



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS
POLINUCLEARES DE CEFAZOLINA
(Modalidad: Tesis de Grado)

JUNEIDY LOURDES AGUILERA CEDEÑO

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2012

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS
POLINUCLEARES DE CEFAZOLINA

APROBADO POR:

Ph.D. Juan R. Anacona

Asesor

Profa. Liangel Brito

Jurado

Profa. Militza Guzmán

Jurado

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
LISTA DE TABLAS	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	14
Síntesis de complejos polinucleares.....	14
Caracterización de la estructura química de los complejos	17
Análisis elemental.....	18
Análisis térmico	18
Medidas de susceptibilidad magnética.....	18
Espectroscopía Ultravioleta - visible	19
Espectroscopía infrarroja	19
Conductividad molar.....	19
Ensayo microbiológico.....	19
Prueba de susceptibilidad por difusión en agar a una concentración de 400µg/d. .	20
Prueba de sensibilidad por difusión en agar variando las concentraciones	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
Análisis elemental.....	22
Análisis térmico	22
Medidas de susceptibilidad magnética.....	24
Momentos magnéticos	25
Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-visible)	27
Espectroscopía infrarroja	33

Conductividad molar.....	38
Actividad biológica.....	41
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
HOJA DE METADATOS	57

DEDICATORIA

A

DIOS, quien con su gran amor me ha guiado en todo y me ha dado la fortaleza necesaria para continuar a pesar de las adversidades.

Mis Padres Julio Aguilera y Eneida Cedeño, por su amor incondicional, paciencia, enseñanzas y sacrificios para lograr cada meta, y sobre todo porque antes que nada han sido mis amigos. Los amo.

Mis hermanos Yuneily, Yulexis y Francisco, por estar día a día apoyándome y ser parte importante en mi vida.

Mis tías Eugenis Aguilera, Delmelis Aguilera, Rosalis Cedeño y Yajaira Cedeño y, de manera especial, a mis abuelos Elida Montaña, Juan Cedeño, Eumelia Caraballo y Delfin Aguilera, por su ayuda incondicional durante mi formación académica.

Mi novio José A. Hernández, por su paciencia y valiosa ayuda en la culminación de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A

El Dr. Juan Roberto Anacona, mi asesor, por su valioso apoyo al brindarme los conocimientos necesarios para la elaboración de mi tesis de grado.

Mis profesores Erasto Bastardo y Alina Bravo y licenciadas del laboratorio de bacteriología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”: Maylín Mundaray y Dianney Martínez por la colaboración prestada.

Mis compañeros de trabajo del laboratorio 306 del Departamento de Química, por su gran ayuda durante la realización de mi tesis de grado al compartir sus conocimientos.

Mis amigos y compañeros de clases quienes estuvieron cuando los necesite en todo el transcurso de mi carrera; Lianesa Marcano, Yolimar Gamez, José Bucarito, Hilcias Rodriguez, Nairobis Seijas, Karla Marin y Yuli Rodriguez.

LISTA DE TABLAS

	Pág.
1. Análisis elemental de los complejos metálicos obtenidos de la cefazolina (porcentajes)	22
2. Análisis térmico del contenido de metal en los complejos metálicos.....	23
3. Análisis térmico del contenido de agua los complejos metálicos.....	23
4. Medidas de susceptibilidad magnética de los complejos metálicos de la cefazolina.....	24
5. Momentos magnéticos (μ_{ef}) de los complejos metálicos de la cefazolina.....	26
6. Resumen de los espectros UV-visible de la cefazolina y algunos compuestos metálicos.....	28
7. Principales bandas IR de la cefazolina y sus complejos (cm^{-1}).....	33
8. Conductividad molar que presentan los compuestos metálicos sintetizados.....	39
9. Halos de inhibición en mm producidos por la cefazolina y los complejos sintetizados ante las especies bacterianas ensayadas.....	42
10. Halos de inhibición en mm de la cefazolina y los complejos sintetizados utilizando discos a diferentes concentraciones.....	47

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
1. Anillo betalactámico.....	4
2. Núcleo de las Cefalosporinas.....	5
3. Estructura de la cefazolina	7
4. Estructura cristalina del complejo de cobre con D-prnicilamina.....	10
5. Formula estructural de los complejos mononucleares de cefazolina.....	11
6. Estructura sugerida para el complejo de $[\text{Cu}_5(\mathbf{L2})(\text{OMe})_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_2] \cdot \text{PF}_6$.	12
7. Estructura sugerida para los complejos $[\text{Co}_3(\mathbf{L2})(\text{OMe})_4(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{PF}_6 \cdot 3\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $\text{Zn}_3(\mathbf{L2})(\text{OMe})_4(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$	12
8. Espectro UV-visible de la cefazolina.....	29
9. Espectro UV-visible del $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$	29
10. Espectro UV-visible del $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	30
11. Espectro UV-visible del $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$	30
12. Espectro UV-visible del $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	31
13. Espectro UV-visible del $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$	31
14. Espectro UV-visible del $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$	32
15. Espectro UV-visible del $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$	32
16. Espectro IR de la cefazolina.....	34
17. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$	35
18. Espectro IR del complejo $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	35
19. Espectro IR del complejo $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$	36
20. Espectro IR del complejo $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	36
21. Espectro IR del complejo $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$	37
22. Espectro IR del complejo $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$	37
23. Espectro IR del complejo $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$	38
24. Estructura sugerida para los complejos dinucleares $\mathbf{M} = \mathbf{Ni(II)}, \mathbf{Cu(II)}$	40
25. Estructura sugerida para el complejo trinuclear de cobre	40

	Pag.
26. Estructura sugerida para el complejo tetranuclear de cobalto	41
27. Estructura sugerida para el complejo tetranuclear de hierro	41
28. Halos de inhibición de la cefazolina, $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ frente a la cepa <i>S. aureus</i> (25923).....	43
29. Halos de inhibición de $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ y $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ frente la cepa <i>S. aureus</i> (25923).....	44
30. Halos de inhibición de la cefazolina y $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ frente a la cepa <i>S. enteritidis</i> (497).....	45
31. Halos de inhibición de $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ y $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ frente la cepa <i>S. enteritidis</i> (497).....	45
32. Halos de inhibición de la cefazolina frente a la cepa <i>S. enteritidis</i> (ATCC 497) a diferentes concentraciones	48
33. Halos de inhibición de la cefazolina frente a la cepa <i>K. pneumoniae</i> (ATCC 700603) a diferentes concentraciones	49
34. Halos de inhibición de $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ frente a la cepa <i>S. aureus</i> (ATCC 25923) a diferentes concentraciones.....	50
35. Halos de inhibición de $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ frente a la cepa <i>S. aureus</i> (ATCC 25923) a diferentes concentraciones.....	51

RESUMEN

Se hizo reaccionar la cefazolina sódica de tipo comercial en diferentes relaciones molares antibiótico: metales de transición, para formar complejos polinucleares, y estudiar su actividad antibacteriana contra bacterias sencibles a la cefazolina de tipo comercial. Los complejos sintetizados son: dinucleares $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, trinuclear $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$, tetranucleares $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ y $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$, además de los complejos mononucleares $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$. Todos fueron caracterizados por análisis elemental, susceptibilidad magnética, momento magnético, espectroscopía ultravioleta visible (UV-Vis), espectroscopia infrarroja (IR) y conductividad molar. La actividad antibacteriana de los compuestos sintetizados fue ensayada frente a las cepas certificadas *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922), *K. pneumoniae* (ATCC 700603), *S. enteritidis* (ATCC 497) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853), utilizando pruebas de difusión en agar a una concentración de 400µg/disco y variando la concentración de los complejos. Los antibiogramas mostraron que los complejos $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$, $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$, poseen actividad inhibitoria frente a algunas de las cepas certificadas ensayadas; mientras que los complejos $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$, $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_9]$, $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ no mostraron actividad resaltante frente a tales cepas. Se aprecia que el complejo de $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ mostró un halo de inhibición contra la cepa de *P. aeruginosa* (ATCC 27853), donde la cefazolina comercial es inactiva; mientras que, el complejo de $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ superó levemente la actividad del antibiótico frente a la cepa *S. aureus* (ATCC 25923).

INTRODUCCIÓN

Los microorganismos que producen las diversas variedades de antibióticos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, donde juegan un papel muy importante en el control de las poblaciones microbiológicas del suelo, el agua y hasta del estiércol (1). Los antibióticos son productos del metabolismo secundario de diversos microorganismos que participan en procesos ecológicos de competencia por medios nutricionales y representan un ejemplo de diferenciación y especialización microbiana. Es obvio que los microorganismos productores de antibióticos también posean mecanismos de resistencia a los mismos antibióticos que producen. Paralelamente, en esta competencia dinámica, otros microorganismos han desarrollado sus propios mecanismos de resistencia o los han adquirido directamente de los microorganismos productores de antibióticos (2).

Desde su introducción como drogas, hace unos sesenta años, los agentes quimioterapéuticos antimicrobianos, incluyendo antibióticos, algunos naturales, otros semisintéticos, o sintéticos, como las sulfonamidas y las quinolonas, han jugado un papel esencial, junto con medidas preventivas como la vacunación, en la disminución de la morbilidad y la mortalidad causadas por las enfermedades infecciosas. Sin embargo, el amplio uso, mal uso y abuso de los antibióticos, no solamente en el tratamiento y la prevención de infecciones bacterianas en el ser humano sino, también en medicina veterinaria, como promotores de crecimiento en la producción animal y en agricultura, han ejercido una inmensa presión de selección para el surgimiento y la diseminación de los mecanismos de resistencia entre diversas poblaciones bacterianas (2).

La resistencia a múltiples sustancias es un problema de salud pública que se viene observando a nivel mundial después de la aparición de los antibióticos. El uso indiscriminado de los antibióticos ha generado una respuesta de supervivencia en microorganismos que los capacita para evadir con eficiencia la acción bactericida de algunos agentes (3).

Uno de los elementos fundamentales en el desarrollo de una estrategia de prevención, es la vigilancia del incremento de la resistencia bacteriana y recopilación de información en forma sistemática. Esta información resulta esencial, no solamente para determinar la magnitud del problema, identificar los principales microorganismos responsables de infecciones intrahospitalarias, identificar la utilidad real de los diversos antibióticos de mayor uso en el medio social, sino también, para poder definir líneas de acción y estrategias en el uso de antibióticos en un futuro inmediato (2).

La resistencia bacteriana es la capacidad que tiene la bacteria de sobrevivir en presencia de un antibiótico y representa una ventaja para expandir su nicho ecológico y posibilitar su proliferación, ya sea en nosocomios o el ambiente. Esto reduce las opciones terapéuticas, lo que repercute directamente en el éxito de la terapia antimicrobiana para combatir las infecciones secundarias producidas por estos patógenos, además de provocar elevados índices de morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios (4). Sin duda, es preocupante el incremento constante en la resistencia a antibióticos betalactámicos en bacterias Gram positivas, particularmente a la oxacilina en *Staphylococcus*, así como a la amikacina, ceftazidima, cefotaxima y ciprofloxacina en bacilos Gram negativos y, muy especialmente, la resistencia a imipenem en *Pseudomonas aeruginosa* y *Actinobacter baumannii* (2).

Gracias al desarrollo tecnológico disponible en la actualidad pueden conocerse en forma más precisa y estrecha la fisiología y la estructura molecular de los agentes causantes de infecciones producidas por las bacterias. Esto facilitará el diseño de nuevos y mejores fármacos dirigidos a blancos previos y otros que inhiban de manera específica el crecimiento bacteriano. Por otra parte, aunque no todas las herramientas moleculares novedosas se han usado ampliamente en el campo de la resistencia bacteriana, los estudios realizados hasta el momento proporcionan datos epidemiológicos para la detección rápida y oportuna de genes contenidos en bacterias multirresistentes, de tal modo que sea posible un diagnóstico y un

tratamiento más efectivos. Sin embargo, un hecho importante que debe considerarse es la prevención del surgimiento de bacterias resistentes a los antibióticos mediante el uso prudente de antibióticos y así prolongar la efectividad de los medicamentos disponibles en la actualidad (5).

El antibiótico empleado con fines terapéuticos, se considera ideal si cumple con ciertas propiedades: a) la toxicidad selectiva es esencial, debe inhibir o destruir al patógeno sin dañar al hospedero, b) debe tener una acción bactericida más que bacteriostática. Los agentes bactericidas matan a los microorganismos; sin embargo, los bacteriostáticos solo inhiben su desarrollo y se basan en los mecanismos del hospedero para la erradicación final de la infección. Esta diferencia entre los agentes bactericidas y bacteriostáticos es particularmente importante cuando las defensas del hospedero están comprometidas; c) el agente quimioterapéutico ideal es aquel para el cual los microorganismos susceptible no se vuelven genética o fenotípicamente resistentes; d) es deseable que el agente sea efectivo contra un amplio espectro de microorganismos; e) el agente ideal no debe ser alergénico, ni tampoco causar efectos colaterales adversos por la administración continua de grandes dosis; f) debe mantenerse activo en presencia de plasma, líquidos corporales o exudados; g) debe ser soluble en agua, estable y alcanzar los niveles bactericidas en el organismo con rapidez y mantenerse por períodos prolongados (6).

La clasificación de los antibióticos se realiza siguiendo diversos criterios. Según su origen se clasifican en: biológicos, sintéticos y semisintéticos. Según su actividad sobre las bacterias tenemos: bacteriostáticos, bactericidas y bacteriolíticos. Otro criterio es según su espectro de acción que los clasifica en: los antibióticos de espectro reducido y de espectro amplio (7).

El más habitual los agrupa en función de su estructura química en: betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, sulfamidas, macrólidos, entre otros. Y según el mecanismo de acción sobre las estructuras celulares de la bacteria, se encuentran: a)

Los agentes que activan la síntesis de enzimas que interrumpen la biosíntesis de las paredes de la célula bacteriana, b) Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular de los microorganismos, c) Los agentes que afectan la función de los ribosomas para causar una inhibición reversible de la síntesis proteica, d) Agentes que se unen a las subunidades ribosomales 30S y alteran la síntesis de proteínas, e) Agentes que afectan la síntesis de los ácidos nucleicos, f) Los antimetabolitos que bloquean pasos metabólicos importantes y específicos que son esenciales para los microorganismos y g) Análogos de los ácidos nucleicos que se unen a las proteínas que son esenciales para la síntesis del ácido desoxirribonucleico, deteniendo así su replicación (7).

Entre los antibióticos más empleados se encuentra el grupo de los betalactámicos, los cuales actúan sobre la biosíntesis de la pared celular, este grupo incluye una numerosa y creciente familia integrada por las penicilinas, cefalosporinas, clavamas (ácido clavulánico), monobactamas y carbapenemas; y en su estructura son similares, debido a que se caracterizan por poseer el anillo betalactámico constituido por tres átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (figura 1) (8).

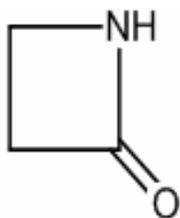


Figura 1. Anillo betalactámico.

La base estructural de las cefalosporinas lo constituye el ácido 7-aminocefalosporánico, resultado de la fusión de los anillos betalactámico y dihidrotiacínico. Su actividad antibiótica se asocia directamente al anillo betalactámico, específicamente a la reactividad a través del carbono carbonílico. El grupo carboxilo, las insaturaciones en el anillo dihidrotiacínico y la presencia de radicales amino en la posición 7, también constituyen elementos estructurales

importantes en su accionar antibacteriano. Las modificaciones en el radical amino del carbono 7 y la existencia de sustituyentes en el carbono 3, condicionan las propiedades moleculares y dan lugar a una gran variedad de cefalosporinas. La fusión de un anillo betalactámico con un anillo dihidrotiazínico, constituyen el núcleo cefem (figura 2) (9).

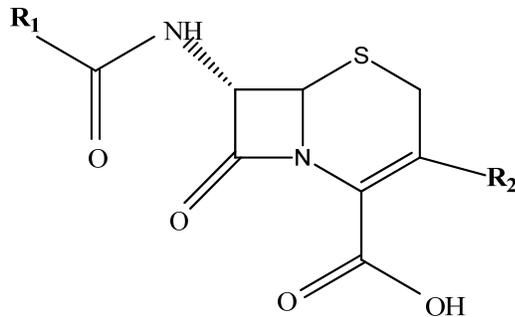


Figura 2. Núcleo de las cefalosporinas.

Las cefalosporinas presentan muy buena difusión a órganos, tejidos y líquidos orgánicos. Su toxicidad es baja, de ahí su amplia utilización, incluso en el embarazo y la lactancia. Se contraindica utilizarlas si existe antecedentes de shock anafiláctico, con la penicilina o ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento y después de cinco días de terminado el mismo (10). Respaldadas en su baja toxicidad, su amplio espectro y efectividad, es la familia de antibióticos más utilizada en la práctica médica. Las cefalosporinas se han dividido en grupos o generaciones (10).

Las cefalosporinas de primera generación fueron aprobadas para su uso clínico desde 1973. Son las más activas frente a la mayoría de los cocos Gram positivos aerobios, incluyendo *S. aureus* meticilinosensible (11). Son utilizadas en el tratamiento para *S. aureus* y en infecciones por estreptococos no enterococos (si se desea no administrar penicilinas), además poseen actividad moderada contra algunos bacilos Gram negativos, excepto *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp. y *Acinetobacter* sp., entre otros.

Dentro de este grupo están: cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefalexina, entre otros (11, 12).

Las cefalosporinas de segunda generación son utilizadas desde 1979. Tienen menor actividad frente a *Staphylococcus spp.* meticilinosensible, pero son más activas frente a algunos Gram negativos (12). Dentro de este grupo tenemos: cefuroxima, cefamandol, cefoxitina, cefaclor, cefprozilo, entre otros (13). La característica microbiológica definitiva de las cefalosporinas de segunda generación es su actividad sobre *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* (14).

Las cefalosporinas de tercera generación se utilizan en la práctica médica desde 1980, siendo altamente activas contra microorganismos Gram negativos. Los compuestos de esta generación se caracterizan por presentar en el carbono 7 del núcleo cefem la presencia de un anillo 2-aminotiazolil como cadena lateral, lo que eleva su actividad sobre miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (15). Ceftizoxima, cefotaxime y cefoperazona son las cefalosporinas de tercera generación con mayor actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilinosensible, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* son sensibles a los agentes de esta generación. Sólo cefoperazona y ceftazidima son activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Las cefalosporinas de esta generación tienen una actividad variable frente a anaerobios, siendo cefotaxima y ceftizoxima los más activos frente a *Bacteroides fragilis* (12).

Las cefalosporinas de cuarta generación son las de más reciente aparición (1992). Su actividad es similar a las cefalosporinas de tercera generación frente a Gram negativos productores de betalactamasas plasmídicas clásicas (*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp.*), y frente a *P. aeruginosa*. También son activas frente a cepas productoras de algunas betalactamasas de espectro ampliado, pero son hidrolizados por otras. Dentro de este grupo se pueden encontrar cefepima y cefpiroma (11-12, 15).

La cefazolina forma parte de las cefalosporinas de primera generación, ejerce una adecuada actividad contra las bacterias Gram positivas y una actividad relativamente moderada contra los microorganismos Gram negativos. Es relativamente bien tolerada después de su administración intramuscular o intravenosa, siendo preferida por su vida media apreciablemente prolongada, ya que puede ser administrada con menor frecuencia (Figura 3) (16, 17).

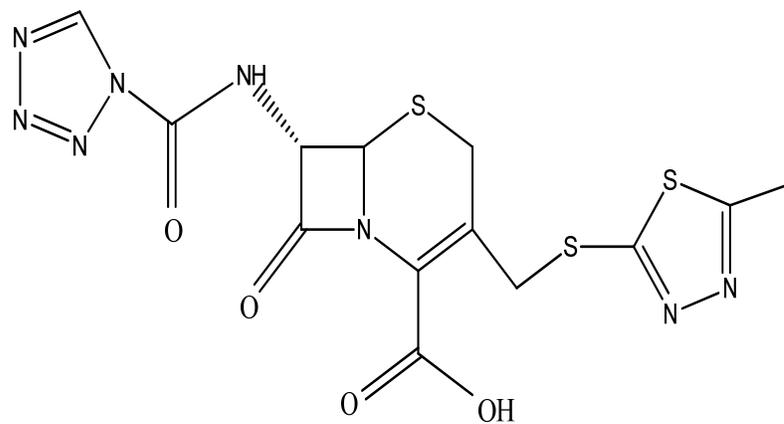


Figura 3. Estructura de la cefazolina.

En términos generales, los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en Gram negativos son: la modificación enzimática del antibiótico, cuando las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad. Las betalactamasas son proteínas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico que poseen los antibióticos de esta familia. De igual forma, las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación (18, 19). Por la producción de bombas de expulsión: operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. También por cambios en la permeabilidad de la membrana externa: las bacterias pueden generar cambios de la bicapa lipídica, aunque la permeabilidad de la

membrana se ve alterada, principalmente, por cambios en las porinas. Las porinas son proteínas que forman canales llenos de agua embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos (20). Y por último, alteraciones del sitio de acción: las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir una función vital de ésta. Este mecanismo es, principalmente, utilizado por las bacterias Gram positivas, las cuales generan cambios estructurales en los sitios de acción de los antibióticos betalactámicos a nivel de las proteínas unidoras de penicilinas (21).

La prevalencia de resistencia entre las enterobacterias es alta en todo el mundo y la producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) constituye el mecanismo más importante y un serio problema que afecta el uso de varios betalactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera generación. Además, los genes que codifican estas enzimas pueden ser transmisibles por plásmidos y por lo general se acompañan de co-resistencias frente a otros antibióticos, limitando las opciones terapéuticas (22).

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de resistencia según las especies bacterianas, lo cual complica sobremanera el estudio de la resistencia de las bacterias a los distintos antimicrobianos. Un ejemplo reciente, es el descubrimiento de una nueva bacteria resistente a los antibióticos β -lactámicos en India, Pakistán e Inglaterra. Los investigadores han descubierto un nuevo gen llamado metalo-betalactamasa de Nueva Delhi, (NDM-1), en pacientes de Asia y el Reino Unido, que hace a las bacterias resistentes a la mayoría de los antibióticos betalactámicos, incluida la clase más fuerte, llamada carbapenémicos, no habiendo nuevos fármacos para combatirlo. Con el auge de los viajes internacionales, los científicos temen que esta nueva superbacteria se extienda pronto por todo el mundo (23).

La resistencia múltiple en Gram negativos es producto de una combinación de

mecanismos de resistencia, algunos de ellos inherentes a la especie (resistencia intrínseca o natural) y otros adquiridos (resistencia adquirida por elementos móviles como plásmidos y transposones), que finalmente se manifiestan como resistencia a una amplia gama de antibióticos (18).

Desde el punto de vista clínico, es de gran importancia y a la vez preocupante que las bacterias con el tiempo se vuelvan resistentes a los antibióticos. Esta creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos, en general, ha hecho renacer el interés en los tratamientos de las infecciones. Por ejemplo, la resistencia a la penicilina viene seguida a menudo por la resistencia a otros antibióticos, tales como: cloranfenicol, sulfamidas y tetraciclinas (24). Por ello se han iniciado numerosas investigaciones donde se sintetizan nuevos derivados betalactámicos, tomando como referencia modificaciones estructurales de la molécula original (25-30).

Con la finalidad de comprender mejor las interacciones de los antibióticos con iones metálicos, se ha evaluado la capacidad de diferentes antibióticos para unirse a iones metálicos para formar complejos, que en algunos casos, han logrado superar la actividad bactericida del compuesto original (25- 30). La interacción entre iones metálicos y antimicrobianos constituye un atractivo campo de estudio. Los iones metálicos pueden ser enlazados al igual como lo hacen las proteínas, enzimas, ácidos nucleicos y otros bioligandos para formar complejos. La formación de un complejo metálico es una manera simple de modificar las propiedades toxicológicas y farmacológicas de un antimicrobiano (31).

Los complejos metálicos de cefalexina, cefazolina, cefepime, entre otros, han mostrado mayor actividad antibacteriana *in vitro*, al compararlos con el antibiotico comercial (400 µg) (25-29). La capacidad de los antibióticos de formar complejos con iones metálicos, se podría utilizar también en el tratamiento de problemas causados por la presencia de elementos tóxicos. Tal es el caso del mal de Wilson, que es una afección genética que involucra la acumulación de cantidades excesivas de

cobre en el organismo. Se han empleado muchos agentes complejantes para eliminar el exceso de cobre, pero uno de los mejores es la D-penicilamina, $\text{HSC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$. Este agente complejante forma un complejo polinuclear con los átomos de cobre cuya estructura cristalina fue analizada con rayos X (32) (figura 4).

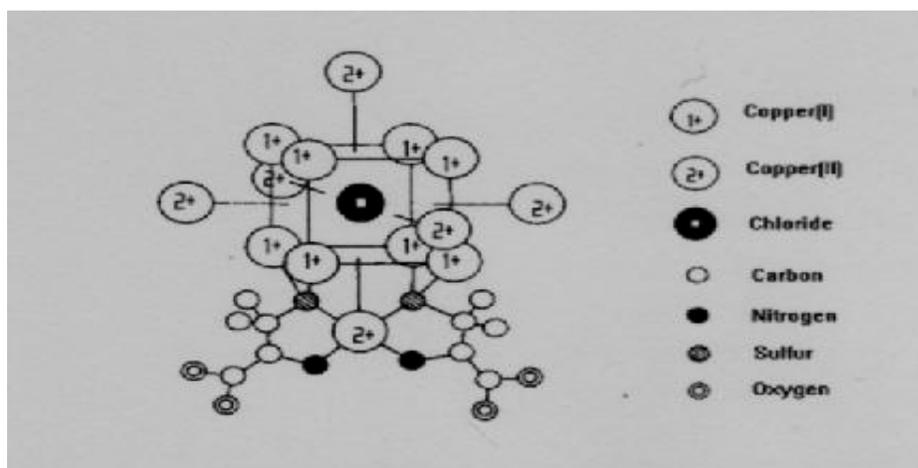


Figura 4. Estructura cristalina del complejo de cobre con D-penicilamina

En un estudio preliminar, la actividad bactericida de los complejos mononucleares formados con cefazolina, fue ensayada frente a las cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella enteritidis*, utilizando los métodos de concentración mínima inhibitoria y difusión en agar. Los resultados mostraron que los complejos de cobre(II), cobalto(II), zinc(II), níquel(II) y plata(II) presentan mayor actividad bactericida que la cefazolina libre (26). La caracterización de los complejos, realizada a través de métodos fisicoquímicos y espectroscópicos sugiere para ellos, la estructura de la figura 5.

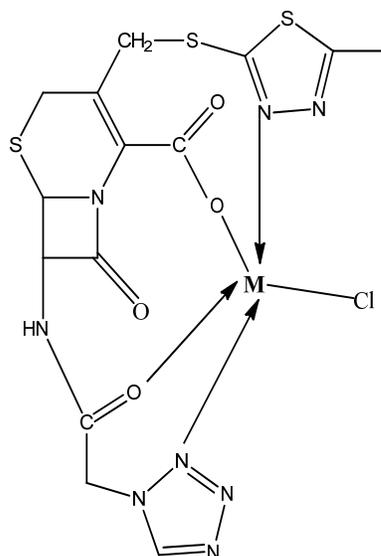


Figura 5. Formula estructural de los complejos mononucleares de cefazolina.

En un estudio posterior, al hacer reaccionar la 2,6-diacetil piridina con la hidracina se obtuvieron los compuestos 2,6-bis(hidracino)piridina y la 2-hidracino-6-acetilpiridina, los cuales se hicieron reaccionar con cefazolina comercial para formar los ligandos bases de Schiff: **HL1**, desde la reacción de condensación entre 2,6-bis(hidracino)piridina y cefazolina y **HL2**, desde la reacción de 2-hidracino-6-acetilpiridina con cefazolina. La reacción de los ligandos bases de Schiff con los metales de transición en una relación molar 1:1 produce complejos de diferentes nuclearidades: $[\text{Mn}(\mathbf{L1})(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot \text{PF}_6 \cdot \text{MeOH} \cdot 15\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}_3(\mathbf{L1})(\text{OMe})_3(\text{H}_2\text{O})_7(\text{SO}_4)] \cdot \text{PF}_6 \cdot \text{MeOH} \cdot 13\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}_5(\mathbf{L2})(\text{OMe})_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{SO}_4)_2] \cdot \text{PF}_6$, $[\text{Co}_3(\mathbf{L2})(\text{OMe})_4(\text{H}_2\text{O})_4] \text{PF}_6 \cdot 3\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}_3(\mathbf{L2})(\text{OMe})_4(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$. Los compuestos preparados fueron caracterizados mediante análisis elemental, espectroscopias IR, UV-Visible, y resonancia paramagnética electrónica, además de medidas de conductividad molar y de susceptibilidad magnética. Los complejos exhiben probablemente geometría octaédrica (32). Estructuras sugeridas se muestran en las figuras 6 y 7.

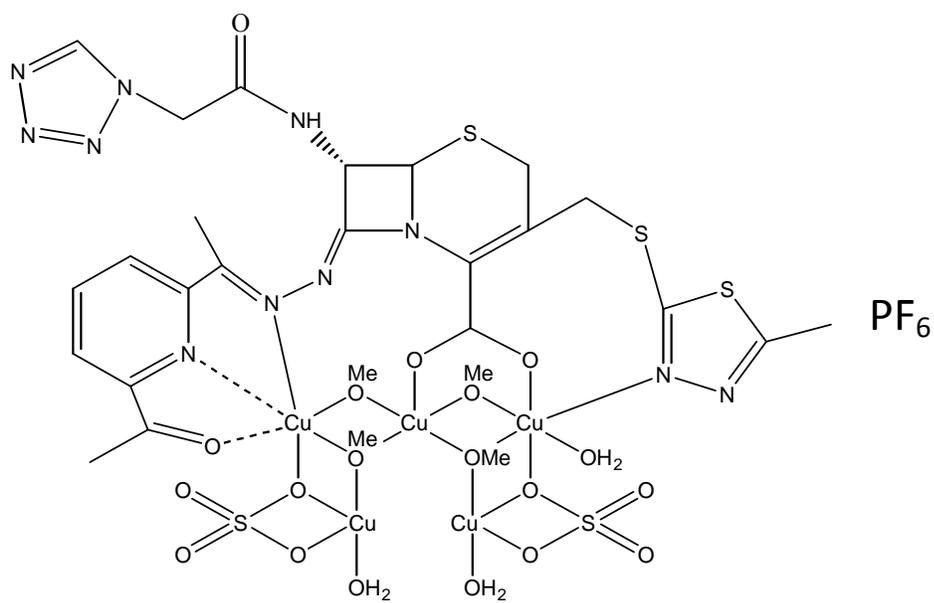


Figura 6. Estructura sugerida para el complejo de $[Cu_5(\mathbf{L2})(OMe)_4(H_2O)_3(SO_4)_2] \cdot PF_6$.

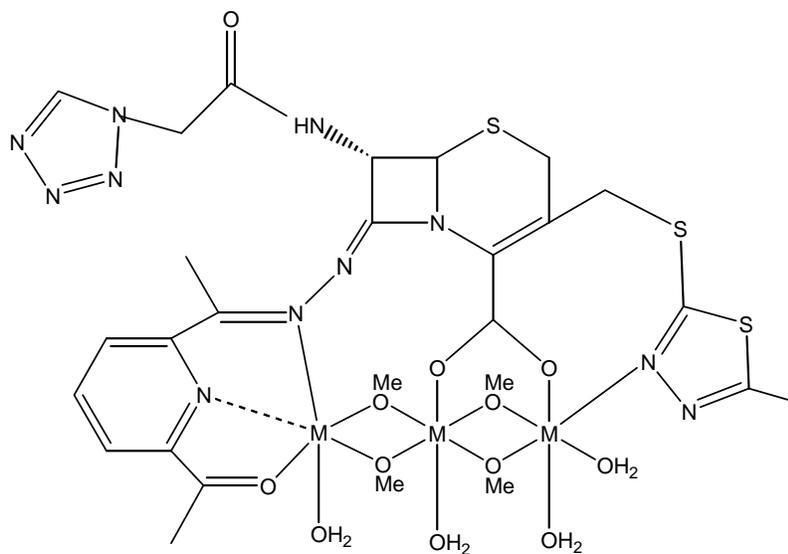


Figura 7. Estructura sugerida para los complejos de Co y Zn con **HL2**

El presente trabajo forma parte de los estudios sobre complejos de cefalosporinas con iones metálicos de la primera serie de transición, que se vienen realizando en el laboratorio 306 del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. Específicamente se evaluó la síntesis y la actividad antibacteriana de complejos polinucleares de cefazolina contra varias bacterias certificadas, en su mayoría sensibles a la cefazolina comercial.

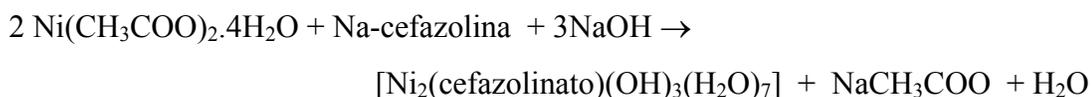
METODOLOGÍA

Síntesis de los complejos polinucleares

Para la síntesis de los complejos se hizo reaccionar la cefazolina sódica con diferentes sales hidratadas que contienen iones metálicos: acetato de níquel(II) tetrahidratada $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, acetato de cobre(II) monohidratada $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, acetato de cobalto(II) tetrahidratada $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, sulfato de hierro heptahidratada $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y cloruro de manganeso(II) tetrahidratada $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Las reacciones se realizaron en diversas proporciones molares cefazolina/sales metálicas, ajustando las mejores condiciones de concentración, temperatura, pH, solvente y tiempo de reacción, con el fin de obtener mayor rendimiento posible en la síntesis de dichos complejos (33). Los pasos requeridos para la obtención de los compuestos de coordinación se muestran a continuación:

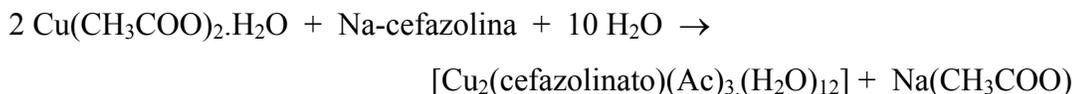
Preparación del complejo dinuclear $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$

Se pesaron 2 mmol de $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y se disolvieron en 4 ml de agua destilada y 1 ml de metanol, obteniendo una solución de pH 6,48, este se reguló con NaOH hasta un pH final de 8,06, posterior a esto se le agregó 1 mmol de cefazolina sódica previamente disuelta en 3 ml de agua destilada. La solución resultante se agitó por 10 minutos, aproximadamente, y al observar la formación del precipitado se procedió a filtrar y lavar, luego se dejó secando al vacío por varias horas; posteriormente, se colocaron en viales estériles y debidamente rotulados. La ecuación es:



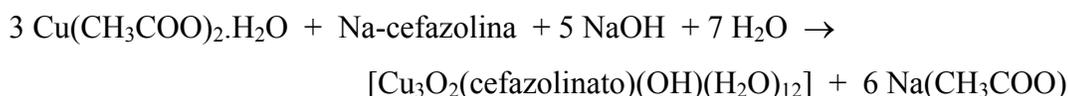
Preparación del complejo dinuclear [Cu₂(cefazolinato)(Ac)₃(H₂O)₁₂]

Para obtener este complejo se realizó una pesada de 2 mmol de Cu(CH₃COO)₂.H₂O y se disolvió en 5 ml de agua destilada, siendo su pH 7,91; luego se le agregó 1 mmol de cefazolina sodica previamente disuelta en 3 ml de agua destilada. La ecuación es:



Preparación del complejo trinuclear [Cu₃O₂(cefazolinato)(OH)(H₂O)₁₂]

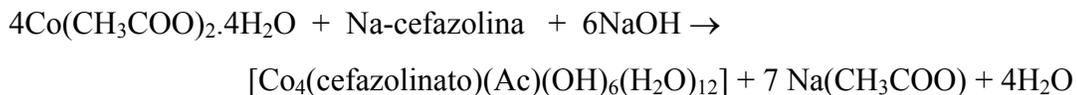
Se pesaron 3 mmol de Cu(CH₃COO)₂.H₂O y se disolvió en 3 ml de agua con 1 ml de metanol, con varias gotas de NaOH se reguló el pH inicial de 7,44 hasta un pH final de 8,01. Posteriormente, se le agregó 1 mmol de cefazolina sodica previamente disuelta en 3 ml metanol. Ambas soluciones se agitaron por 10 minutos, aproximadamente, y al observar la formación del precipitado se procedió a filtrar y lavar con etanol, luego se dejó secando al vacío por varias horas; posteriormente se colocaron en viales estériles y debidamente rotulados. La ecuación es:



Preparación del complejo [Co₄(cefazolinato)(Ac)(OH)₆(H₂O)₁₂]

Se pesaron 3 mmol de Co(CH₃COO)₂.4H₂O y se disolvieron en 4 ml de agua destilada y 1 ml de metanol, se obtuvo una solución con pH 7,51 el cual se reguló con NaOH hasta pH 8,07 luego se le agregó 1 mmol de cefazolina previamente disuelto en 3 ml de agua destilada. Esta solución se agitó durante unos 10 minutos, al observar el precipitado, se filtró y se lavó con etanol, luego se dejó secando al vacío durante

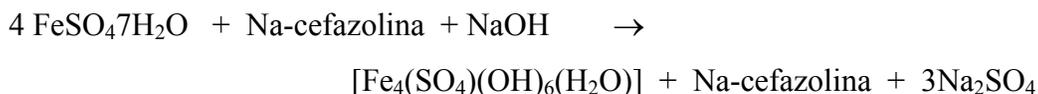
varias horas; posteriormente, se guardó el sólido obtenido en un vial esteril y previamente rotulado. La ecuación es:



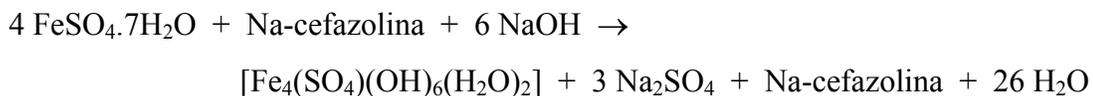
Preparación del complejo $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$

Se obtuvo el mismo complejo por dos vías diferentes que se detallan:

Se prepararon dos complejos con este metal, de la siguiente manera; el primero se preparó pesando 3 mmol de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, se disolvió en agua destilada, se reguló su pH de 6,02 hasta un pH final de 8,05 con NaOH, luego se le agregó 1 mmol de cefazolina disuelto en 3 ml de agua destilada. Se agitó por 10 minutos, aproximadamente, y al observar la formación del precipitado se procedió a filtrar y lavar con etanol, luego se dejó secando al vacío por varias horas; posteriormente se colocó en viales estériles y debidamente rotulados. La ecuación es:

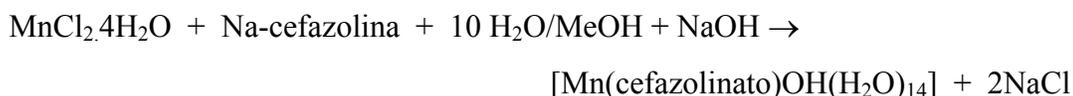


Se pesaron 4 mmol de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y se disolvió en 4 ml de agua destilada y 1 ml de metanol, para obtener una solución de pH 5,98; el cual se reguló con NaOH hasta un pH final de 8,54; luego se le agregó 1 mmol de cefazolina sódica antes disuelto en 3 ml de agua destilada. Ambas soluciones se agitaron por 10 minutos, aproximadamente, y al observar la formación del precipitado se procedió a filtrar y lavar con etanol, luego se dejó secando al vacío por varias horas; posteriormente, se colocaron en viales estériles y debidamente rotulados. La ecuación es:



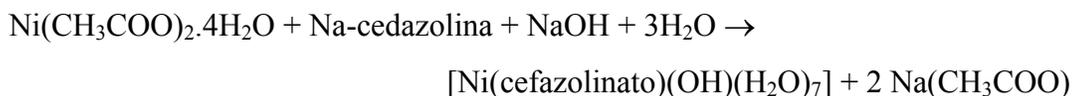
Preparación de complejo mononuclear [Mn(cefazolinato)(OH)(H₂O)₁₄]

Este complejo se realizó pesando 3 mmol de MnCl₂·4H₂O, y disolviéndolo en 5 ml de metanol, siendo su pH 6,5; a esta solución luego se le agregó 1 mmol de cefazolina sódica disuelto en 3 ml de metanol. Se colocó en un agitador magnético durante 10 minutos, aproximadamente, luego de observarse el precipitado se procedió a filtrar y lavar con etanol. El precipitado obtenido se dejó secando varias horas al vacío; posteriormente, se guardó en un vial estéril y debidamente rotulado. La ecuación es:



Preparación del complejo mononuclear [Ni(cefazolinato)(OH)(H₂O)₇]

Se pesaron 3 mmol de Ni(CH₃COO)₂·4H₂O, y se disolvió en 4 ml de agua destilada 1 ml de metanol, obteniendo una solución de pH 6,53; el cual se reguló hasta un pH final de 8,03, luego se le agregó 1 mmol de cefazolina sódica previamente disuelta en 3 ml de metanol. La solución resultante se agitó por 10 minutos, aproximadamente, y al observar la formación del precipitado se procedió a filtrar y lavar, luego se dejó secando al vacío por varias horas; posteriormente, se colocaron en viales estériles y debidamente rotulados. La ecuación es:



Caracterización de la estructura química de los complejos

Mediante el uso de técnicas específicas, se caracterizaron las posibles estructuras de los diferentes complejos polinucleares que contienen cefazolina y sales metálicas.

Análisis elemental

Se realizaron los análisis de los complejos sintetizados para determinar los porcentajes de carbono (C), nitrógeno (N), azufre (S) e hidrógeno (H), utilizando un analizador elemental marca LECO, modelo CHNS 932 (34) del INTEVEP.

Análisis térmico

Para apreciar el contenido de agua se pesaron muestras sólidas de los compuestos preparados y fueron calentadas a 100°C para obtener el contenido de agua de cristalización y luego, las muestras resultantes se calentaron a 230°C, para obtener así, el contenido de agua de coordinación. Para apreciar el contenido de metal, se pesaron 25 mg de las muestras sólidas de los compuestos preparadas y fueron calcinadas alrededor de 1 100°C, por una hora, en presencia de oxígeno atmosférico, en un horno marca Thelco, modelo 17 (34). Los resultados son referidos como óxidos tipo MO.

Medidas de susceptibilidad magnética

Para calcular el momento magnético de los compuestos sintetizados se realizaron medidas de susceptibilidad magnética a temperatura ambiente, empleando una balanza de susceptibilidad magnética, marca Johnson Matthey, perteneciente al Laboratorio 306 del Departamento de Química de la Universidad de Oriente. La balanza se calibró utilizando muestras pulverizadas de susceptibilidad conocida de sulfato de cobre pentahidratado $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. A partir de las medidas reportadas, se calculó el momento magnético de los complejos sintetizados para poder determinar las propiedades magnéticas del compuesto (34).

Espectroscopía ultravioleta - visible.

Se prepararon soluciones de cada uno de los complejos sintetizados a una concentración de 1×10^{-3} mol.l⁻¹, y se midieron las absorbancias en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Lambda 11(35).

Espectroscopia infrarroja.

Se evaluó la presencia de grupos funcionales y se determinaron los sitios de unión del antibiótico al metal, empleando la técnica de espectroscopia infrarroja, la cual se realizó en pastillas de bromuro de potasio (KBr) en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 2000, con transformador de Fourier (35).

Medidas de conductividad molar

Se prepararon soluciones de los complejos sintetizados a concentraciones de 1×10^{-3} mol.l⁻¹ en dimetilsulfóxido y las mediciones se hicieron en un conductímetro Orion 5 Star. La naturaleza de estas medidas permiten determinar la presencia de iones dissociables en el compuesto sintetizado, considerando la capacidad del electrolito para transportar corriente eléctrica, reportando los complejos como conductores o no conductores (33).

Ensayo microbiológico

Una vez realizados los análisis que permitieron caracterizar cada complejo formado, se evaluó su acción antibacteriana de estos a través de las técnicas de susceptibilidad por difusión en agar a una concentración de 400 µg/disco y a diferentes concentraciones de los complejos, utilizando cepas bacterianas certificadas por la Colección Americana de Especies y Tipos (ATCC), nombradas a continuación: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922),

Pseudomona aeruginosa (ATCC 27853), *K. pneumoniae* (ATCC 700603) y *Salmonella enteritidis* (ATCC 497).

Prueba de susceptibilidad por difusión en agar a una concentración de 400 µg/disco.

A partir de los cultivos de 24 horas de crecimiento de cada cepa bacteriana, se preparó un inóculo en 5 ml de solución salina fisiológica (SSF) estéril, hasta que se alcanzó la turbidez correspondiente al patrón de Mc Farland 0,5 ($1,5 \times 10^8$ microorganismos viables por ml). Posteriormente, se impregnó un hisopo estéril en cada suspensión y se rotó varias veces, ejerciendo una ligera presión sobre las paredes internas del tubo, eliminando el exceso de líquido. Se sembró sobre la superficie del agar Mueller Hinton, contenido en una placa de Petri, pasando el hisopo sobre toda la superficie del medio en tres direcciones perpendiculares. Cada placa se colocó en una estufa a 37°C, durante 10 minutos, para que se secase antes de colocar los discos (36, 37).

Se prepararon taxos que contenían 400 µg de compuesto por disco. Para ello se prepararon soluciones de 40 mg/ml de cada complejo y de la cefazolina comercial, para lo cual se pesaron 20 mg de cada sólido y se disolvieron en 0,5 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). Se utilizaron 10 µl de cada solución para impregnar discos de papel Whatman N°3 de 5 mm de diámetro, estériles y con la ayuda de una pinza estéril, se colocaron de manera uniforme y con distancia no menor de 25 mm entre disco y disco en la superficie del agar de cada cultivo de las cepas empleadas (35, 37). Las placas se incubaron a 37°C, por 24 horas, en ambiente de aerobiosis, al transcurrir este período de tiempo, se evaluó la actividad antibacteriana por la aparición de halos de inhibición alrededor del disco. Para la lectura de los halos de inhibición se utilizó una regla graduada y los valores se expresaron en milímetros.

Prueba por difusión en agar variando la concentración de los complejos

A partir de los cultivos puros de 24 horas de crecimiento se tomó un inóculo y se suspendió en SSF estéril hasta que alcanzó la turbidez correspondiente a un patrón Mac Farland 0,5. Cada cepa se sembró sobre agar Mueller Hinton, utilizando un hisopo estéril impregnado de la suspensión respectiva. Se impregnaron discos de papel Whatman N° 3 de 5 mm de diámetro con 10 μ l de cefazolina comercial y de cada uno de los complejos sintetizados de soluciones de concentración 40, 20, 10, 5, y 2,5 mg/ml, para así tener depositada la cantidad de 400, 200, 100, 50, y 25 μ g por disco, respectivamente.

Para obtener estas concentraciones se procedió de la siguiente manera: se preparó una solución madre de 40 mg/ml de cefazolina comercial y cada uno de los complejos, para lo cual se pesaron 20 mg de cada sólido y se disolvió en 0,5 ml de DMSO. A partir de esta solución madre se tomaron 250 μ l que se mezclaron con 250 μ l de DMSO, para obtener una solución 2 de concentración 20 mg/ml. A partir de esta solución se tomaron 250 μ l que se mezclaron con 250 μ l de DMSO, obteniendo una solución 3 de concentración 10 mg/ml, y así sucesivamente.

Finalmente, se colocaron discos sobre la superficie del agar Mueller Hinton con ayuda de una pinza estéril. Posteriormente, se incubaron las placas por 24 horas en la estufa a 37°C. La presencia de actividad antibacteriana de los compuestos sintetizados se detectó por la aparición de halos de inhibición alrededor del disco. Estos ensayos se realizaron por triplicado y las lecturas del halo de inhibición se realizaron con una regla y se reportaron los valores en milímetros (36, 38).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis elemental

Los resultados obtenidos en el análisis elemental se observan en la tabla 1, la cefazolina y los complejos sintetizados muestran una buena correspondencia entre los valores calculados (entre paréntesis) para las fórmulas moleculares propuestas y los valores experimentales para cada uno de los complejos sintetizados.

Tabla 1. Análisis elemental de los complejos metálicos de la cefazolina.

Complejos	% C	% H	% N	% S
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	22,24 (22,48)	4,51 (4,04)	14,67 (14,99)	12,56 (12,83)
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	24,98 (24,66)	4,87 (4,76)	11,77 (11,51)	9,67 (9,86)
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH) (H ₂ O) ₉]	19,79 (19,65)	3,86 (3,77)	13,55 (13,11)	11,54 (11,22)
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	17,89 (18,01)	4,76 (4,35)	10,35 (10,51)	8,87 (9,00)
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]		3,40 (3,68)		6,19 (5,84)
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	21,35 (21,62)	5,98 (5,45)	14,21 (14,42)	12,46 (12,34)
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	25,30 (25,66)	4,05 (4,31)	17,39 (17,11)	14,96 (14,65)

%C: porcentaje de Carbono; %H: porcentaje de Hidrógeno; %N: porcentaje de Nitrógeno; %S: porcentaje de Azufre.

Análisis térmico

Existe una buena correspondencia al comparar los valores medidos con los esperados del contenido metálico en los complejos, considerando la formación de óxidos

metálicos tipo MO que confirman las diferentes relaciones molares antibiótico/metal, mostrándose como complejos polinucleares. En la tabla 2 se muestran los resultados de análisis térmico realizado a la temperatura de 1 100°C.

Tabla 2. Análisis térmico del contenido de metal en los complejos metálicos.

Complejos	Masa inicial (mg)	Masa final MO (mg)	%metal medido	%metal teórico
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	26,3	5,1	15,20	15,70
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	26,3	4,4	13,30	13,06
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH) (H ₂ O) ₉]	26,1	7,6	23,20	22,30
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	26,2	7,6	22,70	22,12
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	25,1	2,5	40,00	40,81
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	26,5	17,2	7,70	7,06
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	26,2	3,3	9,80	8,99

En la tabla 3 se muestran los resultados de análisis térmico realizado a la temperatura de 230°C para determinar el contenido de agua.

Tabla 3. Análisis térmico del contenido de agua en los complejos metálicos.

Complejos	Masa inicial (mg)	Masa final (mg)	%H ₂ O medido	%H ₂ O teórico
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	6,8	5,6	17,6	16,8
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	10,0	7,8	22,0	22,2
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH) (H ₂ O) ₉]	10,8	8,6	20,3	18,9
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	9,2	7,3	20,7	20,2
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	10,3	8,4	21,9	23,0
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	13,5	8,9	34,0	32,4
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	7,3	5,8	20,5	19,2

Medidas de susceptibilidad magnética

En la tabla 4 se muestran los valores de susceptibilidad magnética del capilar con la muestra (R), la susceptibilidad magnética del capilar sin la muestra (R₀), la longitud de la muestra en el capilar (l), la diferencia entre el peso del capilar vacío con el capilar con muestra (Δm). la susceptibilidad específica medida por gramos (Xg), la susceptibilidad molar calculada (X_M) y la susceptibilidad molar corregida (X_M^{corr}) tomando en cuenta las correcciones diamagnéticas del ligando utilizando las constantes de Pascal (39). La expresión utilizada para calcular Xg es:

$$Xg = \frac{C_{bal} \cdot l (R-R_0)}{\Delta m \times 10^9}$$

Tabla 4. Medidas de susceptibilidad magnética de los complejos metálicos de la cefazolina.

Complejos X _M ^{corr}	Δm (g)	XR ₀	XR	l(cm)	Xg	X _M	
							x10 ⁶
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	0,0987	-32	400	2,0	8,75	6 755,0	7 027,2
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	0,1326	-32	47	2,4	1,42	1 393,0	1 780,4
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH) (H ₂ O) ₉]	0,1414	-32	45	2,4	1,30	1 067,9	1 336,6
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	0,0948	-32	2485	1,8	47,7	37 897,6	38 162,6
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	0,0954	-32	2370	1,6	40,2	22 729,1	22 936,0
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	0,1049	-32	2310	1,6	35,7	16 007,8	16 153,4
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	0,0825	-32	458	2,3	13,6	9 703,6	9 979,1

XR₀: susceptibilidad magnética del tubo vacío; XR: susceptibilidad magnética del tubo con muestra; Δm : la diferencia entre el peso del capilar vacío con el capilar con muestra; Xg: la susceptibilidad específica medida por gramos; X_M: susceptibilidad molar calculada; X_M^{corr}: la susceptibilidad molar corregida.

Momentos magnéticos

El momento magnético efectivo (μ_{eff}) es una medida de considerable interés para la caracterización de los complejos preparados. Conociendo este valor, se puede saber, según sea el caso, el estado de oxidación del metal, el número de electrones desapareados que presenta el metal y posible geometría molecular, en el caso de complejos mononucleares (40), mientras que en el caso de complejos polinucleares, permite apreciar el comportamiento ferro o antiferromagnético. Para una sustancia constituida por centros paramagnéticos que no se influyen recíprocamente (como en los compuestos de coordinación en que los ligandos aíslan los iones del metal entre sí), la susceptibilidad magnética sigue la ley de Curie, la cual establece:

$$X_M = C/T,$$

Donde C es la constante de Curie. Si la X_M de un compuesto obedece a esta ley, el momento magnético efectivo (en magnetones de Bohr) puede ser medido a partir de medidas experimentales, con la siguiente expresión:

$$\mu_{\text{ef}} = (3k \cdot X_M \cdot T/N \cdot \beta^2)^{1/2} = 2,828 (X_M^{\text{Corr}} T)^{1/2}$$

Donde, k es la constante de Boltzmann, β es el magnetón de Bohr, N es el número de Avogadro, T es la temperatura absoluta (K) y X_M^{Corr} : susceptibilidad molar corregida utilizando las constantes de Pascal. Para obtener el momento magnético teórico o calculado por cada ion, considerando solo la contribución de espín, la ecuación empleada es la siguiente: Se asume que no hay contribución del momento magnético orbital.

$$\mu_{\text{eff}}(\text{teórico}) = \sqrt{N[\mu(\mu + 2)]}$$

Donde N = número de iones metálicos y n = número de electrones desapareados por ión metálico. La susceptibilidad magnética corregida por ion se obtiene de la siguiente forma:

$$X_M^{\text{Corr}}/N = X_M^{\text{Corr}}/\text{ión}$$

Los momentos magnéticos calculados a partir de las medidas de susceptibilidad magnética y las ecuaciones señaladas, se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Momentos magnéticos (μ_{ef}) de los complejos metálicos de la cefazolina.

Complejos	Por complejo		Por Ión	
	μ_{ef} medidos	μ_{ef} teóricos	μ_{ef} medido	μ_{ef} teórico
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	4,10	4,00	2,90	2,82
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	2,06	2,45	1,46	1,73
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₉]	1,79	3,00	1,03	1,73
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	9,56	6,71	5,52	3,87
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	7,41	9,79	3,71	4,89
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	4,89	5,91	4,89	5,91
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	3,11	2,82	3,11	2,82

μ_{ef} : momento magnetico efectivo

Considerando los valores de los magnéticos por complejo o por ión se pueden apreciar tres tipos de situaciones. μ_{ef} medido = μ_{ef} teórico, significa que los iones actúan en forma independiente inos de otros, sin interacción magnética entre ellos (caso del níquel); cuando μ_{ef} medido mayor que μ_{ef} teórico, indica que los momentos magnéticos se acoplan entre sí y el complejo muestran comportamiento ferromagnético (caso del cobalto y níquel mononuclear); y cuando μ_{ef} medido menor que μ_{ef} teórico, indica que los momentos magnéticos se desacoplan entre sí y los

complejos muestran un comportamiento antiferromagnético (caso del cobre, hierro y manganeso).

Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-visible)

Cuando un haz de radiación UV-Visible atraviesa una disolución conteniendo un analito absorbente, la intensidad incidente del haz (I_0) es atenuada hasta I . Esta fracción de radiación que no logra traspasar la muestra es denominada transmitancia (T) ($T = I/I_0$). Por aspectos prácticos, se utiliza la absorbancia (A) en lugar de la transmitancia ($A = -\log T$), por estar relacionada linealmente con la concentración de la especie absorbente según la Ley de Beer-Lambert: $A = \epsilon \cdot l \cdot c$ (ϵ : coeficiente de absorción molar, l : camino óptico, c : concentración de la especie absorbente). Las bandas de absorción de los espectros UV-Visible de la cefazolina sódica y los espectros de los compuestos sintetizados se muestran desde la figura 8 a la 15.

En el espectro electrónico del ligando se observan tres bandas en la región ultravioleta, la banda de mayor energía está situada a 310 nm, la cual puede ser atribuida a las transiciones $\pi - \pi^*$, existen otras bandas de menor absorción en la región ultravioleta entre los 327 y 359 nm con una posible asociación a las transiciones $n - \pi^*$. El complejo mononuclear de Mn (II) no presenta absorciones debidas al metal ya que no posee estados electrónicos excitados de igual multiplicidad que el estado electrónico fundamental 6S . Los complejos polinucleares de Ni(II), Cu(II), Co(II) y Fe(II) presentan una aparente similitud en la región ultravioleta con las transiciones absorbidas en el ligando; todas estas transiciones se pueden asociar a transiciones $\pi - \pi^*$ y $n - \pi$, en los intervalos 298 – 317; 338 – 348 y 356 – 413 nm, respectivamente. Las transiciones de tipo d-d no se pueden precisar debido a la fuerte absorción que presentan a lo largo de la región visible, debido precisamente a la naturaleza polinuclear de los complejos.

En la tabla 6 se resumen las transiciones de los espectros UV-visible de la cefazolina y algunos complejos metálicos representativos. Los espectros fueron tomados en suspensiones de DMSO. En esta tabla se aprecia que las bandas de las transiciones electrónicas observadas en el antibiótico están ligeramente desplazadas, por efecto de la coordinación, en los complejos. Los complejos de $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y de $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$ son los que presentan espectros donde se aprecian mejor los picos de absorción. En el espectro del complejo de $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ no se observa con claridad la presencia del ligando. En general en todas las figuras se amplificó la escala de manera que se pudieran apreciar algunos de los picos más débiles en las transiciones del metal.

Tabla 6. Resumen de los espectros UV-visible de la cefazolina y algunos compuestos metálicos

Complejos	Transiciones electrónicas (nm)	
	En el ligando	En el metal
Na[Cefazolina]	310 – 327 – 359	
$[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$	298 – 328 – 356	644 – 670
$[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	317 – 346 – 359 376	745
$[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$	310 – 328 – 359	570 – 664 – 741
$[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	317 – 332 – 367 413 – 434	475 – 513
$[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$	310 – 348 – 413	479 – 513 – 677 787
$[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$	335 – 377 – 412	564 – 787
$[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$	310 – 333 – 346	647 – 664

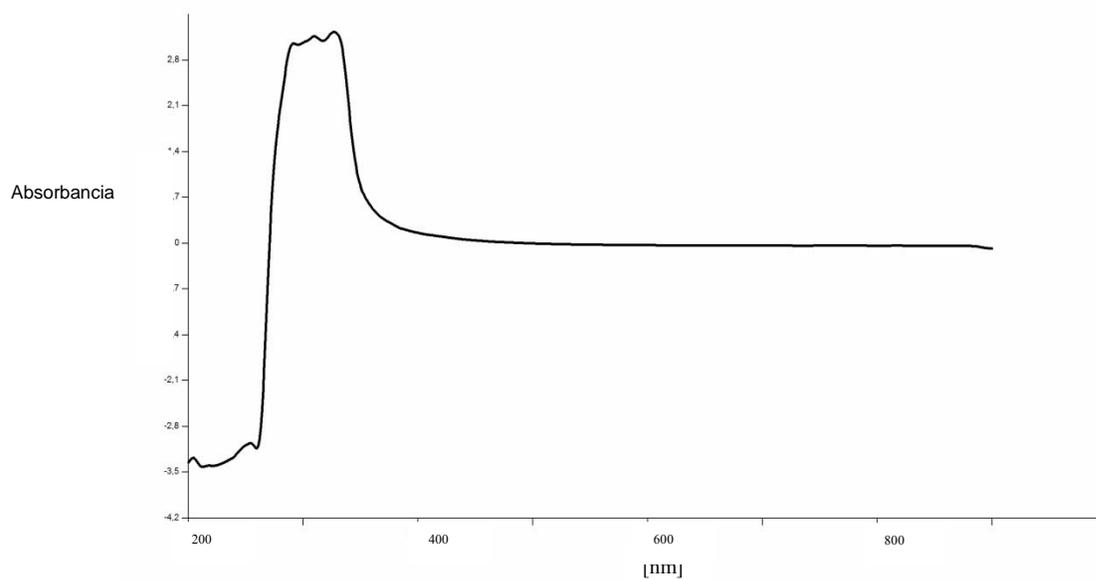


Figura 8. Espectro UV-visible de la Na[Cefazolina]

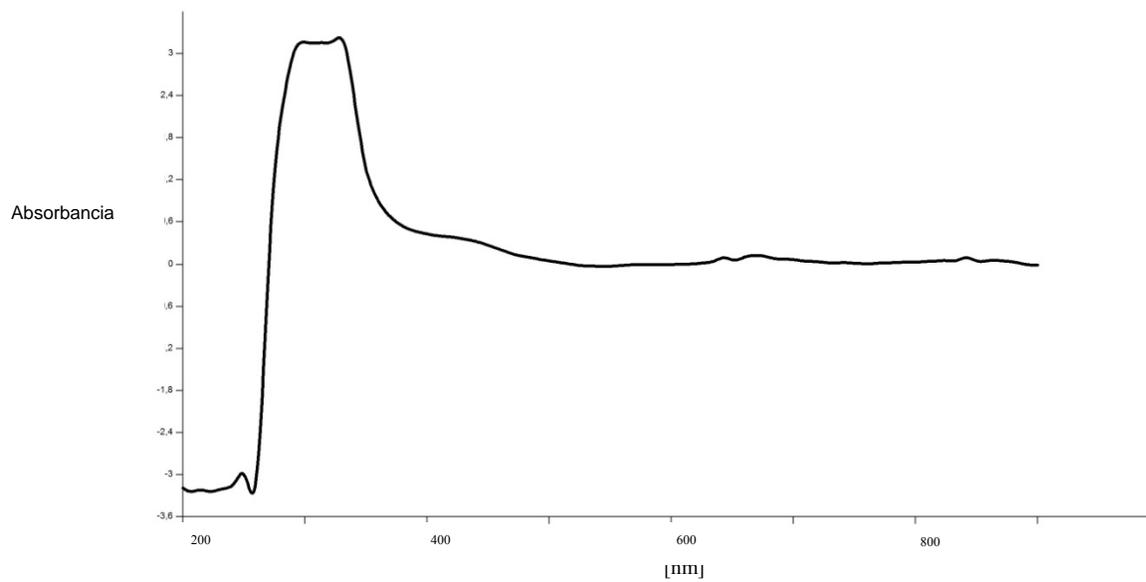


Figura 9. Espectro UV-visible del $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$

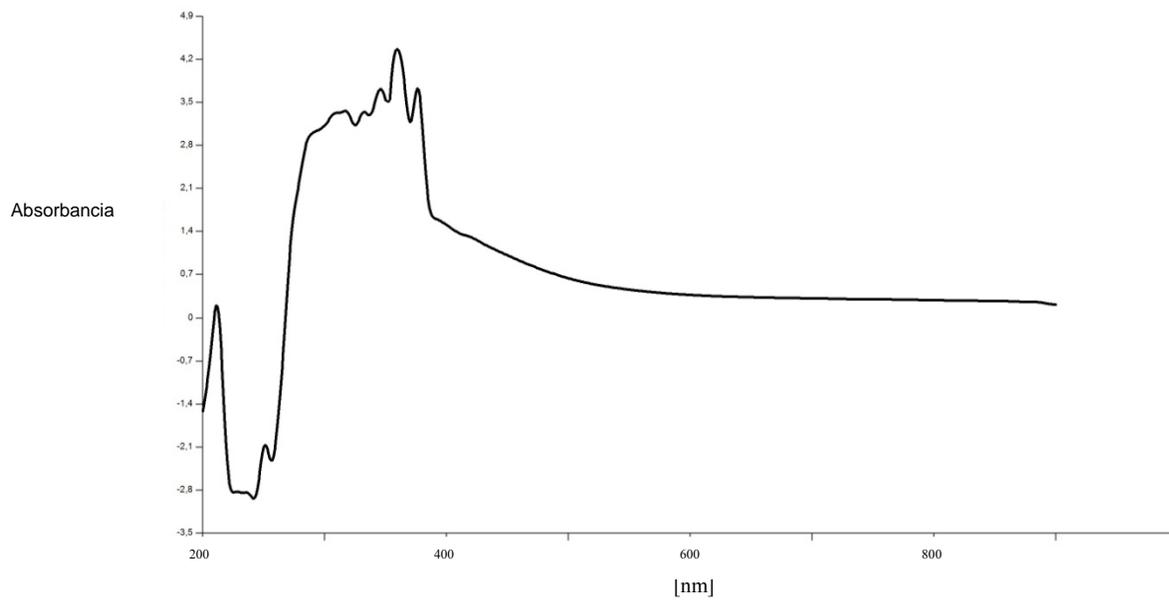


Figura 10. Espectro UV-visible del $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$

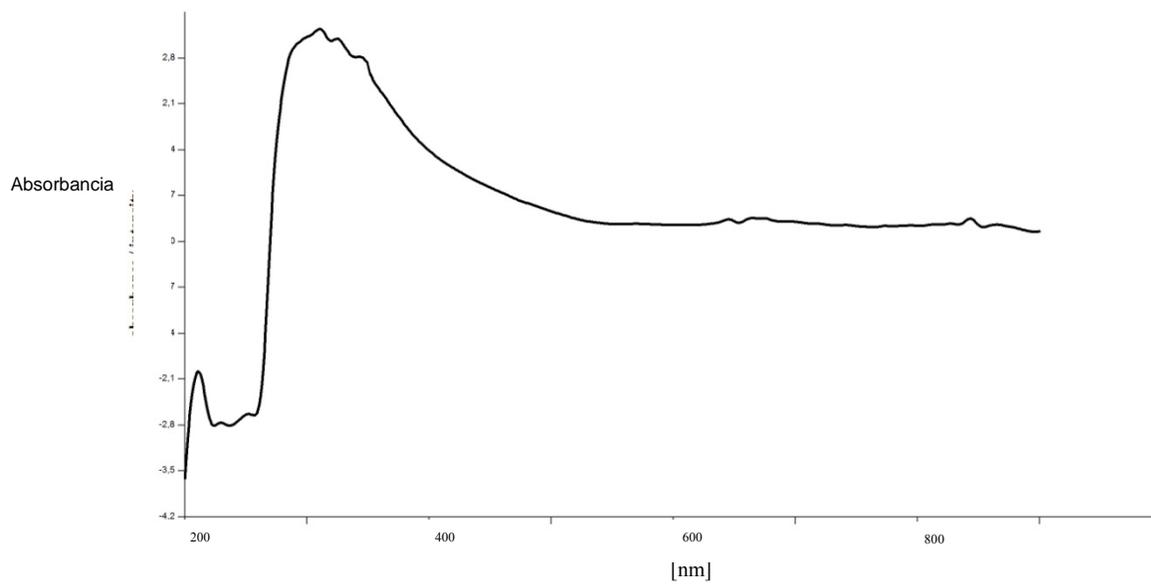


Figura 11. Espectro UV-visible del $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$

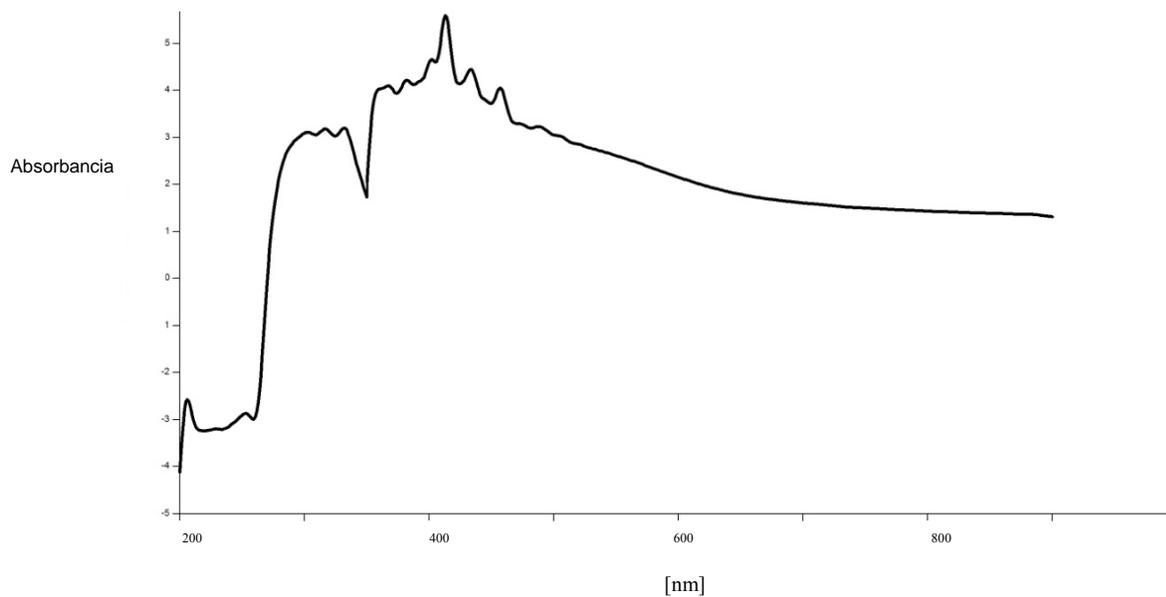


Figura 12. Espectro UV-visible del $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$

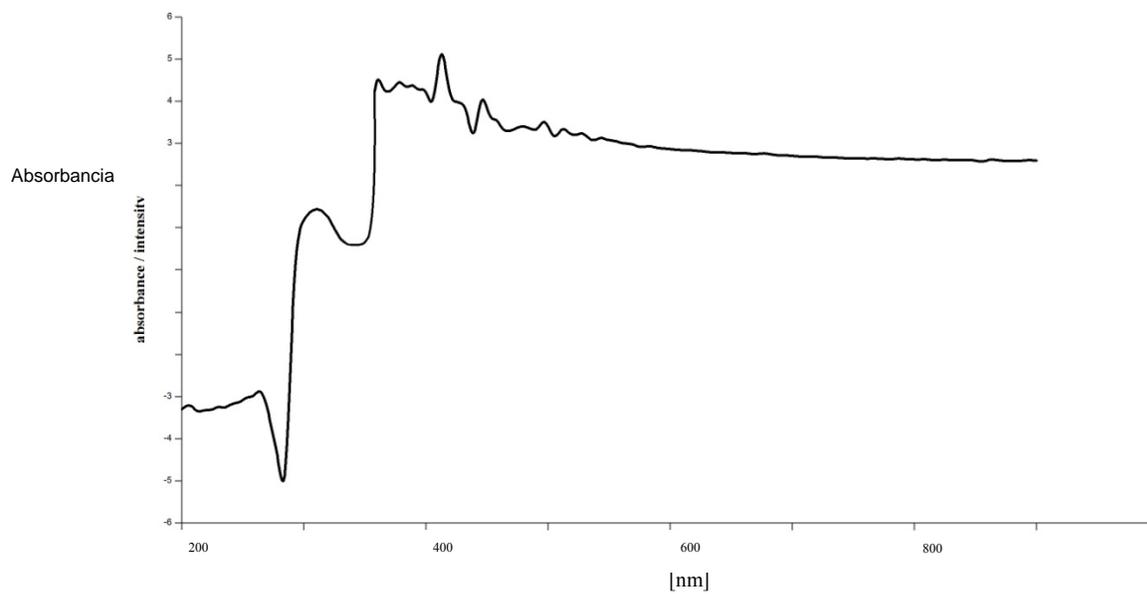


Figura 13. Espectro UV-visible del $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$

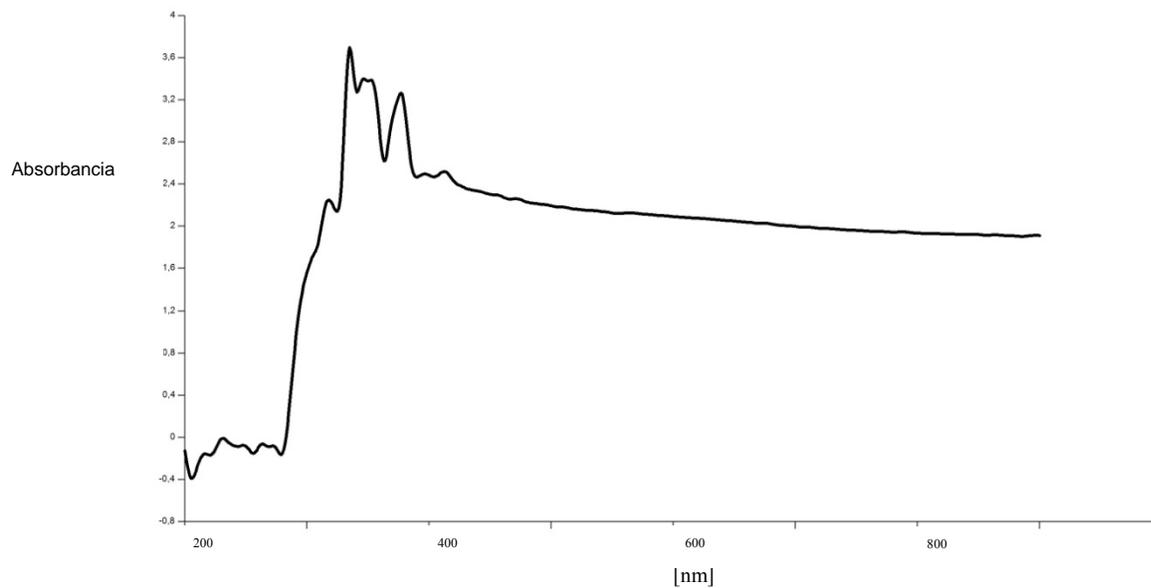


Figura 14. Espectro UV-visible del $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$

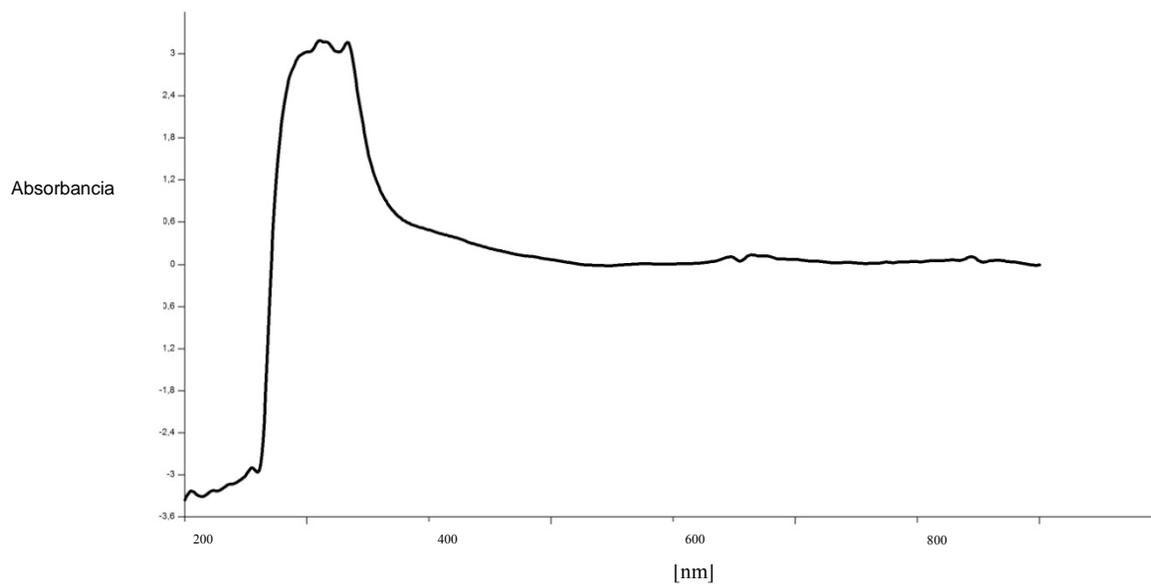


Figura 15. Espectro UV-visible del $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$

Espectroscopia infrarroja

La espectroscopia infrarroja (IR) se aplica para la identificación de grupos funcionales presentes en una molécula. Cada molécula presenta un espectro IR característico, debido a que todas (excepto las especies diatómicas homonucleares) tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción a una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo (40). De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda IR que absorbe una sustancia, se puede obtener información acerca de los grupos funcionales que componen dicha sustancia.

Los complejos metálicos presentan bandas semejantes en los espectros infrarrojos, con un leve desplazamiento al coordinarse el ligando con el metal. Es decir, algunas de las frecuencias vibracionales activas en el infrarrojo del antibiótico varían o desaparecen cuando coordina al metal. Esto es lo que sucede principalmente con los grupos C=O lactámico y carboxilato presentes en la cefazolina. En la tabla 7 se resumen las principales bandas IR de la cefazolina y de los complejos sintetizados.

Tabla 7. Principales bandas IR de la cefazolina y los complejos sintetizados (cm^{-1}).

Complejos	$\nu(\text{C}=\text{O})$ lactámico	$\nu(\text{C}=\text{O})$ amida	$\nu(\text{COO})$ asimétrico	$\nu(\text{COO})$ simétrico	$\Delta\nu(\text{COO})$
Na[Cefazolina]	1 760	1 660	1590	1 390	200
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	-----	1 675	1 600	1 385	215
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	-----	1 660	1 590	1 390	200
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₉]	-----	1 665	1 600	1 410	190
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	-----	1 660	1 600	1 420	180
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	-----	1 700	1 600	1 390	210
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	1 790	1 680	1 600	1 420	180
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	-----	1 670	1 600	1 390	210

ν : frecuencia; $\Delta\nu$: diferencia de frecuencia

El espectro IR de la cefazolina (figura 16), presenta bandas de absorción 1760 cm^{-1} debido al modo vibracional de estiramiento del grupo C=O lactámico; la cual desaparece en los espectros IR de los complejos metálicos formados, a excepción del complejo $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ el cual presenta banda de absorción 1760 cm^{-1} correspondiente a este grupo. Además presenta una banda 1660 cm^{-1} correspondiente al stretching C=O grupo amida. Presenta una banda 1590 cm^{-1} correspondiente al stretching asimétrico del grupo carboxilo (COO) y otra a 1390 cm^{-1} perteneciente al stretching simétrico del grupo carboxilo (COO).

Al coordinarse con el metal, algunas de las frecuencias vibracionales activas en el infrarrojo del antibiótico varían o desaparecen. La banda del carbonilo de la amida aparece a 1660 cm^{-1} , mientras que para los complejos esta banda se muestra en torno a $1660 - 1700$, lo que sugiere más la coordinación del primer grupo con los iones metálicos que del segundo grupo. Las bandas correspondientes al stretching asimétrico y al stretching simétrico del grupo carboxilato COO de la molécula de cefazolina coordinada al metal que se observan desde la figura 17 a la 23, muestran desplazamientos en los compuestos de coordinación, lo que indica que el grupo carboxilo está coordinando.

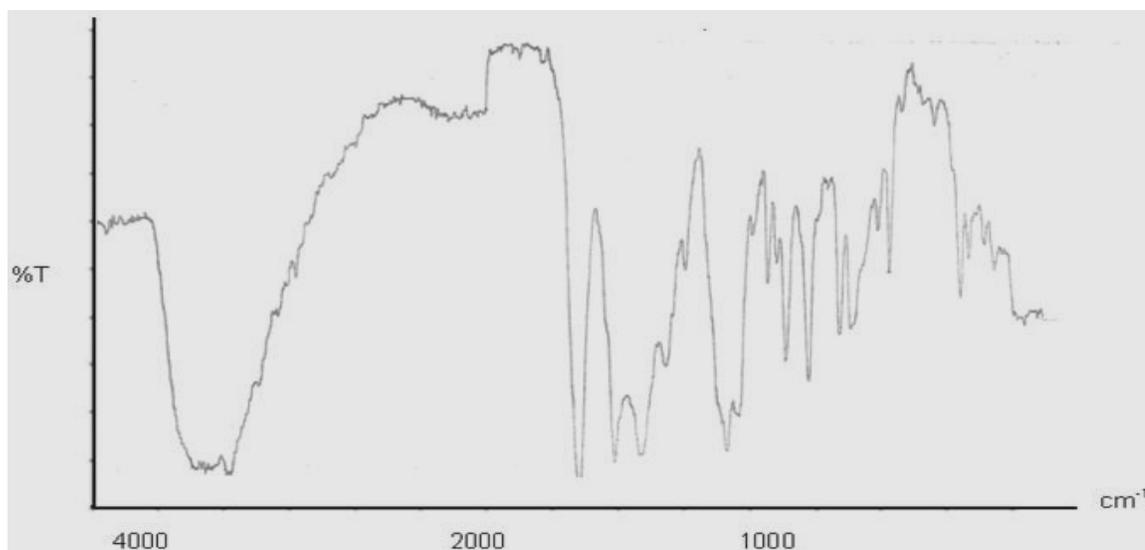


Figura 16. Espectro IR de la Na[Cefazolina]

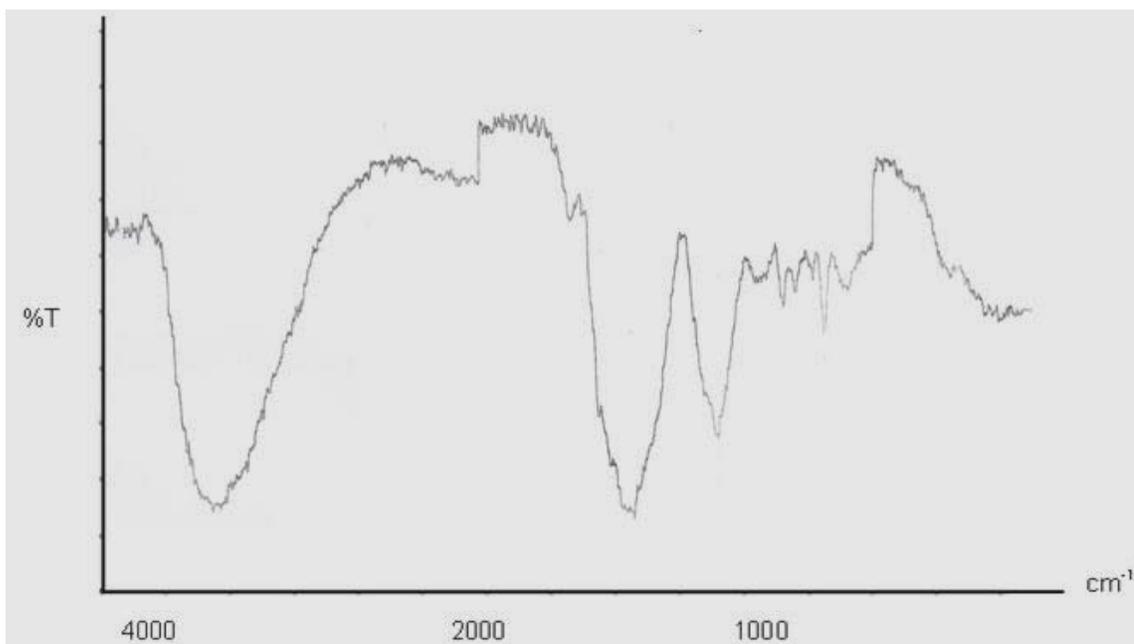


Figura 17. Espectro IR del $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$

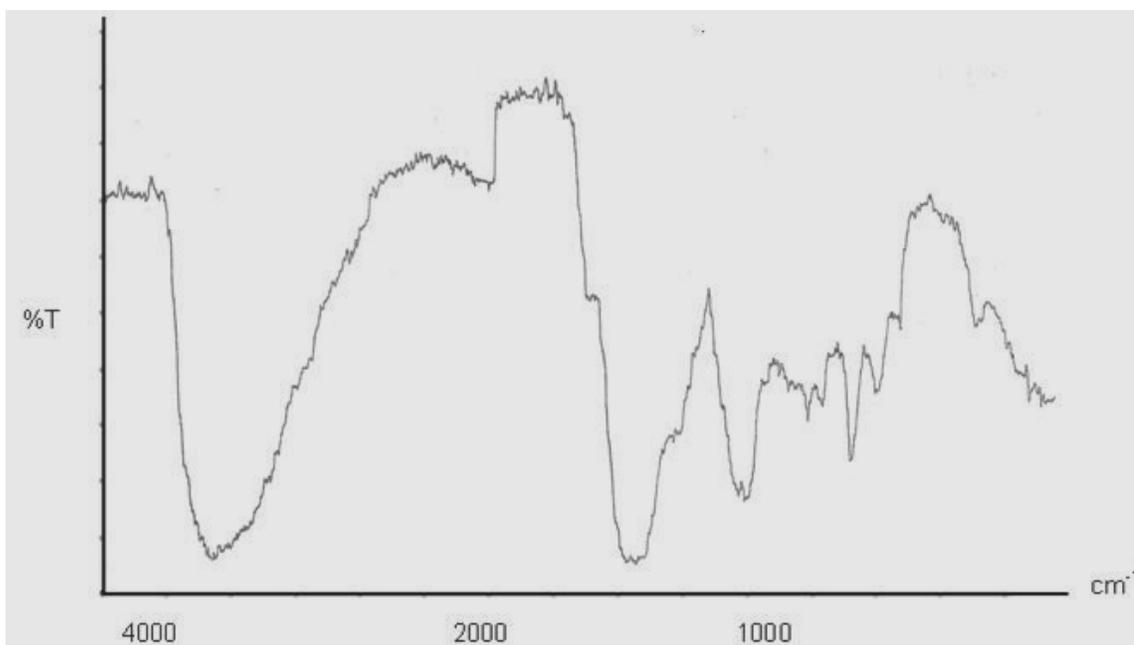


Figura 18. Espectro IR del $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$

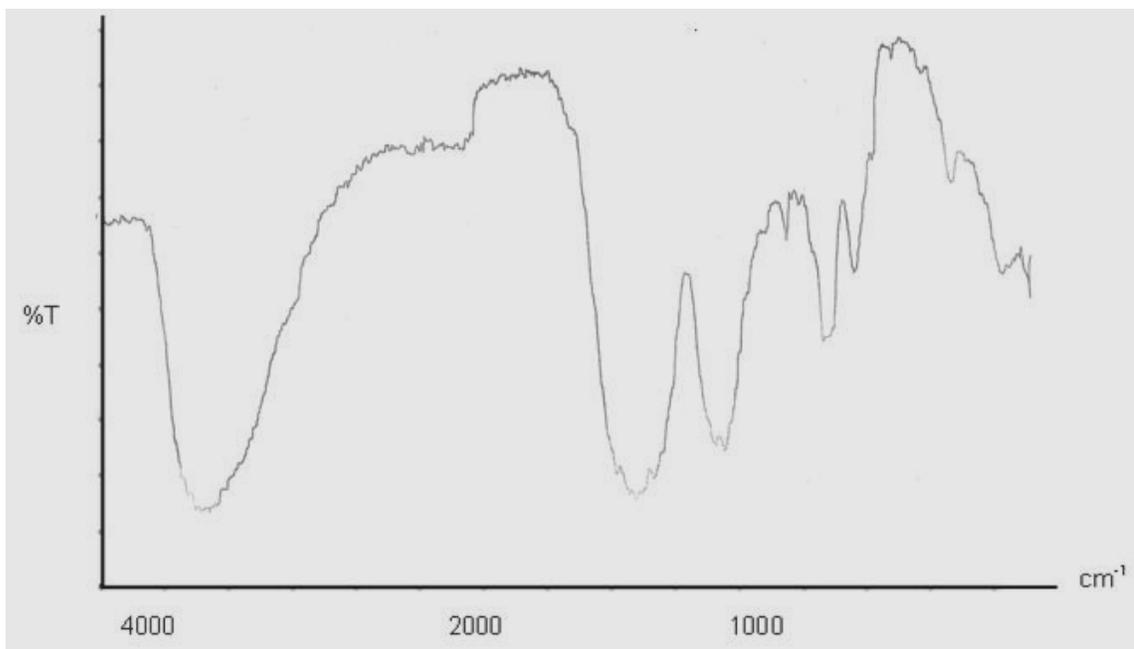


Figura 19. Espectro IR del $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$

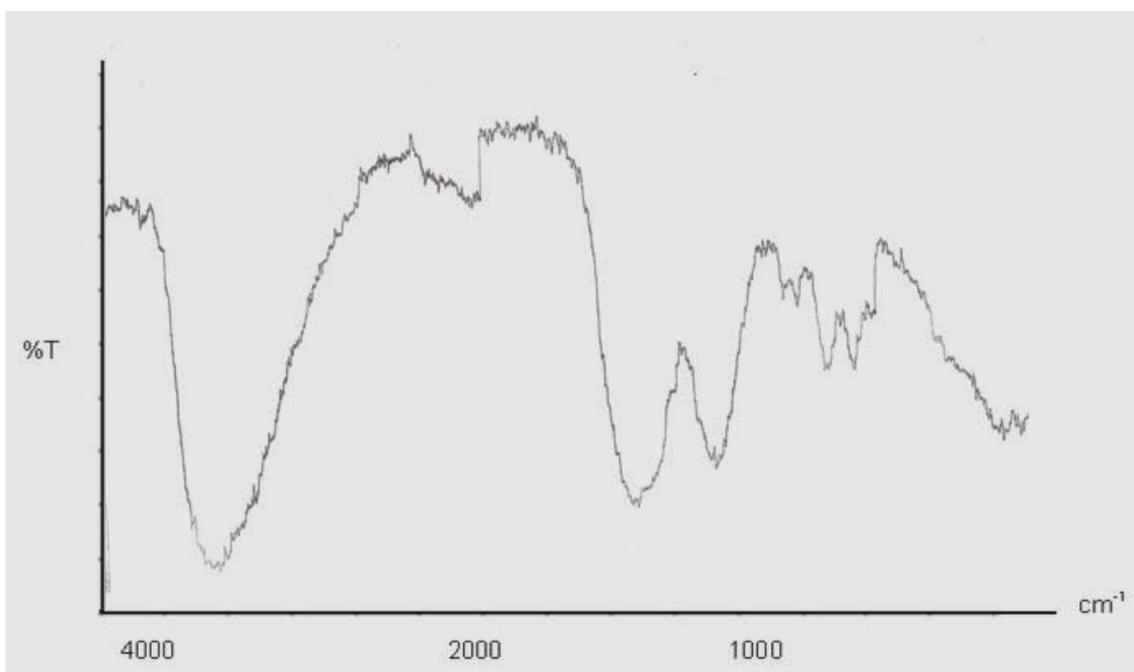


Figura 20. Espectro IR del $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$

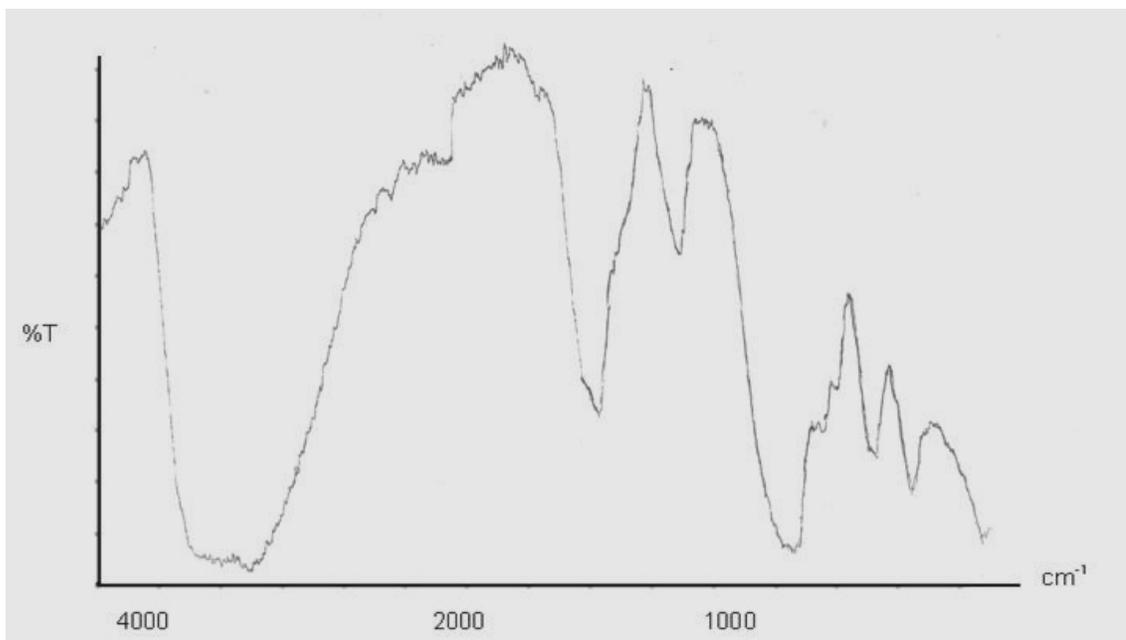


Figura 21. Espectro IR del $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$

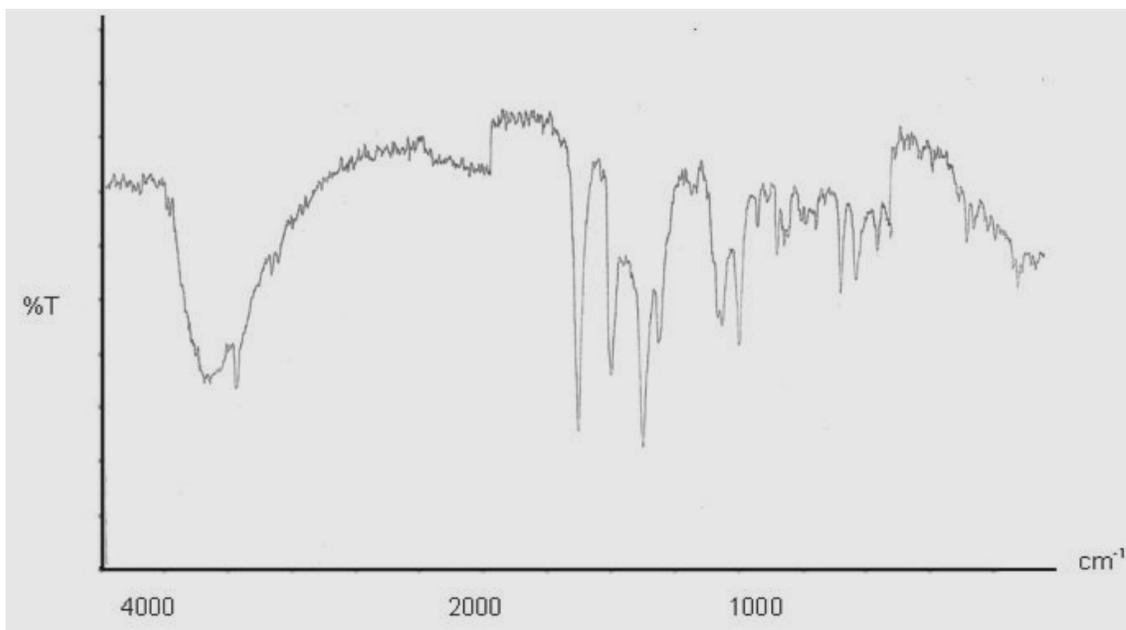


Figura 22. Espectro IR del $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$

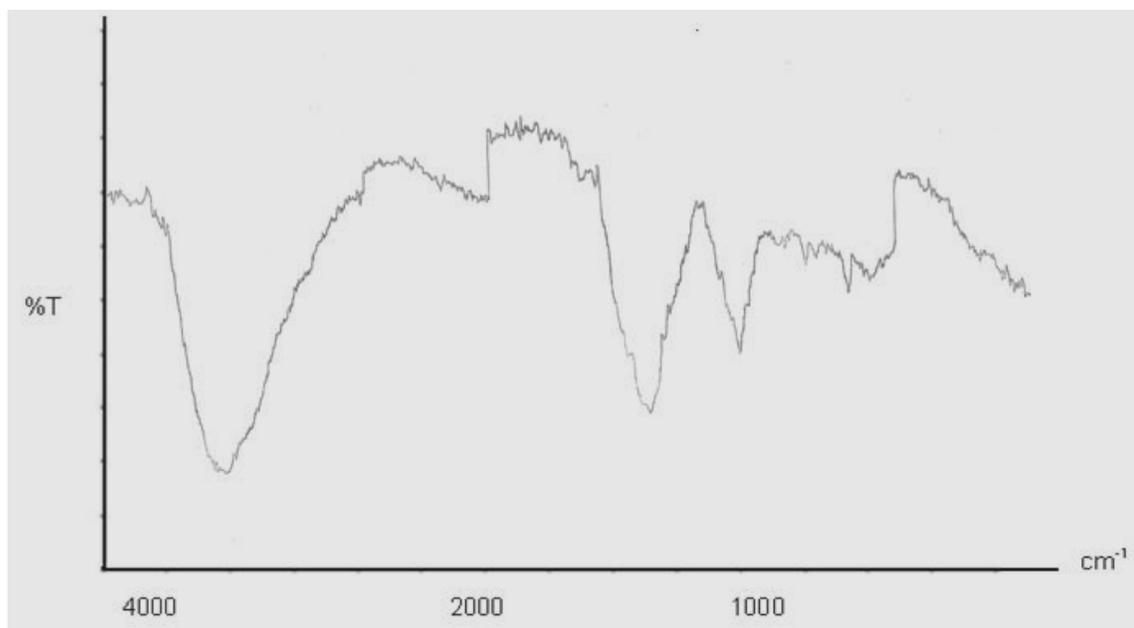


Figura 23. Espectro IR del $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$

Conductividad molar

En la tabla 8 se observa la conductividad que presentan los compuestos metálicos sintetizados utilizando dimetilsulfóxido como solvente. Para esto se prepararon soluciones de los compuestos de coordinación a concentraciones de $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ en dimetilsulfóxido.

Los valores de conductividad medidos en DMSO a temperatura ambiente caen en el rango usual para no electrolitos, es decir, no conducen la energía eléctrica. Los complejos sintetizados son denominados no conductores considerando los bajos valores de conductividad. La ausencia de iones disociables de estos complejos sugiere que el antibiótico se comporta como un ligando dianiónico.

Tabla 8. Conductividad que presentan los compuestos metálicos sintetizados.

Complejo	Conductividad (Ω/cm)	T ($^{\circ}\text{C}$)	Tipo de Electrolito
Dimetilsulfóxido	2,47	31,3	No conductor
$[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$	18,39	31,0	No conductor
$[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	16,93	31,6	No conductor
$[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$	16,12	32,2	No conductor
$[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$	7,29	31,2	No conductor
$[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$	19,16	30,8	No conductor
$[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$	7,96	31,5	No conductor
$[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$	15,65	31,5	No conductor

T= $^{\circ}\text{C}$

Estructuras sugeridas

En las figuras 24- 26, se pueden visualizar las estructuras propuestas para la formación de los complejos polinucleares sintetizados, donde se puede observar a excepción del complejo de hierro que no posee cefazolina, la presencia de los dos metales unidos por el grupo carboxilato presente en la cefazolina, además de puentes de OH y grupos acetatos. Estos puentes tienen la particularidad de que por un extremo neutralizan una carga del metal y por el otro extremo coordinan a otro metal. La figura propuesta en el estudio preliminar referido en la introducción (26), se corresponde con la estructura sugerida para los complejos mononucleares de manganeso y níquel obtenidos.

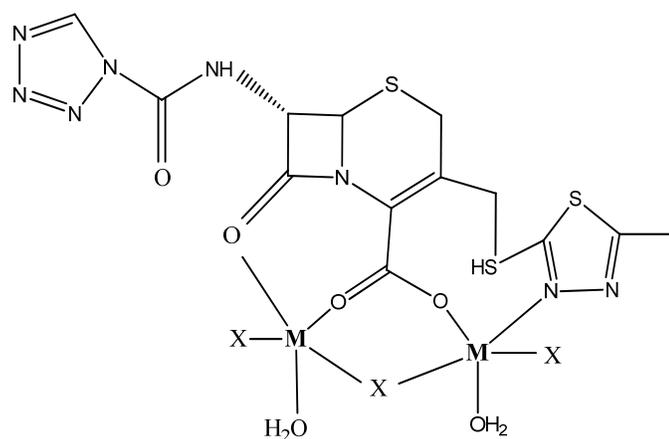


Figura 24. Estructura sugerida para los complejos dinucleares, **M= Ni(II), Cu(II)**,
X= Acetato, OH.

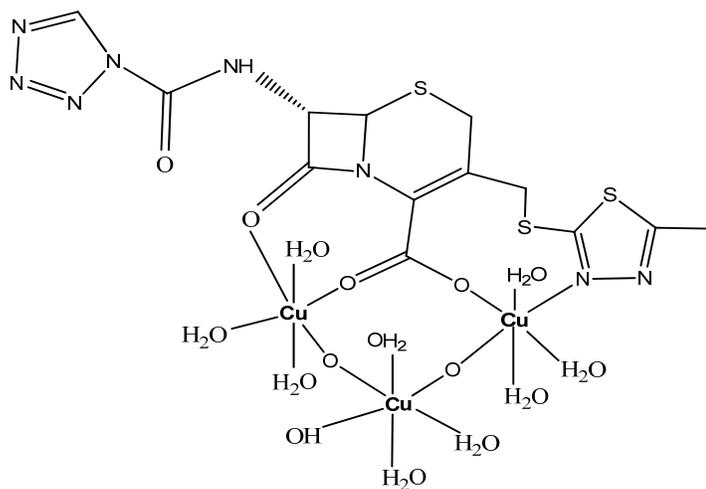


Figura 25. Estructura sugerida para el complejo trinuclear de cobre.

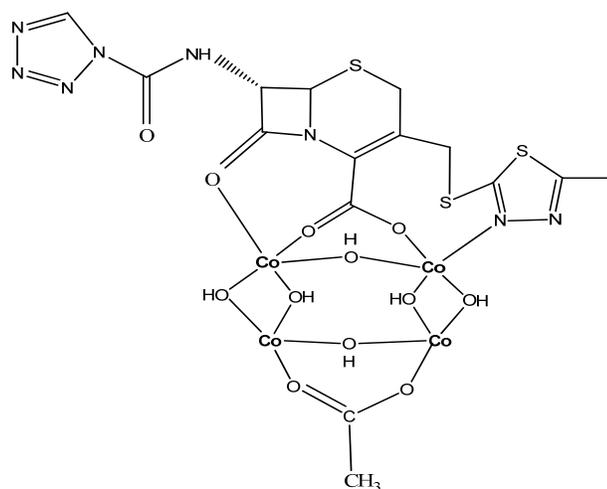


Figura 26. Estructura sugerida para el complejo tetranuclear de cobalto.

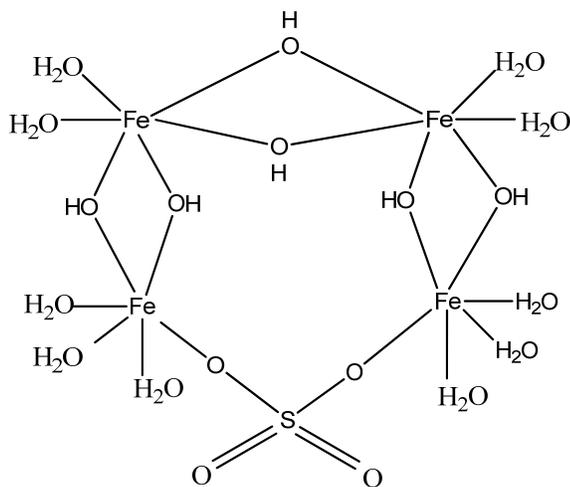


Figura 27. Estructura sugerida para el complejo tetranuclear de hierro.

Actividad biológica

Los resultados obtenidos a través de la prueba de difusión en agar para determinar la posible actividad antibacteriana de la cefazolina y de los complejos metálicos

sintetizados, permite afirmar que algunos de los complejos poseen actividad antibacteriana sobre determinadas cepas.

La actividad antibacteriana presentada por la cefazolina y sus complejos metálicos, frente a distintas cepas bacterianas, utilizando la prueba de sensibilidad de difusión en agar se muestra en la tabla 9. En las figuras 28-31, se observan los halos de inhibición de algunos complejos frente a varias de las cepas ensayadas.

Tabla 9. Halos de inhibición en mm producidos por la cefazolina y los complejos sintetizados ante las especies bacterianas ensayadas.

Complejos (400µg/disco)	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K.</i> <i>pneumoniae</i>	<i>S.</i> <i>enteritidis</i>	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>
Na[Cefazolina]	37	30	20	33	-
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	30	20	18	19	15
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	26	25	09	21	-
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₉]	15	11	-	-	-
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	15	-	-	-	-
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	22	15	-	10	-
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	39	30	15	33	-
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	21	19	12	18	12

-: sin inhibición de crecimiento.

La cefazolina comercial mostró inhibición del crecimiento sobre cuatro de las cinco cepas ensayadas, como era de esperarse, frente a las cepas de *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922) y *S. enteritidis* (ATCC 497) se observaron halos de inhibición de mayor tamaño, por ser estas cepas control que no poseen mecanismo de resistencia. Sin embargo, mostró menor actividad contra *K. pneumoniae* (ATCC 700603) la cual es una cepa que se usa como control positivo de BLEE

(betalactamasa de espectro extendido), mecanismo que hidroliza a las cefalosporinas. Contra *P. aeruginosa* (ATCC 27853), se mostró inactiva, esta cepa es resistente a las cefalosporinas de primera generación, debido a la presencia de diversos mecanismos de resistencia entre los que se encuentran la impermeabilidad de la membrana por la porinas que posee y un mecanismo de resistencia natural tipo ampC (41). Al evaluar la acción inhibitoria de los complejos sintetizados frente a *S. aureus*, se observó que en su mayoría presentan halos de inhibición a la concentración de 400µg/disco, pero no superan el diámetro de los halos observados con la cefazolina comercial; aunque; el $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ presenta un halo de 39 mm, 2 mm mayor que el halo de inhibición presentado por la cefazolina comercial (figura 28 y 29); diferencia que posiblemente sucede porque el complejo formado con el metal, pasa con mayor facilidad que el antibiótico libre, a través de la membrana celular de la bacteria.

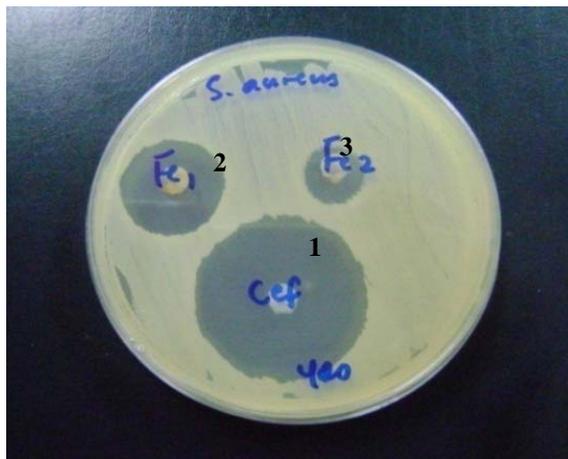


Figura 28. Halos de inhibición de la Na[Cefazolina] y $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ frente a la cepa *S. aureus* (25923). 1- Complejo de cefazolina libre, 2- Complejo de cefazolina con hierro(II), 3- Complejo de cefazolina con hierro(II).



Figura 29. Halos de inhibición de $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ y $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ frente la cepa *S. aureus* (ATCC 25923). 1- Complejo de cefazolina con cobalto (II), 2- Complejo de cefazolina con manganeso (II), 3- Complejo de cefazolina con cobalto (II), 4- Complejo de cefazolina con cobre(II).

E. coli frente a los complejos sintetizados a pesar de presentar halos de inhibición bacteriana por parte de los complejos, ninguno de ellos supera la actividad que mostró la cefazolina, con excepción del complejo $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$, el cual presentó un halo de 30 mm, igual a la actividad observada con cefazolina comercial, es decir que no afecta notablemente la actividad del antibiótico.

Al probar los complejos sintetizados contra *K. pneumoniae*, se observaron halos de inhibición de menor tamaño que los presentados por la cefazolina comercial, es decir, microbiológicamente la bacteria es resistente a los complejos, como esta cepa es productora de BLEE, es posible que el metal no proteja el anillo betalactámico de la cefazolina, permitiendo así que las enzimas lo hidrolicen. El complejo de $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$, con un halo de 18mm, es el que más se acerca al valor presentado por la cefazolina, el cual es de 20 mm.

En el caso de la cepa de *S. enteritidis*, se nota la inhibición del complejo de $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ con un halo de inhibición de 33 mm, exactamente

igual al diámetro del halo mostrado por la cefazolina, lo cual muestra que por la unión con el metal el antibiótico no ha perdido la potencia contra esta bacteria (figura 30 y 31).



Figura 30. Halos de inhibición de la Na[Cefazolina] y $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ frente a la cepa *S. enteritidis* (497). 1-Complejo de cefazolina libre, 2-Complejo de cefazolina con hierro (II), 3-complejo de prueba.

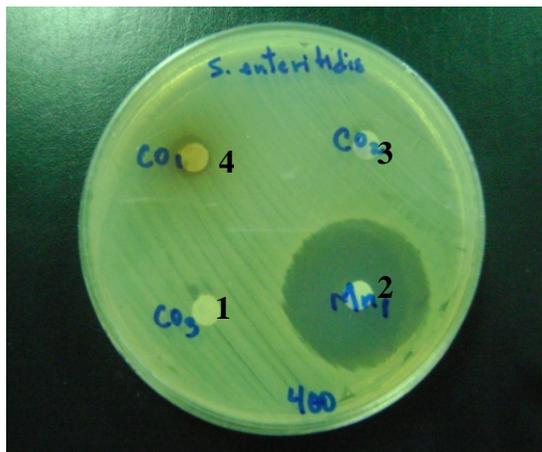


Figura 31. Halos de inhibición de $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ y $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ frente la cepa *S. enteritidis* (497). 1-Complejo de cefazolina con cobalto (II), 2- Complejo de cefazolina con manganeso (II). 3-Complejo de Prueba (II), 4- Complejo de prueba.

Finalmente, cuando los complejos se evaluaron frente a *P. aeruginosa* (ATCC 27853) la mayoría no mostraron acción inhibitoria, a excepción de los complejos $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$ los cuales presentaron halos de 15 mm y 12 mm respectivamente. Cabe la posibilidad de que los complejos $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y el $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$ tengan la capacidad de incorporarse en la célula bacteriana, por algunos mecanismos de transporte existente (transporte activo y complejo de poro), y al interactuar con las cargas de las proteínas de anclaje de las penicilinas (PBP) causan la lisis bacteriana, producto de la incorporación de la macromolécula, ya que al unirse a estas porinas se desvía la atención en el anillo betalactámico, sin ser inducido entonces el mecanismo de resistencia natural de tipo ampC.

En la tabla 10 se exponen los resultados obtenidos para la prueba de sensibilidad por difusión en agar variando las concentraciones; entre 400 µg/disco, 200 µg/disco, 100 µg/disco, 50 µg/disco y 25 µg/disco; en contra de cinco cepas bacterianas, en su mayoría sensibles a la cefazolina comercial.

Tabla 10. Halos de inhibición en mm de la cefazolina y complejos sintetizados, utilizando diferentes concentraciones frente a las especies bacteriana ensayadas.

Complejos	Conc. µg /disco	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>K.</i> <i>pneumoniae</i>	<i>S.</i> <i>enteritidis</i>	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>
Na[Cefazolina]	400	37	32	20	33	-
	200	35	30	18	29	-
	100	32	27	15	28	-
	50	30	25	12	25	-
	25	29	22	10	23	-
[Ni ₂ (cefazolinato)(OH) ₃ (H ₂ O) ₇]	400	30	20	18	19	15
	200	17	17	10	18	14
	100	12	15	-	15	12
	50	-	10	-	12	10
	25	-	-	-	07	-
[Cu ₂ (cefazolinato)(Ac) ₃ (H ₂ O) ₁₂]	400	26	25	09	21	-
	200	24	19	-	15	-
	100	20	15	-	13	-
	50	17	-	-	-	-
	25	12	-	-	-	-
[Cu ₃ O ₂ (cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₉]	400	15	11	-	-	-
	200	09	08	-	-	-
	100	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-
[Co ₄ (cefazolinato)(Ac)(OH) ₆ (H ₂ O) ₁₂]	400	15	-	-	-	-
	200	09	-	-	-	-
	100	06	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-
[Fe ₄ (SO ₄)(OH) ₆ (H ₂ O) ₇]	400	22	15	-	10	-
	200	15	09	-	-	-
	100	10	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-
[Mn(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₁₄]	400	39	30	15	33	-
	200	32	28	10	25	-
	100	30	25	09	24	-
	50	28	21	06	22	-
	25	24	19	-	20	-
[Ni(cefazolinato)(OH)(H ₂ O) ₇]	400	21	10	12	18	12
	200	17	08	08	10	-
	100	14	-	-	-	-
	50	10	-	-	-	-
	25	-	-	-	-	-

-: sin inhibición de crecimiento.

El antibiótico presentó una buena actividad antibacteriana en las cepas *S. aureus*, *E. coli*, *S. enteritidis* (figura 32), mostrando su mínima acción inhibitoria hasta 25 µg/disco.

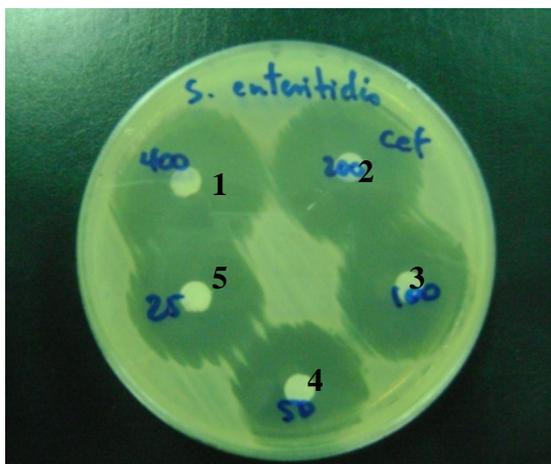


Figura 32. Halos de inhibición de la Na[Cefazolina] frente a la cepa *S. enteritidis* (ATCC 497) a diferentes concentraciones. 1-Complejo de cefazolina libre a 400µg/disco, 2-Complejo de cefazolina libre a 200µg/disco, 3-Complejo de cefazolina libre a 100µg/disco, 4-Complejo de cefazolina libre a 50µg/disco, 5-Complejo de cefazolina libre a 25µg/disco.

En el caso de la cepa de *K. pneumoniae* (figura 33), tanto el anibiótico como los complejos ensayados a distintas concentraciones muestran halos de inhibición de menor tamaño que las requeridas por el CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) para considerarse susceptible (23 mm), denotandose una resistencia de la bacteria frente a el antibiótico y complejos metálicos.

La cepa bacteriana de *P. aeruginosa* (ATCC 27853), mostró resistencia en todas las concentraciones ensayadas, sin halos excepto para los complejos $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y el $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$, donde se presentan halos. Biológicamente estos compuestos tienen cierto grado de actividad

contra *P. aeruginosa* quien presenta distintos mecanismos de resistencia naturalmente.

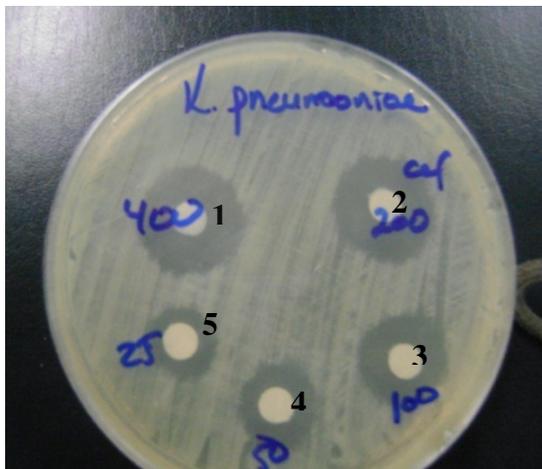


Figura 33. Halos de inhibición de la Na[Cefazolina] frente a la cepa *K. pneumoniae* (ATCC 700603) a diferentes concentraciones. 1-Complejo de cefazolina libre a 400µg/disco, 2-Complejo de cefazolina libre a 200µg/disco, 3-Complejo de cefazolina libre a 100µg/disco, 4-Complejo de cefazolina libre a 50µg/disco, 5-Complejo de cefazolina libre a 25µg/disco.

El complejo $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ a pesar de presentar halos de inhibición contra las cinco cepas bacterianas ensayadas, en cuatro de estas cepas no se supera la acción inhibitoria presentada por la cefazolina de tipo comercial; es notable su acción contra *P. aeruginosa*, para la cual se observan halos de inhibición hasta una concentración mínima de 50 µg/disco, cuando la cefazolina es inactiva.

El complejo dinuclear de $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, posee acción inhibitoria ante la cepa *S. aureus* (figura 34) a una concentración de 25 µg/disco, siendo la menor que se utilizó, las cepas *E. coli* y *S. enteritidis*, las cuales fueron inhibidas a una concentración mínima de 100 µg/disco y sin mostrar resultados satisfactorios al probarse frente a *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*; siendo entonces este complejo menos efectivo que la cefazolina libre. El complejo $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$

solo mostró halos de inhibición frente a dos de las cinco cepas probadas, dentro de las cuales están; *S. aureus* y *E. coli* siendo la mínima acción a 100 µg/disco; el complejo $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ evidenció actividad a una concentración mínima de 400 µg/disco ante dos de las cinco cepas ensayadas; estos resultados no superan la actividad del antibiótico; como es el caso del complejo $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ el cual mostró su mayor acción inhibitoria contra *S. aureus* hasta 100 µg/disco, sin poder considerarse buenos resultados ya que siguen siendo menos efectivos que el antibiótico de uso comercial.

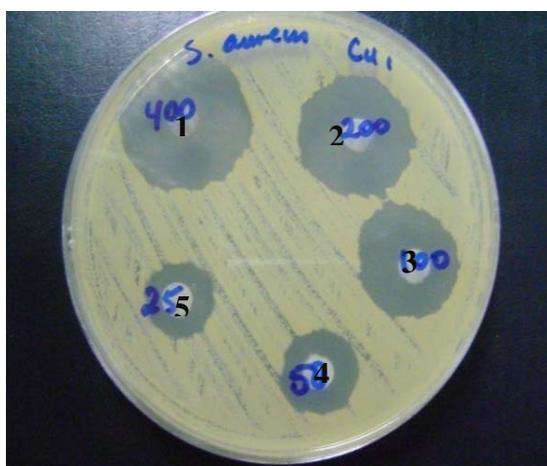


Figura 34. Halos de inhibición de $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ frente a la cepa *S. aureus* (ATCC 25923) a diferentes concentraciones. 1-Complejo de cefazolina con cobre (II) a 400µg/disco, 2-Complejo de cefazolina con cobre (II) a 200µg/disco, 3-Complejo de cefazolina con cobre (II) a 100µg/disco, 4-Complejo de cefazolina con cobre (II) a 50µg/disco, 5-Complejo de cefazolina con cobre (II) a 25µg/disco.

La acción inhibitoria presentada por los complejos metálicos formados con cobre, hierro y cobalto contra las cepas ensayadas fue menor que la del antibiótico, esto puede deberse a que las moléculas de los nuevos complejos, los cuales son de mayor tamaño que la del compuesto original, difunde a menor velocidad sobre el agar debido a su mayor masa molecular.

En cuanto al complejo $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ se observó su acción hasta la concentración de 25 $\mu\text{g}/\text{disco}$, frente a las cepas *S. aureus* (figura 35), *E. coli* y *S. enteritidis* de 100 $\mu\text{g}/\text{disco}$ para *K. pneumoniae* y ninguna inhibición contra la cepa *P. aeruginosa*, siendo estos resultados muy similares a los obtenidos con el uso del antibiótico de tipo comercial, lo cual indica que aunque este complejo es de mayor tamaño que el antibiótico, la actividad antibacteriana sigue estando presente.

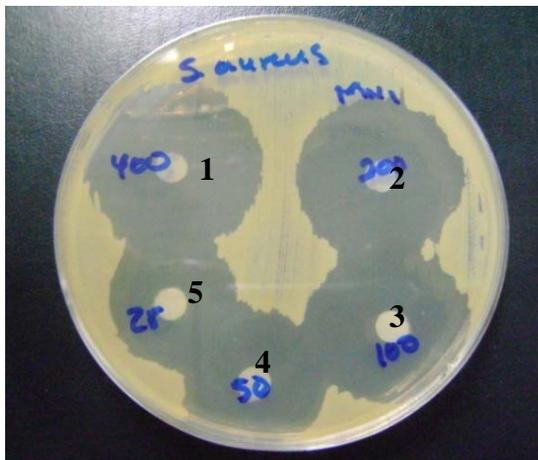


Figura 35. Halos de inhibición de $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ frente a la cepa *S. aureus* (ATCC 25923) a diferentes concentraciones. 1-Complejo de cefazolina con manganeso (II) a 400 $\mu\text{g}/\text{disco}$, 2-Complejo de cefazolina con manganeso (II) a 200 $\mu\text{g}/\text{disco}$, 3-Complejo de cefazolina con manganeso (II) a 100 $\mu\text{g}/\text{disco}$, 4-Complejo de cefazolina con manganeso (II) a 50 $\mu\text{g}/\text{disco}$, 5-Complejo de cefazolina con manganeso (II) a 25 $\mu\text{g}/\text{disco}$.

El complejo $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$ evidenció acción inhibitoria en la cepa *S. aureus* a una concentración mínima de 50 $\mu\text{g}/\text{disco}$, mostrándose menos efectivo ante *K. pneumoniae* y *S. enteritidis* con una concentración mínima inhibitoria de 200 $\mu\text{g}/\text{disco}$; notándose que la cefazolina libre presenta mejores resultados que dicho complejo. Resulta de interés que con este complejo se observa un halo de inhibición de 12 mm contra *P. aeruginosa*, a una concentración de 400 $\mu\text{g}/\text{disco}$, siendo completamente resistente aún a esta concentración a la cefazolina libre.

CONCLUSIONES

Se sintetizaron complejos polinucleares mediante la reacción entre la cefazolina comercial y metales de la primera serie de transición. Los complejos son: $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$, $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$, $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ y los complejos mononucleares $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$

La técnica de difusión en agar evidenció que, el complejo metálico $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ mostró una actividad antibacteriana mayor a la manifestada por la cefazolina libre sobre la cepa *S. aureus* (ATCC 25923).

Los complejos de $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$, mostraron actividad inhibitoria frente a la cepa de *P. aeruginosa*, siendo esta cepa de resistencia natural contra la cefazolina.

La actividad inhibitoria mostrada por la cefazolina fue mayor y en algunos casos similar a la de los complejos sintetizados a partir de él, sin incluir el complejo de níquel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katzung, B. 2004. *Farmacología básica clínica. Novena edición*. Editorial El Manual Moderno, S.A. México.
2. Garcia, F. 2001. Resistencia antibacteriana a antibioticos. *Acta Med. Costarric.*, 43: 101-102.
3. Cabrera, C.; Gomez, R y Zuñiga, A. 2007. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes: Una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Rev. Col. Med.*, 38: 149-158.
4. Livermore, D. 2003. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin. Infect. Dis.*, 36: 11-23.
5. Garza, U.; Silva, J. y Martínez, E. 2009. Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. *Salud Publica Mex.*, 51(3): 439-446.
6. Joklik, W.; Willet, H.; Amos, B. y Wilfert, C. 1995. *Microbiología Zinsser*. Vigésima edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
7. Toro, C. 2008. Mecanismo de acción y resistencia a antibioticos. Instituto de Ciencias Biomedicas (ICBM). Programa de Microbiología y Micología. Chile.
8. Suarez, C. y Gudiol, F. 2009. Antibióticos betalactámicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 27(2): 116-129
9. Sonawane, V. 2006. Enzymatic modications of cephalosporins by cephalosporin acylase and other enzymes. *Critical Reviews in Biotechnology*, 26(2): 95-120.
10. Morejon, M. 2005. *Cefalosporinas*. Editorial Ciencias Medicas. La Habana, Cuba.
11. Barriento, R. 2005. Cefalosporinas. *Atm. Fam.*, 12(6): 127-131.
12. Andraca, J. y Rodriguez, E. 2001. Cefalosporinas. *Rev. Cubana. Farm.*, 35(3): 219-224
13. Martin, N.; Carmona, O. y Guzmán, M. 2002. Efecto de inhibidores de β -lactamasas sobre la evolución de la resistencia a β -lactámicos en bacilos Gram negativos. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.*, 22(1): 37-43.

14. Zemelman, R.; Bello, H.; Domínguez, M.; González, G.; Mella, S. y García, A. 1993. Activity of imipenem. Third-generation cephalosporins, aztreonam, and ciprofloxacin against multi-resistant Gram negative bacilli isolated from Chilean hospitals. *J. Antimi. Chem.*, 32: 413-419.
15. Rivas, K.; Rivas, M.; Dávila, E. y Rodríguez, M. 2002. Cefalosporinas de la primera a la cuarta generación. *Rev. Fac. Med.*, 25: 98-101.
16. Neu, H. 1985. Relación de las propiedades estructurales de los antibióticos betalactámicos con la actividad antibacteriana. *Am. J. Med.*; 79: 2-13.
17. Farmasist[®]. 1997. Cefazolina <<http://www.cedimcat.com/guies/mas/fitxes/cefazoli>> (14/04/2003).
18. Silva, J. 2006. Resistencia a antibióticos. *Rev. Lat. de Microbiol.*, 48(2): 105-112.
19. Livermore, D. 1991. Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics. *Scand. J. Infect. Dis.*, 78: 7-16.
20. Vila, J.; Martí, S. y Sanchez, J. 2007. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 59: 1210-1215.
21. Cavaco, L.; Frimodt, N.; Hasman, H.; Guardabassi, L.; Nielsen, L. y Aarestrup, F. 2008. Prevalence of quinolone resistance mechanisms and associations to minimum inhibitory concentrations in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from humans and swine in Denmark. *Microb. Drug. Resist.*, 14: 163-169.
22. Seral, C.; Pardos, M. y Castillo, F. 2010. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 28(1): 12-18.
23. Kumarasamy, K.; Toleran, M.; Walsh, T.; Karthikeyan, K.; Kumarasamy, Phil, M.; Toleman, M.; Walsh, T.; Bagaria, J.; Butt, F.; Balakrishnan, R.; Chaudhary, U.; Doumith, M.; Giske, C.; Irfan, S.; Krishnan, P.; Kumar, A.; Maharjan, S.; Mushtaq, S.; Noorie, T.; Paterson, D.; Pearson, A.; Perry, C.; Pike, R.; Rao, B.; Ray, U. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological and epidemiological study. *The LANCET Infectious Diseases*, 10: 597-602.

24. Knudsen, J.; Moller, N. y Espasen, F. 1995. Experimental *Streptococcus pneumoniae* infection in mice for studying correlation of in vitro and in vivo activities of penicillin against pneumococci with various susceptibilities to penicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, *39*: 1253-1258.
25. Anacona, J. 2001. Synthesis and antibacterial activity of some metal complexes of betalactamic antibiotics. *J. Coord. Chem.*, *54*: 223-232.
26. Anacona, J. y Alvarez, P. 2000. Synthesis and antibacterial activity of metal complexes of cefazolin. *Trans. Metal. Chem.*, *44*: 173-182.
27. Anacona, J. y Rodriguez, I. 2004. Synthesis and antibacterial activity of cephalixin metal complexes. *J. Coord. Chem.*, *57*: 1263-1269.
28. Anacona, J. y Da Silva, G. 2005. Synthesis and antibacterial activity of cefoxatime complexes. *J. Chil. Chem. Soc.*, *50*: 447-450.
29. Anacona, J. y Serrano, J. 2003. Synthesis and antibacterial activity of cephalotin metal complexes. *J. Coord. Chem.*, *56*: 313-320.
30. Anacona, J. y Gil, C. 2005. Synthesis and antibacterial activity of cefoxitin metal complexes. *J. Coord. Chem.*, *30*: 605-609.
31. Anacona, J. y Osorio, I. 2008. Synthesis and antibacterial activity of copper (II) complexes with sulphathiazole and cephalosporin ligands. *Trans. Metal Chem.*, *33*: 517-521.
32. Calvo, G. 2010. Síntesis de complejos metálicos con una base de Schiff que contiene cefazolina. Tesis de Licenciatura en Química. Universidad de Oriente.
33. Pass, G. y Sutcliffe, H. 1979. *Practical inorganic chemistry*. Segunda edición. Editorial Chapman and Hall. London.
34. Skoog, Douglas, A.; Holler, James F.; Nieman, Timothy, A. 2001. *Principios de análisis instrumental*. Quinta edición. Editorial McGraw-Hill. Madrid.
35. Drago, R. 1965. *Physical Methods in inorganic chemistry*. Primera Edición. Editorial Reinhold Chemistry Textbook Series. U.S.A.

36. Liu, D. y Kwasnieska, K. 1981. An improved agar plate method for rapid assessment of chemical inhibition to microbial populations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 29: 289-292.
37. Koneman, E.; Allen, S.; Janda, W.; Schreckenberger, P. y Winn, W. 2004. *Diagnóstico microbiológico*. Quinta edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires.
38. Russell, S. 1965. *Physical methods in inorganic chemistry*. Reinhold Publishing Corporation. New York.
39. Angelici, J. 1979. *Técnicas y síntesis en química inorgánica*. Segunda edición. Editorial Reverte, S.A. Barcelona, España.
40. Silverstein, A.; Robert, M.; Clayton, G. y Morrill Terence. 1981. *Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos*. Segunda edición. Editorial Diana. México.
41. Martinez, D. 2009. Betalactamasa tipo Amp C: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.*, 29:2-5.

HOJA DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso –

1/6

Título	SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPLEJOS POLINUCLEARES DE CEFAZOLINA
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Aguilera Cedeño, Juneidy Lourdes	CVLAC	18.099.998
	e-mail	juneaguilc@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Cefazolina, Actividad antibacteriana
Iones metalicos, Complejos polinucleares

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso –

2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Se hizo reaccionar la cefazolina sódica de tipo comercial en diferentes relaciones molares antibiótico:metales de transición, para formar complejos polinucleares, y estudiar su actividad antibacteriana contra bacterias sencibles a la cefazolina de tipo comercial. Los complejos sintetizados son: dinucleares $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ y $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, trinuclear $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_9]$, tetranucleares $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_{12}]$ y $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$, además de los complejos mononucleares $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$. Todos fueron caracterizados por análisis elemental, susceptibilidad magnética, momento magnético, espectroscopía ultravioleta visible (UV-Vis), espectroscopia infrarroja (IR) y conductividad molar. La actividad antibacteriana de los compuestos sintetizados fue ensayada frente a las cepas certificadas *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922), *K. pneumoniae* (ATCC 700603), *S. enteritidis* (ATCC 497) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853), utilizando pruebas de difusión en agar a una concentración de 400µg/disco y variando la concentración de los complejos. Los antibiogramas mostraron que los complejos $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$, $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ y $[\text{Ni}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_7]$, poseen actividad inhibitoria frente a algunas de las cepas certificadas ensayadas; mientras que los complejos $[\text{Cu}_2(\text{cefazolinato})(\text{Ac})_3(\text{H}_2\text{O})_{12}]$, $[\text{Cu}_3\text{O}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_9]$, $[\text{Co}_4(\text{cefazolinato})(\text{Ac})(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_9]$, $[\text{Fe}_4(\text{SO}_4)(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_7]$ no mostraron actividad resaltante frente a tales cepas. Se aprecia que el complejo de $[\text{Ni}_2(\text{cefazolinato})(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_7]$ mostró un halo de inhibición contra la cepa de *P. aeruginosa* (ATCC 27853), donde la cefazolina comercial es inactiva; mientras que, el complejo de $[\text{Mn}(\text{cefazolinato})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{14}]$ superó levemente la actividad del antibiótico frente a la cepa *S. aureus* (ATCC 25923).

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso –
3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Anacona, Juan Roberto	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13.631.187
	e-mail	juananacona@hotmail.com
	e-mail	
Brito, Liangel	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	12.660.798
	e-mail	
	e-mail	
Guzmán, Militza	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	8.954.225
	e-mail	
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2012	05	25
------	----	----

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TESIS-Aguilera.DOC	Application/word

Alcance:

Espacial: **NACIONAL**

Temporal: **TEMPORAL**

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciada en Bioanálisis.

Nivel Asociado con el Trabajo: **LICENCIADA**

Área de Estudio: **Bioanálisis.**

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

UNIVERSIDAD DE ORIENTE

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNVELO
Secretario

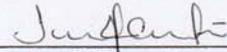


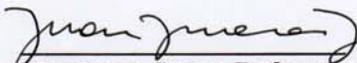
C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/manuja

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso-
6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) : "los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización".


Aguilera Juneidy
Autor


Anacona Juan Roberto
Asesor