencia de que la reducción de glutamato extracelular podría proteger la pérdida de neuronas nigroestriadas es todavía necesaria como primer paso para prospectos avanzados, que mitigando la excitotoxicidad es una estrategia viable para disminuir, si no completamente

detener, el progreso de la enfermedad de Parkinson.

En modelos de la enfermedad de Parkinson, la evidencia sugiere que incrementar la expresión de GLT-1 (transportador de glutamato 1), podría ser una estrategia para disminuir la pérdida nigroestriada. Las células gliales por si mismas parecen jugar un rol protector en los modelos de la enfermedad de Parkinson. La ceftriaxona, antibiótico beta lactámico incrementa la expresión de GLT-1<sup>54</sup> y podría ser así un lugar factible para aumentar la absorción de glutamato para reducir la excitotoxicidad. Un estudio reciente indica que la ceftriaxona, cuando es dada previa a la inducción de la lesión, disminuye el grado de pérdida de neuronas nigroestriadas<sup>55</sup>. La ceftriaxona podría atenuar el fenotipo de la enfermedad de Huntington en el ratón R6/2<sup>56</sup> y aliviar la degeneración de neurona motora en un modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica<sup>57</sup>.

### **Ceftriaxona y VIH**

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso. La inactivación del glutamato sináptico es manejada por el transportador de glutamato GLT1 (también conocido como EAAT2) la proteína astroglial fisiológicamente dominante<sup>64</sup>. Las proteínas Tat y gp120 del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) han sido implicadas en la patogénesis de dicha enfermedad a través de varios mecanismos, incluyendo la regulación a la baja de el transportador de aminoácidos excitatorio EAAT2, que es responsable de la inactivación del glutamato sináptico. Trabajo relativamente reciente indica que los antibióticos beta lactámicos son potentes estimuladores de la expresión de EAAT2. En un estudio se trataron cultivos neuronales fetales humanos con gp120 recombinante o Tat en la presencia o ausencia de ceftriaxona y la neurotoxicidad fue determinada midiendo el potencial de membrana mitocondrial y la muerte celular neuronal, encontrándose que la ceftriaxona produjo una atenuación dosis dependiente de la neurotoxicidad y de la muerte celular neuronal causada por las proteínas virales, por lo que el estudio demuestra que esta clase de fármacos podrían tener eficacia terapéutica en la demencia causada por VIH<sup>65</sup>.

### **Ceftriaxona y Enfermedad de Parkinson**

Hace mucho tiempo que se piensa que la excitotoxicidad por glutamato es un



componente de varios desórdenes neurodegenerativos, y más recientemente, la enfermedad de Parkinson. La dopamina y el glutamato tienen una interacción recíproca dentro del estriado y una afectan su liberación mutuamente, jugando así un rol en la función y disfunción de los ganglios basales, con los dos neurotransmisores modulando cooperativamente la actividad de las neuronas eferentes del estriado. De hecho, el establecimiento de los síntomas motores en los modelos animales de la enfermedad de Parkinson se ha demostrado que esta estrechamente vinculado con el incremento de los niveles de glutamato dentro de los ganglios basales. Estos cambios en la liberación de glutamato en el corticoestriado debido a la denervación dopaminérgica implica un imbalance en el circuito y se ha especulado que contribuye a la pérdida posterior de neuronas nigroestriadas. La expresión de receptores de glutamato metabotrópicos y ionotrópicos en neuronas nigroestriadas incrementa su sensibilidad a la excitotoxicidad por glutamato. La expresión incrementada de NMDA y receptores de glutamato mGluR5 también han sido observada en pacientes con enfermedad de Parkinson. Vistos juntos, estos escenarios no solo facilitan la excitotoxicidad por glutamato sino que también juegan un rol subyacente en la progresión de la enfermedad. La habilidad para minimizar el incremento de la activación de glutamato farmacológicamente en la enfermedad de Parkinson permanece como un objetivo elusivo dada la alta incidencia de efectos colaterales de los antagonistas de los receptores de glutamato. Este estudio sugiere que a través de la recaptura de glutamato inducida por ceftriaxona la progresión de la pérdida de neuronas nigroestriadas puede ser mitigada cuando es administrada de manera temprana en la patogénesis de la enfermedad<sup>58</sup>. Cuando se inició un periodo de tratamiento de 7 días en el momento de infusión de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), no sólo la absorción de glutamato se incrementó junto con la expresión de GLT-1, sino la pérdida de tirosina hidroxilasa se atenuó en 3 veces comparada con el control.

Dado que el establecimiento de los síntomas motores de los modelos animales de la enfermedad de Parkinson pueden estar asociados con la sobreactivación de glutamato, examinando etapas tempranas de la pérdida de la vía nigroestriada

donde la intervención podría ocurrir permanece como un abordaje clínicamente relevante. Como tal, el tratamiento con ceftriaxona fue iniciado en el día de infusión de la 6-OHDA debido al hecho de que su habilidad para incrementar la expresión de GLT-1 requiere un mínimo de 5 días de tratamiento consecutivo a razón de 200mg/kg. Para fines clínicos, la intervención con ceftriaxona podría ser factible si un biomarcador confiable para la enfermedad de Parkinson fuera detectado en el paciente, previo a la presentación de síntomas locomotores. La habilidad de la ceftriaxona para atenuar la pérdida TH después de que la lesión esta bien establecida, también indica que el antibiótico tiene potencial para ser efectivo en etapas tardías de la progresión de la enfermedad. No es sabido si los presentes hallazgos mostrando protección de la pérdida de TH podrían sin embargo, traducirse en un incremento del número de células o protección en contra de su posterior pérdida<sup>58</sup>.

#### **Mecanismo de acción neuroprotector**

- 1) *La ceftriaxona alivia la neurotoxicidad inducida por 1-metil-4-fenilpiridina (MPP+) en astrocitos.* MPP+, una droga ampliamente usada para crear modelos animales de enfermedad de Parkinson, inhibe la función del complejo mitocondrial I y promueve la muerte de neuronas dopaminérgicas<sup>59</sup>. Además, inhibe la reabsorción de glutamato en células de glioma<sup>60</sup>. El co-tratamiento de ceftriaxona (100 µM) y MPP+ (1000 µM) aumentó la reabsorción de glutamato y mejoró la viabilidad de los astrocitos comparado con el sólo tratamiento con MPP+. Esta observación sugiere que la ceftriaxona podría aliviar la toxicidad de MPP+ en los astrocitos, además confirmando su efecto neuroprotector.
  
- 2) *La ceftriaxona induce cambios en la localización celular del GLT-1 en astrocitos expuestos a MPP+.* Algunos investigadores se han centrado en el transporte del GLT-1, reportando que la creatina fosfoquinasa (PKC) regula la endocitosis de GLT-1 a través de una ruta claritín-dependiente<sup>61</sup>. Esta endocitosis depende del sistema ubiquitina-proteosoma (UPS) e, interesantemente, la ceftriaxona puede regularlo. Este beta lactámico reguló a la alta la expresión de GLT-1 en la membrana y en toda la célula

después de la exposición a MPP+. Concomitante a este incremento de la expresión de GLT-1 en la membrana, la ceftriaxona mejoró la reabsorción de glutamato en astrocitos expuestos a MPP+ sugiriendo que la expresión incrementada de GLT-1 a nivel de la membrana determina la actividad de la reabsorción de glutamato y que la ceftriaxona alivia la excitotoxicidad inducida por MPP+. En los astrocitos, la ceftriaxona confiere neuroprotección reubicando el GLT-1 en la membrana. Datos de inmunofluorescencia revelaron que la ceftriaxona mejora la expresión de GLT-1 en astrocitos primarios y cambia el patrón de expresión de GLT-1 en astrocitos expuestos a MPP+, que es consistente con resultados del análisis western blot.

3) *La señalización NF-κB/JNK/c-Jun está involucrada en la citoprotección mediada por ceftriaxona de MPP+*. Como el *NF-κB* juega un rol predominante en regular la apoptosis celular en el SNC y estudios previos indican que *NF-κB* media la apoptosis inducida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de neuronas dopaminérgicas en modelos de enfermedad de Parkinson, así como la apoptosis de células de neuroblastoma inducidas por MPP+ a través de las vías JNK y c-Jun, se inició un estudio de la señalización *NF-κB* y se observó que la expresión de GLT-1 se incrementó y la reabsorción de glutamato fue restaurada significativamente en células MPP+ tratadas, sugiriendo que *NF-κB* a la toxicidad inducida por MPP+ en astrocitos y que la ceftriaxona suprime la activación de *NF-κB* y confiere neuroprotección. También se observó que la ceftriaxona disminuyó la expresión de JNK y c-Jun fosforilado en el grupo de co-tratamiento, sugiriendo que la ceftriaxona contrarresta la citotoxicidad MPP+ posiblemente a través de esta ruta. Generalmente la fosforilación de IκBα es regulada por IKK, sin embargo la fosforilación de IκBα el UBS secuencialmente inducen la degradación proteolítica de IκBα que resulta en la liberación de *NF-κB*<sup>63</sup>. En este estudio se encontró que el nivel de fosforilación de IκBα no está correlacionado con la activación de IKK alfa en el grupo de tratamiento de ceftriaxona o MPP+. Así que se presume que

la fosforilación de I $\kappa$ B $\alpha$  resulta en su degradación y en la activación de NF- $\kappa$ B. Estos resultados sugieren también que la ceftriaxona mejora la expresión de NF- $\kappa$ B fosforilado en astrocitos normales. **(Figura 1)**

### **Ceftriaxona y lesión cerebral traumática**

La lesión cerebral traumática es la causa principal de mortalidad y discapacidad en niños y adultos jóvenes a nivel mundial. La disfunción neurológica es causada tanto por la disrupción inmediata del tejido cerebral como por los eventos moleculares y celulares post-lesión que empeoran el insulto neurológico primario. Se ha reportado que la ceftriaxona induce neuroprotección en modelos animales de diversas enfermedades neurológicas vía regulación a la alta de GLT-1. Sin embargo no hay estudios que demuestren el rol neuroprotector de la ceftriaxona en el escenario de la lesión cerebral traumática. Un estudio fue designado para determinar la hipótesis de si la administración de ceftriaxona podría mejorar significativamente la recuperación funcional en un modelo de rata de lesión cerebral traumática, demostrándose que el tratamiento diario con ceftriaxona atenuó el edema inducido por la lesión cerebral traumática y el déficit de funciones cognitivas en las ratas. GLT-1 es regulado a la baja después de una lesión cerebral traumática y este fenómeno puede ser revertido por la ceftriaxona. Además, también se encontró que la ceftriaxona redujo significativamente la proteína marcadora de autofagia LC3 II en el hipocampo comparado con el grupo de lesión cerebral traumática<sup>66</sup>. El estudio sugiere que la ceftriaxona podría proveer una nueva estrategia terapéutica para la lesión cerebral traumática y esta protección podría estar asociada a la regulación a la alta de GLT-1 y la supresión de la autofagia neuronal.

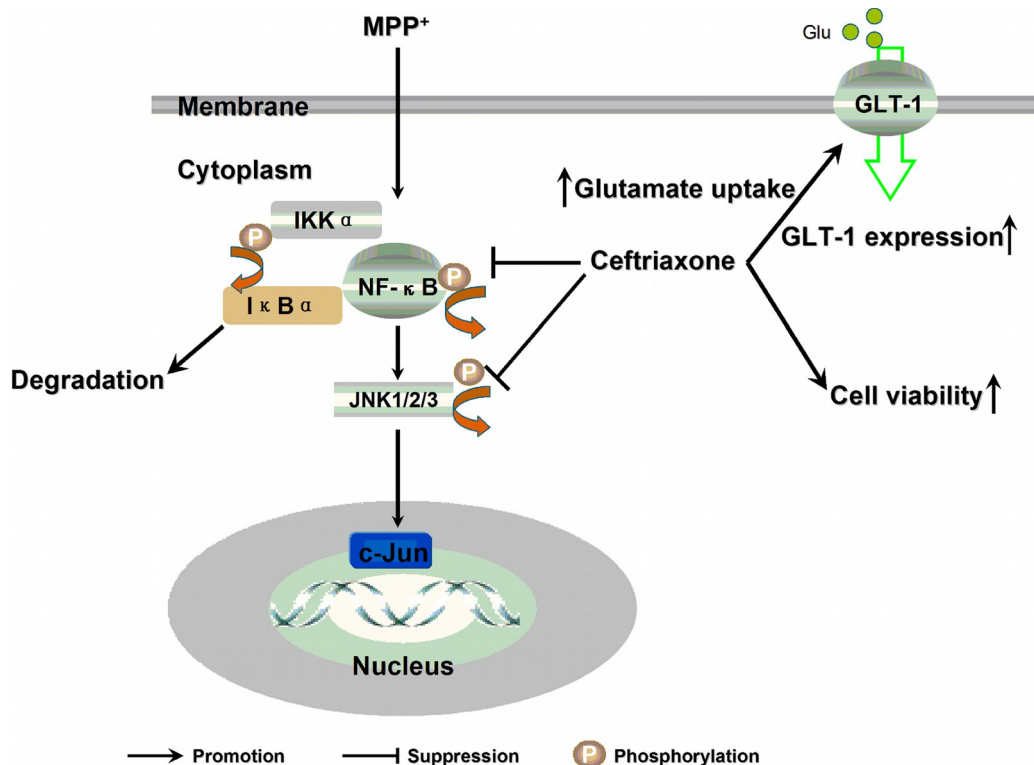


Figura 1. Diagrama esquemático que indica como la expresión de GLT-1 y la viabilidad celular son reguladas por la ceftriaxona en astrocitos primarios expuestos a MPP+. (Yunlong Z, Xiuping Z. Ceftriaxone Protects Astrocytes from MPP+ via suppression of NF-κB/JNK/c-Jun signaling. Mol Neurobiol 2014)

## 6.2 Macrólidos

Los macrólidos son un grupo de fármacos que contienen un anillo macrólido, anillo macrocíclico de lactona unido a una o más desoxiazúcares, constituidos por 14, 15 o 16 átomos. La eritromicina, fármaco prototipo, se obtuvo en 1952 a partir de *Streptomyces erythreus* y la claritromicina y azitromicina son derivados semisintéticos.

### Eritromicina

Tiene una actividad antimicrobiana similar o ligeramente más amplia que la penicilina y frecuentemente se utiliza en pacientes alérgicos a la penicilina. Es eficaz contra microorganismos grampositivos, en especial neumococos, estafilocos y estreptococos en concentraciones plasmáticas de 0.02-2 microgramos por mililitro. Algunas especies susceptibles incluyen *mycoplasma*, *legionella*, *listeria*, *Chlamydia trachomatis*, especies de helicobacter y algunas micobacterias, además de incluirse algunos gramnegativos como *Neisseria*, *Bordetella*, *Bartonella*, entre otros. Su actividad aumenta en un pH alcalino y su

mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis de proteínas por unión al RNA ribosómico de la fracción 50s, que bloquea la acción de translocación del aminoacilo y la formación de complejos de inicio.

### **Farmacocinética**

Es inactivada fácilmente por el ácido gástrico por lo que las formulaciones orales tienen que ser administradas con capa entérica; los alimentos interfieren con la absorción. Una dosis de 2g por día produce concentraciones séricas de 2 microgramos por mililitro. Una dosis intravenosa de 500mg produce concentraciones séricas de 10 microgramos por mililitro 1h después de su administración. Su vida media es de 1.5-5 h y no requiere ajuste en insuficiencia renal ya que se excretan grandes cantidades en la bilis y se pierde en las heces. Solo el 5% es eliminado en la orina, no rebasa la barrera hematoencefálica aunque si la placentaria.

### **Usos clínicos**

Este fármaco es ideal para el tratamiento de infecciones respiratorias, oculares o genitales por clamidias, neumonía adquirida en la comunidad, difteria, septicemia por especies de *Corynebacterium*, *micoplasmas* y *legionella*. También es utilizada como sustituto de la penicilina en pacientes alérgicos a esta con infecciones por estafilococos, neumococos y estreptococos.<sup>67</sup> Es utilizada en la profilaxis de endocarditis en procedimientos odontológicos en pacientes con cardiopatía valvular y otitis media recurrente en niños.<sup>68</sup>

La dosis oral va de 250-500mg cada 6h y algunas veces es combinada con neomicina en preparación preoperatoria para del colon.

### **Efectos adversos**

El efecto más común es la intolerancia gastrointestinal producto de la estimulación directa de la motilidad intestinal. Puede presentarse toxicidad hepática en forma de hepatitis colestásica aguda probablemente producto de una reacción de hipersesibilidad. Otras reacciones incluyen eosinofilia, exantemas y fiebre.

La actividad de sus metabolitos puede inhibir a las enzimas del citocromo P450 y así aumentar las concentraciones de otros fármacos que utilicen la misma vía metabólica, como anticoagulantes o metilprednisolona.

### **Clarithromicina**

Fármaco derivado de la eritromicina, inventado en Japón en un esfuerzo por desarrollar una versión de su antecesor que no originara los efectos colaterales digestivos observados con la eritromicina. Tienen prácticamente la misma actividad antimicrobiana y comparten su efectividad contra estafilococos y estreptococos resistentes. Se logran concentraciones séricas de 2-3 microgramos por mililitro con dosis de 500mg y su vida media prolongada (6h) admiten una dosificación cada 12hrs. Penetra bien casi todos los tejidos y es de excreción hepática, aunque la dosis en insuficiencia renal debe ser ajustada ya que una porción del fármaco y metabolitos, son eliminados vía renal. Sus interacciones farmacológicas son las mismas que las de su análogo pero presenta menor incidencia de intolerancia gastrointestinal. Por ello, una de sus principales indicaciones es la erradicación de *Helicobacter Pylori*.<sup>69</sup>

### **Azitromicina**

Subclase de antibiótico macrólido, compuesto de un anillo de lactona de 15 átomos, su espectro de actividad antimicrobiana y usos clínicos para fines prácticos son esencialmente los mismos que los de la claritromicina.

### **Farmacocinética**

Difiere de sus análogos principalmente porque es ácido-estable, por lo que no requiere de capa entérica para su administración oral. Una dosis de 500mg logra concentraciones séricas de 0.4 microgramos por mililitro, sin embargo penetra muy bien los tejidos, alcanzando en ellos concentraciones en promedio 50 veces más altas que en plasma. Su vida media es de 11-14h, aunque administrada en varias dosis su vida media puede prolongarse unos 3-4 días. Por su particular estructura química es importante señalar que carece de las interacciones farmacológicas con las que cuentan la eritromicina y claritromicina.

### **Cetólidos**

Estos compuestos semisintéticos difieren de la eritromicina por la sustitución de un grupo 3-ceto en lugar del azúcar neutro. Como los macrólidos, los cetólidos tienen efectos inmunomoduladores in vivo e in vitro.<sup>70,71</sup> También poseen efecto bactericida en contra de *Chlamydoiphilia pneumoniae* y *Mycoplasma*

*Pneumoniae*<sup>72-74</sup> y sus espectro abarca también *S. pyogenes*, *S. Pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*, *T. gondii*, Micobacterias no tuberculosas, entre otros; es importante destacar que llegan a presentar actividad en contra de cepas que son resistentes a macrólidos.

### **Farmacocinética**

La biodisponibilidad oral de la telitromicina es del 57% y su penetración en tejidos es muy buena, es degradada vía hepática y es excretada vía biliar y urinaria. Se administra en dosis de 800mg un vez por día con lo que se logra una concentración sérica de 2 microgramos por mililitro.

### **Usos clínicos**

Indicada para el tratamiento de infecciones de vías respiratorias, incluidas la neumonía nosocomial, la bronquitis crónica, sinusitis y faringitis estreptocócica. Aunque más estudios son requeridos para confirmar estos resultados, ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de exacerbaciones agudas de asma (800mg diariamente por 10 días)<sup>75</sup>

### **Reacciones adversas**

Se han reportado casos raros de hepatitis e insuficiencia hepática, puede prolongar ligeramente el intervalo QT y es un inhibidor reversible del sistema enzimático CYP3A4.

### **Propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los macrólidos**

Un creciente cuerpo de evidencia ha establecido que los macrólidos pueden inducir efectos antiinflamatorios. Los efectos inmunomoduladores son tiempo y dosis dependientes y los mecanismos subyacentes permanecen no entendidos por completo. Los macrólidos pueden regular a la baja la inflamación prolongada, incrementan la excreción de moco, previenen la formación de biofilm bacteriano y mejoran o reducen la activación del sistema inmune. Además, pueden influir en la actividad fagocitaria modificando sus diversas funciones (quimiotaxis, fagocitosis, estrés oxidativo, muerte bacteriana y producción de citoquinas). (Tabla 2) (Fig. 2)

Los macrólidos también presentan algunas actividades inmunomoduladoras tanto *in vivo* e *in vitro*: regulan a la baja la inflamación, disminuyen la producción de especies de oxígeno reactivo, inhiben la activación y movilización de neutrófilos,



aceleran la apoptosis de neutrófilos y bloquean los factores de transcripción nuclear. Ambas propiedades son expuestas juntas ya que están estrechamente relacionadas por mecanismos subyacentes comunes.

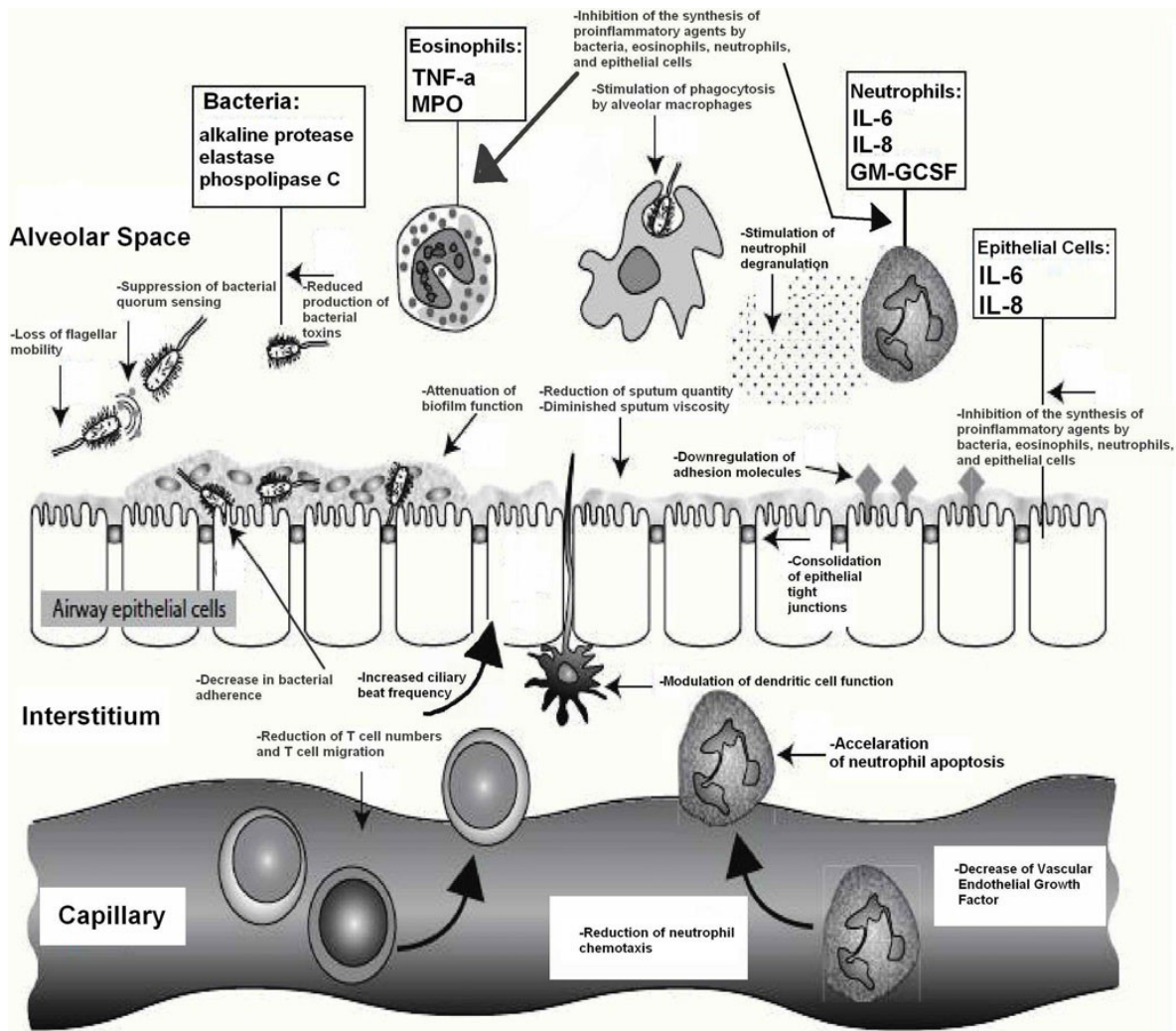
**Tabla 2** Propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los macrólidos (Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. Eur J Clin Pharmacol 2012)

<b>Objetivo</b>	<b>Efectos</b>
<b>Producción de moco y propiedades reológicas</b>	Disminución del volumen/secreción; incremento del aclaramiento mucociliar, elasticidad y motilidad ciliar
<b>Hiperreacción bronquial</b>	Disminución de la hiperreacción bronquial/endotelina-1; inhibición de la contracción del músculo bronquial
<b>Daño epitelial y fosfolípidos bioactivos</b>	Protección contra especies de oxígeno reactivo; protección del epitelio ciliado respiratorio
<b>Moléculas de adhesión</b>	Reducción de la expresión de ICAM-1, sICAM-1, e-selectina, beta-2-integrina (CD11b/CD18), LFA-3, Mac-1
<b>Bacteriano</b>	Disminución en la adhesión bacterial al epitelio
<b>Citoquinas/quimoquinas</b>	Supresión de IL-1b/NTF en monocitos; supresión de IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IFN-gama, PGF1a, PGE2, NTFa, GM-CSF en mastocitos; supresión de IL-8, ENA78 y MIP-1 en macrófagos y leucocitos; inhibición de eotaxina y GM-CSF; disminución de CCL-2 y CX
<b>Células T</b>	Inhibición dosis dependiente de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13
<b>Producción de especies oxidativas</b>	Incremento/disminución de la liberación de NO vía cNOS/iNOS; disminución de la oxidasa NADPH y la nitroso sintetasa
<b>Células PMN</b>	Inhibición de elastasa/aniones de neutrofilos; estabilización de la degranulación celular; apoptosis de neutrofilos acelerada debido al incremento de cAMP
<b>Proteínas de señalización</b>	Disminución en VEGF; incremento en EGF
<b>Enzimas</b>	Reducción en la actividad de glutatión S-transferasa (GST)
<b>Efectos en <i>P. Aeruginosa</i></b>	Reducción de la adhesión bacteriana al epitelio; factores virulentos alterados: producción disminuida de biofilm y movilidad reducida; disminución de la expresión de proteínas de estrés (Gro- ELK)
<b>Anticuerpos en plasma</b>	Sin efectos en BPI-Anca
<b>Uniones Celulares</b>	Expresión incrementada de moléculas para uniones estrechas, claudinas,

occludinas, JAM

<b>Transportadores de membrana</b>	Expresión incrementada de MPR1 y MDR1
<b>Vías metabólicas de señalización intracelular</b>	Alteración de la vía proteína-cinasa (MAPK): JNK
<b>Factores de transcripción nuclear y vías de regulación génica</b>	Cambios en uniones NF-I-B y AP-1 DNA y promotores de genes de citoquinas proinflamatorias; inhibición de la expresión de genes codificando proteínas mucoides vía ERK

DNA Deoxyribonucleic acid, AP-1 activator protein-1, BPI-Anca antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against bacterial permeability-increasing protein, CD cluster of differentiation, ERK extracellular signal regulated kinase, GM-CSF granulocyte-macrophage colony stimulating factor, ICAM-1 intercellular adhesion molecule-1, IFN interferon, IL interleukin, JAM junction adhesion molecules, JNK c-jun N-terminal kinase, LFA-3 lymphocyte function-associated antigen 3, LTB4 leukotriene B-4, Mac-1 macrophage adhesion molecule, MAPK mitogen active protein kinase, MDR1 multi-drug resistance protein 1, MPR1 multi-drug resistance associated protein, NADPH nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced, NF-k-B nuclear factor kappa B, PGE2 prostaglandin E-2, PGF1a prostaglandin F-1<sup>a</sup>, TBF-a tumour necrosis factor alpha, VCAM-1 vascular cell adhesion molecule, VEGF vascular endothelial growth factor, EGF epidermal growth factor



**Figura 2** Acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras: mecanismos subyacentes (Altenburg J, et al: Respiration 2011;81:67-74)

En algunos estudios, el tratamiento con claritromicina y azitromicina disminuyó IL-8, IL-4, IL-5, IL-13, citocina ligando 2 (CCL2), citocina ligando 3 (CCL3) y citocina ligando 4 (CCL4) en un lavado bronquialveolar y en los pulmones como lo reveló el examen histopatológico. Además, la reducción en inflamación inducida por claritromicina estuvo acompañada de una normalización de la hiperreactividad de la vía aérea.<sup>76</sup>

### Azitromicina

Se ha encontrado que su administración está asociada con marcadores de activación alternativa de macrófagos, que incluyen la expresión de superficie del

receptor de manosa, la regulación a la alta de arginasa 1 y la disminución en la producción de citocinas proinflamatorias. Adicionalmente incremento el número de monocitos CD11b+ y células T CD4+ que infiltraban el compartimiento alveolar. Una proporción predominante de células CD11b+ fueron Gr-1+. Incluso asumiendo que estas últimas son conocidas por ser inmunorreguladoras, este resultado resalta el potencial inmunomodulador de la Azitromicina. Por lo tanto los efectos inmunomoduladores de este fármaco están asociados con la inducción de las características de activación de macrófagos regulatoria y alterativa durante la infección. En resumen, la azitromicina ha demostrado hasta ahora disminuir el influjo de neutrófilos, incrementar el influjo de monocitos y células CD11b+ dentro del compartimiento de la vía aérea, inducir la activación de macrófagos y reducir la producción de citocinas proinflamatorias sin ningún efecto en la eliminación bacteriana<sup>77</sup>.

### **Claritromicina**

Las propiedades inmunomoduladoras de la claritromicina fueron evaluadas usando ratones hembra B6C3F1 y una serie en ensayos inmunológicos para evaluar cambios en la respuesta inmunológica humoral o celular adquirida. La actividad celular fue modificada con una producción reducida de elastasa y agentes oxidantes<sup>78</sup>. Estos efectos inmunomoduladores aparentemente resultan de la interacción con factores de transcripción regulando la expresión de los genes celulares. Además, la claritromicina redujo la secreción mucosa bronquial así como la producción de biofilm bacteriano en *Pseudomonas*<sup>79</sup>.

### **Eritromicina**

El activador del receptor del ligando NF-k-B (RANKL) y el Factor nuclear k-B (NF-k-B) son reguladores críticos de la respuesta inmune. Hay una correlación con la expresión del NF-k-B, la proliferación y la apoptosis de células Jurkat humanas<sup>80</sup>. La reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y un análisis Western Blot confirmó que la eritromicina y sus dos derivados podrían inhibir la expresión del RNAm y proteína NF-k-B<sup>81</sup>. Este grupo de datos indica que la eritromicina y sus derivados ejercen efectos inmunomoduladores presumiblemente a través de una interacción con la expresión del NF-k-B, Selectina-P, Selectina-E,

regulación a la alta del RNAm de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), expresión de la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1), infiltración de macrófagos, pero también la reducción del nivel de RANKL<sup>82</sup>.

### **Macrólidos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

Se sabe que la inflamación del parénquima pulmonar y la vía aérea juegan un rol importante en la EPOC. La activación tanto de neutrófilos como eosinófilos y su reclutación han sido observados, mientras varios mediadores de la inflamación están involucrados en la cascada inflamatoria<sup>83</sup>. Desde un punto de vista práctico, pacientes con exacerbaciones frecuentes exhiben una inflamación incrementada de la vía aérea y un decremento más rápido de la función pulmonar. Debido al creciente entendimiento de la importancia de la inflamación en la patogénesis de la EPOC, los estudios se han concentrado en el desarrollo de métodos convenientes para el estudio de la inflamación en dichos pacientes. Varios biomarcadores son medidos en el esputo, lavado bronquioalveolar, biopsias bronquiales, aire exhalado y sangre<sup>84</sup>.

Se sabe desde hace muchos años de la habilidad de los macrólidos para influenciar en la inflamación de la vía aérea. Ejercen acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias a través de muchos mecanismos, como la inhibición de la quimiotaxis celular inflamatoria, síntesis de citocinas, expresión de moléculas de adhesión, y producción de especies reactivas de oxígeno en la EPOC<sup>85</sup>.

Aunque las distintas mediciones en diversos biomarcadores han arrojado resultados contradictorios principalmente debido a los distintos tiempos de administración del fármaco, se ha observado de hecho incremento y decremento de biomarcadores. Sin embargo, se han reportado diferencias cuando se utiliza el mismo tipo de macrólido durante el mismo tiempo<sup>86</sup>. Además varios estudios han demostrado reducción en las exacerbaciones y un incremento/estabilización de la capacidad respiratoria<sup>87</sup>.

### **Macrólidos y asma**

Los pacientes con asma tienen un riesgo más alto de desarrollar infecciones debido a rinovirus, y los síntomas asociados son más intensos y persistentes que entre sujetos sanos. Las infecciones virales y bacterianas son la principal causa de

exacerbaciones de asma, pero el tratamiento inadecuado es también importante. Las infecciones virales inducen una reacción inflamatoria en el huésped predominantemente por infiltración de neutrófilos, además de otras células, notablemente eosinófilos y mastocitos. Durante este proceso, las citocinas proinflamatorias y quimocinas, incluyendo IL-6, IL-8, IL-16, eotaxina y algunos otros mediadores están significativamente elevados<sup>88</sup>.

Varios estudios han evaluado la administración de diferentes macrólidos tanto a corto como a largo plazo, con y sin corticoesteroides y montelukast, en términos de su eficacia para reducir las tasas de exacerbación y estabilizando/incrementando la capacidad respiratoria<sup>89</sup>.

Los efectos favorables de los macrólidos han sido también probados en asma no infecciosa y la claritromicina fue exitosa en reducir la inflamación de la vía aérea neutrofilica en asma refractaria<sup>90</sup>. Además el tratamiento con claritromicina en pacientes asmáticos podría reducir el edema que puede llevar a la contracción del tejido respiratorio y causar un incremento artificial en el número de vasos sanguíneos<sup>91</sup>. De esta manera, la claritromicina podría ser vista como un protector de la vía aérea, pero desafortunadamente este efecto positivo no se mantuvo más allá de un periodo de 2 años, y el efecto positivo de los macrólidos no fue visto en todos los estudios<sup>92</sup>.

### **Macrólidos y fibrosis quística**

La fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva que acorta la vida más común en la población caucásica. Afecta todas las glándulas exocrinas, más importantemente los pulmones, el páncreas, hígado y testículos. La afectación pulmonar está caracterizada por una reacción inflamatoria exagerada e infección crónica de la vía aérea, principalmente por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus spp* y *Pseudomonas aeruginosa*. La infección e inflamación resulta en bronquiectasias progresiva y finalmente en falla respiratoria.

Hay varias razones hipotéticas de por qué los macrólidos pueden ser agentes modificadores de la enfermedad en la Fibrosis Quística. Primero, la inflamación de

la vía aérea es reconocida como un factor importante en la patogénesis de la enfermedad pulmonar por FQ<sup>93</sup>. Los macrólidos a altas dosis han demostrado retardar el decremento de la función respiratoria y reducir la viscoelasticidad del esputo y la adhesión a la vía aérea de *P. Aeruginosa*, además de reducir la respuesta inflamatoria<sup>94</sup>. Varios estudios usando macrólidos a corto y largo plazo han mostrado resultados positivos con respecto a la reducción de las exacerbaciones y estabilizando/incrementando la capacidad respiratoria<sup>95</sup>. En contraste muy pocos estudios han fallado en mostrar resultados positivos en la capacidad respiratoria<sup>96</sup>.

### **Macrólidos e infecciones virales**

Los mecanismos de los efectos respiratorios inducidos por virus han recibido atención considerable. Estudios recientes han mostrado que la alta tasa de mortalidad de las infecciones por virus de la influenza es una consecuencia de una respuesta inflamatoria sobreactiva. Típicamente la severidad de la infección esta estrechamente relacionada con una disregulación de citoquinas inducida por virus. De manera importante, las infecciones por influenza están caracterizadas por la aparición de “tormentas de citocinas” (extrema producción y secreción de numerosos citocinas proinflamatorias. Esto es responsable del desarrollo de síntomas clínicos letales como edema pulmonar masivo, broconeumonía aguda, hemorragia alveolar, hemofagocitosis reactiva y síndrome de distres respiratorio agudo<sup>97</sup>.

Existe evidencia reciente de que los macrólidos podrían ser usados en combinación con oseltamavir para prevenir infección secundaria por bacterias en pacientes severamente afectados por los nuevos virus H1N1 como el A/California 04/09 y cepas similares<sup>98</sup>. Los macrólidos podrían interfeir con el ciclo de replicación del virus de la influenza, resultando en una inhibición de la producción de virus de células infectadas<sup>99</sup>, principalmente al inhibir la proteólisis de la hemaglutinina intracelular HA0. Basado en evidencia existente, los macrólidos puede ser considerados para las exacerbaciones, permitiendo resultados prometedores<sup>100</sup>.

### **6.3 Tetracilinas**



Estos compuestos de amplio espectro que inhiben la síntesis de proteínas son de carácter bacteriostático y tienen actividad contra grampositivos y gramnegativos, incluidos anaerobios, rickettsias, clamidias, micoplasmas y algunos protozoarios como las amebas. La actividad antibacteriana de prácticamente todas las tetraciclinas es similar, aunque las cepas resistentes pueden ser susceptibles a la doxiciclina, minociclina y tigeciclina.

Las tetraciclinas penetran los microorganismos por difusión pasiva y transporte activo, de esta manera las células susceptibles concentran el fármaco en su interior donde se une de manera reversible a la subunidad 30s ribosomal bacteriano y bloquea la unión de aminoacil-tRNA al sitio aceptor en el complejo ribosoma-mRNA, que impide la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento.

### **Farmacocinética**

Las diferencias radican principalmente en su absorción después de la administración vía oral y su eliminación. Su absorción vía oral va desde el 30% para clortetracilina hasta el 95-100% para la doxiciclina y minociclina. La tigeciclina se absorbe mal vía oral por lo que debe administrarse vía intravenosa. Se absorbe principalmente a través del intestino delgado y los alimentos alteran su absorción. Se unen en 40-80% a proteínas y dosis orales de 500mg cada 6h de tetraciclina u oxitetraciclina producen concentraciones sérias de 4-6 microgramos por mililitro y 200mg de doxiciclina producen una concentración sérica máxima de 2-4 microgramos por mililitro. Se distribuyen de manera amplia en los tejidos y excepto líquido cefalorraquídeo, donde su presencia es mucho menor. Se excretan principalmente en la bilis y orina, aunque no es necesario el ajuste en insuficiencia renal con la doxiciclina y tigeciclina ya que se eliminan por mecanismos no renales. De acuerdo con la vida media que presentan pueden clasificarse en tetraciclinas de acción breve, intermedia o prolongada, con vidas séricas medias que van de las 6 hasta las 36 horas, como es el caso de la tigeciclina.

### **Usos clínicos**

Son el fármaco ideal en infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, clamidiasis, rickettsiosis y algunas espiroquetosis. Pueden ser administrados en

esquemas combinados para tratar la enfermedad ulceropéptica gástrica y duodenal causada por *H. Pylori*. En el cólera detienen con rapidez la descamación del vibrio aunque se ha observado resistencia durante las epidemias.

Combinada con un aminoglucósido puede ser empleada para la peste, la tularemia y la brucelosis, y otros usos incluyen el tratamiento de exacerbaciones de bronquitis, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad de Lyme, leptospirosis y algunas infecciones micobacterianas diferentes a la tuberculosis.

Los microorganismos resistentes a la tetraciclina son susceptibles a la tigeciclina, su espectro es muy amplio, aunque proteus y *P. Aeruginosa* son intrínsecamente resistentes. Esta aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel e intraabdominales.

### **Reacciones adversas**

Las reacciones de hipersensibilidad son raras y en su mayor parte las reacciones adversas se deben a su toxicidad directa y alteración de la flora intestinal. Se presentan náusea, vómito y diarrea, lo que frecuentemente causa interrupción del tratamiento. También se unen con facilidad al calcio depositado de reciente formación, lo que puede causar fluorescencia, cambios de color y displasia del esmalte; también puede depositarse en el hueso causando deformidad o inhibición del crecimiento. Puede causar toxicidad hepática en dosis altas y acidosis tubular y otras lesiones renales cuando se administran productos caducos. La fotosensibilidad con la demecoclina y las reacciones vestibulares como vértigo, náusea y mareo con la administración de doxiclina has sido reportadas.

### **Propiedades no antibióticas de las tetraciclinas**

Durante años recientes ha sido establecido que las tetracilcinas, que son rápidamente absorbidas y tienen una vida media prolongada, ejercen efectos biológicos independientemente de su actividad antimicrobiana. Tales efectos incluyen inhibición de las metaloproteasas de la matriz extracelular (incluyendo colagenasa, gelatinasa y estromelisina), prevención de la destrucción de tejido patogénico, inhibición de progresión tumoral, resorción ósea, angiogénesis,

además de tener propiedades antiinflamatorias<sup>101</sup>. Estudios señalan que la administración profiláctica de doxicilina redujo marcadamente la severidad de osteoartritis en modelos de perros; en el otro extremo, modelos en humanos demostraron que la administración de minociclina fue superior al placebo en el tratamiento de artritis reumatoide. Las tetraciclinas han mostrado un efecto condroprotector a través de diversos mecanismos como el bloqueo y la reversión de la interleucina 1 beta inducida por la actividad de la sintetasa de óxido nítrico afectada por la osteoartritis. En general, inhibe la expresión de la sintetasa de óxido nítrico.<sup>102</sup>

### **Inmunomodulación**

Las tetraciclinas tiene la habilidad de inhibir las metaloproteinasas de la matriz (MPPs), probablemente por su facultad de quelar el zinc del sitio activo de las MPPs, que pertenecen a una familia de enzimas que requieren de 2 iones  $Zn^{++}$  por molécula para ser activas. Juegan un rol vital en la descomposición de la función fisiológica de la matriz extracelular, incluyendo la sanación de heridas, resorción ósea e involución mamaria. Además, MPPs pueden contribuir a condiciones patológicas incluyendo artritis reumatoide, enfermedad arterial coronaria y cáncer, y han sido asociadas con el potencial invasivo y metastásico de células tumorales y se cree que promueven el crecimiento de un tumor metastásico. Las tetraciclinas han sido estudiadas por su uso potencial en la terapia contra el cáncer, basado en su actividad anti-MPPs, aunque se requiere de estudios adicionales para determinar su efectividad en este rubro y asegurar si tiene un rol terapéutico en la lucha contra el cáncer.

También ha sido reportado que disminuyen directa o indirectamente una variedad de mediadores inflamatorios como el TNF, IL-1, óxido nítrico, etc. Se sabe que todos estos mediadores tienen un rol en los desórdenes inflamatorios agudos y crónicos.

Por otro lado, en un futuro podrían jugar un rol vital en el tratamiento del shock tóxico inducido por superantígenos, basados en su habilidad para regular a la baja varias citocinas y quimocinas proinflamatorias inducidas por la exotoxina estafilocócica. Algunos estudios sugieren que la doxiciclina podría alterar la

patofisiología del shock tóxico y que podría tener potencial uso en el tratamiento del shock tóxico. Se reportó que la doxiciclina la IL-1 inducida por lipopolisacáridos en células epiteliales y de prevenir endotoxemia letal.

El inconveniente de la utilidad de las tetraciclinas que están actualmente disponibles para el tratamiento de desórdenes inflamatorios es la preocupación acerca de la emergencia de resistencia antimicrobiana como resultado de la actividad antimicrobiana de las tetraciclinas. Para superar esta preocupación, tetraciclinas modificadas químicamente no antimicrobianas han sido sintetizadas que carecen de actividad antimicrobiana mientras retienen su inhibición potente de los mediadores de la inflamación<sup>103</sup>.

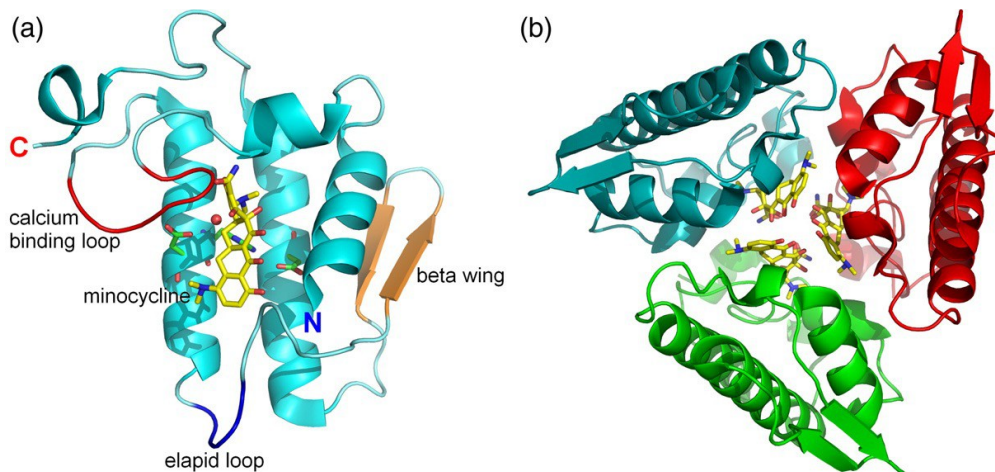
### **Síndrome de hormona antidiurética inapropiada (SIADH)**

La demeclociclina es un antibiótico con actividad similar a la de otras tetraciclinas. El principal uso clínico es el tratamiento de SIADH, que es un desorden de la osmoregulación normal de los fluidos del cuerpo que resulta en una retención de agua libre, y por lo tanto hipervolemia. En un estudio se observó que la demeclociclina producía poliuria en un grupo de pacientes tratados por desórdenes de la piel. Estos investigadores concluyeron que la demeclociclina tiene la habilidad de inhibir tanto la formación como la acción de adenosín monofosfato cíclico en los conductos colectores del túbulo renal. Aparentemente parece producir una diabetes insípida nefrogénica predecible, reversible y dosis dependiente cuando se administra en dosis de 600-1200mg/día. Algunos reportes han documentado su efectividad en el tratamiento de SIADH y por lo tanto es recomendada para pacientes con SIADH que no responden a la restricción de fluidos<sup>103</sup>.

### **Inhibición de la fosfolipasa A2 secretora**

La fosfolipasa A2 secretora cataliza la hidrólisis de ésteres de ácidos grasos en la posición sn-2 de los fosfolípidos de la membrana. La liberación de araquidonato es un paso que limita la tasa de biosíntesis de eicosanoides, que están involucrados en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. Previamente se ha demostrado que puede ser inhibida por tetraciclinas lipofílicas como minociclina y doxiciclina. Estas tetraciclinas podrían ser un nuevo compuesto base para el diseño de

inhibidores específicos de fosfolipasa A2 secretora, que juega un rol crucial en los procesos inflamatorios. Se realizó un análisis cristalográfico con rayos X con una resolución de 1.65 Å del complejo fosfolipasa-minociclina, que respresenta el primer ejemplo de interacciones no antibióticas de tetraciclina con una proteína. La minociclina interfiere con la conformación del sitio activo de el asa de unión al Ca<sup>2+</sup>, previniendo su unión y protegiendo el sitio activo de la entrada de un sustrado que resulta en la inhibición de la enzima. La unión de minociclina a la fosfolipasa A2 es dominada por interacciones hidrofóbicas algo diferentes a el reconocimiento de antibióticos de tetraciclinas por proteínas o el ribosoma<sup>104</sup>.



**Figura 3.** Estructura completa del complejo fosfolipasa A2 con minociclina. El asa de unión a Ca<sup>2+</sup> cerca del anillo-A de minociclina se muestra en rojo. La posición de la molécula de agua del sitio activo esta indicada por una esfera roja. El residuo del sitio activo Asp48 (Ligando de Ca<sup>2+</sup> en la enzima nativa) y la diada catalítica His47 y Asp93 están indicadas. El asa elapídica (azul) no está afecta por la unión de minociclina. Sitio N-terminal y C-terminal están marcados. (b) Vista inferior en los 3 ejes de la estructura cuaternaria de la fosfolipasa 2 en complejo con la minociclina, que se une en el poro central, bloqueando la entrada del sitio activo (*Nonantibiotic properties of tetracyclines: Structural Basis for inhibition of secretory phospholipase A2 J Mol Biol 2010*)

#### 6.4. Cloranfenicol

Este fármaco es un antimicrobiano bacteriostático considerado en su tiempo un antibiótico de amplio espectro prototipo. Su actividad antimicrobiana se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas uniéndose de manera reversible a la subunidad 50s ribosomal. Su rango de actividad abarca grampositivos,

gramnegativos, aerobios y anaerobios.

### **Farmacocinética**

Por vía oral su absorción es rápida y completa. Una dosis de 1 gramo produce concentraciones séricas máximas de 10-15 microgramos por mililitro. Su distribución en tejidos y líquidos corporales es muy alta, incluyendo sistema nervioso central. La mayor parte del fármaco es inactivado vía hepática y sus productos de degradación son eliminados vía urinaria, aunque también una pequeña cantidad del fármaco es excretado en la bilis. No requiere de ajuste en la insuficiencia renal pero si en la insuficiencia hepática

### **Usos clínicos**

Actualmente con la existencia de tantas opciones terapéuticas para el tratamiento de diversas infecciones, el cloranfenicol es usado con poca frecuencia aunque puede considerarse para infecciones por rickettsias, tifo y fiebre de las montañas rocosas<sup>105</sup>. Aunque la literatura lo refiere como una alternativa de los antibióticos beta lactámicos para el tratamiento de la meningitis meningocócica, la evidencia recomienda el uso de fármacos alternativos, dado se bajo nivel de toxicidad, seguridad y eficacia.<sup>106</sup>

### **Efectos adversos**

Además de la intolerancia gastrointestinal manifestada por náusea, vómito y diarrea, también puede presentarse candidiasis oral o vaginal por modificación de la flora bacteriana normal. La supresión reversible de la producción de eritrocitos relacionada con dosis de 50mg por kilogramo de peso se ha reportado. La anemia aplásica es una situación poco común cuya incidencia fluctúa entre 1 en 24000-40000 ciclos de tratamiento para la administración sistémica y menor a 1 en 1000000 en la aplicación oftálmica.<sup>107</sup>

El síndrome del niño gris es otra reacción adversa reportada en dosis mayores a 50mg por kilogramo de peso, que para evitarse, la dosis debe ser limitada. Por último, debido a que el cloranfenicol inhibe enzimas microsomales hepáticas, puede prolongar la vida media de varios fármacos, por lo que debe ser usado con precaución.

## **6.5 Aminoglucósidos**

Constituyen una de las clases antimicrobianas más viejas y el primer agente de esta clase es la estreptomicina que fue usada por primera vez en 1940. Estructuralmente poseen un anillo de hexosa a los que están unidos varios azúcares aminados mediante enlaces glucosídicos, son hidrosolubles y en un pH alcalino son más activos<sup>108</sup>.

En general actúan como inhibidores de la síntesis de proteínas a través de un mecanismo no dilucidado por completo, uniéndose a la subunidad 30s ribosomal, inhibiendo la translocación del ARN de transferencia y disrupción de la integridad de la membrana celular<sup>109</sup>.

### **Farmacocinética**

Su absorción es pobre a través del tubo digestivo. Después de su administración intramuscular alcanza concentraciones máximas de 30-90 minutos. En pacientes con función renal normal pueden administrarse dos o tres tomas equivalentes, aunque la evidencia señala que la resistencia adaptativa bacteriana es minimizada con la completa eliminación del fármaco, además, la eficacia de este esquema es también salvaguardada por el efecto post antibiótico de mejoramiento de leucocitos, que inhiben el recrecimiento bacteriano cuando los niveles séricos de aminoglucósidos caen debajo de la concentración mínima inhibitoria del patógeno<sup>110,111</sup>. De esta manera, diversos estudios respaldan el hecho del uso de monodosis diarias, resultando tan eficaz y no más tóxica que las dosificaciones fraccionadas.

Estos fármacos se eliminan vía renal y su excreción está en función de la eliminación de creatinina, guardando una relación directamente proporcional. Son compuestos altamente polares y no penetran bien las células, no llegando a ojo ni sistema nervioso central; su vida media es de 2-3 h, pudiendo ser de 24-48 h en pacientes con alteración de la función renal. La dosificación se calcula dividiendo dosis máxima por kg de peso entre la creatinina sérica en mg por mililitro.

### **Efectos adversos**

Los efectos ototóxicos y nefrotóxicos de los aminoglucósidos son bien conocidos aunque mucho más probables cuando el esquema se prolonga más allá de los

cinco días, en dosis altas e individuos con función renal disminuida. El uso de diuréticos y medicamentos nefrotóxicos puede potenciar estos efectos.

La toxicidad auditiva puede manifestarse como disminución de la agudeza auditiva o con daño vestibular, presentándose vértigo, ataxia y mareos.

En dosis altas puede producir bloqueo neuromuscular que ocasionará parálisis respiratoria, situación que puede ser revertida con gluconato de calcio o neostigmina.

### **Usos clínicos**

Generalmente son utilizados para bacterias gramnegativas y su indicación es casi siempre en combinación con un antibiótico beta lactámico logrando un mayor espectro al abarcar grampositivos. Útil en el tratamiento de la endocarditis enterocócica, por *S. viridans* y estafilococos.

### **Estreptomina**

Su espectro y mecanismo de acción es similar a la de otros aminoglucósidos, y a pesar de observarse resistencia en la mayoría de las especies puede ser usada como agente de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis, peste, tularemia y brucelosis. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en forma de exantemas y fiebre. Puede presentarse alteración vestibular en altas dosis que generalmente no es reversible. Contraindicada en el embarazo por la posibilidad de causar sordera en el recién nacido.

### **Gentamicina, Trobamicina y Netilmicina**

Simula las propiedades de otros aminoglucósidos y en sinergia con los lactámicos beta actúa contra *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y otros bacilos gramnegativos. Su principal uso es en infecciones graves como septicemia o neumonía. Puede administrarse de manera tópica para quemaduras infectadas y aunque de manera anecdótica ha sido administrada vía intratecal, no aporta beneficios por lo que este uso es obsoleto en vista de medicamentos mucho más seguros y eficaces. La trobamicina puede administrarse por inhalación en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística, aunque mencionado con anterioridad, aztreonam lisina es un



medicamento tan eficaz como la tobramicina y con un perfil de toxicidad prácticamente nulo. La netilmicina comparte las mismas características de estos últimos dos fármacos, sin embargo puede ser activa contra algunas bacterias resistentes debido a su diferencia estructural que le permite evitar la degradación enzimática. Comparten las mismas características farmacocinéticas y de toxicidad que el resto de los aminoglucósidos.

### **Amikacina**

Puede ser usado como alternativa a la gentamicina o tobramicina por presentar resistencia a enzimas inactivadoras, por lo que puede usarse en contra de organismos resistentes a estos fármacos como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*, además de *Mycobacterium tuberculosis*.

### **Neomicina, Kanamicina y Paromomicina**

Comparten las mismas características que el resto de los aminoglucósidos. Su absorción es mala en el tubo digestivo, y en consecuencia en su trayecto modifican o suprimen la flora intestinal, por lo que eran usadas en la preparación intestinal para cirugía, que ha causado la selección de microorganismos resistentes y brotes de enterocolitis nosocomial.

En general, los aminoglucósidos son administrados en diferentes escenarios incluyendo el tratamiento empírico inicial de los pacientes neutropénicos febriles, infecciones severas de la unidad de cuidados intensivos o en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis, infecciones de vías urinarias complicadas, sepsis neonatal, endocarditis, infecciones intraabdominales complicadas causadas por bacilos gramnegativos aeróbicos, osteomielitis y fibrosis quística; además, con la emergencia de *S. Aureus* resistente a la meticilina resistentes a los glucopéptidos, el uso de arbekacina (aminoglucósido desarrollado en Japón para el tratamiento de pacientes infectados con SARM) es particularmente valiosa ya que no es inactivado por las enzimas modificadores de aminoglucósidos, y por lo tanto, la resistencia a este es raramente vista.<sup>112</sup>

### **Efectos antiinflamatorios de los aminoglucósidos**

Existen datos controversiales del efecto inhibitorio de los aminoglucósidos a concentraciones terapéuticas en la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares

(PMN) y metabolismo oxidativo. Varios mecanismos han sido dilucidados, incluyendo la unión a fosfolípidos de la membrana cargados negativamente ocasionando disturbios en la membrana, unión específica a bifosfato inositol resultando en inhibición de fosfolipasa C e inhibición de la protein-cinasa-C.

Se ha sugerido que la actividad intrafagocítica de la estreptomycin intracelular en *E. Coli* yace en la estimulación de mecanismos microbactericidas celulares dependientes de oxígeno en macrófagos, aunque la ingesta de la droga no fue estudiada en este modelo.

La neomicina mostró efectos estimulatorios o inhibitorios dependientes de la concentración en la generación de leucotrienos por PMN, despolimerización de actina y actividad de GTPasa de fracciones de membrana cruda. Estas drogas (particularmente la neomicina) parecen ser herramientas útiles para el estudio de las rutas de señalización transmembrana.

Gentamicina y otros aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas y pueden inducir lisis celular la cual podría entonces incrementar la liberación de endotoxinas (Lipopolisacaridos). Por esta razón los aminoglucósidos podrían no ser los candidatos ideales para la reducción de compuestos bactericidas proinflamatorios. La gentamicina podría también corregir la función del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis cística (CFTR) cuando hay una mutación de paro<sup>113</sup>. Suprimiendo codones de terminación prematura, estos aminoglucósidos permiten al RNAm leer “a través de” incrementando la expresión de CFTR en epitelio específico. Estos podría tener un efecto secundario en la infección bacteriana crónica e inflamación, que son las características de la enfermedad de la vía aérea por fibrosis quística<sup>114</sup>.

## **6.6Fármacos antifolatos**

### **6.6.1 Sulfonamidas**

Poseen similitud estructural con el ácido p-aminobenzoico (PABA) y tienden a ser mucho más solubles al pH alcalino que al ácido. Estos compuestos al ser análogos estructurales del PABA inhiben a la sintetasa de dihidropteroato y la consecuente producción de folato. Presentan actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, *Nocardia*, *Chlamydia trachomatis* y algunos

protozoarios, así como *klebsiella*, *salmonella*, *enterobacter* y *Shigella*. Combinado con un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato, amplía el espectro de actividad de manera sinérgica por inhabilitación secuencial de la síntesis de folato.

### **Farmacocinética**

De acuerdo con su vida media las sulfonamidas pueden dividirse en tres grupos: 1) De acción breve, 2) intermedia y 3) prolongada. Se absorben bien vía oral en estomago e intestino delgado y se distribuyen ampliamente en los tejidos, alcanzando incluso sistema nervioso central y atravesando la barrera placentaria. Presentan una unión a proteínas del 20-90% alcanzando concentraciones terapéuticas 2 a 6h después de su administración. Son metabolizadas vía hepática y excretadas vía renal, por lo que al existir insuficiencia renal debe hacerse un ajuste de la dosis.

### **Usos clínicos**

Muchas cepas de especies antes susceptibles ahora son resistentes, y en la actualidad raramente son utilizadas como agentes únicos. En combinación con trimetoprim es el fármaco ideal para infecciones causadas por *P.jiroveci*, neumonía por toxoplasmosis y nocardiosis.

El sulfametoxazol y sulfisoxazol son fármacos orales absorbibles de acción breve utilizados de forma exclusiva para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, utilizándose en dosis de 1g cada 6h dos a tres veces por día. Para el tratamiento de la toxoplasmosis aguda la sulfadiacina-pirimetamina en dosis de 1g cada 6 h y 25mg una vez al día, respectivamente.

Dentro de los fármacos orales no absorbibles se encuentra la sulfasalazina utilizada ampliamente en colitis ulcerativa, enteritis y otras enfermedades inflamatorias intestinales. Por otro lado, se pueden utilizar preparaciones tópicas para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana con base en la sulfacetamida.

Es importante destacar que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol ha sido utilizada para la prevención de recaídas en la granulomatosis de Wegener como medida profiláctica para evitar infecciones de vías urinarias o respiratorias que se especula, están estrechamente relacionadas con un aumento en las titulaciones de anticuerpos antineutrofilos citoplásmicos y consecuentemente, recaída de la

enfermedad. Se identificó que el tratamiento con dichos fármacos se asoció con una supervivencia libre de la enfermedad prolongada.<sup>115</sup>

### **Reacciones Adversas**

Las reacciones más frecuentes son exantema, fiebre, fotosensibilidad, urticaria, intolerancia gastrointestinal y dermatitis exfoliativa. Puede presentarse también Síndrome de Stevens-Johnson aunque es relativamente raro, además de estomatitis, conjuntivitis, artritis, hepatitis, alteraciones hematopoyéticas, poliarteritis nudosa, psicosis e incluso síndrome de anticuerpos antifosfolípido.<sup>116</sup>

Pueden también precipitarse en la orina ante la presencia de un pH neutro o ácido produciendo cristaluria, hematuria y probable obstrucción, por lo que hay que mantener una hidratación adecuada. También se ha relacionado con nefrosis y nefritis alérgica.

Cerca del embarazo pueden provocar querníctero y producir afecciones hemolíticas en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, además de poder causar trombocitopenia, granulocitopenia o reacciones leucemoides.

### **Efectos no antimicrobianos de las sulfonamidas**

Las sulfonamidas tienen una estructura base que es similar al ácido p-aminobenzoico, un factor necesario para la síntesis de ácido fólico por las bacterias. Uno de los efectos indeseables de las sulfonamidas han llevado al desarrollo de agentes relacionados que carecen de actividad antimicrobiana. Estos agentes se hicieron más comúnmente usados que su molécula pariente con actividad antimicrobiana.

En la década de los cuarentas un estudio mostró que las sulfonamidas producían efectos hipoglucemiantes en animales. La carbutamida se convirtió en la primer sulfonilurea en ser usada clínicamente para el uso de la diabetes. Después la tolbutamida fue la primer sulfonilurea en ser usada clínicamente de manera muy amplia. Estos fármacos ejercen su efecto hipoglucémico al estimular la liberación de insulina de las células pancreáticas beta e incrementando la sensibilidad de tejidos periféricos a la insulina. Numerosos compuestos derivados han sido desarrollados desde entonces y son utilizados clínicamente en la actualidad para

el tratamiento de la diabetes.

Por otro lado, cuando la sulfanilamida fue introducida, la acidosis metabólica fue reconocida como un efecto secundario. Debido a esto se encontró que inhibía la enzima anhidrasa carbónica, que deshidrata bicarbonato a dióxido de carbono. El bloqueo de la anhidrasa carbónica resulta en la excreción de bicarbonato y sodio, causando por lo tanto diuresis. La Acetazolamida fue el derivado más extensamente estudiado, sin embargo su utilidad como agente diurético está limitado al tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, ya que la anhidrasa carbónica media la formación de grandes cantidades de bicarbonato en el humor acuoso en los procesos ciliares del ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica disminuye la tasa de formación del humor acuoso y consecuentemente, reduce la presión intraocular<sup>103</sup>.

### **Uso oncológico de las sulfonamidas**

La expresión elevada de anhidrasa carbónica IX (ACIX) se ha asociado con un pronóstico pobre, progresión del tumor y agresividad del mismo<sup>117</sup>. ACIX es una glucoproteína dimérica, contiene un elemento de respuesta a hormonas esencial para su activación transcripcional durante la hipoxia por la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A) y regula el pH tumoral y la deshidratación reversible del dióxido de carbono a un bicarbonato y un protón. Dado que el sitio activo de la ACIX reside en el espacio extracelular, contribuye a la acidificación del ambiente extracelular durante la hipoxia<sup>118</sup>. Además, se ha demostrado que la ACIX juega un rol importante en el mantenimiento de un pH neutro dentro de los tumores. El ion de bicarbonato resultante de la reacción catalizada por ACIX puede ser importado al citoplasma por intercambio con un anión de cloro para servir como sustrato para las anhidrasas carbónicas intracelulares como la ACII para poder neutralizar los protones intracelulares. Desde que la ACIX ha sido implicada en la regulación del pH intra y extracelular, se ha propuesto como un objetivo terapéutico potencial.

Un abordaje posible que tenga como objetivo la ACIX podría ser vía inhibición de su actividad enzimática con agentes farmacológicos específicos<sup>119</sup>. Previamente ya se había demostrado que la unión de ACIX a sulfonamidas requiere tanto de su

expresión como su activación, y esto ocurre sólo ocurre durante hipoxia. Además en modelos animales fue demostrado que la acumulación de sulfonamida era dependiente de la oxigenación del tumor. La administración de derivados de la acetazolamida membrana-impermeables, un inhibidor general de la anhidrasa carbónica, resultó en la inhibición del crecimiento tumoral. Las sulfonamidas aromáticas fueron capaces de reducir la proliferación celular del tumor y el pH intracelular, acompañado de un incremento de la apoptosis mediado por ceramidas<sup>120</sup>. Recientemente, el tratamiento de tumor mamario en ratones con ureido-sulfonamida ACIX específica e inhibidores de glucosilcumarinos resultaron en una inhibición significativa de crecimiento tumoral y formación de metástasis<sup>121</sup>. Estos reportes enfatizan que las sulfonamidas ACIX específicas son un objetivo prometedor por sus propiedades terapéuticas tumor-específicas con radiación.

ACIX ha sido asociada con transformación tumorigénica, migración celular tumoral e invasión a través de su capacidad para acidificar el microambiente extracelular de tumores hipóxicos, y es por lo tanto, una diana terapéutica potencial<sup>122</sup>. Recientemente, los inhibidores de ACIX basados en sulfonamidas han sido propuestos como agentes antitumorales potenciales<sup>119</sup>.

Se sabe que la hipoxia causa acidificación del espacio extracelular y se ha reportado que la ACIX es el principal contribuyente a este proceso<sup>123</sup>. Se ha obtenido datos similares mostrando que la depleción de ACIX disminuye la tasa de acidificación más rápida bajo hipoxia. Además, la acetazolamida e indanosulfonamida 11c fueron capaces de prevenir la acidificación extracelular sólo durante la hipoxia en un manera dependiente de ACIX, con un mayor efectos ACIX específico para indanosulfonamida 11c comparada con el inhibidor genaral de la anhidrasa carbónica acetazolamida, resultado en concordancia con estudios previos<sup>123</sup>. Se ha reportado que la producción de ácido láctico es incrementada bajo hipoxia y podría predecir el resultado del tratamiento por su posible contribución a la acidificación del tumor. Los datos indican que la inhibición de ACIX no tiene influencia en la producción de ácido láctico tanto en normoxia como en hipoxia.

Recientemente se demostró que la respuesta tumoral a irradiación fraccionada

esta determinada por la cantidad de producción de ácido extracelular<sup>124</sup>. Dado que las sulfonamidas ACIX específicas contrarrestan la acidificación extracelular, se hipotetizó que estos compuestos son capaces de sensibilizar tumores a la radiación. Primero se observó que el silenciamiento de la ACIX resultó en crecimiento tumoral más lento relativo a los controles mezclados. Reportes previos de modelos de xenotejido colorrectal y mamario confirmaron que la expresión de ACIX inducida por hipoxia era requerida en la regulación del crecimiento del tumor. Tratamiento sólo con sulfonamida 11c ACIX específica o el inhibidor general de ACIX acetazolamida resultó en un crecimiento tumoral significativamente menor comparado con los controles en una manera dependiente de ACIX.

Previamente se ha demostrado que una sola dosis de 10Gy es suficiente para inducir un retraso en el crecimiento de xenotejido colorrectal. Este es el primer reporte que muestra que las sulfonamidas pueden incrementar el efecto de la radiación en una manera dependiente de ACIX ya que un efecto fue observado en células de cáncer colorrectal y controles mientras no hubo mejora en células de cáncer renal, demostrando la especificidad de ACIX en la terapia. La reducida tasa de hipoxia de acidificación extracelular bajo tratamiento con sulfonamida podría explicar este incremento en la respuesta a la radiación. En contraste, la acetazolamida demostró un efecto adicional en ambos grupos cuando se combinó con radiación, lo que podría ser explicado por la inhibición adicional de la anhidraasa carbónica II (ACII) intracelular. Recientemente se ha demostrado que la ACII es crítica para la homeostasis del pH en órganos del tracto gastrointestinal y por lo tanto, el tratamiento de estos tumores relacionados al tejido advierte precauciones por toxicidad adicional<sup>125</sup>. También se han examinado los mecanismos moleculares posibles subyacentes a este efecto antitumoral de la inhibición de ACIX. El retraso de crecimiento incrementado del tratamiento combinado no podría ser explicado por cambios la radiosensibilidad intrínseca, ya que los compuestos no tienen efecto en la sobrevivencia de las células expuestas in vitro a un rango de dosis de radiación. Un estudio sugiere que el efecto mejorado del tratamiento con sulfonamida combinado con radiación es el resultado de cambios en el microambiente tumoral que las hace más sensibles a la radiación.

Por otro lado, la inhibición in vitro de la actividad de ACIX usando sulfonamidas también disminuyó la proliferación celular e indujo apoptosis sólo bajo hipoxia y pudo por lo tanto, producir un efecto antitumoral significativo, todo esto en concordancia con estudios previos<sup>120</sup>. Mantener un pH intracelular neutro es una estrategia celular clave para proteger células tumorales contra la muerte apoptótica y permitir la proliferación celular tumoral. Datos sugieren que el potencial efecto antitumoral de la inhibición de ACIX podría estar ligada a la acidosis intracelular y los mecanismos moleculares subyacentes se encuentran actualmente en investigación. Además, la proliferación celular disminuida y la apoptosis inducida fueron más eficientes cuando la inhibición fue selectiva sugiriendo que el efecto antitumoral de los inhibidores de la anhidrasa carbónica esta principalmente mediada por la inhibición de ACIX. También ha sido demostrado que la inhibición general de la AC usando acetazolamida puede inhibir la capacidad invasiva de las células y este efecto es atribuido a la inhibición de las isoformas ACII y ACIX, dado que fue observada una respuesta baja para las células ACIX positivas<sup>126</sup>.

### **6.6.2 Trimetoprim**

Este compuesto inhibe de manera selectiva a la reductasa del ácido dihidrofólico bacteriana, que en combinación con una sulfonamida bloquean pasos secuenciales de la síntesis de folatos, reforzándose notoriamente, con lo que se logra así un compuesto bactericida en comparación con la actividad bacteriostática que posee la sulfonamida por si sola.

### **Farmacocinética**

Suele administrarse vía oral sólo o en combinación con sulfametoxazol, con una vida media similar, donde se absorbe bien en el intestino y se distribuye ampliamente en los tejidos corporales incluyendo sistema nervioso central y por su liposolubilidad tiene un volumen de distribución mucho más grande, por ello se administra en una relación 1 a 5 de trimetoprim-sulfametoxazol que corresponde a la combinación óptima de sinergismo. En promedio el 50% de este compuesto se excreta en la orina en 24h y la dosis debe disminuirse a la mitad en pacientes con una depuración de creatinina de 15-30ml por minuto.



## **Usos clínicos**

Se utiliza una combinación de trimetoprim-sulfametoxazol que constituye un tratamiento eficaz para una amplia variedad de infecciones, como shigelosis, salmonella, prostatitis, infecciones de vías urinarias, entre otras. Es activa contra las cepas de *S. aureus* resistentes ala meticilina y contra patógenos de vías respiratorias como *neumococo*, *haemophilus*, *moraxella* y *klebsiella*. Una dosificación de 160-800 de trimetoprim-sulfametoxazol cada 12 h representa un tratamiento eficaz para infecciones de vías urinarias, y la mitad del comprimido 3 veces por semana como profilxis de infecciones recurrentes de vías urinarias.

## **Efectos adversos**

Por ser un fármaco antifolato, produce efectos predecibles entre los que se encuentran anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia. También puede existir intolerancia gastrointestinal, vasculitis, daño renal y alteraciones del sistema nervioso central.

## **Propiedades antiinflamatorias de las bencilpirimidinas**

Las bencilpirimidinas incluyen el trimetroprim (TMP), tetoxoprim, epioprim y brodimoprim, los cuales inhiben la dihidrofolato reductasa. TMP es generalmente usado en combinación con otra droga antifilatos (sulfametoxazol). En la mayoría de los estudios el TMP sólo o en combinación, tienen un efecto inhibitorio de las funciones de los PMN. En un estudio la quimiotaxis y quimioluminiscencia de PMN se incrementó, y este efecto sólo fue visto con funciones defectuosas. La liposolubilidad del brodimoprim fue cerca de 3 veces más alta que aquella en el TMP y también tuvo una absorción celula mayor. El brodimoprim no disminuyó ni la fagocitosis o la acitividad bactericidad mediada por fagocitosis, ni afectó la lisis oxidativa; mientras que TMP influenció la lisis oxidativa. Se especula que el mecanismo subyacente de la inhibición inducida por TMP en el metabolismo oxidativo de los PMN es probablemente un efecto inhibitorio de TMP en la vía de la PDL-fosfatidato fosforilasa, llevando a una generación disminuida de diradilglicerol, originando la activación de O<sub>2</sub>. generando lisis respiratoria. Sin embargo, la concentración que afecta la lisis oxidativa de PMN en un 50% está

muy lejos de las concentraciones terapéuticas<sup>127</sup>.

### **6.7 Quinolonas**

Las quinolonas han sido el centro de interés científico considerable desde su descubrimiento en 1960, donde el ácido nalidíxico fue la primera quinolona desarrollada, aunque tomó más de una década el desarrollo de nuevos compuestos.<sup>128</sup> Su mecanismo de acción lo ejercen a través de la inhibición de la topoisomerasa II (DNA girasa) y la topoisomerasa IV, situación que no permite el desempaquetamiento del DNA necesario para la transcripción y replicación normal.

Para fines prácticos la nueva clasificación de las quinolonas toma en cuenta el espectro antimicrobiano de las nuevas fluoroquinolonas y sus indicaciones clínicas. Los fármacos en cada grupo tienen actividad antimicrobiana similar y el espectro se va ampliando de generación en generación.

- 1) Primera generación: incluyen el ácido nalidíxico y cinoxacina cuyo espectro abarca gramnegativos y son utilizadas para el tratamiento de infecciones de vías urinarias no complicadas
- 2) Segunda generación: constituida por norfloxacin, lomefloxacin, enoxacina, ofloxacin y cirpofloxacin, fármacos que presentan actividad en contra de gramnegativos incluyendo pseudomonas, algunos grampositivos incluyendo *S. aureus* y algunos patógenos atípicos
- 3) Tercera generación: grupo formado por levofloxacin, esparfloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin, compuestos con actividad igual a la segunda generación más una cobertura extendida de grampositivos y patógenos atípicos.
- 4) Cuarta generación: conformado por Trovafloxacin, cuyo espectro de actividad es el mismo de la tercera generación más una cobertura amplia de anaerobios.<sup>129</sup>

### **Farmacocinética**

Las fluoroquinolonas se absorben bien después de su administración vía oral presentando una biodisponibilidad del 80-95% y se distribuyen ampliamente en tejidos y líquidos corporales. Su vida media varía de 3 hasta 18h, donde los

fármacos con vida media más prolongada admiten dosificaciones de 1 vez por día en promedio de 400-500 mg por día. Los antiácidos pueden disminuir su absorción por lo que deben administrarse 2 a 4 horas después. Casi todas las quinolonas se eliminan por mecanismos renales, excepto el trovafloxacino y moxifloxacino, por lo que requieren ajuste en insuficiencia renal cuando existe una TFG menor a 50ml por minuto. Las que no se eliminan vía renal están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Usos clínicos**

En general las quinolonas de primera generación se usan para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas, las de segunda generación pueden ser usadas también para infecciones complicadas de vías urinarias, pielonefritis, enfermedades de transmisión sexual, prostatitis e infecciones de tejidos blandos. Las de tercera generación tienen aplicación en las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía adquirida de la comunidad, las de cuarta generación poseen la misma aplicación que el resto de las quinolonas excluyendo las infecciones complicadas de tracto urinario y pielonefritis más infecciones intraabdominales, neumonía nosocomial e infecciones pélvicas.<sup>130-133</sup>

### **Efectos adversos**

Aunque son bastante bien toleradas los efectos adversos más comunes son la intolerancia gastrointestinal. Algunos más serios pero menos comunes son dolor de cabeza, confusión y mareo, fototoxicidad (más común con lomefloxacino), cardiotoxicidad (espartfloxacino) y hepatotoxicidad (trovafloxacino). A pesar de que se refiere que podría dañar las articulaciones y algunos autores no recomiendan su uso en menor de 18 años, no se ha observado artropatía usadas en menores de 18 años y embarazadas.<sup>134</sup>

Puede haber prolongación del intervalo QT, hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes con diabetes. Una complicación rara es la tendinitis que puede derivar en rotura tendinosa.

Recientemente la Federal Drug Administration ha requerido que se advierta fuertemente de la posibilidad de neuropatía periférica con el uso de presentaciones orales o por inyección, debido principalmente al potencialmente

rápido establecimiento y permanencia de la neuropatía que podría causar discapacidad. Todavía no se tienen datos de la incidencia o factores de riesgo pero debe advertirse esta posibilidad de manera sistemática.<sup>135</sup>

### **Actividad Biológica de derivados de las quinolonas**

Como bloques de construcción privilegiados, las quinolonas, con rutas sintéticas simples y flexibles permiten la producción de grandes librerías de moléculas bioactivas. Debido a su diversidad, propiedades tipo droga y similitudes con objetivos específicos, son consideradas un templete para construir librerías químicas con potencial bioactivo prometedor.

La primera quinolona descubierta, así como otros importantes descubrimientos, fue resultado de la buena suerte. Leshner et al en 1962 descubrieron el primer derivado de la quinolona como una impureza en la manufactura química de un lote del agente antimalaria cloroquina. Desde entonces más de 10,000 derivados de las quinolonas han sido patentados o publicados, lo que explica el enorme progreso que se ha hecho en entender los mecanismos de acción moleculares detrás de las distintas acciones farmacológicas de esta molécula privilegiada.

Las quinolonas como una clase de agente antimicrobiano ha sido conocida por más de cuarenta años. Aunque han sido alcanzados resultados considerables en la investigación de nuevas quinolonas antibacteriales, son todavía objeto de estudio debido a la demanda continua de compuestos nuevos activos contra cepas resistentes de bacterias. Esfuerzos en investigación están principalmente enfocados en obtener nuevos compuestos activos cepas bacterianas muy resistentes o actuando en los mecanismos de resistencia<sup>136</sup>.

Actualmente, las quinolonas están aprobadas como fármacos de segunda línea por la OMS para tratar tuberculosis, pero su uso en tuberculosis resistente a múltiples drogas está incrementando debido al hecho de que tienen un amplio y potente espectro de actividad y pueden ser administradas oralmente. Además, tienen perfiles farmacocinéticos favorables y buena absorción, incluyendo penetración excelente en macrófagos huéspedes. Hasta ahora, el potencial de las fluoroquinolonas como drogas de primera línea está todavía bajo investigación<sup>137-</sup>

### **Objetivos biológicos de las quinolonas antibacterianas**

Generalmente las quinolonas inhiben directamente la síntesis de DNA al unirse al complejo DNA-enzima. Las quinolonas también estabilizan la ruptura de las hebras de DNA creadas por la DNA girasa y topoisomerasa IV. Complejos ternarios de la droga, enzima y DNA bloquean el progreso de la horquilla de replicación. La citotoxicidad de las fluoroquinolonas puede ser explicada basado en un proceso de 2 pasos: i) conversión de complejo ternario (topoisomerasa quinolona-DNA) a una forma irreversible, y ii) producción de una ruptura de asa doble por desnaturalización de la topoisomerasa. La base molecular necesaria para la transición del paso 1 al paso 2 se encuentra sin esclarecer.

### **Derivados anticáncer basados en quinolonas**

Los derivados de quinolonas representan un gran número de agentes antiproliferativos exhibiendo citotoxicidad a través de intercalación de DNA, causando interferencia en el proceso de replicación<sup>139</sup>. Actinomicina D, doxorubicina y mitoxantrona son análogos de quinolonas que poseen actividad antibacteriana o anticancerígena a través de intercalación de DNA. La mayoría de estas drogas son actualmente usadas en el tratamiento de malignidades humanas que tienen como objetivo topoisomerasas (tipo II)<sup>140</sup>.

Un punto interesante que fue resaltado en muchas revisiones acerca de las quinolonas fue: ¿Cómo pequeñas moléculas discriminan eficientemente entre enzimas tan similares? Se encontró que un cambio mínimo en la estructura de la quinolina permitió a la droga actuar en un objetivo diferente.

La topoisomerasa II es el objetivo primario de varias clases de drogas antineoplásicas. Estos agentes son usados ampliamente para el tratamiento de cánceres humanos y su eficacia clínica se correlaciona con sus habilidades para estabilizar complejos de DNA divididos enzima-covalentes que son intermedios en el ciclo catalítico de la enzima. Mientras las drogas basadas en quinolonas han sido desarrolladas extensamente como agentes antimicrobianos (dirigidos a DNA girasa, la contraparte procariótica de la topoisomerasa II), estudios han arrojado evidencia de que las quinolonas podrían tener potencial como agentes antineoplásicos.

## **Inhibición de los transductores de señalización y activadores de la transcripción (STATs)**

Los STATs son una familia importante de moléculas que median la transducción de señales en las células<sup>141</sup>. Evidencia acumulada indica que los miembros de la familia STATs juegan importantes roles en la carcinogénesis y, en particular, STAT3 ha emergido como un buen objetivo para la terapia contra el cáncer<sup>142</sup>. Recientemente, un abordaje de revisión minucioso permitió la identificación de un derivado de las quinolonas altamente fluorinado 17(R1=R2=F) que inhibe la vía del STAT3 y causa apoptosis celular. Optimización de la modificación de la porción fenil llevó a la identificación del derivado 4-cianofenil 18(R1=CN, R2=H) con un incremento de 30 veces en potencia<sup>143</sup>.

En una revisión virtual basada en receptores de cerca de 70,000 compuestos, se reveló que algunas quinolonas 3-carboxi-4(1H) eran inhibidores de la proteína-quinasa humana CK2. Esta proteína participa no sólo en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer sino en infecciones virales y algunas fallas inflamatorias. Entonces, las quinolonas no sólo podrían ser consideradas un antitumoral potencial sino drogas antiinflamatorias y antiinfecciosas<sup>144</sup>.

## **Agentes antivirales basados en templates de quinolonas**

Las quinolonas no son nuevas en el campo antiviral. Datos reportados previamente respecto a su unión con el cromosoma bacteriano ha fortalecido la hipótesis de que estas drogas se pueden unir también al ácido nucléico, lo que motivó la investigación de su actividad antiviral. Algunas estructuras que contienen el template del ácido carboxílico-quinolona básico y sustituyentes lipofílicos diferentes fueron patentados como agentes antivirales: la mayoría de ellos fueron probados en contra del VIH-1 y se dijo que eran efectivos en el tratamiento y la profilaxis del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>145,146</sup>. Sin embargo, su mecanismo de acción no fue reportado.

## **Agentes anti-VIH basados en quinolonas**

Un trabajo un poco más reciente que los anteriores reportó que algunas fluoroquinolonas protegen células de la citotoxicidad mediada por VIH. Los

resultados mostraron que después del tratamiento con ofloxacino las células protegidas fueron capaces de sobrevivir por 3 meses más sin ninguna pérdida de la viabilidad celular. Se reportó también que el L-isómero del ofloxacino protege las células de la citólisis mediada por VIH-1 en la que las células sobrevivientes fueron incapaces de producir un virus infeccioso y también perdieron la expresión del antígeno CD4<sup>147</sup>. El mecanismo de acción exacto de las quinolonas antivirales es todavía desconocido.

### **Quinolonas como agentes anti-VHC**

Las drogas antivirales pueden ser clasificadas como agentes directos e indirectos; los agentes directos están dirigidos a los componentes estructurales o enzimas codificadas por el virus mientras los agentes antivirales indirectos están dirigidos a los componentes de las células huésped (inmunomoduladores). En la terapia de la infección por virus de la hepatitis C, los inhibidores de la proteasa NS3, la polimerasa NS5B y el RNA viral son los más intensamente explorados<sup>148</sup>. Los últimos desarrollos en el descubrimiento de agentes basados en quinolonas para tratar el VHC son revisados, con especial atención las drogas antivirales de molécula pequeña directas.

Como en el caso del VIH, esfuerzos por desarrollar agentes anti-VHC se han enfocado en la inhibición de enzimas virales clave. De hecho, y debido al éxito probado de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento del VIH, un gran número de compañías farmacéuticas se han enfocado en la enzima proteolítica NS3 del VHC<sup>149</sup>.

### **Inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC**

La polimerasa RNA viral dependiente de RNA codificada por la proteína 5b no estructural es esencial para la replicación viral. Algunos inhibidores de la polimerasa NS5B específicos han mostrado resultados prometedores en los ensayos clínicos y la polimerasa es considerado un objetivo bien validado<sup>150</sup>. Inhibidores reportados son tanto análogos de nucleósidos que se dirigen al sitio activo como inhibidores no nucleósidos que se unen a uno de los 4 sitios alostéricos<sup>151</sup>.

Un derivado de la 2-(1-aminoquinolona-3-yl) benzotiazina fue identificado como

inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC<sup>152</sup>. La combinación de polimerasa de VHC con un inhibidor de la proteasa o interferón ha mostrado interesantes relaciones sinérgicas en un rango de concentraciones de cada una de las drogas combinadas<sup>153</sup>. Sorpresivamente, ninguno de estos compuestos cuando fueron probados sólo mostraron alguna reducción del replicón RNA. Los resultados mostraron que la monoterapia con cada droga sola posiblemente resulta en el desarrollo de mutantes resistentes. De cualquier manera, una terapia combinada disminuye la posibilidad del desarrollo de resistencia<sup>154</sup>.

## **7. Conclusiones**

Aunque muy breve, tanto en la escala evolutiva global e historia de la humanidad, la era de los antibióticos pasó por altibajos, dándonos lecciones invaluable en muchos aspectos de cómo funciona el mundo microbiano a nuestro alrededor. El descubrimiento y uso de los antibióticos, marcadores de resistencia y elementos móviles como los plásmidos estuvieron en la fundación de la ingeniería genética y biología molecular que eventualmente resultaron en un éxito espectacular del genoma humano y otros proyectos de secuenciación. Estas herramientas fueron también indispensables para darle forma a la biotecnología moderna, llenando desde la producción de proteínas recombinantes a la construcción de rutas metabólicas completas. Sin embargo, los microorganismos usan los mismísimos mecanismos naturales (y probablemente algunos adicionales aún sin identificar) para protegerse contra oleadas de antibióticos masivas continuamente lanzadas por la humanidad desde el momento del descubrimiento de los antibióticos. Aunque la mayoría de las infecciones fueron puestas bajo control, este equilibrio es frágil debido a que durante los casi 4 billones de años de evolución el mundo microbiano ha acumulado una enorme diversidad de mecanismos metabólicos y protectores que pueden ser movilizados en respuesta a una selección fuerte. Necesitamos aprender a ser más precisos en dirigirnos a los patógenos y limitar el uso indiscriminado de antimicrobianos y otras prácticas que aceleran la



emergencia de nuevos mecanismos de resistencia. La búsqueda en el mundo microbiano a nuestro alrededor de mecanismos potenciales de resistencia a antibióticos y su diseminación, podría ayudar a diseñar medidas de prevención y advertencia tempranas para mantener la eficacia de los antimicrobianos.

Aunque casi todas las clases de fármacos ejercen efectos en el sistema inmune específico y la activación del complemento, los beta lactámicos, macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas, sulfonamidas, bencilpirimidinas y quinolonas aumentan o disminuyen la función fagocítica. Para varios de estos agentes los mecanismos subyacentes de inmunomodulación o antiinflamación no están bien definidos y algunos eventos son fuertemente dependientes de los métodos aplicados.

La ceftriaxona por su parte, indujo incrementos de la expresión de GLT-1 que resultó en el aumento de absorción de glutamato en el núcleo estriado, siendo concordante con la atenuación de la pérdida de TH causada por 6-OHDA. Esta protección estuvo asociada a una disminución de la fosforilación de TH, sirviendo de evidencia que la atenuación de la pérdida de TH por 6-OHDA estaba relacionada con la disminución del influjo de  $Ca^{2+}$  producida en asociación con la lesión. La expresión mejorada de GLT-1 por la ceftriaxona toma por lo menos 5 inyecciones consecutivas y fueron evidentemente iniciada su aplicación en el momento de 6-OHDA, dada la rápida tasa de pérdida que produce. La traslación de este trabajo podría ser aplicable a un escenario clínico donde la progresión de la enfermedad de Parkinson es sospechada previamente a la presentación del deterioro locomotor. Entonces, incrementando la absorción de glutamato podría servir para prolongar el periodo de tiempo en que un sujeto susceptible podría estar libre del deterioro locomotor, incrementando así la ventana terapéutica para tratamientos adicionales que podrían posteriormente revertir la pérdida de neuronas del nigroestriado.

Los macrólidos, por otro lado, son un grupo de antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas bacteriana. Son usados para tratar infecciones causadas por bacterias gram positivas como *S. Pneumoniae* y *H. Influenzae*, tanto en infecciones del tracto respiratorio como de tejidos blandos. También han mostrado

ser efectivos contra *Legionella pneumophila*, *mycoplasma*, *mycobacterias*, algunas *rickettsias* y *clamidia*. El espectro antimicrobiano de los macrólidos es ligeramente más amplio que el de la penicilina y usualmente no causan reacciones alérgicas. Además poseen actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora extendiéndose más allá de su actividad antimicrobiana. De hecho, regulan a la baja la cascada de la inflamación, atenúan la producción excesiva de citocinas en infecciones virales y podrían reducir exacerbaciones producidas por influenza. En enfermedades respiratorias, los macrólidos han manifestado una eficacia variable. Sobre todo, aparentemente inducen un incremento de la capacidad respiratoria y periodos libres de exacerbación, pero algunos asuntos necesitan posterior atención. Por lo tanto, ensayos clínicos controlados randomizados incluyendo grandes muestras de pacientes garantizarían confirmar si estas acciones son de relevancia clínica substancial. Necesitamos principalmente definir la dosis y la duración de la aplicación, pero también qué macrólidos podrían ser superiores en los distintos casos. Además, los ensayos deben ser realizados en exacerbaciones relacionadas con la influenza, para posteriormente dilucidar los resultados prometedores mostrados por los macrólidos en tales circunstancias. Después de más de 30 años estos agentes todavía mantienen un lugar vital dentro de nuestro armamento terapéutico. Mirando hacia el futuro, hay lugar para especular que el rol de los macrólidos en el tratamiento de enfermedades respiratorias podría ser mejorado al crear agentes con un efecto antiinflamatorio profundo y poco efecto antibacteriano.

La idea de usar las propiedades inmunomoduladoras de los antibióticos para reducir la severidad de las enfermedades pulmonares ha sido tan convincente que investigaciones fueron realizadas en otras clases de antibióticos y enfermedades diferentes, particularmente sobre las tetraciclinas en enfermedades infecciosas y degenerativas. Observaciones prometedoras iniciales se hicieron con el uso de minociclina y se encontró evidencia de sus propiedades inmunomoduladoras. Un análisis en alta resolución mostró que la minociclina se une a la hendidura hidrofóbica en la entrada del sitio activo de la fosfolipasa 2. Como consecuencia, el acceso de moléculas substrato al sitio activo es

bloqueado, y la conformación de el asa de unión a  $\text{Ca}^{2+}$  es estabilizada en la conformación libre de  $\text{Ca}^{2+}$  de la enzima apo, resultando en una inhibición de la actividad enzimática. La interacción entre la fosfolipasa 2 y la minociclina es principalmente hidrofóbica y ha sido reportado que la actividad enzimática tanto de fosfolipasa pancreática como no pancreática son inhibidas a un menor grado por doxiciclina que por minociclina.

La efectividad de los aminoglucósidos como terapia única o en sinergia con otros fármacos es todavía una herramienta terapéutica de gran valor, beneficiándose más aún de los efectos postantibióticos del fármaco así como la aplicación de monodosis diarias para disminuir la toxicidad con la que están relacionados. Los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de los aminoglucósidos ha arrojado resultados controversiales, y aunque algunos estudios señalan que tiene influencia en la actividad fagocitaria y la regulación del gen de conductancia de la fibrosis quística, más estudios son necesarios para establecer claramente la relación que existe entre la administración del fármaco y los supuestos efectos observados.

Las sulfonamidas además de ser extensamente usadas (junto con trimetoprim) para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas desde un inicio fueron identificadas sus propiedades no antibióticas, como los efectos hipoglucemiantes de los cuales existen ya muchos derivados de uso común para el tratamiento de la diabetes y la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica que actualmente está siendo meticulosamente estudiada. Experimentos demuestran que la inhibición selectiva de la actividad de ACIX sólo afecta a la ACIX bajo hipoxia, resultando en una disminución de la tasa hipóxica de la acidificación extracelular y proliferación celular tumoral e inducción de apoptosis sin afectar la radiosensibilidad intrínseca. *In vivo*, un mejoramiento terapéutico se observó sólo en los tumores que expresaban ACIX cuando se combinó con radiación, indicando una relación causal entre la expresión de ACIX y su efecto terapéutico. Además, los datos indican la potencial utilidad de la inhibición de ACIX como una nueva estrategia dirigida específicamente a tumores para eventualmente mejorar la respuesta al tratamiento con radiación.

Por último, el templete 4-quinolona exhibe muchos perfiles farmacológicos. Además de su actividad antibacterial, hay reportes en cuanto a su actividad antiisquémica, ansiolítica, antitumoral y antiviral. Se trató de resaltar las propiedades farmacológicas más importantes (antibacterial, antitumoral y antiviral) de las quinolonas. Estudios de la relación de actividad estructural revelaron que cambios mínimos en el esqueleto principal de las quinolonas, así como cambiando los anillos fusionados afectará substancialmente el perfil de actividad farmacológica de estos compuestos, permitiendo de esta manera generar múltiples posibilidades en cuanto a líneas de investigación para el diseño de nuevos fármacos.

## **8. Recomendaciones**

Se realizó un análisis minucioso de la bibliografía consultada con lo que se logró condensar en esta revisión actualidades sobre el uso de los antibióticos. La lectura

sistemática de los estudios consultados nos hace pensar de inmediato en la importancia del ejercicio clínico diario de la medicina basada en evidencias. De tal forma, iatrogenias, efectos indeseables y la creciente resistencia a fármacos antimicrobianos podría ser moderadamente controlada e incluso disminuida.

Es evidente que algunas de las guías de práctica clínica del sistema de salud mexicano esta basadas en estudios que, con el vertiginoso avance de la ciencia y la cantidad de estudios publicados a nivel mundial, se vuelven prácticamente obsoletos en un par de años, por lo que sería importante promover la actualización sistemática de las guías de práctica clínica así como la obligación ética y profesional de los médicos de mantenerse actualizados para evitar ejercer la medicina de antaño que no hace más que entorpecer los esfuerzos por evitar las complicaciones ya conocidas del uso indiscriminado de antibióticos.

En cuanto a los usos no antibióticos de los antimicrobianos analizados en esta revisión, todos los trabajos son ensayos clínicos que requieren ser repetidos y confirmados para que en un futuro no muy lejano se puedan establecer protocolos de tratamiento aprobados respecto a los distintos probables usos actualmente en investigación. En este sentido sería factible la promoción de la realización de estudios en nuestra población para poder reiterar las conclusiones ya establecidas y estandarizar el uso de dichos medicamentos apegado a las características de nuestra población.

## **10. Bibliografía**

1. Huxtable RJ. A brief history of pharmacology, therapeutics and scientific thought. Proc West Pharmacol Soc. **1999**; 42:181-223.
2. Hunting P. The worshipful Society of Apothecaries of London. Postgrad Med J. **2004**; 80(939): 41:4.
3. Bordenave G. Louis Pasteur (1822-1895). Microbes Infec. 2003;5(6):553-60.
4. Zetterstrom R. Robert Koch (1843-1910): investigations an discoveries in

- relation to tuberculosis. *Acta Paediatr.* **2006**;95(5):514-6.
5. Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *N Engl J Med.* **2004**;350(11):1079-80.
  6. Bentley R. The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspect Biol Med.* **2005**48(3):444-52
  7. Flemming A. The discovery of penicillin. *Br Med Bull.* **1944**;1(8158):43-4
  8. Wennegren G, Lagercrantz H. "One sometimes finds what one is not looking for" (Sir Alexander Flemming): the most important medical discovery of the 20th century. *Acta Paediatr.* **2007**;96(1):141-4
  9. Sykes R. Penicillin: from discovery to product. *Bull World Health Organ.* **2001**;79(8):778-9
  10. Powers JH. Antimicrobial drug development- the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10Suppl 4:23-31
  11. Ligon BL. Sir Howard Walter Florey- The force behind the development of penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis.* **2004**;15(2): 109:14
  - 12.-Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *American Family Physician***2000**; 62 (3): 611–20.
  - 13.- Wilson WR, Giuliani ER, Geraci JE. Treatment of penicillin-sensitive streptococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc***1982**;57(2):95-100
  - 14.-Riedner G, Rusizoka M, Todd J. Single-dose azithromycin versus Penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* **2005**; 353:1236-1244
  - 15.-Pasticci MB, Moretti A, Stagni G. Bacterial activity of oxacillin and glycopeptides against *Staphylococcus aureus* in patients with endocarditis: Looking for a relationship between tolerance and outcome. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials***2011**, 10:26
  - 16.-Damoiseaux R, Van Balen F, Hoes AW. Primary care based randomized, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* **2000**, 320(7231): 350-354
  - 17.-Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics Recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin allergic patients. *American Academy of Pediatrics* **2005**, 115: 1048-1057

- 18.-Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr***1998**;132 :137– 143
- 19.-Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med***1992**;152 :1025–1032
- 20.-Curtis JJ, Boley TM, Walls JT, et al. Randomized, prospective comparison of first- and second-generation cephalosporins as infection prophylaxis for cardiac surgery. *AmerJournSurg***1993**; 166: 734-737
- 21.-Cavoli G, Schillaci O, Tralongo A. Extended spectrum beta lactamase peritonitis: Our experience. *Indian Journal of Nephrology***2013**; 392
- 22.-Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe**2008**; 13:47
- 23.-Gharaee M, Parvaresh S, Dadkhah P. A randomized double blind clinical trial of prophylactic single dose intravenous cefazoline on prevention of wound infection in traumatic laceration. *JMS***2004**; 4: 203-205
- 24.-Osborne N G. Second generation Cephalosporins. *Journal of Gynecologic Surgery***1991**; 7: 127-128
- 25.-Fujita S, Saito N, Yamada T. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: Single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. *JAMA Surgery***2007**; 142:7
- 26.- Klein NC, Cunha BA. Third generation cephalosporins. *MCNA* **1995**; 79(4): 705-719
- 27.-Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM. Health and Economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporins resistance in Enterobacter species. *JAMA Internal Medicine***2002**; 162 (2): 185-190
- 28.-Chandy CJ. Treatment failure with use of third-generation for penicillin resistant

Pneumococcal meningitis: Case report and review. *Clinical Infectious Diseases* **1994**; 18(2): 188-193

29.-Barbhaiya RH, Knupp CA, Forgue ST. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1990; 48: 268-276

30.-Klugman K, Goldstein F, Kohono S. The role of Fourth-Generation cephalosporins in the treatment of infections caused by penicillin-resistant streptococci. *CMI* **1997**; 3:48-60

31.-Kollef MH. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *S. Aureus*. *Crit Care Resust* **2009**; 11: 282-286

32.- Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahm DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52: 3398-407.

33.- Jacqueline C, et al. Penetration of ceftaroline (PPI-0903), a new cephalosporin, into lung tissues: measurement of plasma and lung tissue concentrations after a short IV infusion in the rabbit. In: Abstracts of the 46th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy **2006**: abstract A-1938.

34.- Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51: 3612-6.

35.-Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftobiprole, a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, tested against contemporary pathogens: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2005–2006). *Diagn Microbiol Infect Dis* **2008**; 61: 86-95.

36.-Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics Recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin allergic patients. *American Academy of Pediatrics* **2005**, 115: 1048-1057

37.-McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas Aeruginosa* in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 178(9): 921–928



- 38.-Levin AS, Levy CA, Manrique AE. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacterbaumanni* treated with ampicillin-sulbactam. *International journal of antimicrobial agents* **2003**; 21: 58-62
- 39.-Pramond MS, Robin DI. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *Journal of antimicrobial Chemotherapy* **2003**; 52: 538-542
- 40.-Solomkin, J. S., Yellin, A. E., Rotstein, O. D. et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. Results of a double-blind, randomized comparative Phase III trial. *Annals of Surgery* **2003**; 237, 235–45.
- 41.-Graham, D. R., Lucasti, C., Malafaia, O. et al. Ertapenem once daily versus piperacillin–tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clinical Infectious Diseases* **2002**; 34, 1460–8.
- 42.-Ortiz-Ruiz, G., Caballero-Lopez, J., Friedland, I. R., Woods, G. L., Carides, A. & The Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases* **2002**; 34, 1076–83.
- 43.-Vetter, N., Cambroner-Hernandez, E., Rohlf, J. et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Therapeutics* **2002**; 24, 1770–85.
- 44.-Roy, S., Higareda, I., Angel-Muller, E. et al. Ertapenem once a day versus piperacillin–tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized double-blind study. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* **2003**; 11, 1–11.
- 45.-Tomera, K. M., Burdmann, E. A., Pamo Reyna, O. G. et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2002**; 46, 2895–900.
- 46.-Jimenez-Cruz, F., Jasovich, A., Cajigas, J. et al. A prospective, multicenter,

randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults **2002**. *Urology* 60, 16–22.

47.-Tauber S.C., Nau R. Immunomodulatory Properties of Antibiotics. *Current Molecular Pharmacology*; **2008**;1:68-79

48.-Mangano, K.; Quattrocchi, C.; Aiello, C.; Scalia, G.; Speciale, A.; Nicoletti, G.; Di Marco, R. Immunomodulatory properties of cefaclor: *in vivo* effect on cytokine release and lymphoproliferative response in rats. *J. Chemother.* **2006**, 18, 641-647.

49.- Miller BR, Dorner JL, Shou M, Sari Y, Barton SJ, Sengelaub DR et al. Up-regulation of GLT1 expression increases glutamate uptake and attenuates the Huntington's disease phenotype in the R6/2 mouse. *Neuroscience* **2008**;153:329–337

50.- Chung EK, Chen LW, Chan YS, Yung KK. Downregulation of glial glutamate transporters after dopamine denervation in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *J Comp Neurol* **2008**; 511:421–437

51.- Meredith GE, Totterdell S, Beales M, Meshul CK. Impaired glutamate homeostasis and programmed cell death in a chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* **2009**; 219: 334–340

52.-Geddes JW, Saatman KE. Targeting individual calpain isoforms for neuroprotection. *Exp Neurol* **2010**; 226:6–7

53.- Nutt JG, Gunzler SA, Kirchhoff T, Hogarth P, Weaver JL, Krams M, Jamerson B, Menniti FS, Landen JW. Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101,606, on dyskinesia and Parkinsonism. *Mov Disord* **2008**; 15:1860–1866

54.- Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* **2005**;433:73–77

- 55.- Leung TC, Lui CN, Chen LW et al. Ceftriaxone ameliorates motor deficits and protects dopaminergic neurons in 6- hydroxydopamine-lesioned rats. *ACS Chem Neurosci***2012**; 3:22–30
- 56.- Sari Y, Prieto A, Barton SJ et al. Ceftriaxone-induced up- regulation of cortical and striatal GLT1 in the R6/2 model of Huntington's disease. *J Biomed Sci***2010**17:62
- 57.- Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis—a new role for old drugs. *N Engl J Med* **2005**;352:1376–1378
- 58.- Chotibut T, Davis RW, Arnold JC et al. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Mol Neurobiol* **2014**; 49:1282-1292
- 59.- Przedborski S, Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* **2003**;991:189–198
- 60.- Yao HH, Ding JH, He HR, Hu G. Inhibitory effects of 1- methyl-4-phenylpyridinium on glutamate uptake into cultured C6 glioma cells. *Acta Pharmacol Sin***2004**; 25:855–860
- 61.- Zhou J, Sutherland ML. Glutamate transporter cluster formation in astrocytic processes regulates glutamate uptake activity. *J Neurosci***2004**; 24:6301–6306
- 62.- Sheldon AL, González MI, Krizman-Genda EN, Susarla BT, Robinson MB. Ubiquitination mediated internalization and degradation of the astroglial glutamate transporter GLT-1. *Neurochem Int* **2008**;53:296–308
- 63.- Henkel T, Machleidt T, Alkalay I, Krönke M, Ben-Neriah Y, Baeuerle PA. Rapid proteolysis of I kappa B-alpha is necessary for activation of transcription factor NF-kappa B. *Nature***1993**;365:182–185
- 64.- Rothstein JD, Patel S, Regan MR et al. Beta Lactam antibiotics offer

neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* **2005**; 433:73-77

65.- Rumbaugh JA, Li G, Rothstein JD et al. Ceftriaxone protects against the neurotoxicity of human immunodeficiency virus proteins. *Journal of NeuroVirology* **2007**; 13: 168-172

66.- Cui C, Cui Y, Gao J et al. Neuroprotective effect of ceftriaxone in a rat model of traumatic brain injury. *Neurol Sci* **2014**; 35: 695-700.

67.-Retsema J, Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. *International Journal of antimicrobial agents* **2001**; 18: 3-10

68.-Lampe RM, Weir MR. Erythromycin prophylaxis for Recurrent otitis media. *Clinical Pediatrics* **1986**; 25: 510-515

69.-Watanabe H, Yamaguchi N, Kumayama H, et al. Improvement in Gastric Histology following Helicobacter pylori Eradication Therapy in Japanese Peptic Ulcer Patients. *The Journal of international medical research* **2003**; 31: 362-369

70.- Araujo FG, Slifer TL, Remington JS. Inhibition of secretion of interleukin-1 $\alpha$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  by the ketolide antibacterial telithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46: 3327-30.

71.- Nicolau DP, Tessier PR, Rubenstein I, CH. *In vivo* immunomodulatory profile of telithromycin in a murine infection model. *Clin Microbiol Infect* **2003**; 9: Suppl 1: 397.

72.- Hammerschlag MR, Roblin PM, Bebear CM. Activity of telithromycin, a new ketolide antibacterial, against atypical and intracellular respiratory tract pathogens. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 48: Suppl: 25-31.

73.- Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, et al. *In vitro* activity of telithromycin (HMR 3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**; 44: 1381-2.

74.- Roblin PM, Hammerschlag MR. *In vitro* activity of a new ketolide antibiotic, HMR3647, against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**; 42: 1515-6.

75.- Johnston SL, Blasi F, Black PN, et al. The effect of Telithromycin in acute exacerbations of Asthma. *N ENGL J MED* **2006**; 354: 1589-1600

- 76.- Hrvacić B, Bosnjak B, Bosnar M, Ferencić Z, Glojnarić I, Eraković Haber V. Clarithromycin suppresses airway hyper- responsiveness and inflammation in mouse models of asthma. *Eur J Pharmacol* **2009**; 616:236–243.
- 77.- Feola DJ, Garvy BA, Cory TJ, Birket SE, Hoy H, Hayes D Jr, Murphy BS. Azithromycin alters macrophage phenotype and pulmonary compartmentalization during lung infection with *Pseudomonas*. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54:2437–2447.
- 78.- Karrow NA, McCay JA, Brown RD, Musgrove DL, Germolec DR, White KL Jr (2001) Evaluation of the immunomodulatory effects of the macrolide antibiotic, clarithromycin, in female B6C3F1 mice: a 28-day oral gavage study. *Drug Chem Toxicol* **2001**; 24:19–37
- 79.- Langelot M, Cellerin L, Germaud P. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in lung disease. *Rev Pneumol Clin* **2006**; 62:215–222
- 80.- Wu L, Lin JH, Bao K, Li PF, Zhang WG. In vitro effects of erythromycin on RANKL and nuclear factor-kappa B by human TNF-alpha stimulated Jurkat cells. *Int Immunopharmacol* **2009**; 9(9):1105–1109.
- 81.- WuL,ZhangW,TianL,BaoK,LiP,LinJ. Immunomodulatory effects of erythromycin and its derivatives on human T-lymphocyte in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol* **2007**; 29:587–596.
- 82.- Sanz MJ, Nabah YN, Cerdá-Nicolás M, O'Connor JE, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ (2005) Erythromycin exerts in vivo anti-inflammatory activity downregulating cell adhesion mole- cule expression. *Br J Pharmacol* **2005**; 144(2):190–201.
- 83.- Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacer- bations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* **2001**;17:1112–1119
- 84.- Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D,

Saetta M. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 174:6–14

85.- Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics—part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* **2011**; 81:75–87.

86.- Healy DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep* **2007**; 9:7–13

87.- Parnham MJ, Culić O, Eraković V, Munić V, Popović-Grle S, Barisić K, Bosnar M, Brajsa K, Cepelak I, Cuzić S, Glojnaric I, Manojlović Z, Novak-Mircetić R, Oresković K, Pavčić-Beljak V, Radosević S, Sucić M. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment. *Eur J Pharmacol* **2005**; 517:132–143

88.- Papadopoulos NG, Papi A, Psarsas S, Johnston SL. Mechanisms of rhinovirus induced asthma. *Paediatr Respir Rev* **2004**; 5:255–260.

89.- Hrvacić B, Bosnjak B, Bosnar M, Ferencić Z, Glojnaric I, Eraković Haber V. Clarithromycin suppresses airway hyper-responsiveness and inflammation in mouse models of asthma. *Eur J Pharmacol* **2009**; 616:236–243.

90.- Beigelman A, Gunsten S, Mikols CL, Vidavsky I, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a noninfectious mouse model of allergic asthma. *Chest* **2009**; 136:498–506.

91.- Chu HW, Kraft M, Rex MD, Martin RJ. Evaluation of blood vessels and edema in the airways of asthma patients: regulation with clarithromycin treatment. *Chest* **2001**; 120:416–422

92.- Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 177:148–155.

- 93.- Equi AC, Davies JC, Painter H, Hyde S, Bush A, Geddes DM, Alton EW. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir Med***2006**; 100:687–697.
- 94.- Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother* **2011**;66:968–978.
- 95.- Yousef AA, Jaffe A. The role of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev***2010**:108–114.
- 96.- Hansen CR, Pressler T, Hoiby N, Johansen HK. Long- term, low-dose azithromycin treatment reduces the incidence but increases macrolide resistance in *Staphylococcus aureus* in Danish CF patients. *J Cyst Fibros***2009**;8:58–62
- 97.- Belser JA, Zeng H, Katz JM, Tumpey TM. Infection with highly pathogenic H7 influenza viruses results in an attenuated proinflammatory cytokine and chemokine response early after infection. *J Infect Dis* **2011**;203:40–48.
- 98.- Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries***2009**;3(3):159–161
- 99.- Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilaijaroen N, Yingsakmongkon S, Hiramatsu H, Takahashi T, Hidari K, Guo CT, Sakano Y, Suzuki T, Suzuki Y. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull* **2008**;31(2):217–222
- 100.- Zhirnov O, Klenk HD. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells. *Virology* **2003**;313(1):198–212
- 101.-Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology***2006**; 54:258-265

- 102.-Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: Effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci* **1996**; 93: 14014-14019
- 103.-Pasquale R, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis* **2005**; 40 127-135
- 104.-Dalm D, Gottfried JP, et al. Nonantibiotic properties of Tetracyclines: Structural basis for inhibition of Secretory Phospholipase a2. *J Mol Biol* **2010**; 398:83-96
- 105.-Nathan N, Borel T, Djibo A, Et al. Ceftriaxona as effective as lon-actiing chloranphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomized non-inferiority study. *The Lancet* **2005**; 366: 308-313
- 106.-Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloranphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *The Lancet* **1992**; 339:405-408
- 107.-Laporte JR, Vidal X, Ballarín E. Possible association between ocular chloranphenicol and aplastic anaemia- the absolut risk is very low. *British Journal of clinical pharmacology* **1998**; 46: 181-184.
- 108.-Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Et al. Aminoglycosides versus bacteria- a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *Journal of Biomedical Science* **2008**; 15: 5-14
- 109.-Avent ML, Rogers BA, Cheng AC. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Internal Medicine Journal* **2011**; 41: 441-449
- 110.-Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA, et al. National survey of extended-intervalaminoglycoside dosing. *Clin Infect Dis* **2000**; 30: 433-9
- 111.-Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once-dailyaminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol* **1995**; 39: 605-9
- 112.-Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Et al. Pharmacological Considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* **2011**; 71(17):2277-2294
- 113.- Du M, Jones JR, Lanier J, et al. Aminoglycoside suppression of a premature stop mutation in a Cftr<sup>-/-</sup> mouse carrying a human CFTR-G542X transgene. *J Mol Med* **2002**; 80:595–604.



- 114.- Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* **2003**; 349:1433–41
- 115.-Stegeman CA, Tervaert JWC, Jong PE, Et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the prevention of Relapses of Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* **1996**; 335:16-20
- 116.-Silverberg JI, Votova HJ, Smith BL. Antiphospholipid antibody syndrome secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Journal of drugs in dermatology* **2012**; 11-17
- 117.- Lou Y, McDonald PC, Oloumi A, et al. Targeting Tumor Hypoxia: Suppression of Breast Tumor Growth and Metastasis by Novel Carbonic Anhydrase IX Inhibitors. *Cancer Res* **2011**;71:3364–76.
- 118.- Svastova E, Hulikova A, Rafajova M, et al. Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify extracellular pH. *FEBS Lett* **2004**;577:439–45.
- 119.- Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discovery* **2008**;7:168–81.
- 120.- Cianchi F, Vinci MC, Supuran CT, et al. Selective inhibition of carbonic anhydrase IX decreases cell proliferation and induces ceramide-mediated apoptosis in human cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:710–9
- 121.- Lou Y, McDonald PC, Oloumi A, et al. Targeting Tumor Hypoxia: Suppression of Breast Tumor Growth and Metastasis by Novel Carbonic Anhydrase IX Inhibitors. *Cancer Res* 2011;71:3364–76.
- 122.- Swietach P, Patiar S, Supuran CT, Harris AL, Vaughan-Jones RD. The role of carbonic anhydrase 9 in regulating extracellular and intracellular pH in three-dimensional tumor cell growths. *J Biol Chem* 2009;284:20299–310.
- 123.- van den Beucken T, Ramaekers CH, Rouschop K, Koritzinsky M, Wouters

BG. Deficient carbonic anhydrase 9 expression in UPR-impaired cells is associated with reduced survival in an acidic microenvironment. *Radiother Oncol* 2009;92:437–42.

124.- Sattler UG, Meyer SS, Quennet V, et al. Glycolytic metabolism and tumour response to fractionated irradiation. *Radiother Oncol* 2010;94:102–9.

125.- Sjoblom M, Singh AK, Zheng W, et al. Duodenal acidity “sensing” but not epithelial HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> supply is critically dependent on carbonic anhydrase II expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:13094–9

126.- Parkkila S, Rajaniemi H, Parkkila AK, et al. Carbonic anhydrase inhibitor suppresses invasion of renal cancer cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2220–4

127.- Rubin BK, Henke MO, Dalhoff A. Anti-inflammatory properties of antibiotics other than macrolides. Birkhauser Verlag Basel 2005; 247-264.

128.-Andersson MI, Macgowan AP. Development of quinolones. *Journal of antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51; 1-11

129.-King DE, Malone R, Lilley SH. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician* 2000; 61(9):2741-2748

130.- Stein GE, Havlichek DH. Newer oral antimicrobials for resistant respiratory tract pathogens. Which show the most promise. *Postgrad Med*. 1998;103(6):67–70.

131.- Milkovich G, Reitan JF. Community-acquired pneumonia: is there a preferred therapy? *Med/Pharm Forum*. 1998; May:17–22.

132.- Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther* 2000;42:15–7.

133.- Stein GE, Havlichek DH. Newer oral antimicrobials for resistant respiratory tract pathogens. Which show the most promise. *Postgrad Med*. 1998;103(6):67–70.

134.- Chysky V, Kapila K, Hullmann R, Arcieri G, Schacht P, Echols R. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. *Infection*. 1991;19:289–96

- 135.-Ault A. FDA requires stronger warning for quinolones. *Internal Medicine News* 2013; 46:2
- 136.-Okumura R, Hirata T, Onodera Y, Hoshino K, Otani T, Yamamoto T. Dual-targeting properties of the 3-aminopyrrolidyl quinolones, DC-159a and sitafloxacin, against DNA gyrase and topoisomerase IV: Contribution to reducing *in vitro* emergence of quinolone-resistant streptococcus pneumoniae. *J Antimicrob Chemoth*, 2008; 62:98-104.
- 137.- Janin Y L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. *Bioorg Med Chem*, 2007; 15:2479-2513.
- 138.- Mdluli K, Ma Z. Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase as a target for drug discovery. *Infect Disord Drug Targets*, 2007; 7:159-68.
- 139.- Ryckebusch A, Garcin D, Lansiaux A, Goossens J, Baldeyrou B, Houssin R, Bailly C, Hénichart J. Synthesis, cytotoxicity, DNA interaction, and topoisomerase II inhibition properties of novel indeno[2,1-c]quinolin-7-one and indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11-dione derivatives. *J Med Chem*, 2008; 51:3617-3629.
- 140.- Schmidt F, Knobbe CB, Frank B, Weller M, Wolburg H. The topoisomerase II inhibitor, genistein, induces G2/M arrest and apoptosis in human malignant glioma cell lines. *Oncol Rep*, 2008; 19:1061-1066.
- 141.- Levy DE, Darnell JE. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002; 3: 651-662.
- 142.- Klampfer L. Signal transducers and activators of transcription (STATs): novel targets of chemopreventive and chemotherapeutic drugs. *Curr Cancer Drug Targets*, 2006; 6:107-121.
- 143.- Xu J, Cole DC, Chang CPB, Ayyad R, Asselin M, Hao W, Gibbons J, Jelinsky SA, Saraf KA, Park K. Inhibition of the signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signalling pathway by 4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid esters. *J Med Chem*, 2008; 51: 4115-4121.

- 144.- Golub AG, Yakovenko OY, Bdzhola VG, Sapelkin, VM, Zien P, Yarmoluk, SM. Evaluation of 3-carboxy-4(1*H*)- quinolones as inhibitors of human protein kinase CK2. *J Med Chem*, 2006; 49: 6443-6450.
- 145.- Kimura T, Katsube T. Aminoquinoline derivatives as anti-HIV agents. *European patent 572259*, 1993
- 146.- Bender W, Roeben W, Paesens A, Bartel, S. WO9602540, Preparation of piperazinoquinolonecarboxylates as antiviral agents. *Ger Offen*. 1996
- 147.- Nozaki-Renard J, Iino T, Sato Y, Marumoto Y, Ohta G, Furusawa M. A fluoroquinolone (DR- 3355) protects human lymphocyte cell lines from HIV-1-induced cytotoxicity. *AIDS (London, England)*, 1990; 4:1283-1286.
- 148.- RÖnn R, Sandström A. New developments in the discovery of agents to treat Hepatitis C. *CurrTopMed Chem*, 2008; 8:633-562.
- 149.- Reed K E, Rice CM. Expression and characterization of the HCV NS2 protease. *Methods in Molecular Medicine*, 1999; 19:331- 342.
- 150.- Kumar DV, Rai R, Brameld KA, Somoza JR, Rajagopalan R, Janc JW, *et al*. Quinolones as HCV NS5B polymerase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011; 21:82-87
- 151.- Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication *in vivo*. *J Virol*, 2000; 74:2046-51.
- 152.- Lu L, Pilot-Matias TJ, *et al*. Mutations conferring resistance to a potent hepatitis C virus serine protease inhibitor *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48:2260–2266
- 153.- Mo H, Lu L, *et al*. Mutations conferring resistance to a hepatitis C virus (HCV) RNA- dependent RNA polymerase inhibitor alone or in combination with an HCV serine protease inhibitor *in vitro*. *Ibid.*, 2005; 49 :4305–4314.

154.- Koev G, Dekhtyar T, Han L, Yan P, Ng TI, Lin CT, *et al.* Antiviral interactions of an HCV polymerase inhibitor with an HCV protease inhibitor or interferon *in vitro*. *Antiviral Res*, 2007; 73:78-83.