

RESEÑA ANALITICA

Agentes antimicrobianos, bases moleculares y bioquímicas de su acción. Perspectivas de la Quimioterapia en el futuro

Alina Niebla Pérez, Ileana González Bonet y Carlos Vallín Plous.

Laboratorio de Microbiología, Departamento de Biotecnología, Centro de Química Farmacéutica, Avenida 25 y 158, Cubanacán, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: de marzo de 1999. Aceptado: de febrero del 2000.

Palabras clave: antibióticos, terapia antimicrobiana, β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas.
Key words: antibiotics, antimicrobial therapy, β -lactams, aminoglycosides, quinolones.

RESUMEN. La terapia antimicrobiana ha desempeñado un papel vital en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en el siglo XX. Desde el descubrimiento del primer antibiótico, se han desarrollado cientos de agentes antimicrobianos y la mayoría de ellos se emplea actualmente en clínica. Los diferentes grupos de antibióticos actúan a distintos niveles; la forma más común de clasificarlos es de acuerdo con su mecanismo de acción frente a la célula bacteriana: inhibición de la síntesis o daño de la pared celular, inhibición de la síntesis o daño de la membrana citoplasmática, inhibición de la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos, inhibición de la biosíntesis de proteínas y análogos de metabolitos. Cada familia de antibióticos presenta por tanto, un espectro de actividad antimicrobiana característico, el cual está en concordancia con su estructura y el mecanismo bioquímico-molecular por el cual actúa en la célula, aspectos que serán considerados en este trabajo. A pesar de disponer de un gran arsenal de agentes quimioterapéuticos y como consecuencia del desarrollo de la resistencia bacteriana, los esfuerzos por encontrar nuevos antibióticos continúan. Dentro de las tendencias actuales de la terapia, se destacan por su novedad los péptidos de defensa hospedera que han sido identificados en mamíferos, invertebrados, anfibios, etc y son muy prometedores. La Industria Farmacéutica actual por su parte, dirige sus esfuerzos hacia la producción avanzada de cefalosporinas, nuevos inhibidores de β -lactamasas, penems, carbapenems, fluoroquinolonas, citoquinas, compuestos azoles y vacunas. Se han descrito también anticuerpos monoclonales para combatir la sepsis por bacterias Gram negativas en el control del choque endotóxico. Es indiscutible que a pesar de la resistencia desarrollada en las bacterias por sobreponerse a los antibióticos, ellos continuarán siendo el principal medio de lucha contra los microorganismos patógenos y evidentemente tienen un papel importante para la humanidad en el enfrentamiento de las infecciones. Es de esperar también, que en el próximo siglo, el uso de agentes antimicrobianos en combinación con inmunomoduladores potenciará el éxito frente a las enfermedades intratables o difíciles de tratar.

ABSTRACT. The antimicrobial therapy has played an important role in the treatment of infectious diseases during XX Century. Since the discovery of the first antibiotic, thousands of antimicrobial agents have been developed. They are classified into different subgroups and the majority of them are being employed in clinic. The different groups of antibiotics act at different levels. They are classified according to their mechanisms of action against the bacterial cell: inhibition of synthesis of cell wall, inhibition of synthesis of plasmatic membrane, inhibition of synthesis or metabolism of nucleic acids, inhibition of protein biosynthesis and analogues of metabolites. Every antibiotic family presents a specific antimicrobial activity spectrum according to their structure and the molecular-biochemical mechanism of action against the cell, aspects that will be considered in this paper. However, the efforts for finding new antibiotics will continue. The novel therapy tendencies pointing to the host defense peptides,

which have been identified in superior animals, invertebrates, and others. The Pharmaceutical Industry is directed to the advanced production of cephalosporins, new β -lactamases inhibitors, penems, carbapenems, fluoroquinolones, cytokines, azole compounds and vaccines. Also, monoclonal antibodies have been described, for sepsis produced by Gram-negative bacteria in order to control the endotoxic shock. On behalf of the resistance developed in bacteria against antibiotics, they will continue being the principal weapon of fight against pathogenic microorganisms. The authors hope that in the next century the uses of the antimicrobial agents in combination with immunomodulators will contribute to the success against the diseases difficult to treat.

AGENTES ANTIMICROBIANOS, BASES MOLECULARES Y BIOQUÍMICAS DE SU ACCIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La terapia antimicrobiana ha desempeñado un papel vital en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en el siglo XX. Desde el descubrimiento de la penicilina en el año 1920, se han desarrollado cientos de agentes antimicrobianos y docenas de ellos se emplean actualmente en clínica.¹⁻³ A pesar de la existencia de este amplio grupo de antibióticos, resulta muy difícil para el médico clínico una prescripción correcta de ellos. De igual manera, resulta muy difícil el trabajo del microbiólogo clínico, quien muchas veces debe decidir cuál es el agente apropiado para llevar a cabo los es-

tudios de susceptibilidad especializados y chequeos de rutina en el laboratorio.⁴

Es conocido que la resistencia desarrollada por las bacterias frente a los antibióticos es un tema de primer orden en este siglo, por considerarse un aspecto más a resolver dentro de la contaminación del medio ambiente como consecuencia de la actividad del hombre.^{5,7}

En este trabajo se presenta una revisión acerca de los agentes antibacterianos que se encuentran en el mercado con mayor frecuencia, haciendo un mayor énfasis en sus mecanismos de acción, espectros de actividad y algunas tendencias en su empleo, así como una actualización de las perspectivas que ofrece la Industria Farmacéutica para el futuro con el objetivo de contribuir con información actualizada sobre este tema a la educación y orientación de microbiólogos, médicos clínicos y pacientes en general en el uso correcto y racional de los agentes antimicrobianos, posiblemente el arma más poderosa con que se cuenta en la lucha contra las bacterias cuando se trata de salvar vidas humanas.

Definición de "antibióticos"

En sus inicios se consideró como **antibiótico** (concepto estricto de antibiótico según Waskman, 1949) a los metabolitos microbianos de bajo peso molecular (< 5 000 daltons) que a bajas concentraciones (< 1 mg/mL) inhibían el crecimiento de otros microorganismos de manera temporal o permanente. Con el desarrollo de la síntesis química y por tanto la aparición de nuevos compuestos con actividad antibiótica, este concepto experimentó cambios y fue ampliado incluyéndose sustancias antibióticas del tipo semisintéticas como productos obtenidos por modificaciones químicas a partir de antibióticos naturales o productos obtenidos por transformación microbiana de compuestos sintéticos. En la actualidad, se conoce como **Agente antimicrobiano** a toda sustancia producida por microorganismos o aquella sustancia similar elaborada de forma total o parcial por síntesis química, la cual en bajas concentraciones, inhibe el desarrollo de otros microorganismos.^{1,9}

Productores de antibióticos

Una gran variedad de metabolitos con actividad antimicrobiana son producidos por microorganismos. Existen informes acerca de la producción de antibióticos a partir de

hongos, verdaderas bacterias y actinomicetos. No obstante, cerca de un 80 % de los antibióticos descritos son producidos por cepas del orden *Actinomycetales* y específicamente por el género *Streptomyces*.

Los hongos son frecuentemente productores de antibióticos, pero sus estructuras muestran una menor variedad química que aquellas producidas por actinomicetos. La producción de antibióticos no es grupo-específica, el mismo compuesto puede ser producido por organismos diferentes (géneros, especies). Más recientemente, se ha encontrado un mayor número de antibióticos producidos por verdaderas bacterias, pero no resulta significativo en comparación con los producidos por el grupo de los actinomicetos⁸ (Tabla 1).

CLASIFICACION DE LOS ANTI-BIOTICOS

Existen seis formas de clasificación¹⁰ de los antibióticos atendiendo a:

- *tipo de acción*: bactericida o bacteriostática.
- *inhibición del tipo de pared celular bacteriana*: poseen, según la tinción de la pared celular, paredes de Gram positivos o negativos.
- *inhibición del tipo de respiración bacteriana*: pueden ser aerobias y anaerobias.
- *espectro de actividad*: antivirales, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoos.
- *composición química*: aminoglucósidos y aminociclitol, β-lactámicos, cloranfenicol, fosfomicina, glicopéptidos y lipopéptidos, lincosamidas, macrólidos, ácido fusídico, cumarinas, metenammina, nitrofuranos, quinolonas, ansamicinas, sulfonamidas y trimetoprim, tetraciclinas, polipéptidos y depsipéptidos, azoles, metronidazol, antraciclinas, mupirocin.
- *mecanismo de acción*:

El mecanismo de acción se relaciona con:

- inhibición de la síntesis o daño de la pared celular (penicilinas, cefalosporinas, monobactams, carbapenems, bacitracina, vancomicina, cicloserina, fosfomicina).
- inhibición de la síntesis o daño de la membrana citoplasmática (polimixinas, antifúngicos poliénicos).
- inhibición de la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos (quinolonas, rifampin, nitrofurantoin, nitroimidazoles).
- Inhibición de la biosíntesis de proteínas (aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, espectinomicina, mupirocin).
- Análogos de metabolitos (sulfamida, trimetoprim, daxon, isoniazida).

La actividad inhibidora de los agentes quimioterapéuticos está dirigida hacia sitios específicos y vulnerables de la célula. A continuación, se analizarán a los antibióticos de acuerdo con su **mecanismo de acción**, comenzando por aquellos que actúan produciendo daño o alteraciones en la pared celular bacteriana.

Antibióticos inhibidores de la pared celular

La célula bacteriana está rodeada por una pared rígida que protege a la membrana protoplasmática de los cambios osmóticos y traumatismos mecánicos. Cuando la célula asimila sustancias solubles de bajo peso molecular provenientes del medio externo, crea dentro de ella una presión osmótica que muchas veces es superior a la del medio que la rodea, por lo que cualquier sustancia que destruya la pared celular o que impida la síntesis o la incorporación de los polímeros de la pared en las células en desarrollo, conducirá a la formación de células osmó-

Tabla 1. Algunos microorganismos que producen compuestos de interés para el hombre.

Microorganismo	Compuesto
<i>Streptomyces cattleya</i>	tienamicina
<i>Streptomyces clavuligerus</i>	ácido clavulánico
<i>Streptomyces erythraeus</i>	eritromicina
<i>Penicillium chrysogenum</i>	penicilina
<i>Cephalosporium acremonium</i>	cefalosporina C
<i>Chromobacterium violaceum</i>	monobactam
<i>Bacillus polymyxa</i>	polimixina
<i>Bacillus licheniformis</i>	bacitracina

ticamente sensibles y a su muerte. Dado que la pared de las células bacterianas es única y el mecanismo para su biosíntesis no está presente en las células eucarióticas, los agentes que interfieren a este nivel resultan muy específicos y tienen mayores probabilidades de presentar una toxicidad baja.^{1,9}

El compuesto de la pared que le confiere rigidez es la capa del péptidoglicano, sustancia constituida por cadenas de polisacáridos compuestos por unidades alternadas de N-acetilglucosamina (AG) y ácido N-acetilmurámico (MA). El residuo de MA presenta unión con un tetrapéptido L-ALA-D-GLN-L-LYS-D-ALA y el residuo de LYS tiene una cadena lateral de pentaglicina, la cual se une a la D-ALA terminal del otro tetrapéptido, existiendo uniones covalentes cruzadas entre las cadenas polisacáridas vecinas.¹

Los antibióticos que actúan a nivel de la síntesis de la pared celular inhiben a distintos niveles de la síntesis del péptidoglicano. Es precisamente durante el proceso de **transpeptidación** que actúan los **antibióticos β-lactámicos**.

Todos los miembros de esta familia contienen un anillo β-lactámico

de cuatro miembros y dentro de ellos, se puede encontrar a las penicilinas (Tabla 2), cefalosporinas, cefamicinas, agentes más recientes como los carbapenems, monobactams y a los compuestos clavámicos.

Las penicilinas naturales son activas frente a bacterias Gram positivas y cocos Gram negativos. Las penicilinas semisintéticas presentan modificaciones en la cadena lateral que protegen al anillo de la acción de las β-lactamasas de los gérmenes Gram positivos. Son activas frente a *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, resistentes a penicilina. Estas penicilinas están reguladas en estos momentos en EUA u otros países del mundo debido al desarrollo de resistencia frente a ellas por mutaciones en las proteínas de unión a penicilinas.

Las penicilinas de amplio espectro presentan modificaciones en la cadena lateral y una mayor actividad frente a bacterias Gram negativas como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, pero son hidrolizadas por β-lactamasas, por lo que en estos momentos, existe un elevado porcentaje de resistencia. El mecilinam en particular, es mucho más activo frente a bacilos

Gram negativos, fundamentalmente: *Klebsiella*, *Enterobacter* y *E. coli*, frente a bacterias Gram positivas no presenta buena actividad.^{1,9,10}

Cefalosporinas y cefamicinas

Son compuestos activos frente a la mayor parte de los microorganismos susceptibles a las penicilinas y constituyen alternativas útiles en pacientes alérgicos a ellas, así como para el tratamiento de infecciones graves dado el espectro de actividad que presentan.^{11,12}

Primera generación: cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradina, cefazolina, cefadroxil.

Son mucho más activas frente a cocos Gram positivos y presentan actividad frente a muchas bacterias Gram negativas, pero no a los géneros *Enterobacter*, *Proteus* indol positivo y *Pseudomonas*.

Segunda generación: cefamandol, cefoxitina, cefuroxima, cefaclor, cefonicida, cefotetan, ceforanida.

Presentan mayor resistencia a las cefalosporinas de Gram negativas y por tanto, una mayor actividad frente a ellos que primera generación. Su actividad está disminuida contra las cepas bacterianas Gram positivas.

Tercera generación: cefotaxima, ceftizoxima, ceftiraxona, ceftazidima, cefoperazona, moxalactam.

Presentan una menor actividad frente a cocos Gram positivos y son mucho más activas frente a *Enterobacteriaceae*, incluyendo aislamientos con múltiple resistencia. Tienen marcada actividad frente a *Pseudomonas*.

Cuarta generación: cefepime, ceftiprome.

Se destacan por su mayor actividad frente a *Pseudomonas*.

Otros antibióticos β-lactámicos

Entre otros antibióticos β-lactámicos se tiene:

a) *aztreonam*, *carbapenems*: imipenem, meropenem, panipenem, biapenem. Estos dos últimos son dos nuevos miembros de esta familia de naturaleza sintética que están en fase de ensayos clínicos.

El *aztreonam* pertenece a la familia de los monobactams, que son compuestos producidos por bacterias que viven en el suelo. Este grupo de compuestos presenta muy baja actividad antibiótica. No obstante, el *aztreonam*, un derivado semisintético de un monobactam natural es activo frente a bacterias Gram negativas aerobias de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aerugi-*

Tabla 2. Tipos de penicilinas de acuerdo con su espectro de acción.

Tipos de penicilinas	Acido resistencia
Penicilinas naturales	
Benzilpenicilina (G)	-
Fenoximetilpenicilina (V)	+
Penicilinas semisintéticas	
Resistentes a la penicilinasa	
Meticilina	-
Nafcilina	+
Isoxazolil penicilinas	
Cloxacilina	+
Dicloxacilina	+
Oxacilina	+
De amplio espectro	
Ampicilina	+
Amoxicilina	+
Amidinocilina (mecilinam)	a
AntiPseudomonas	
Carbenicilina	a
Azlocilina	a
Mezlocilina	a
Piperacilina	a
Ticarcilina	a

a No se absorbe bien por intestino, debe administrarse por vía parenteral.

nosa, *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae*, incluyendo cepas productoras de β -lactamasas de *Haemophilus* y gonococos.

Los carbapenems son compuestos derivados de la tienamicina, antibiótico natural producido por *Streptomyces cattleya*. La tienamicina por su susceptibilidad a la dehidropeptidasa renal humana es utilizado en combinación con cilastatina, un inhibidor sintético de esta enzima y se comercializa con el nombre de imipenem. Su espectro de actividad es muy amplio, constituye el primer β -lactámico con actividad marcada frente a casi todas las especies de importancia médica y se destaca por su resistencia a casi todos los tipos de β -lactamasas reportadas en clínica con excepción de las metalo- β -lactamasas.^{13,14}

b) **Inhibidores de β -lactamasas:** ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam.¹⁵

Estos inhibidores tienen escasa actividad antibacteriana intrínseca, pero cuando se combinan con un β -lactámico susceptible a la hidrólisis por β -lactamasas, lo protegen de la degradación y le permiten ejercer su efecto letal. Deben poseer la capacidad de atravesar con facilidad los canales porinas en bacterias Gram negativas para que se alcancen elevadas concentraciones en el periplasma e inhibir a las β -lactamasas.

Constituyen inhibidores suicidas de las β -lactamasas plasmídicas y cromosomales, tanto en especies Gram positivas como negativas. Son clínicamente efectivos en infecciones urinarias inferiores, la piel, tejidos blandos y se utilizan en combinación con amoxicilina, ampicilina, mezlocilina y cefoperazone.

Mecanismo de acción de los antibióticos β -lactámicos

Se considera que todos los antibióticos β -lactámicos comparten básicamente el mismo mecanismo de acción.

Son agentes bactericidas. La respuesta de la bacteria después de la exposición a estos agentes es compleja y varía con respecto al microorganismo y al antibiótico en particular: el efecto es un reflejo de la interacción con blancos específicos de membrana, con las proteínas de unión a penicilina (PBP) y de los fenómenos que ocurren durante el desarrollo normal de la pared celular. No obstante, el mecanismo molecular por el cual estos agentes ejercen su efecto letal aún no está totalmente claro. Se conoce que actúan en la última etapa de la síntesis de la pared celular influyendo sobre las

enzimas que intervienen en la formación de las uniones cruzadas del péptidoglicano. Asimismo, inhiben las transpeptidasas responsables de las uniones cruzadas de forma irreversible y a las D-alanina carboxipeptidasas de forma reversible (responsables de eliminar de forma específica la D-alanina terminal de la cadena peptídica lateral).

Para explicar las bases moleculares de su acción se ha propuesto la existencia de una analogía estructural entre la penicilina y la D-alanil-D-alanina terminal del pentapéptido en el precursor. Se plantea que la unión CO-N descansa en la misma posición que la unión peptídica implicada en la reacción de transpeptidación; por lo que el β -lactámico actuaría como un análogo del sustrato de la transpeptidación normal, se combina con la PBP o transpeptidasa, y así, la inactiva de manera irreversible formando un complejo acil-enzima poco susceptible a la hidrólisis por agua, cuya unión es muy estable. El efecto lítico es el resultado de un desequilibrio en el crecimiento celular e involucra a las autolisinas (enzimas endógenas que hidrolizan el péptidoglicano y que participan normalmente en el recambio del material de la pared celular y en la separación de las bacterias después de la división celular).¹⁶

En bacterias Gram positivas también se produce liberación de lípidos y ácidos teicoicos, los cuales en condiciones normales regulan la actividad autolítica.

Cicloserina

La cicloserina es un antibiótico de amplio espectro con uso clínico en el tratamiento de la tuberculosis. Es un agente bactericida. Debido a su toxicidad en Sistema Nervioso Central, su empleo se limita al retratamiento de casos resistentes a drogas, en los que se administra junto a una combinación de tres o más drogas. Como inhibidor de la síntesis del péptidoglicano, las bases moleculares de su acción residen en su semejanza estructural con la D-alanina.¹

Mecanismo de acción

Este antibiótico es un inhibidor competitivo de dos reacciones secuenciales en la síntesis del péptidoglicano en las cuales se incorpora D-alanina. Las enzimas que intervienen son la alanino-racemasa y la D-alanil-D-alanina sintetasa. Su efectividad como inhibidor enzimático competitivo radica en que presenta una afinidad mucho mayor

que la del sustrato natural por el sitio de la reacción.

Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico bactericida de espectro limitado activo frente a cocos Gram positivos. Continúa manteniendo su valor terapéutico como alternativa para infecciones graves con pacientes alérgicos a β -lactámicos e infecciones severas causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) o neumococos con resistencia múltiple. Pertenece a la familia de los glicopéptidos con una estructura compleja y un peso molecular de 1 450 da.^{1,9,16,17}

Mecanismo de acción

Este antibiótico interfiere en la biosíntesis del péptido glicano por unión irreversible al extremo D-alanil-D-alanina del precursor del péptido glicano UDP-NAG-NMU pentapéptido unido a la membrana y por impedimentos estéricos se inhiben la reacción de transglicosilación y por tanto, la extensión de la cadena glicana, así como la reacción de transpeptidación y por tanto, la incorporación de una nueva cadena.

Bacitracina

La bacitracina es un polipéptido producido por *Bacillus licheniformis*, es bactericida y activo frente a muchos gérmenes Gram positivos y especies patógenas de *Neisseria*. Debido a su toxicidad su utilidad se limita a su administración tópica.¹

Mecanismo de acción

Este antibiótico interfiere en la tercera etapa de la biosíntesis del péptido glicano, en el que la forma pirofosfato del fosfolípido es defosforilada para producir fosfato inorgánico y fosfolípido regenerado. La bacitracina se une al pirofosfato y bloquea esta reacción al impedir el reingreso del lípido transportador en el ciclo de la reacción.

INHIBIDORES DE LA MEMBRANA CELULAR

La membrana celular desempeña un papel vital en la célula. Constituye una barrera osmótica para la libre difusión entre el medio interno y el externo. Concentra los metabolitos y elementos nutritivos dentro de la célula y sirve como sitio para las actividades respiratorias y algunas de biosíntesis. La acción de los agentes cuyo blanco primario es la membrana celular, es independiente de la multiplicación y se inicia en el mismo momento en que las

cina, neomicina, kanamicina, tobramicina, paromomicina, isepamicina); aminociclitol (espectinomina); tetraciclinas y nitrofuranos] y 50 s [cloranfenicol, macrólidos (naturales: eritromicina, oleandomicina, espiramicina, josamicina, midekamicina; semisintéticos: roxitromicina, claritromicina, azitromicina, ditromicina, miocamicina, rokitamicina, fluritromicina); lincosamidas, puromicina y ácido fusídico].

En la célula bacteriana la traducción del ARN mensajero en proteínas puede dividirse en tres fases principales: iniciación, elongación y terminación de la cadena peptídica. La síntesis proteica se inicia con la asociación del ARNm, una subunidad ribosómica 30S y formilmetionil-ARNt (fMet-tARN) para formar el complejo de iniciación 30S. La formación de este complejo también requiere trifosfato de guanosina (GTP) y factores de iniciación. El codón AUG es la señal de iniciación en el ARNm y es reconocido por el anticodón fMet-tARN. El paso posterior es el agregado de una subunidad 50S para formar un complejo de iniciación 70S y la hidrólisis del GTP unido.²²

Inhibidores de la subunidad 30 s

Las subunidades ribosómicas 30S proporcionan los sitios de unión para el ARNm y se trasladan en relación con él durante la traducción. De esta misma manera, ellas también proporcionan un sitio de unión para el RNAt-Metf y el aminoacil ARNt. La inhibición a este nivel se puede producir cuando se impide la unión del ARNm o se dificulta el movimiento del ARNm en relación con la subunidad 30S, si se bloquea el sitio aceptor de aminoácidos.

Dentro de los antibióticos que actúan a este nivel se encuentran los aminoglucósidos-aminociclitol y las tetraciclinas. Entre los antibióticos aminociclitolaminoglucosídicos se encuentran algunos agentes antimicrobianos tan importantes como estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina y amikacina. Constan de un anillo aminociclitol al cual se unen dos aminoazúcares por una unión glucosídica. Los miembros de este grupo con la excepción de la espectinomina son bactericidas. Estos antibióticos se absorben mal por vía oral, su penetración en líquido céfalo-raquídeo es mala y son excretados con rapidez por el riñón. Su empleo se asocia con diferentes reacciones adversas como: parálisis neuromus-

cular, ototoxicidad y nefrotoxicidad.^{1,24}

Estreptomina

Fue introducida a mediados de la década del cuarenta. Es activa frente a una gran variedad de especies de bacterias Gram positivas y negativas y para *Mycobacterium tuberculosis*. Sigue siendo la droga de elección para infecciones causadas por *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*. Resulta muy útil en caso de resistencia a penicilina, en combinación con penicilina y vancomicina durante el tratamiento de la endocarditis causada por *Streptococcus faecalis* o *S. viridans* o con otros agentes para el manejo de la tuberculosis.

Mecanismo de acción

Cuando la estreptomina se agrega a sistemas de síntesis polipeptídica *in vitro* induce dos efectos: primero, inhibe de forma marcada la síntesis de polipéptidos y segundo, provoca errores de lectura de los mensajeros de polipéptidos.

Ella se une de forma irreversible a la subunidad 30S por lo que interrumpe de forma drástica el ciclo del ribosoma en el comienzo de la síntesis, inhibiendo específicamente la iniciación de las cadenas peptídicas sobre el complejo, pero no la formación del complejo de iniciación.^{1,2,25,26}

Otros antibióticos aminoglucósidos

Los aminoglucósidos que se han empleado en clínica, además de la estreptomina, son: neomicina, kanamicina, gentamicina y amikacina. Algunos han mantenido su lugar en el tratamiento de varias infecciones en especial las intrahospitalarias. En la actualidad, gentamicina, tobramicina, y amikacina son de mayor utilidad, tienen actividad contra un amplio espectro de bacterias Gram negativas incluida *Pseudomonas*. Con excepción de *S. aureus*, los gérmenes Gram positivos en general, son resistentes a estas drogas. La gentamicina se usa de forma extensa para infecciones graves por bacterias Gram negativas, aunque su empleo en infecciones nosocomiales se está volviendo más limitado debido al surgimiento del fenómeno de la resistencia. La tobramicina tiene una actividad superior contra *Pseudomonas aeruginosa* y es la droga de elección para el tratamiento de la bacteriemia, la neumonía y la osteomielitis causada por este microorganismo. La amikacina es resistente a la mayor parte de las enzimas bacterianas que inactivan a los restantes aminoglucósidos. Es el tra-

tamiento inicial preferido en infecciones nosocomiales graves provocadas por bacilos en los que la resistencia a gentamicina y tobramicina se ha vuelto un problema, por lo que su empleo se restringe a estas situaciones. La neomicina, debido a su toxicidad, se limita su empleo a la supresión preoperatoria de la microbiota intestinal. La kanamicina es activa frente a la mayor parte de las bacterias Gram negativas con excepción de *Pseudomonas*, pero actualmente, su utilidad está restringida por su toxicidad y al surgimiento de cepas resistentes.^{1,25}

Mecanismo de acción

Todos los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica en la subunidad ribosómica 30S y producen errores en la traducción. El nivel de error de lectura producido por estos es mayor que en el caso de la estreptomina y en contraste con esta que tiene un único sitio de unión sobre el ribosoma, neomicina, kanamicina y gentamicina tienen dos distintos, los cuales parecen ser diferentes al de la estreptomina.

Espectinomina

Este antibiótico carece de los residuos aminoazúcares que poseen los aminoglucósidos, su uso clínico se limita al tratamiento de la gonorrea no complicada en caso de alergia a la penicilina.

Ella inhibe la síntesis proteica a nivel de la interacción mensajero-ribosoma, pero no produce errores de lectura. El núcleo de estreptomina está reemplazado por un estereoisómero por lo que pierde la propiedad del error de lectura y la letalidad.^{1,26}

Tetraciclinas

Una amplia familia de antibióticos de gran espectro frente a especies Gram positivas y negativas, micoplasmas, rickettsias y clamidias, aquí se incluyen las tetraciclinas, varios productos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, demetilclortetraciclina) y un conjunto de derivados semi-sintéticos (doxiciclina y minociclina).

Las tetraciclinas solo inhiben los microorganismos que se multiplican rápidamente y son bacteriostáticas. Los derivados semisintéticos han mejorado sensiblemente las propiedades terapéuticas al mejorar la farmacocinética. Dentro de los efectos colaterales se encuentran, las sobreinfecciones causadas por una absorción oral incompleta que da como resultado una inhibición de la

microbiota intestinal normal. Los miembros semisintéticos son más lipofílicos que los naturales y son absorbidos de forma casi completa en el intestino y por lo tanto, poseen un efecto inhibitor menor sobre la microbiota intestinal normal. Otro efecto importante es su depósito en el tejido calcificado, lo que ocasiona tinción y alteración de la estructura de dientes y huesos, este efecto también ha disminuido en el caso de los derivados semisintéticos.^{1,8,27,28}

En el momento actual, su importancia es secundaria con respecto a penicilinas y cefalosporinas, se reservan para indicaciones específicas como el tratamiento de la brucelosis, el cólera, infecciones por clamidias, rickettsias, *Mycoplasma pneumoniae* y para infecciones de las vías urinarias provocadas por bacilos Gram negativos, también como drogas de reserva en caso de resistencias a betalactámicos.

Mecanismo de acción

A diferencia de los antibióticos aminoglucósidos las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica tanto de las células procarióticas como de eucarióticas, pero son muchos más efectivas en las primeras. Esto se debe principalmente a la capacidad suicida de las bacterias para acumular estas drogas por medio de un sistema de transporte dependiente de energía que no está presente en las segundas. Las tetraciclinas son transportadas a través de la membrana como un complejo con iones magnesio. Dentro de la célula se unen a los residuos fosfato de la subunidad cromosómica 30S por quelación con el magnesio. Esta unión interfiere en la unión del aminoacil ARNt al sitio A sobre el ribosoma y por lo tanto, inhibe la síntesis proteica.

Inhibidores de la subunidad 50 s

En la síntesis de proteínas la subunidad ribosómica 50S proporciona un sitio de unión para el peptidil-tARN. También contiene el centro activo para catalizar la formación de la unión peptídica en la síntesis proteica. La inhibición a este nivel puede producirse por: 1) si se impide la unión del peptidil-tARN, 2) si existe una interferencia sobre la formación de la unión peptídica y 3) si se inhibe el paso de traslocación. Entre los antibióticos que actúan a este nivel se encuentran, el cloranfenicol, las lincomicinas y los macrólidos.

Cloranfenicol

El cloranfenicol es un agente bacteriostático activo contra bacte-

rias Gram positivas y negativas, rickettsias y clamidias. Tiene muy buena absorción en los tejidos, incluyendo cerebro y líquido cefalorraquídeo. Dentro de sus efectos tóxicos asociados, se encuentra la supresión de la médula ósea. En la actualidad, su uso principal es para el tratamiento de la meningitis causada por *Haemophilus influenzae*, infecciones provocadas por agentes anaerobios y la fiebre tifoidea. No obstante, ante drogas con igual efectividad, pero menos tóxicas debe ser sustituido.

Mecanismo de acción

Se une de forma exclusiva a la subunidad 50S, esta unión resulta estereoespecífica con una equivalencia uno a uno entre número de ribosoma y molécula de ribosoma unida. Inhibe la formación de la unión peptídica.^{1,9}

Eritromicina

La eritromicina es el más importante de los antibióticos macrólidos, grupo que se caracteriza químicamente por un anillo lactona macrocíclico de 12 a 22 átomos de carbono a los que se unen uno o más azúcares. Aunque su acción principal es bacteriostática puede ser bactericida para algunos microorganismos si se emplea a elevadas concentraciones.

La eritromicina puede ser usada como droga primaria en el tratamiento de infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en la difteria y en la tosferina. También es útil en pacientes alérgicos a penicilina que presentan infecciones causadas por *Streptococcus* del grupo A.

Mecanismo de acción

Actúa a nivel de la subunidad 50S, pero los detalles relacionados con su mecanismo de acción sobre la síntesis proteica, todavía no han sido bien definidos. En las bacterias intactas, la eritromicina bloquea el paso de traslocación por interferencia específica en la liberación del ARNt cargado unido al sitio dador (sitio P) del ribosoma después de la formación de la unión peptídica. La persistencia de un ARNt desacilado en este sitio interfiere en el traslado o movimiento del peptidil ARNt desde el sitio aceptor hacia el sitio dador.^{1,9,29}

Lincomicina y clindamicina

Estos antibióticos son especialmente activos contra *Streptococcus* del grupo A, neumococos y *Staphylococcus* productores de penicilinas.

La clindamicina es mucho más activa contra la mayor parte de las bacterias anaerobias clínicamente significativas, en especial *Bacteroides fragilis*. La clindamicina se administra como su éster fosfato, el cual es inactivo *in vitro*, pero *in vivo* es hidrolizado a su compuesto madre por las lipasas presentes en el tracto intestinal.

Su espectro antibacteriano, su baja toxicidad y su eficacia clínica la convierten en un sustituto adecuado de la penicilina, aunque su empleo se debe reservar para infecciones causadas por *B. fragilis*.

Mecanismo de acción

La lincomicina se une de manera exclusiva a la subunidad ribosómica 50S, bloquea el paso de formación de la unión peptídica y se produce una ruptura rápida y extensa de los polirribosomas.²

Acido fusídico

Es un antibiótico esteroide con un espectro de actividad antibacteriano bastante estrecho, inhibe la multiplicación de bacterias Gram positivas, pero carece de actividad frente a las Gram negativas. La fusidina, la sal sódica del ácido fusídico y su forma clínicamente útil, se han utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves.

Mecanismo de acción

La etapa donde interfiere el ácido fusídico es la reacción de traslación, el último paso en la formación de la unión peptídica⁹

ANALOGOS DE METABOLITOS

Se conocen como análogos de metabolitos a aquellos compuestos que poseen una estructura similar al sustrato natural y son capaces de combinarse con la enzima de tal manera que impiden la combinación normal sustrato-enzima y la reacción catalítica ulterior.¹ Pueden ser competitivos o no competitivos.

Dentro de este grupo se pueden encontrar:

- *Inhibidores de la síntesis del tetrahidrofolato*: sulfonamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfacitina, sulfasalazina y sulfisoxazol).
- *Análogos del ácido p-amino-benzoico*: sulfonas (dapsona) y ácido p-aminosalicílico.
- *Inhibidores de la dihidrofolato-reductasa*: trimetoprina.
- *Otros análogos de metabolitos*: isoniazida y flucitosina.

Inhibidores de la síntesis del tetrahidrofolato Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos que se usaron de forma sistémica para la prevención y cura de infecciones bacterianas en seres humanos en 1935 por Domagk. Se ha sintetizado un gran número de derivados para su utilización en clínica.

El requisito estructural mínimo para la acción antibacteriana es que el átomo de azufre esté ligado de forma directa con el anillo benzoico y el grupo amino se encuentre en la posición para. Su espectro de actividad es amplio, son activas frente a bacterias Gram positivas y negativas, actinomicetos, clamidias, ciertos protozoarios como *Pneumocystis carinii* y *Plasmodium*.

En la actualidad, se usan para el tratamiento de aquellas infecciones no complicadas del aparato urinario causadas por cepas susceptibles de *E. coli*, también en las infecciones causadas por *Nocardia asteroides*, profilaxis de ataques recurrentes de fiebre reumática, en pacientes alérgicos a penicilinas y en la profilaxis de pacientes con posible contacto con *Neisseria meningitidis* sensibles a sulfonamidas. Se pueden usar en combinación con drogas antifolato para potenciar su actividad y prevenir el desarrollo de mecanismos de resistencia, pues bloquean la misma ruta metabólica, pero en sitios diferentes.

Mecanismo de acción

Son análogos estructurales del ácido *p*-amino benzoico (PABA), precursor del ácido fólico (ácido *p*-teroil glutámico). La forma biológicamente más activa del ácido fólico es el ácido tetrahidrofólico (FH4), una coenzima importante en la transferencia y la reducción de los fragmentos 1-carbono. El FH4 actúa como aceptor del átomo de C(β) de la serina cuando es clivado para producir glicina. Esta reacción tiene una significación especial como fuente de las unidades activas 1-carbono necesarias para la síntesis de metionina, timina y las purinas. Las sulfonamidas intervienen en la síntesis del ácido fólico por inhibición de la condensación del PABA con 2-amino-4-OH-6-dihidro-*p*-teridinil-metil-pirofosfato para formar ácido dihidropterico o dihidropterato. Compiten con el PABA no por simple ocupación del sitio activo de la enzima, sino actuando como sustancias alternativas para la dihidro-*p*-teroisintetasa.

Los seres humanos al igual que los microorganismos requieren ácido fólico para su crecimiento y no pueden sintetizarlo a partir del PABA. El uso satisfactorio de las sulfonamidas en clínica a pesar de la presencia del ácido fólico en los tejidos humanos se debe a la impermeabilidad de la célula bacteriana frente al ácido fólico.^{1,4,8,9,30}

Análogos del *p*-amino benzoico Sulfona

Las sulfonas son derivados de la 4,4'-diaminofenilsulfona (DAPSONA). Son agentes con marcada especificidad para el género *Mycobacterium*, aunque anteriormente se usaban en el tratamiento de la tuberculosis, ahora se usan para la lepra. Es el agente con mayor utilidad en clínica en la fase temprana del desarrollo de la lepra. Dentro de sus reacciones adversas, se puede encontrar, anemia hemolítica, dermatitis, eritema nudoso y neuropatía periférica.

Mecanismo de acción

Interfieren en el metabolismo del PABA, el cual neutraliza la actividad de la droga *in vitro*.

Acido *p*-aminosalicílico

Es muy específico para *Mycobacterium tuberculosis*. Es bacteriostático y similar al PABA y antagonizado por este *in vitro*. Hoy día es una droga de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis.^{1,4,9,30}

Inhibidores de la dihidrofolato-reductasa

Trimetoprim

El trimetoprim es un agente antifólico e inhibidor potente y efectivo de la dihidrofolato-reductasa. Su espectro de acción es semejante a las sulfonamidas e incluye la mayor parte de los cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos. A elevadas concentraciones puede ser bactericida. En clínica se emplea combinado con sulfametoxazol por presentar actividad sinérgica (cotrimoxazol).

Resulta muy útil para el tratamiento de infecciones recurrentes del aparato urinario y de *Pneumocystis carinii*. Se emplea también en las bronquitis, shigelosis, fiebre tifoidea resistente a cloranfenicol y ampicilina. Este antibiótico presenta reacciones adversas semejantes a las del grupo de las sulfonamidas.

Mecanismo de acción

Reduce el conjunto de cofactores del FH4 en la célula bacteriana hasta un nivel que resulte inadecuado

para su crecimiento. El FH4 actúa en un conjunto de reacciones de biosíntesis en las cuales sirve como transportador de los fragmentos 1-carbono. En una de estas reacciones la síntesis de la timina por la timidilato sintetasa, el FH4 folato revierte a su estado dihidro. La enzima que cataliza este paso es la dihidrofolato reductasa, la cual es inhibida por el trimetoprima. El agotamiento del FH4 interfiere en la síntesis de purinas, pirimidinas y aminoácidos, lo que resulta en el cese de la multiplicación y la muerte celular.

La actividad tan selectiva de la trimetoprima y su baja toxicidad en los mamíferos, se debe a su afinidad extremadamente elevada por las enzimas bacterianas y a su débil combinación con la reductasa de los mamíferos.³⁰

Otros análogos de metabolitos Isoniazida

La isoniazida tiene gran especificidad por *Mycobacterium tuberculosis*, solo es efectiva en pequeñas concentraciones y es bactericida únicamente en microorganismos que se multiplican de forma activa. No inhibe el crecimiento de forma inmediata, sino solo después que los microorganismos han experimentado 1 ó 2 divisiones.

La isoniazida penetra en las células fácilmente y a diferencia de la estreptomycin es tan efectiva contra los bacilos dentro de los monocitos como contra los microorganismos extracelulares. Sigue siendo la piedra angular del tratamiento en la tuberculosis pulmonar porque posee gran efectividad, se absorbe bien y presenta baja toxicidad.

Mecanismo de acción

No hay evidencias sólidas de que exista un mecanismo único como el principal sitio de ataque. Por la similitud estructural entre isoniazida y piridoxal, se sugiere que pudiera actuar como un antimetabolito contra cualquiera de estas vitaminas. El mecanismo más dañado es la inhibición de la síntesis del ácido micólico el cual podría proporcionar una explicación a la sensibilidad de las micobacterias a estos antibióticos. Se ha visto además que reduce el suministro de NAD a la célula, se supone que por la actuación de la enzima NADasa que está en la membrana de aquella en su forma inactiva. La isoniazida activa la NADasa por alteración de la conformación de un inhibidor proteico con el cual la enzima está normalmente asociada, lo que produce una degra-

dación rápida del NAD y el agotamiento del suministro de NAD a la célula.^{1,4,8,31}

NOVEDAD EN ESTE CAMPO. PERSPECTIVAS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA EN EL PRÓXIMO SIGLO

Dentro de las tendencias actuales de la terapia antimicrobiana, se destacan por su novedad los péptidos de defensa, que no son más que moléculas de defensa endógena del hospedero, identificadas en mamíferos, invertebrados y anfibios. En mamíferos se nombran defensinas, en insectos cecropinas, dipterocinas, atacinas, apidaecinas, abaecinas, royalicinas y en anfibios magaininas.^{32,33}

Las magaininas son las moléculas que se encuentran más avanzadas en términos de desarrollo comercial, por su fácil manipulación química para producir análogos con mayor potencia y acción que la molécula parental, y por su actividad sobre *S. aureus* meticilina resistente, cepa considerada intratable con agentes convencionales.

La emergencia de bacterias resistentes a los antibióticos ha despertado nuevo interés por alternativas posibles a las drogas convencionales. Una opción es el empleo de los bacteriófagos (fagos) como agentes antimicrobianos.

Un trabajo de revisión de 1966 a 1996 revela trabajos muy interesantes de Polonia, Rusia, Inglaterra y EUA relacionados con el uso terapéutico de los fagos.³⁴ Los polacos y rusos administraron el fago oral, tópico o sistemáticamente en el tratamiento de una gran variedad de patógenos resistentes a antibióticos en adultos y niños. Dentro de ellos se incluyeron *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Shigella* y *Salmonella* spp. Se informó un éxito del 80 al 95 % para la terapia con fagos con efectos secundarios alérgicos o algunos trastornos gastrointestinales de carácter reversible. No obstante, la eficacia del fago fue determinada exclusivamente por una evaluación clínica cualitativa de los pacientes. Los estudios descritos por los británicos fueron realizados en modelos animales y revelaron eficacia contra *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus* spp. No obstante, la biodisponibilidad del fago no resultó idónea por lo que se requirieron estudios posteriores para evaluar la permanencia del fago en el flujo sanguíneo.

A pesar de la resistencia desarrollada en las bacterias para sobreponerse a los antibióticos, ellos continuarán siendo el principal medio de lucha contra los microorganismos patógenos y evidentemente seguirán desempeñando un gran papel dentro de la humanidad en el enfrentamiento de las infecciones. En el próximo siglo, el uso de agentes antimicrobianos en combinación con inmunomoduladores potenciará el éxito frente a las enfermedades intratables o difíciles de tratar.^{1,4,5,9,26,28}

CONCLUSIONES

La industria farmacéutica actual dirige sus esfuerzos hacia la producción avanzada de cefalosporinas, nuevos inhibidores de β -lactamasas, penems y carbapenems, fluoroquinolonas, citoquinas, compuestos azoles y vacunas.^{37,38}

Se han descrito también anticuerpos monoclonales para combatir la sepsis por bacilos Gram negativos en el control del choque endotóxico, pero su empleo no ha tenido éxito, por ser aplicables solamente a infecciones graves por bacterias Gram negativas, y ha sido difícil determinar de antemano la naturaleza de la infección para aplicar este tratamiento. Se han hecho intentos en la inmunomodulación de infecciones por asociación de xenobióticos y citoquinas con resultados no muy alentadores.

Otra opción podría ser la aplicación de la terapia antisentido, la cual se estudia de manera experimental para el tratamiento de enfermedades genéticas. En esta alternativa, se realiza la inhibición del ARN mensajero que codifica la síntesis de la proteína de interés mediante el empleo de un ARN complementario o antisentido que impide la síntesis de la molécula defectuosa.

Se trabaja en la síntesis de las β -lactamasas y de nuevos inhibidores de la actividad y se puede afirmar que ya se tiene en desarrollo un compuesto inhibidor de la síntesis de estas proteínas del tipo serina. Otra línea de trabajo relacionada con lo anterior, es la búsqueda de inhibidores de las proteínas de unión a penicilinas, blanco de gran importancia en estos momentos para combatir *Staphylococcus* meticilina resistente.

El desarrollo de nuevas vacunas dentro de la medicina preventiva constituye un campo importante, ya se dispone de algunas contra *Streptococcus* B en embarazadas, y contra *Chlamydia trachomatis* (Tracoma).

No obstante, los antibióticos continuarán siendo el principal recurso de la humanidad en su lucha contra los microorganismos tal y como el renombrado profesor Harol Neu expresó en 1991:³⁹

... "antibiotics will continue to be the major weapons for antimicrobial therapy, their role will be enhanced through the use of immunomodulators, immunoglobulins and similar compounds for the treatment of difficult infections ..."

BIBLIOGRAFIA

- Zinsser E. Agentes Quimioterapéuticos. *Microbiología*. 20 ed. Zinsser. Ed. By Joklik and col. Editorial Médica Panamericana. 220-243. 1995.
- Bryskier A. Novelities in the field of anti-infectives in 1997. *Clinical Infectious Diseases*, 27, 865, 1998.
- Bush K. Antimicrobial agents. *Current Opinions in Chemistry and Biology*, 1, 169, 1997.
- Neu H.C. Antibacterial Therapy: Problems and Promises. Part I. Infectious Diseases: The changing scene. VII. *Hospital Practice*, 1, 63, 1990.
- Neu H.C. The Crisis in Antibiotic Resistance. *Science*, 257, 1064, 1992.
- Greenwood D. Resistance to antimicrobial agents: a personal view. *Journal of Medical Microbiology*, 47, 751, 1998.
- Moellering R.C. Jr. Antibiotic resistance: Lessons for the future. *Clinical Infectious Diseases*, Suppl., 1, S135, 1998.
- Giancarlo L. y Francesco P. *Antibiotics: an integrated view*. Ed. Mortimer P. Star. Springer-Verlag New York 10010, USA. 1-242, 1982.
- Quintiliani Richard J.R. and Courvalin P. Antibacterial Agents. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Sixth edit. Ed. by Patrick R. Murray. ASM Press. Inc. Boston. Washington DC. 1308-1310, 1995.
- Wright A.J. and Wilkowske C.J. The penicillins. *Mayo Clinic Proceedings*, 66, 1047, 1991.
- Gustafiero C.A. and Steckelberg J.M. Cephalosporin Antimicrobial Agents and Related Compounds. *Mayo Clinic Proceedings*, 66, 1064, 1991.
- Burke A. and Cunha M.D. Third generation cephalosporins: A Review. *Clinical Therapeutics*, 14, 616, 1992.
- Brewer N.S. and Hellinger W.C. The monobactams. *Mayo Clinic Proceedings*, 66, 1052, 1991.
- Hellinger W.C. and Brewer N.S. Imipenem. *Mayo Clinic Proceedings*, 66, 1074, 1991.
- Cole M. Inhibitors of Bacterial β -lactamasas. *Drugs of the Future*. VI, 697, 1981.
- Cunha B.A. Vancomycin. *Antimicrobial Therapy*. II., *Medical Clinics of North America*, 79, 817, 1995.
- Arthur M. and Courvalin P. Genetics and Mechanisms of Glycopeptide Resistance in Enterococci. *Antimi-*

- icrobial Agents and Chemotherapy**, 37, 1563, 1993.
18. Lomaestro B.M., et al. Update on drug interactions with azole antifungal agents. *Annals in Pharmacotherapy*, 32, 915, 1998.
19. Wolfson J.S. and Hooper D.C. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Review*, 2, 348, 1989.
20. Acar J.E., et al. Overview of quinolones in the treatment and prevention of surgical infection. *American Journal of Surgery*, 176 (6A Suppl), 4S, 1998.
21. Wimer S.M., et al. Levofloxacin: a therapeutic review. *Clinical Therapy*, 20, 1049, 1998.
22. Lode H., et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 27, 33, 1998.
23. Freifelder D. Microbial Genetics. Ed by Jones and Barlet Publishers, USA, 200-340, 1987.
24. Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clinic Proceedings*, 73, 1114, 1998.
25. Shaw K.J., Rather P.N., Hare R.S., Miller G.H. Molecular Genetics of Aminoglycosides Resistance Genes and Familial relationships of the aminoglycoside-Modifying Enzymes. *Microbial Review*, 57, 138, 1993.
26. Thompson R.L., et al. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 73, 995, 1998.
27. Chopra I., Hawkey P.M. and Hinton M. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 29, 245, 1992.
28. Brenda S., Shoemaker N.B. and Salyers A.A. Bacterial Resistance to Tetracyclines: mechanisms, transfer and clinical significance. *Clinical Microbiology Review*, 5, 387, 1992.
29. Mazzei T., Mini E., Novelli A., Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31(Suppl. C), 1, 1993.
30. Huovinen P., Sundstrom L., Swedberg G. and Skold O. Trimethoprim and Sulfonamide Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39, 279, 1995.
31. Chopra I., et al. Molecular action of anti-mycobacterial agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 78, 89, 1997.
32. Chopra I. The Magainins: antimicrobial peptides with potential for topical applications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 32, 351, 1993.
33. Weinberg A., et al. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Critical Reviews in Oral and Biological Medicine*, 9, 399, 1998.
34. Alexander T. Multiple Antibiotic Resistant Pathogenic Bacteria. A report on the Rockefeller University Workshop. *New England Journal of Medicine*, 330, 1247, 1994.
35. Alisky J., et al. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *Journal of Infection*, 36, 5, 1998.
36. Amábile Cuevas C.F. Antibiotic Resistance: from Molecular Basis to Therapeutic Options. Ed. C.F. Amábile Cuevas. Chapman & Hall. Company Austin R.G. Landes. 1-188, 1995.
37. Schmid M.B. Novel approaches to the discovery of antimicrobial agents. *Current Opinion in Chemistry and Biology*, 2, 529, 1998.
38. Wise R. The development of new antimicrobial agents. *British Medical Journal*, 317, 643, 1998.
39. Setti E.L., et al. New trends in antimicrobial development. *Current Medical Chemistry*, 5, 101, 1998.
40. Domin M.A. Highly virulent pathogens—a post antibiotic era? *British Journal of Theatre Nursery*, 8, 14, 1998.

ACTIVIDADES CIENTIFICAS

MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

III CONFERENCIA CIENTIFICA INTERNACIONAL DE ENERGIA RENOVABLE

"CIER 2001"

Del 11 al 14 de septiembre del 2001.
Instituto Superior Politécnico "José Antonio Echeverría".

TEMATICAS:

Tecnología Fotovoltaica: Tecnología de las celdas fotovoltaicas; Instalaciones fotovoltaicas para áreas rurales y edificaciones; Mercados, comercialización y financiamiento.

Aplicaciones de la Energía Solar Térmica: Tecnología de los colectores; Calentamiento de agua y secado solar; Aplicaciones híbridas y térmicas.

Generación de Energía Eólica: Evaluación del potencial eólico. Impacto ambiental; Diseño y construcción de sistemas eólicos; Generación de electricidad con energía eólica; Bombeo de agua con energía eólica.

Conversión de Biomasa: Generación de calor y electricidad; Plantaciones energéticas; Combustibles líquidos y emulsiones; Impacto ambiental y aspectos económicos.

Arquitectura Bioclimática: Confort y ambiente interior e iluminación; Simulación ambiental y edificaciones; Uso racional de la energía en edificaciones; Turismo ecológico.

Refrigeración no Contaminante.

Educación Energética: Programa para la educación y el entrenamiento de los distintos niveles educacionales; Educación a distancia y otras formas de educación; Proyectos educativos internacionales.

Tensoactivos y Emulsiones: Producción y aplicación de tensoactivos a partir de productos naturales; Emulsiones ecológicas y combustibles emulsionados.

CUOTA DE INSCRIPCION: 250,00 USD. Se pagará en el momento de la acreditación en el evento.

COMITE ORGANIZADOR: Dr. Omar Herrera Martínez.

TELEFONO: (53) (7) 205060. FAX: (53) (7) 272964. E-MAIL: uter@mecanica.ispjae.edu.cu