

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD-XOCHIMILCO

**“IMPACTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAR
ENFERMEDADES Y LA MUTACIÓN BACTERIANA”**

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Alumna: Gabriela Castillo Contreras

Matrícula: 2162033830

Asesora: Dra. Ana Laura Esquivel Campos

No. Eco. 33148



Índice

1.0 Introducción	4
2.0 Justificación	5
3.0 Objetivo general.....	5
3.1 Objetivos específicos	5
Marco teórico.....	6
4.1 Características generales de bacterias	6
4.2 Morfología Bacteriana	6
4.3 Estructuras internas	7
4.4 Estructuras externas	8
4.5 Mecanismo de virulencia de las bacterias (Lipopolisacáridos).....	9
4.6 Replicación Bacteriana	11
4.7 Clasificación Bacteriana	13
5.0 Bacterias patógenas.....	14
5.1 Enfermedades causadas por bacterias	15
6.0 Generalidades de los antibióticos.....	17
6.2 Mecanismo de acción de los antibióticos.....	20
6.2.1 Inhibición de la síntesis de proteínas	21
6.2.3 Inhibición de la síntesis citoplasmática del ácido fólico	22
6.2.4 Inhibidores de la pared bacteriana	23
6.2.5 Inhibidores de la membrana bacteriana	24
6.2.6 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.....	25
7.0 Mutación Bacteriana	26
7.1.2 Plásmidos	27
8.0 Resistencia a los antibióticos	29
8.1 Resistencia a betalactámicos	31
8.1.2 Mecanismo de resistencia a la penicilina por <i>Staphylococcus aureus</i>	32
Figura 16.0. Mecanismo de resistencia a la penicilina por <i>Staphylococcus aureus</i> . Tomada de (Castellano et. al.,2010)	33
8.2 Bombas de salida	33
8.3 Porinas de membrana	35
9.0 Bacterias con alta tasa de Mutación	37
10.0 Impacto en la salud pública.....	39

10.1 Automedicación	39
10.2 Prescripción médica	39
10.3 Venta libre de fármacos en México	40
10.4 Principales antibióticos consumidos en México	41
11.0 Discusión	41
12.0 Conclusión	43
13.0 Referencias.....	44
14.0 Resumen	48

1.0 Introducción

Las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las causas más importantes de muerte en la humanidad, aunque su contribución relativa ha ido disminuyendo desde el siglo XIX. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cuarenta supuso una de las intervenciones más importantes para su control y aumentó en varios años la esperanza de vida de la población. (Alos, 2015) Sin embargo, una amenaza creciente deteriora la eficiencia de estos fármacos. El uso masivo e irracional de los antibióticos durante las últimas décadas está ejerciendo una presión selectiva en el mundo de las bacterias, desencadenando, de modo alarmante, resistencias a numerosos antibióticos (Torrades, 2001). Actualmente se ha llegado a una situación en que no se comercializa ninguna nueva clase de antibióticos, es decir, ninguna capaz de atacar una nueva bacteria, aunque se van produciendo modificaciones estructurales en moléculas de las diversas familias de estos fármacos. A pesar de ello nuestra reserva de antibióticos no es suficiente, ya que se presentan cepas capaces de resistirlos todos (Oromi, 2000) constituyendo un problema mundial de salud pública, ya que afecta de manera dramática el tratamiento ambulatorio y hospitalario de las infecciones producidas por esos microorganismos.

Se vive un problema alarmante que la mayoría de la población desconoce o entiende en su totalidad, por esta razón es indispensable que se busquen alternativas de aprendizaje que permitan facilitar y consolidar los conocimientos de manera eficaz, de esta manera se opta por hacer partícipe el material didáctico dentro de la enseñanza. Dentro de los materiales didácticos que se pueden emplear están las plataformas virtuales, que permiten adquirir y retener de manera sencilla información, de esta manera el objetivo del trabajo es recopilar información acerca de la problemática de salud que se está viviendo y así mismo desarrollar una plataforma virtual que permita potencializar y consolidar lo antes aprendido.

2.0 Justificación

Diariamente los pacientes recurren al médico con sintomatologías que podrían ser ocasionadas por un virus o una bacteria; Sin embargo, la mayoría de las veces se realiza una prescripción médica con el uso antibióticos para tratar la enfermedad, sin determinar si se trata de un virus o una bacteria. Además del inadecuado diagnóstico y tratamiento médico, existen otros factores que contribuyen al uso errado de los mismos, las farmacias privadas desempeñan un papel fundamental en este problema, al suministrar la venta de antibióticos sin alguna orden médica, estos son principalmente algunos factores que contribuyen al uso indebido de antimicrobianos, lo que trajo como consecuencia un problema de salud pública, debido a la aparición de bacterias farmacorresistentes.

3.0 Objetivo general

- Desarrollar una recopilación bibliográfica de los impactos en la Mutación Bacteriana que trae consigo el inadecuado uso de antibióticos.

3.1 Objetivos específicos

- Recopilar y sintetizar información actualizada del descontrolado uso de antibióticos y las consecuencias de salud pública que traen consigo.
- Realizar un material didáctico educativo, que permita al estudiante potencializar el conocimiento adquirido.

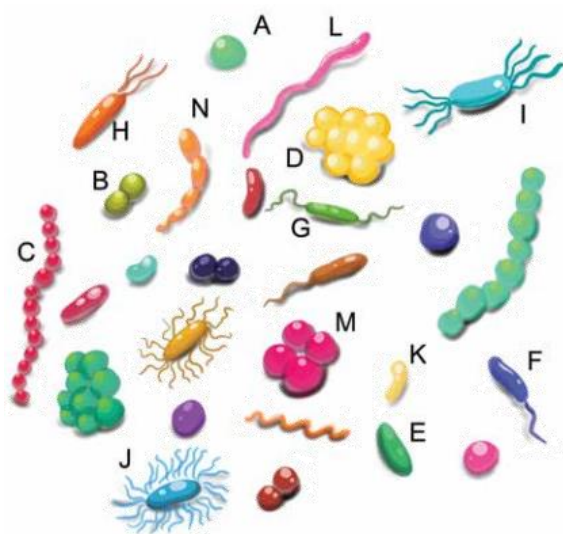
Marco teórico

4.1 Características generales de bacterias

Todos los organismos vivos se pueden dividir en dos tipos celulares: eucariotas y procariotas. Las bacterias son organismos procariotas unicelulares, que se encuentran en casi todas las partes de la tierra, desempeñando un papel importante en la misma; sin embargo, también son causantes de distintas enfermedades que afectan al ser humano. De manera general se pueden clasificar en dos grupos, bacterias Gram positivas y Gram negativas, la distinción inicial entre estos dos grupos se basa en la tinción de Gram, pero la diferente reacción a esta tinción se debe a las diferencias que existen en la estructura de la pared celular. (Rodríguez et al.,2018)

4.2 Morfología Bacteriana

Las bacterias son microorganismos que se reproducen mediante fisión binaria, se presentan de distintas formas, en forma esférica u ovoide llamada coco, en forma cilíndrica se denomina bacilo



(Vargas, 2014). Algunos bacilos se curvan en forma espiral y se llaman entonces espirilos. Las células de muchas procariotas se mantienen juntas después de la división celular formando grupos, y estas asociaciones frecuentemente son características de diferentes géneros (Madigan, 2009)

Figura1. Las bacterias se pueden encontrar como células individuales en forma de cocos (A), bacilos (E), vibrios (K) o espiroquetas (L). Cuando los cocos se asocian para formar cadenas se denominan estreptococos (C) y cuando forman racimos, estafilococos (D); a veces se juntan dos cocos para formar diplococos (B) o cuatro cocos para formar tétradas (M). También los bacilos pueden formar cadenas de estreptobacilos (N). Respecto a la disposición de los flagelos, encontramos bacterias monotricas (F), anfitricas (G), lofotricas (H e I) y peritricas (J). Imagen tomada de (Chávez, et. al, 2017)

4.3 Estructuras internas

Las Bacterias poseen distintas estructuras y orgánelos que le permiten desarrollar su correcto funcionamiento, de esta manera podemos analizar sus componentes internos y externos.

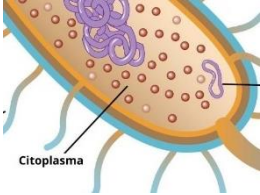
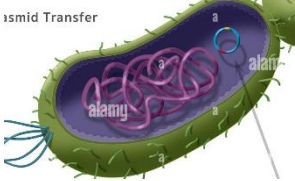
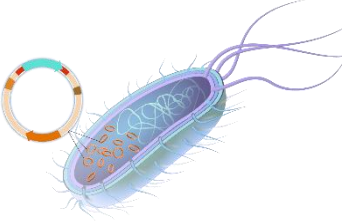
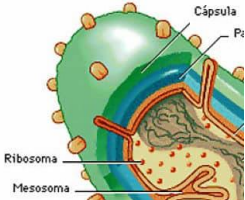
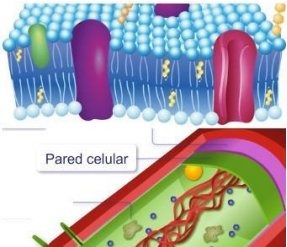
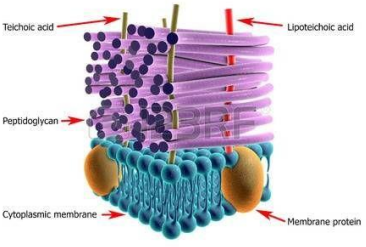
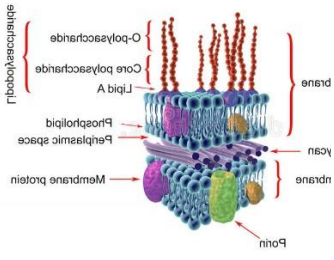
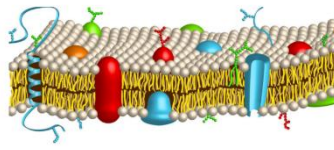
COMPONENTES INTERNOS	
ESTRUCTURA	FUNCION
Citoplasma 	Solución acuosa y viscosa que contiene solutos orgánicos e inorgánicos y elementos especializados como los ribosomas y los cuerpos de inclusión.
ADN cromosómico 	Aquí se encuentra la información hereditaria fundamental en un único cromosoma consistente en una molécula de ADN de doble hélice circular.
Plásmidos 	Constituyen el material genético extra cromosómico. Están constituidos por secuencias cortas de ADN circular bicatenario, que pueden existir y replicarse independientemente del ADN cromosómico y son heredados por las células hijas.
Ribosomas 	Su función es la síntesis proteica

Tabla 1. Estructuras internas de las bacterias y su funcionamiento, información tomada de (Madigan, 2009)

4.4 Estructuras externas

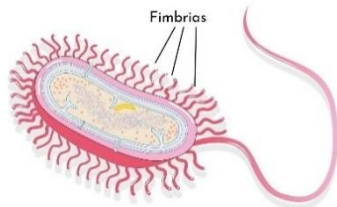
A demás del importante papel que desempeñan los orgánelos internos como se mencionó con anterioridad, las estructuras externas le permiten adaptarse y sobrevivir en el exterior, como se menciona en la Tabla 2.0

COMPONENTES EXTERNOS	
ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Pared celular 	<p>Otorga rigidez y da forma a las bacterias, las protege de la lisis osmótica. Su importancia clínica deriva de su susceptibilidad a la acción de los antibióticos</p>
Pared celular Gram Positivas 	<p>Está constituida con 90 % de peptidoglicano, muchas bacterias poseen ácidos teicoicos, responsables de la carga negativa de la superficie celular.</p> <p>Sin embargo, el peptidoglicano puede ser destruido por la acción de algunos agentes, como la lisozima.</p>
Pared celular Gram negativas 	<p>El peptidoglicano representa un 10% del total de la pared celular, la mayor parte de la pared celular está representada por la membrana externa, además de contener fosfolípidos y proteínas, están constituidos por polisacáridos, unidos a la membrana externa formando de esta manera un complejo (lipopolisacáridos)</p>
Membrana citoplasmática	<p>Estructura fina que rodea la célula, separa el interior celular (el citoplasma) del exterior. Además de ser una barrera con</p>



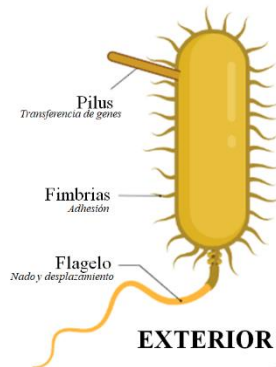
elevada permeabilidad selectiva que capacita a la célula para concentrar metabolitos específicos y para excretar productos de desecho. Compuesta por fosfolípidos hidrofóbicos e hidrofílicos

Fimbrias



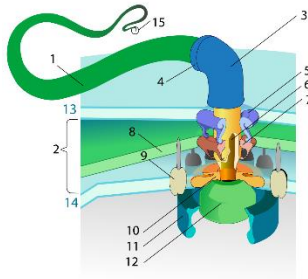
Ayudan a los microorganismos a fijarse sobre superficies, como las de los tejidos animales en el caso de las bacterias patógenas, y a formar películas (finas capas de células sobre la superficie de un medio líquido) o biofilms.

Pili



Estructuras más largas en comparación con las fimbrias, se presentan sólo uno o unos pocos sobre la superficie celular, facilitan el intercambio genético entre células procariotas en el proceso de conjugación.

Flagelos



Apéndices largos y finos que se encuentran libres por un extremo y unidos a la célula por el otro, permitiendo la movilidad de las células procariotas.

Tabla 2.0 Estructuras internas de las bacterias y su funcionamiento, información tomada y editada de (Madigan, 2009)
4.5 Mecanismo de virulencia de las bacterias (Lipopolisacáridos)

Como se mencionó en la tabla 2.0. Existen diferencias entre la pared celular de bacterias Gram positivas y Gram negativas, la pared de las Gram negativas está constituida por Lipopolisacáridos que le permiten sobrevivir y adaptarse a distintas adversidades, son de gran interés para los seres

humanos debido a la capacidad de desencadenar la respuesta inmunitaria en los seres humanos, por esta razón se hablará un poco más afondo acerca de estos polisacáridos de membrana.

4.5.1 Lipopolisacáridos

A pesar de que existe una inmensa diversidad estructural en los lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas, hay elementos arquitectónicos que son compartidos por las distintas especies bacterianas. (Santos, 2016.) Los LPS juegan un papel muy importante en la patogénesis de las infecciones bacterianas, así como en la interacción con el huésped y su sistema de defensa.

La molécula (Figura 2.0) se compone de dos regiones principalmente, un glucolípido llamado lípido A y un heteropolisacárido conocido como el núcleo o core unidos entre sí por el azúcar ácido 2-ceto-3-deoxioctanato (KDO). El lípido A se le reconoce como la fracción biológicamente activa de la molécula, El core o núcleo se subdivide en core externo (formado por hexosas) y en core interno (formado por heptosas). En algunos microorganismos el LPS presenta una región sacárida adicional conocida como antígeno O (Romero et al. 2010).

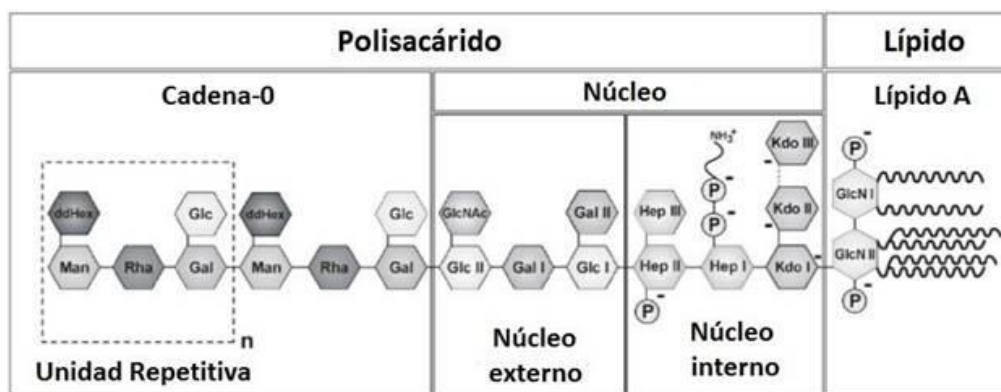


Figura 2.0 Representación esquemática de la estructura general del Lipopolisacárido Tomada de: (Romero et al. 2010)

El LPS es a menudo llamado endotoxina, ya que describe el componente bacteriano responsable de los fenómenos patofisiológicos asociados con las infecciones por Gramnegativos.

El lípido A posee la actividad endotoxina del LPS, cumpliendo distintas funciones de las cuales destacan, su propiedad estimuladora del sistema inmunológico y su capacidad de mediar la adhesión de bacterias al epitelio. (Roberto et al. 2010). Las bacterias han desarrollado numerosos factores de virulencia que les permiten sobrevivir y colonizar al hospedero, muchos de estos factores de virulencia juegan un papel muy importante en la modificación de la estructura de la membrana externa de la bacteria, al crear cambios estructurales en el lípido A del LPS. (Aldapa et al. 2016)

Estos cambios son mediados por la expresión de enzimas que añaden o eliminan cadenas de acilo, grupos fosfato, o catalizan la adición de grupos químicos en los fosfatos. (Roberto et al. 2010)

4.6 Replicación Bacteriana

Las bacterias se reproducen mediante un proceso llamado fisión binaria. las bacterias van aumentando su tamaño y finalmente se divide en dos bacterias hijas idénticas a la progenitora. El crecimiento bacteriano conlleva tres fases: la fase lag, donde la bacteria comienza a adaptarse a su medio ambiente; la fase de crecimiento exponencial (fase log), donde las bacterias se reproducen activamente; y la fase estacionaria o de meseta, que se inicia al disminuir la cantidad de alimento disponible y, por ende, se detienen la reproducción y el crecimiento bacteriano (Chávez et al. 2016).

El proceso de fisión binaria conlleva distintos pasos que le permiten la replicación bacteriana, la proteína FtsZ será esencial para dicho proceso debido a que es la proteína más abundante (Harry et al. 2006); Sin embargo, durante el proceso de replicación en bacterias Gram negativas participan las proteínas FtsZ, ZipA, FtsA, ZapA, FtsK, FtsQ, FtsL, FtsB, FtsW, FtsI, FtsN, FtsP y AmiC, y en Gram positivas existen homólogos que realizan la función de muchas de

estas proteínas; su papel está relacionado con ayudar a la formación del septo bacteriano, permitir la segregación de cromosomas entre las células hijas, estabilizar el sitio de división celular y dirigir la formación de la pared y membrana celular para la formación del septo de división (Harry et al. 2006).

- (I) Comienza la replicación del material genético (Figura 3.0), la célula comienza a alargarse. La proteína FtsZ migra hacia el punto central de la célula, una vez duplicados los cromosomas, se separan y se alejan hacia los lados opuestos de la célula.

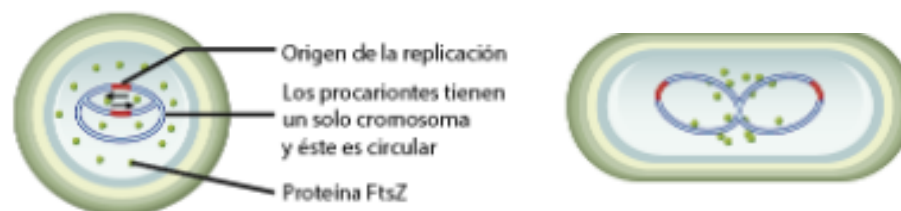


Figura 3.0 Inicio de la replicación bacteriana, duplicación de cromosomas. Tomada de (Harry et al. 2006)

- (II) La proteína FtsZ forma el anillo Z (Figura 4.0) en la membrana citoplasmática, se ven involucradas distintas proteínas de anclaje a membrana, donde es importante la regulación espacial y temporal para asegurar la correcta localización del anillo Z. (Ruiz, L. 2014)
- (III) Posterior a la integración de distintas proteínas al anillo Z se concluye con la formación del divisoma bacteriano (Figura 5.0), se forma el septo y se separan las células hijas y FtsZ se dispersa en el citoplasma de las nuevas células. (Ruiz, L. 2014)

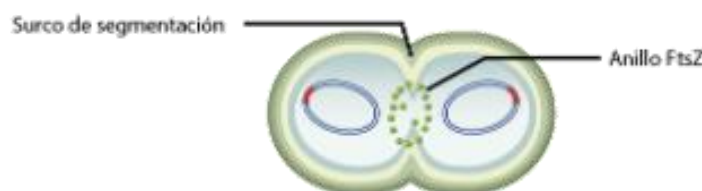


Figura 4.0 Representación esquemática de la formación del anillo Z. Tomada de (Harry et al. 2006)

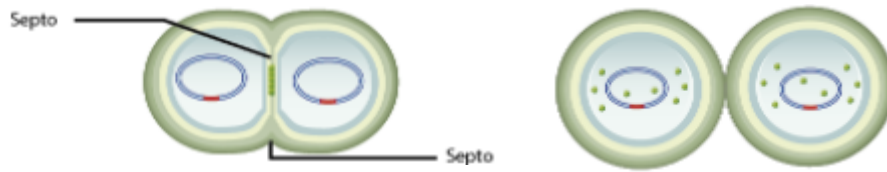


Figura 5.0 Formación del divisoma bacteriano y separación de las células hijas. Tomada de (Harry et al. 2006)

4.7 Clasificación Bacteriana

La designación de las bacterias según su tinción como Gram positivas o Gram negativas proporciona la base para las diferencias en lo que respecta a los medios de transmisión, presentación de la enfermedad y sensibilidades a los antibióticos. (Elsevier, 2021)

La tinción de Gram diferencia a las bacterias en dos grandes grupos, los principios de esta tinción se basan en las características de la pared celular. Las bacterias Gram positivas tienen una pared gruesa compuesta de peptidoglicanos (Figura 6.0) y polímeros, e impermeable, que hace que resista la decoloración. En cambio, las bacterias Gram negativas tienen una capa delgada de peptidoglicano (Figura 6.0), más una bicapa de lipoproteínas que se puede deshacer con la decoloración. (Rodríguez, 2018)

Esta coloración se basa en colocar como colorante primario cristal violeta, el cual tiene afinidad con el peptidoglicano de la pared bacteriana. Posteriormente, se coloca Lugol, el cual sirve como mordiente e impide la salida del cristal violeta por la formación de un complejo cristal violeta-yodo que satura los espacios del peptidoglicano de la pared bacteriana (Corrales, 2020). En seguida, se coloca una mezcla de alcohol-acetona, la cual deshidrata la pared bacteriana y cierra los poros de esta, también destruye la membrana externa de las bacterias Gram negativas debido a que ésta es soluble a la acción de solventes orgánicos, como la mezcla de alcohol-cetona. Las bacterias Gram positivas, al contener una gran cantidad de peptidoglicano, retienen con mayor

fuerza este complejo, mientras que las Gram negativas no lo pueden retener por tener menos cantidad de peptidoglicano. Por último, se coloca safranina, la cual funciona como un colorante secundario o de contra tinción y sirve para teñir las bacterias que no pudieron retener el complejo cristal violeta-yodo, de esta manera las bacterias Gram negativas se teñirán de color rosa, mientras que las positivas de color violeta. (López, 2014)

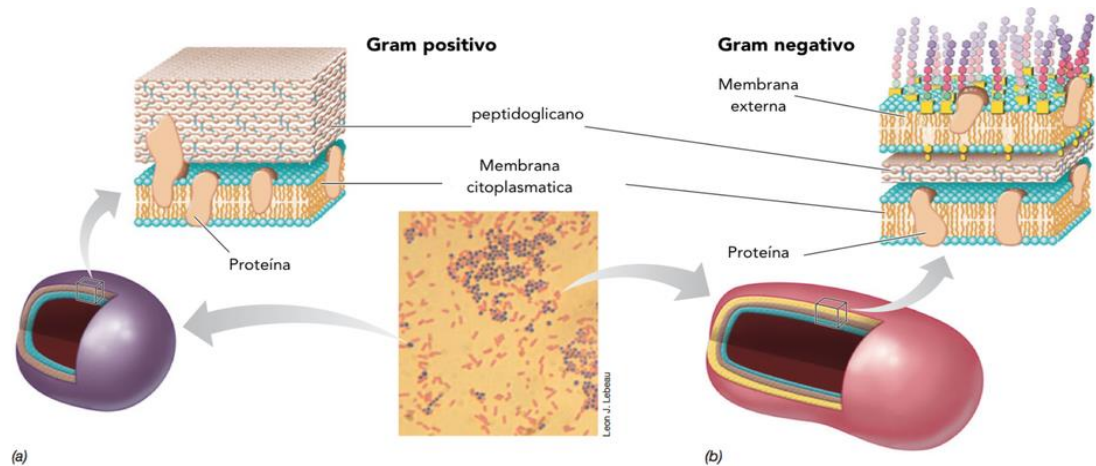


Figura 6.0 Diferencias estructurales de la pared celular en bacterias Gram positivas (a) y Gram negativas (b). Al realizar la tinción de Gram las bacterias Gram positivas (a) serán capaces de retener el colorante cristal violeta, mientras que las bacterias Gram negativas serán capaces de retener la safranina. Tomada de: (Microbioenergenita,2014)

Es indispensable conocer la forma en la que se desarrollan y adaptan las bacterias; así como su interacción con el exterior y el impacto que tienen en la sociedad, si bien existen bacterias que son utilizadas para beneficio de la sociedad, hay otras cuantas (bacterias patógenas) que pueden ser mortales para la humanidad.

5.0 Bacterias patógenas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero del 2017 publicó un informe donde considera que hay una serie de infecciones prioritarias, debido al daño que pueden causar en la salud de las personas, las principales bacterias causantes de las mismas son, *Enterobacteriace*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp*,

Salmonella spp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp*.

5.1 Enfermedades causadas por bacterias

Las bacterias pueden generar distintos tipos de enfermedades infecciosas en los humanos y desarrollar cuadros clínicos leves, agudos e incluso graves, dependiendo el estado de salud en el que se encuentre el paciente.

Según la AMIIF en el año 2018, G-FINDER dio a conocer una encuesta de enfermedades desatendidas y olvidadas que afectan a los mexicanos, dentro de las cuales se encuentran algunas causadas por bacterias como: Tuberculosis; Infecciones por Salmonela; Neumonía y Meningitis Bacterial; Lepra y Leptospirosis. Sin embargo, en el año 2015 El Instituto Mexicano del seguro social publicó un estudio donde se analizan todas las infecciones nosocomiales detectadas por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH); Se estudiaron 48 377 resultados de cultivos nosocomiales. El microorganismo más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* con 8192 (16.9 %) del total de cultivos analizados, seguido del grupo de los *Staphylococcus* coagulasas-negativos con 6771 (14 %), *Staphylococcus aureus* 4725 (9.8%), *Klebsiella pneumoniae* 3122 (6.5 %), *Acinetobacter spp* 1437 (3.0%), *Enterobacter cloacae* 1696 (3.5%) y la *Pseudomonas aeruginosa* 5275 (19.9 %).

Agente causal	Enfermedad	Método de transmisión	Sintomatología	Diagnostico	Tratamiento
<i>Escherichia coli</i> (Rodriguez, 2002) Bacilo Gram negativo, las cepas patógenas posee factores de virulencia	Gastroenteritis Síndrome diarreico	Alimentos y agua contaminados	Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal, fiebre y deshidratación	Aislamiento directo de la bacteria, tomando directamente de la materia fecal, se realizan pruebas bioquímicas	Trimetoprim sulfametoxazol y Ciprofloxacina

como exotoxinas				para la identificación.	
<i>Salmonella typhi</i> (Oliva,2020) Bacilo Gram negativo	Infecciones intestinales como salmonelosis (fiebre entérica y gastroenteritis)	Agua o alimentos contaminados	Fiebre prolongada, cansancio, cefaleas, nausea, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea	Aislamiento y cultivo de la bacteria o mediante PCR.	Antibióticos como las Fluoroquinolonas, Cefalosporinas y Azitromicina
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (Echeverri, 2010) Bacilo Gram negativa encapsulada, posee dos antígenos en su superficie "S" y "K"	Infección nosocomial y oportunistas (Neumonía, sepsis)	Contacto con la piel, mucosas, heridas, por contacto por material quirúrgico contaminado	Fiebre, aumento del ritmo cardíaco y frecuencia respiratoria. Infecciones de herida	Aislamiento directo de las mucosas o de las partes afectadas	Administración de antibióticos por vía venosa. Cefalosporinas y Fluoroquinolonas
<i>Haemophilus influenzae</i> (OPS, 2019) Coco bacilo Gram negativo, posee un polisacárido específico que le permite clasificarlo	Meningitis y neumonía	Contacto directo de persona a persona, o por contacto con secreciones nasofaríngeas de personas infectadas	Otitis media, fiebre, pérdida del equilibrio, dolor de oídos, irritabilidad inusual, conjuntivitis, sinusitis, dolor de cabeza.	Depende del lugar de la infección, se extrae muestra de la secreción o líquido encefalo-raquí- deo	Amoxicilina, Azitromicina, Cefa- losporinas, Fluoro- quinolonas y Claritromicina.
<i>Helicobacter pylori</i> (Fomento, 2004) Espirilo Gram negativo	Inflamación del estómago, ulcera gastroduodena- l y cáncer de estómago	oral-oral, fecal-oral transmisión iatrogénica	Dolor localizado en la parte inferior del abdomen con estreñimiento, síntomas pépticos, dolor pre umbilical	Prueba de la ureasa, cultivo y antibiograma, pruebas histológicas y serológicas	Amoxicilina, Claritromicina y Omeprazol
<i>Campylobacter spp</i> (OMS, 2020) Espirilo Gram negativo	Campilobacter- iosis Gastroenteritis Enfermedad diarreica	Alimentos contaminados , o cárnicos poco cocidos	Diarrea frecuente sanguinolenta, dolor abdominal, fiebre, dolor de cabeza y vómitos	Cultivo de una muestra de heces, hemocultivos.	Reposición de líquidos y electrolitos, el tratamiento antimicrobiano para casos invasivos es Azitromicina.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (OMS, 2017)	Gonorrea	Transmisión sexual	Ardor al orinar Secreción color amarillo,	Cultivo del área afectada	Ceftriaxona y Azitromicina.

Diplococo Gram negativo			verdoso, dolor e inflamación de los testículos		
<i>Shigella spp</i> (León, 2002) Bacilo Gram negativo	Disentería bacilar	Alimentos contaminados o ruta fecal: oral	Diarrea acompañada de fiebre, náuseas, vomito, cólicos y tenesmo. Heces con sangre y moco.	Cultivo microbiológico y pruebas de identificación bioquímicas	Reposición de líquidos y electrolitos Trimetoprim-sulfametoxazol, Ciprofloxacina u Ofloxacina, Ampicilina.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Pasachova, 2019) Coco Gram positivo β hemolítico	Bacteriemia nosocomial	Enfermedades nosocomiales	Dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos, fiebre, fatiga, erupción cutánea.	Aislamiento e identificación a partir de muestras biológicas.	Teicoplanina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Paz, 2019) Bacteria Gram negativa	Bacteriemia Neumonía	Contacto directo con piel lesionada	Fiebre, pérdida auditiva, secreción mal oliente	Aislamiento e identificación a partir de muestras biológicas.	Ciprofloxacina
<i>Acinetobacter baumannii</i> (Lopez, 2000) Coco bacilo Gram negativo	Septicemia, neumonías, infecciones del tracto urinario, meningitis.	Patógeno nosocomial	Heridas enrojecidas, inflamadas	Reacción en cadena polimerasa	Imipenem y meropenem

Tabla 3.0 Principales enfermedades causadas por bacterias, sintomatología y su tratamiento

6.0 Generalidades de los antibióticos

Los antibióticos son considerados habitualmente como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia de la medicina (Belloso, 2008) son un grupo amplio y heterogéneo de fármacos cuya eficacia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas ha contribuido en gran medida a que éstas dejen de ser la principal causa de mortalidad en los países desarrollados (Arco, 2014)

En el transcurso del tiempo han ocurrido sucesos importantes que contribuyeron al descubrimiento de los antibióticos como lo muestra la siguiente línea del tiempo, si bien el concepto de antibiótico, ahora denominado antimicrobiano, fue acuñado por Selman Waksman en

HISTORIA DEL TIEMPO DE LOS ANTIBIOTICOS

1) Siglo II d.C. Galeno

Revolucionó la terapéutica al incorporar sustancias existentes en la naturaleza a sus preparados.

3) 1859 Luis Pasteur

Sentó la base de "la teoría microbiana de la enfermedad"

5) A finales de 1881 Hans Christian Gram

Desarrolló la técnica de la tinción bacteriana permitiendo la identificación más eficaz de las bacterias.

7) 1928 Alexander Fleming

Al estudiar las variantes cromógenas de *Staphylococcus aureus*, se percató que una de las placas de agar que había descartado, tenía en el costado una lisis del microorganismo, aparentemente en relación con el crecimiento de un hongo en la adyacencia.

2) Siglo XVII 1676 Antón Van Leeuwenhoek

Descubrió el microscopio y describió la existencia de un mundo desconocido, un material viviente que no podía ser visto por el ojo humano: las Bacterias.

4) 1881 Roberto Koch

Introdujo un medio sólido en placas en el cual se podían sembrar y detectar el crecimiento de bacterias: La forma, textura y el color, permitiendo distinguir distintos tipos de bacterias

6) 1920 Alexander Fleming

Informó el descubrimiento de una sustancia presente en las lágrimas, a la que se le denominó lisozima debido a la capacidad de destruir algunas bacterias.

8) Alexander Fleming **PENICILINA**

Rápidamente pudo demostrar que el hongo *Penicillium* era capaz de difundir a través del agar y de lisis la bacteria, llamando a esta sustancia **penicilina**.

1941, y corresponde a sustancias que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de las bacterias e incluso causar su destrucción (Cuadra, 2019)

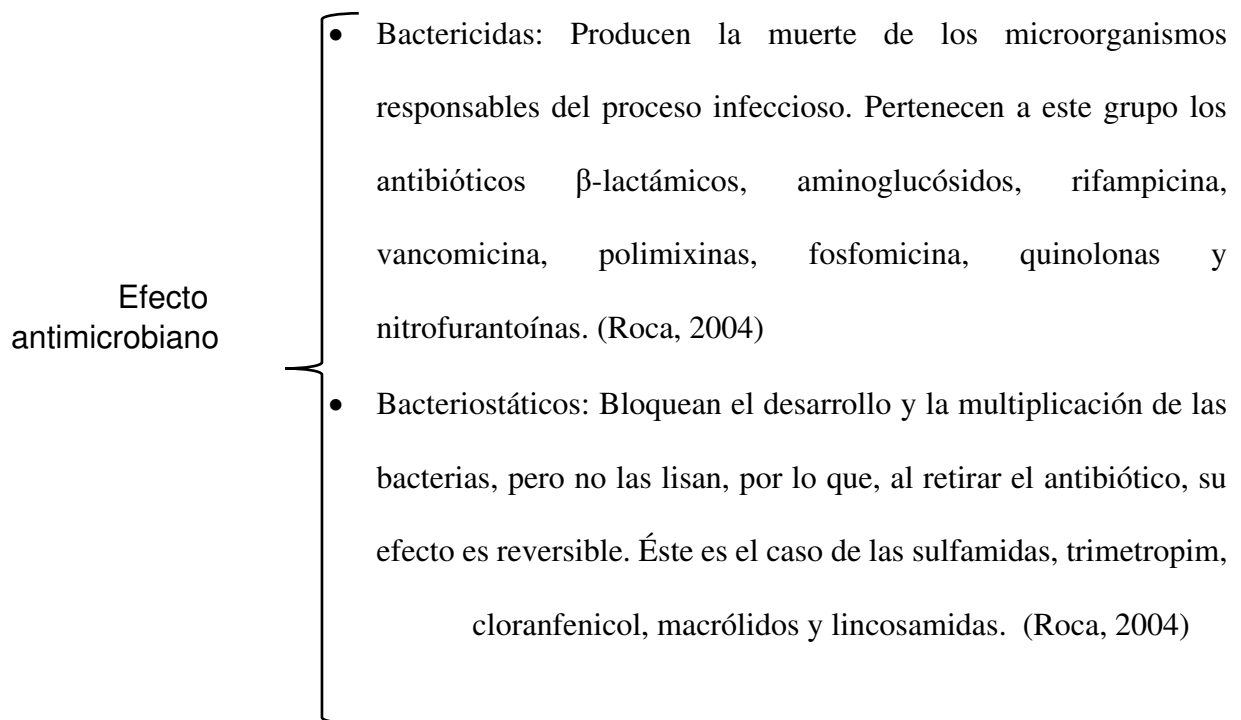
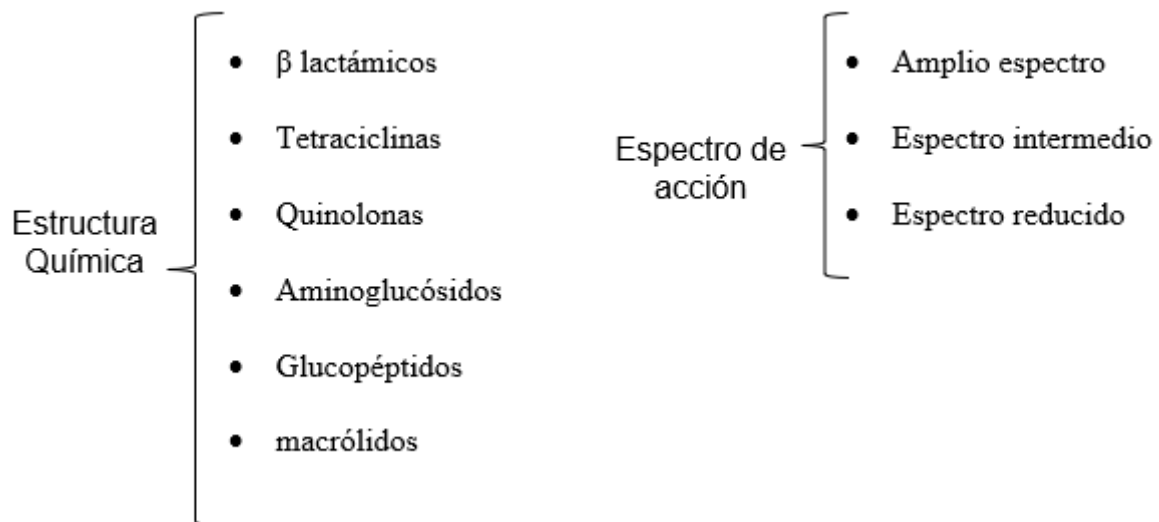
A partir del descubrimiento de la penicilina se fueron introduciendo nuevos antimicrobianos, con diferente mecanismo de acción. La Tabla 4.0 muestra una cronología de los antibióticos que se fueron introduciendo hasta la actualidad.

Año	Introducción de antibióticos
1929	Descubrimiento de la penicilina.
1932	Descubrimiento del prontosil. Identificación de las sulfonamidas
1939	Descubrimiento de la gramicidina.
1943	Descubrimiento de la estreptomina (aminoglucósidos)
1943	Descubrimiento de la bacitracina.
1945	Descubrimiento de las cefalosporinas.
1947	Descubrimiento del cloranfenicol.
1948	Descubrimiento de la clortetraciclina.
1952	Descubrimiento de la eritromicina.
1956	Descubrimiento de la vancomicina.
1957	Descubrimiento de la rifampicina.
1959	Introducción de los nitroimidazoles.
1960	Síntesis e introducción de la metilicina.
1961	Introducción de la ampicilina.
1962	Introducción del ácido nalidixico.
1963	Descubrimiento de la gentamicina.
1964	Introducción de las cefalosporinas.
1970	Introducción de la trimetoprima.
1972	Introducción de la minociclina.
1980	Introducción de la norfloxacin (fluoroquinolonas).
1993	Azitromicina y claritromicina.
2000	Introducción del linezolid (oxazolidinonas).
2003	Introducción de la daptomicina (lipopéptidos).
2004	Telitromicina (antibióticos cetolidos) derivados sintéticos de los macrólidos.
2005	Tigeciclina derivado de la minociclina

Tabla 4.0 Cronología del descubrimiento e introducción en la terapéutica de los principales antimicrobianos, tabla tomada de (Belloso, 2008)

6.1 Clasificación de los antibióticos

Los criterios de clasificación son diversos: según su estructura química, el espectro de actividad, el efecto antimicrobiano y el mecanismo de acción (Roca, 2004)



6.2 Mecanismo de acción de los antibióticos

Cualquier mecanismo que use el antibiótico, requiere de una concentración suficiente para inhibir la multiplicación o matar al agente etiológico. Si el sistema inmunológico del hospedador se encuentra intacto y activo, basta con un efecto inhibitor mínimo, como el que proporcionan los bacteriostáticos, por otro lado, cuando existe inmunodeficiencia se necesita un agente bactericida

para erradicar la infección. Los mecanismos por los que los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento o causan la muerte de las bacterias son muy variados, y dependen de las dianas afectadas. (Chambers, 2006). Las regiones que normalmente son atacadas (Figura 7.0) son: a) Inhibición de la síntesis de proteínas b) Inhibición de la síntesis citoplasmática del ácido fólico c) Inhibidores de la pared bacteriana d) Inhibidores de la membrana bacteriana e) Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos. (Morales, s.f.)

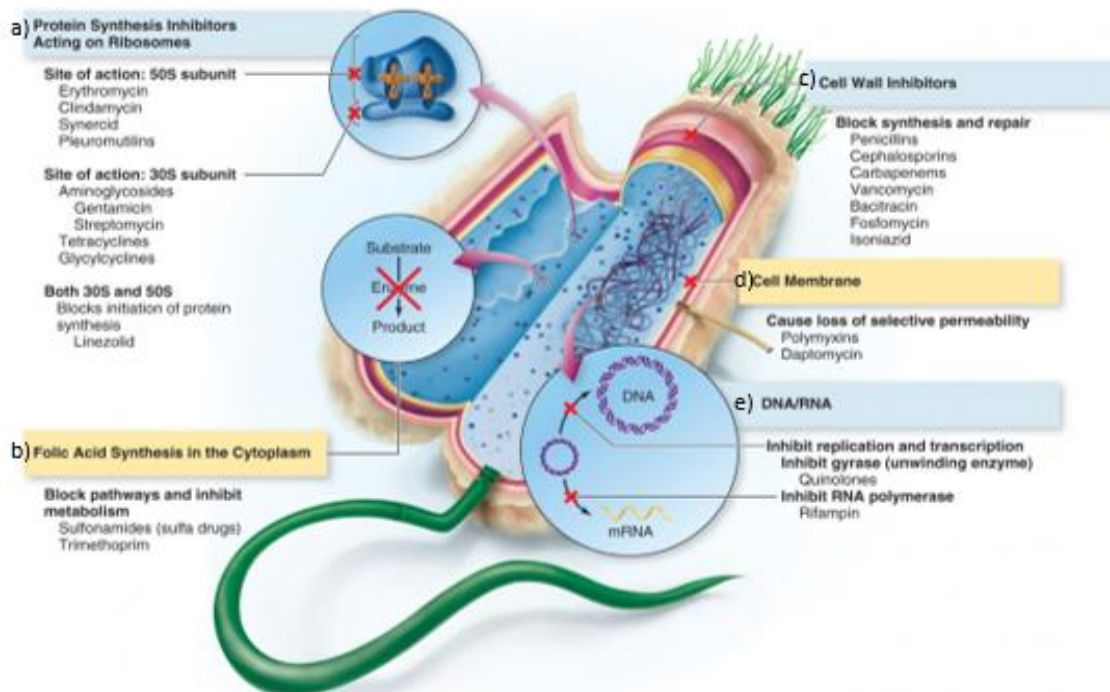


Figura 7.0 Mecanismo de acción de los antibióticos. Tomada de: (Madigan et. al 2009)

6.2.1 Inhibición de la síntesis de proteínas

La síntesis proteica es uno de los procesos más frecuentemente afectados por la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S), que contienen ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, y ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) y diversas proteínas llamadas S (small, en la subunidad

30S) o L (large, en la subunidad 50S). En esta estructura diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos (por ejemplo, determinados nucleótidos para las oxazolidinonas, algunas proteínas S para las tetraciclinas o proteínas L para el cloranfenicol). (Calvo, 2009). La Figura 8.0 muestra el mecanismo de acción de las tetraciclinas (bacteriostáticos de amplio espectro), penetran en el citoplasma bacteriano a través de porinas mediante difusión pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía y se unen de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma (proteínas S7, S14, S19), bloqueando el acceso de los complejos aminoacil-ARN-t, e impidiendo la continuación de la síntesis proteica. (Vicente, 2010)

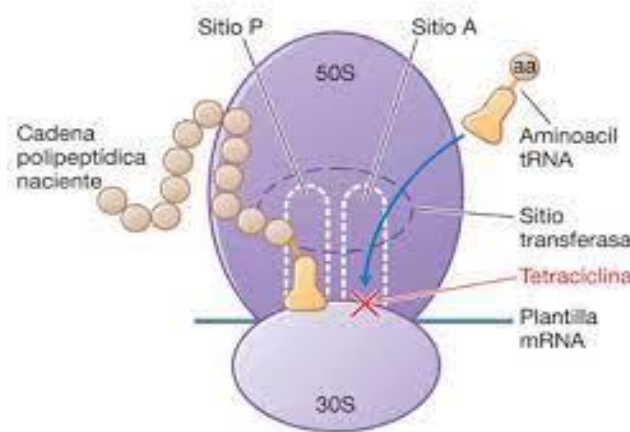


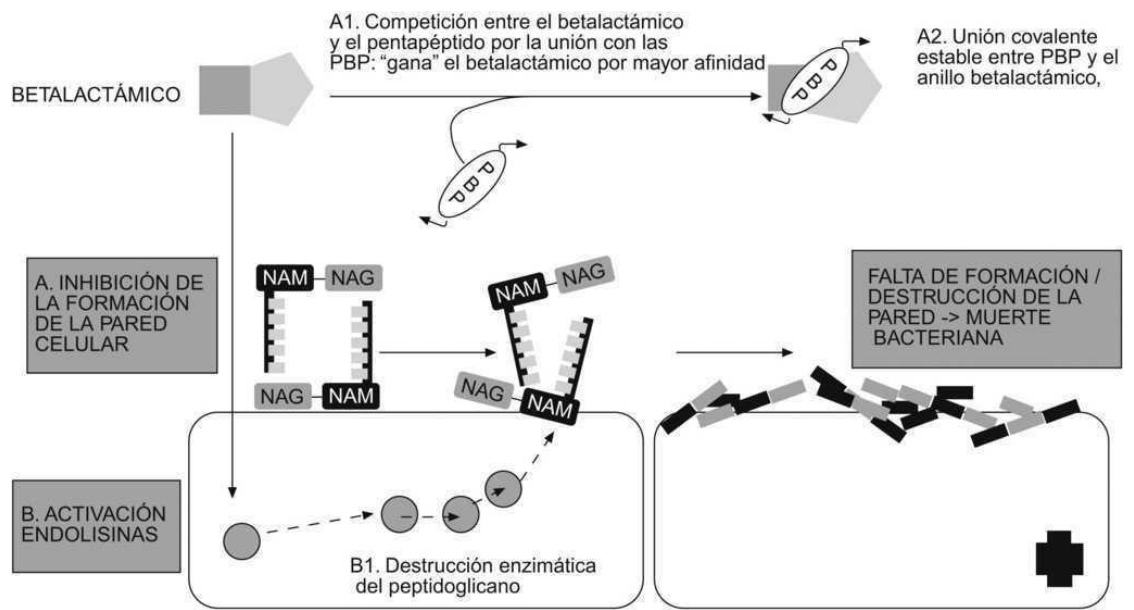
Figura 8.0: Mecanismo de acción de las tetraciclinas, inhibición de la síntesis proteica. Tomada de (Alfred, 1996)

6.2.3 Inhibición de la síntesis citoplasmática del ácido fólico

Las sulfamidas inhiben la incorporación del PABA para la formación del ácido fólico, de aquí su efecto antibacteriano selectivo. Las diaminopirimidinas inhiben la dihidrofólicoreductasa e impiden el paso de ácido fólico a folínico (paso necesario para la síntesis de bases púricas y pirimidínicas). (Calvo, 2009)

6.2.4 Inhibidores de la pared bacteriana

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de dos mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. Realizan su mecanismo de acción en la última fase de la síntesis de la pared bacteriana, la cual consiste en la formación de los tetrapéptidos a partir de los pentapéptidos (Figura 9.0) (mediante la pérdida de uno de los aminoácidos terminales), para lo que se necesita la acción de unas enzimas que se localizan en ese espacio periplásmico, llamadas de forma genérica transpeptidasas (López,2006). El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión osmótica. Por tanto, para que actúen los betalactámicos, es preciso que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que éste es el momento en que se sintetiza la pared celular, los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. (Gudiol, 2009)



NAM: Ácido N-acetilmurámico; NAG: Ácido N-acetilglucosamina; PBP: Penicillin Binding Protein

Figura 9.0 Mecanismo de acción de los Betalactámicos. Inhibición de la pared bacteriana. Tomada de (Gudiol, 2009)

6.2.5 Inhibidores de la membrana bacteriana

La membrana citoplasmática es vital para todas las células, ya que interviene activamente en los procesos de difusión y transporte activo, y de esta forma controla la composición del medio interno celular. Los antimicrobianos que actúan sobre esta estructura se comportan como bactericidas, a este grupo de fármacos pertenece la daptomicina, que su espectro antimicrobiano comprende cocáceas grampositivas de importancia clínica como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*, el mecanismo de acción postulado para daptomicina es único: en presencia de concentraciones fisiológicas de iones calcio (50 µg/ml) (Calvo, 2009), mediante el extremo hidrofóbico, las moléculas de daptomicina se insertan en la membrana citoplasmática bacteriana (Figura 10.0), donde se polimerizan y se disponen en la superficie formando canales iónicos. Estos canales permiten el transporte pasivo de potasio desde el medio intracelular al extracelular, alterando el potencial de membrana, una vez ocurrido el cambio en el potencial, la

célula es incapaz de seguir generando energía en forma de ATP, con la consiguiente detención de los procesos vitales de la bacteria, lo que induce la muerte celular sin lisis. (Araos et. al., 2012)

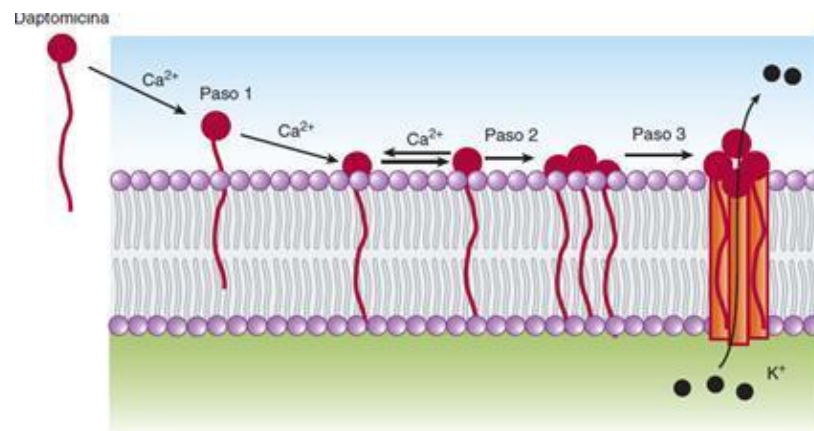


Figura 10.0 Mecanismo de acción de la Daptomicina por la despolarización de membrana. Tomado de (Toraño, 2018)

6.2.6 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.

Las Quinolonas actúan inhibiendo enzimas (topoisomerasas) indispensables en la síntesis del ADN y probablemente por fragmentación del ADN cromosómico. Tienen una actividad bactericida que depende de las concentraciones, su mecanismo de acción es complejo, actúan en el ADN cromosómico bacteriano, uniéndose a algunas de las topoisomerasas e inhibiendo su acción. Las topoisomerasas son enzimas que participan en el proceso de síntesis del ADN, por desenrollamientos y enrollamientos del ADN cromosómico. (Chávez, 2015) En bacterias Gram Negativas se inhibe la ADN-girasa, la cual mantiene el nivel de enrollamiento del ADN que es el que le permite el movimiento hacia los complejos que se forman en la replicación y la transcripción. En la girasa las quinolonas interaccionan con aminoácidos de las alfa-hélices cercanas a la tirosina del centro activo, que está implicado en la rotura del ADN. En Gram positivas la principal diana es la topoisomerasa IV, que tiene 2 subunidades: ParC y ParE. La topoisomerasa IV separa las hebras de ADN tras cada replicación. Un paso importante en el mecanismo de acción de las quinolonas es la formación de un complejo quinolona-enzima ADN que contiene ADN roto

(Figura 11.0) La unión de una quinolona al ADN girasa provoca un cambio conformacional en el complejo girasa-ADN causante de la inhibición del enzima. La topoisomerasa IV formaría complejos similares a los que se forman con la girasa. (Alos, 2009)

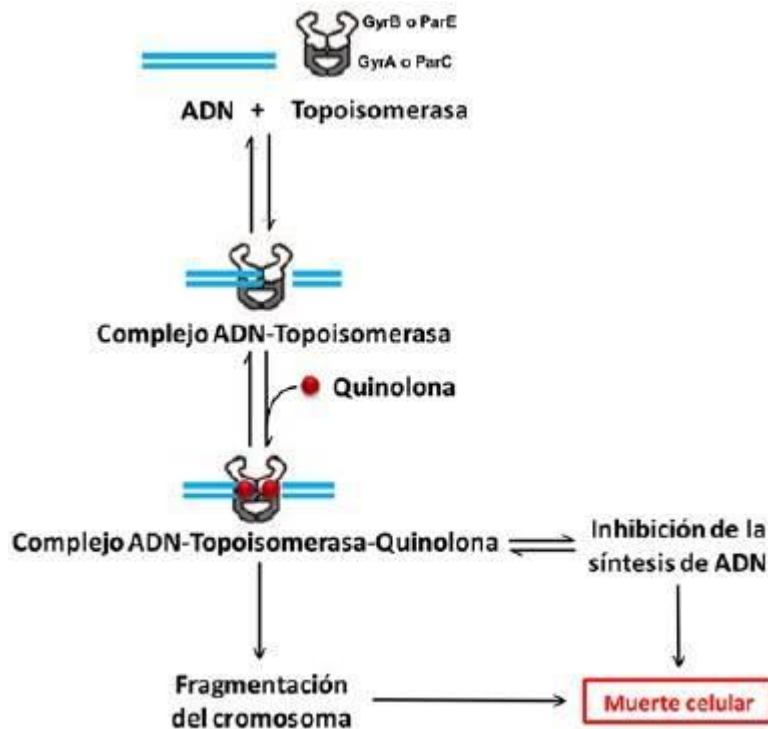


Figura 11.0 Mecanismo de acción de las Quinolonas, inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos. Tomada de: (Chávez, 2015)

7.0 Mutación Bacteriana

El proceso evolutivo de un ser vivo se acelera cuanto mayor sea su capacidad para producir variabilidad genética, bien por mutación o por recombinación, la variabilidad genética es, por tanto, un proceso altamente regulado, de tal manera que las bacterias tienden a mantener una baja tasa de mutación. La evolución microbiana depende, por tanto, de dos fuerzas contrapuestas: por un lado, el mantenimiento de la información genética (las bacterias tienen una tasa de mutación baja para mantenerse en el ambiente para el que están óptimamente adaptadas) y, por otro lado, un cierto nivel de variación genética les permite conquistar nuevos ambientes. Este equilibrio de

fuerzas es la clave de la evolución y la supervivencia, cualquier situación de estrés para la bacteria (falta de nutrientes, luz ultravioleta, antibióticos, etc.) rompe este equilibrio e incrementa la tasa de mutación. (Morosini, 2006). Todos los microorganismos tienen una tasa de mutación similar, denominada tasa de mutación constitutiva, de $\sim 0,003$ mutaciones por genoma por ciclo de replicación probablemente, esa tasa de mutación genera suficiente diversidad genética cuando la población es grande; sin embargo, en aquellas situaciones en las que el número de miembros de una población es bajo (como en las primeras etapas de una infección), la tasa de mutación constitutiva no es suficiente para generar la diversidad genética que garantice la supervivencia (Morosoni, 2006), si bien las mutaciones espontáneas en las bacterias se deben a varios factores, principalmente a los errores que cometen las enzimas que incorporan nucleótidos en el proceso replicativo del DNA y a que en cierta proporción dichos errores permanecen sin ser corregidos por los mecanismos reparadores del DNA. Aunque existen zonas genómicas donde son más frecuentes las mutaciones (las llamadas hot spots), en general éstas ocurren al azar y afectan por lo tanto a muy diversos genes, en ocasiones aquellos que se relacionan con la sensibilidad de las bacterias a ciertos antibióticos (Medellin, 2011), existen elementos extra cromosómicos de material genético denominados plásmidos que le confieren el fenotipo de resistencia a diversos antibióticos.

7.1.2 Plásmidos

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser natural, provenir de mutaciones o bien originarse por transferencia de genes. Cuando todas las cepas pertenecientes a la misma especie son resistentes a un antibiótico, se habla de resistencia natural; Sin embargo, cuando la resistencia bacteriana sólo aparece en algunas cepas de una especie normalmente sensible se habla de resistencia adquirida, que es la forma más habitual de su presentación y puede ser por mutación o por la adquisición de nuevos genes a través de plásmidos. (Oromí, 2000) Las bacterias poseen a

menudo en su citoplasma pequeños anillos de ácido desoxirribonucleico (ADN) llamados plásmidos, cuya replicación es independiente de la cromosómica (Peñaranda, 1978) dependiendo de su tamaño pueden codificar desde unas cuantas proteínas hasta cientos de ellas. (Loeza, P. et al., 2004). Se asume que codifican funciones consideradas como no esenciales para la actividad fisiológica normal de las bacterias. Sin embargo, estos elementos portan genes para una enorme variedad de funciones que les confieren a los organismos hospedadores ventajas competitivas frente a otros en el proceso de colonización de nuevos ambientes. (Narváez et al., 2005) Estos elementos juegan un papel crucial en la evolución y adaptación bacterianas, ya que son mediadores del intercambio de material genético entre estas poblaciones. Fueron descritos como factores de fertilidad (Factores “F”) debido a que son capaces de inducir la conjugación bacteriana y transmitirse así de célula (bacteria donadora) a célula (bacteria receptora). (Peñaranda, 1978). La conjugación (Figura) es un proceso en el cual las bacterias se aproximan y forman un par específico, si una de ellas contiene el Factor F+ (bacteria donadora) se establece un puente proteico (mediante una fimbria o Pili sexual) con la bacteria receptora (F+). La transferencia se inicia con un corte en el ADN del plásmido de la bacteria donadora, que genera una cadena sencilla, y esta cadena sencilla se transfiere a la bacteria receptora. La cadena sencilla no transferida es recircularizada en la bacteria donadora. Mediante la conjugación, la bacteria receptora adquiere todos los determinantes portados en el replicón. (Santos, 2016.)

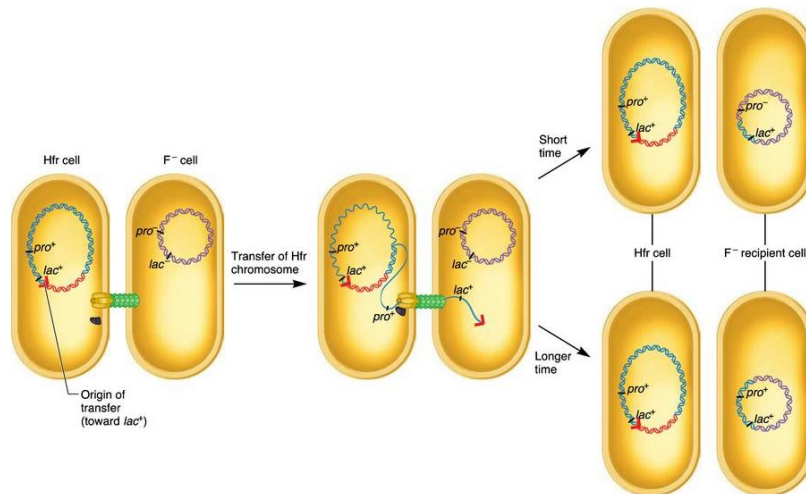


Figura 12.0. Representación esquemática de la conjugación bacteriana, transferencia de plásmidos de virulencia
Tomada de (Santos, 2016)

8.0 Resistencia a los antibióticos

Las bacterias son resistentes a los antibióticos debido a la expresión de diferentes mecanismos de resistencia. Según sean el grupo del antibiótico y la especie bacteriana, estos mecanismos se pueden agrupar en cuatro como lo muestra la Figura 13.0: 1) Modificación enzimática del antibiótico: enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad química o mediante la adenilación, acetilación, fosforilación o hidrólisis (esta última por β -lactamasas); 2) Bombas de salida: expulsión del antibiótico debido a la sobreproducción de bombas de flujo que impide el acceso del antibiótico al sitio blanco en la bacteria. 3) Modificación de la permeabilidad de la membrana bacteriana debido a la sustitución de las proteínas de membrana externa (porinas) al modificar su calibre o polaridad interna; y 4) Alteraciones en su sitio de acción: Modificación del sitio blanco de la bacteria debido a mutaciones espontáneas ocurridas en los genes que codifican al blanco de acción del antibiótico, como la ARN polimerasa, el ARN ribosomal 16S, las PBP y la ADN girasa (Romero, 2009)

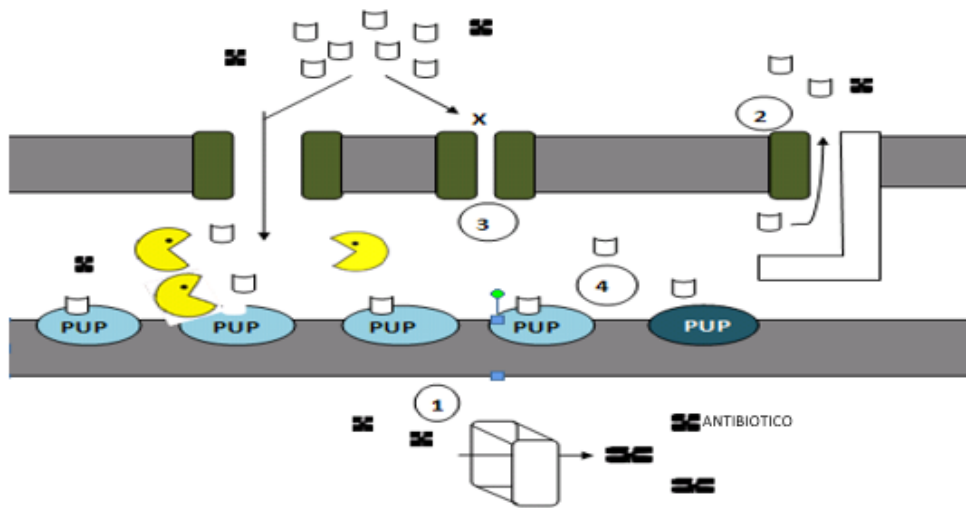


Figura 13.0 Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos 1. Enzimas modificadoras, 2. Bombas de salida, 3. Cierre de porinas, 4. Proteínas unidoras de penicilina (PUP). Tomada de (Tafur, 2008)

Un ejemplo es la resistencia a rifampicina, este antibiótico se une a la RNA polimerasa bacteriana (específicamente a la subunidad β de la enzima) y al unirse la desactiva (Figura 14.0), sin RNA polimerasa funcional la bacteria muere, pues no tiene forma de generar RNA y la información genética se queda bloqueada en el DNA. Algunas mutaciones en el gen de la subunidad generan cambios conformacionales en la enzima que impiden la unión con el antibiótico, se conserva la actividad catalítica como RNA polimerasa, y la bacteria involucrada adquiere con ello el fenotipo de resistencia al antibiótico (Galán, 2006).

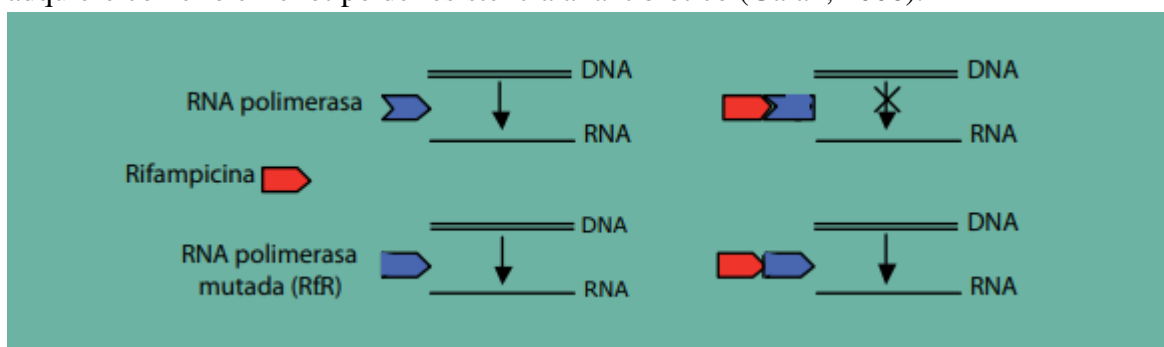
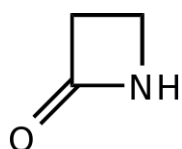


Figura 14.0. Mecanismo de acción de la resistencia bacteriana a la Rifampicina. Tomada de (Galán, 2006)

8.1 Resistencia a betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de antibióticos de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución y escasa toxicidad. (Suarez et. al., 2009)



Para que el anillo betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos, como lo muestra la figura 15.0) La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas. (Martin, 2002)


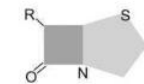




 Anillo betalactámico + Anillo secundario = Núcleo del betalactámico → GRUPO ANTIBIÓTICO			
	Anillo tiazolidínico	Ácido 6-aminopenicilánico	PENICILINAS
	Anillo dihidrotiacínico	Ácido 7 α -cefalosporínico	CEFALOSPORINAS
	Anillo pirrolínico	Carbapenemo	CARBAPENEMAS
	Ninguno	Monobactamo	MONOBACTÁMICOS
	Anillo oxazolidínico	Clavamo/oxapenamo	ÁCIDO CLAVULÁNICO®

Figura 15.0 Antibióticos generados por la unión del anillo betalactámico más un anillo secundario. Tomada de (Suarez, et. Al.,2009)

El principal mecanismo de resistencia a betalactámicos es la producción de betalactamasas, enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico impidiendo su actividad antibacteriana, su producción puede estar mediada por plásmidos o puede estar cromosómicamente codificada, En el primer caso, pueden ser transferibles y los inhibidores de las betalactamasas suelen inactivarlas; algunos ejemplos son las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, algunas enterobacterias y anaerobios, como *Bacteroides fragilis*. En el caso de los microorganismos con betalactamasas de origen cromosómico (como *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.* y *Serratia spp.*) estos son a menudo inducibles (aumenta su producción tras la exposición a betalactámicos, especialmente cefalosporinas) (Suarez et. al., 2009); Sin embargo existen otras β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales han sido reportadas en múltiples especies de bacterias Gram negativas como *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli*, estas enzimas confieren resistencia a las oximinocefalosporinas (como las cefalosporinas de tercera generación), el aztreonam, las penicilinas y las cefalosporinas de espectro reducido, La mayoría de BLEE se ha originado por medio de mutaciones espontáneas de β -lactamasas de espectro reducido, por cambios en los aminoácidos en su sitio activo, lo que permite ampliar su capacidad hidrolítica (Tafur et. al. 2008)

8.1.2 Mecanismo de resistencia a la penicilina por *Staphylococcus aureus*

La resistencia a penicilina se debe a la producción de penicilinasas (β -lactamasas) y es conferida por una penicilinasas plasmídica, inducible, que inactiva la penicilina G, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, este mecanismo de resistencia es mediado por *blaZ*, gen que codifica para la β -lactamasa. En la Figura 16.0 se muestra un panorama general del mecanismo de restencia adquirido por *Staphylococcus aureus*.

En ausencia de penicilina la proteína BlaI proteína de unión al ADN, se une a la región del operón, reprimiendo así la transcripción tanto de *blaZ* como de *blaR1-blaI*, por lo que la β -lactamasa se expresa a bajo nivel; Sin embargo, cuando hay presencia de penicilina esta se une al receptor transmembrana (sensor-transductor) BlaR1, de esta manera estimula la auto activación catalítica, clivándose a sí mismo, por lo tanto, BlaR1 activa, directa o indirectamente mediante la proteína BlaR2-cliva a BlaI produciendo fragmentos inactivos, de esta manera permite entonces, el inicio de la transcripción de *blaZ* y *blaR1-blaI*, por lo que dará inicio a la producción de la β -lactamasa (enzima de producción extracelular) ,inactivando entonces la penicilina. (Castellano et. al., 2010)

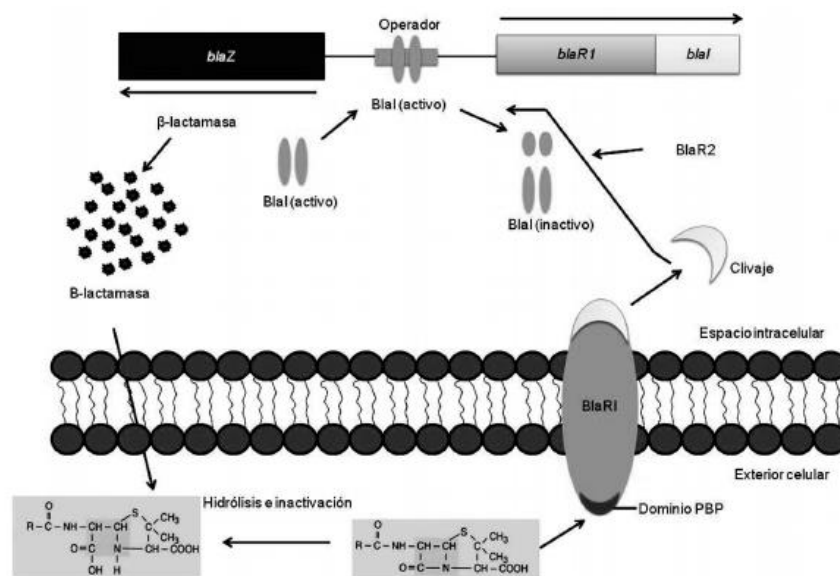


Figura 16.0. Mecanismo de resistencia a la penicilina por *Staphylococcus aureus*. Tomada de (Castellano et. al.,2010)

8.2 Bombas de salida

Se encuentran en la membrana externa de la célula y expulsan hacia el exterior de la bacteria gran cantidad de moléculas, entre ellas, metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos, para ello, utilizan la hidrólisis de ATP o un mecanismo de contratransporte iónico como sustrato energético. El principal papel de este mecanismo es mantener bajas las concentraciones de

sustancias tóxicas dentro de la célula. Las bombas de salida pueden ser específicas para un fármaco (generalmente, codificadas en plásmido y, por lo tanto, transmisibles) o inespecíficas (generalmente expresadas en el cromosoma bacteriano). Si se aumenta la expresión de una bomba inespecífica, puede generarse resistencia cruzada a múltiples clases de fármacos empleándose un solo mecanismo (Tafur et. al. 2008), *Pseudomonas aeruginosa* posee estos complejos enzimáticos llamados MexAB- OprM, se compone de una proteína bomba en la membrana citoplasmática (RND), una proteína ligadora en el espacio periplásmico (MFP) y un canal de salida en la membrana externa (OMF) (Figura 17.0) Tiene la capacidad de expulsar al exterior de la bacteria y contra un gradiente de concentración, β -lactámicos, cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim, estos sistemas de expulsión son los responsables de la impermeabilidad a la mayoría de los antibióticos.

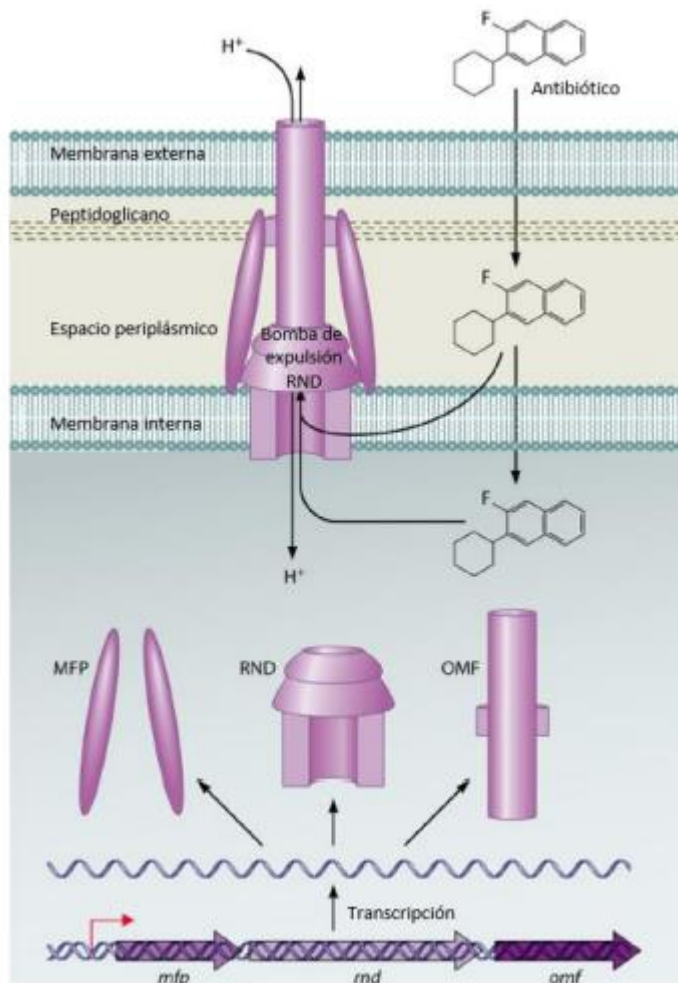


Figura17.0. Estructura y función de las bombas de expulsión RND en *Pseudomonas aeruginosa*. Este complejo forma un canal que abarca toda la membrana es impulsado por protones, lo que permite el transporte de antibióticos desde el citoplasma de la célula a través de la membrana interna, el espacio periplásmico, peptidoglicano, y finalmente, por la membrana externa (Lister et al., 2009).

Las bombas de expulsión tienen también la capacidad de ser inducidas por antibióticos, especialmente ciprofloxacina; además, los cambios mutacionales, incluso de una sola base nucleotídica en el ADN cromosómico de la de la bacteria, pueden sobre expresar estas bombas. La sobreexpresión de MexAB-OprM, compromete la acción de quinolonas, penicilinas, cefalosporinas e incluso meropenem, pero no imipenem. (Gómez et. al., 2005)

8.3 Porinas de membrana

En la membrana externa de las bacterias Gram negativas residen proteínas de membrana externa (OMPs), entre ellas se encuentran las porinas. Estas proteínas controlan principalmente la entrada

de compuestos y la salida de productos de desecho, forman canales acuosos y permite la entrada pasiva de moléculas hidrofílicas. Diferentes tipos de porinas se han caracterizado y clasificado de acuerdo con su actividad (canales no específicos o canales específicos), su estructura funcional (monomérica o trimérica), su regulación y expresión. (Vázquez, 2016)

Estudios realizados con bacterias y antibióticos, han demostrado que la ruta principal de entrada para antibióticos hidrofílicos es a través de las porinas. Entonces, la cantidad y el tipo de porinas que posee la célula determinará la permeabilidad y, consecuentemente, la susceptibilidad a antibióticos o resistencia del microorganismo. (Fernández et al., 2012).

La Figura 18.0 muestra el panorama de las mutaciones que afectan la expresión y/o función de las porinas tienen un impacto directo en la susceptibilidad de la bacteria a antimicrobianos. Estas mutaciones pueden tener diferentes efectos, así como pérdida de porinas, una modificación del tamaño o conductancia del canal de la porina, o una baja expresión del nivel de porina (Vázquez, 2016)

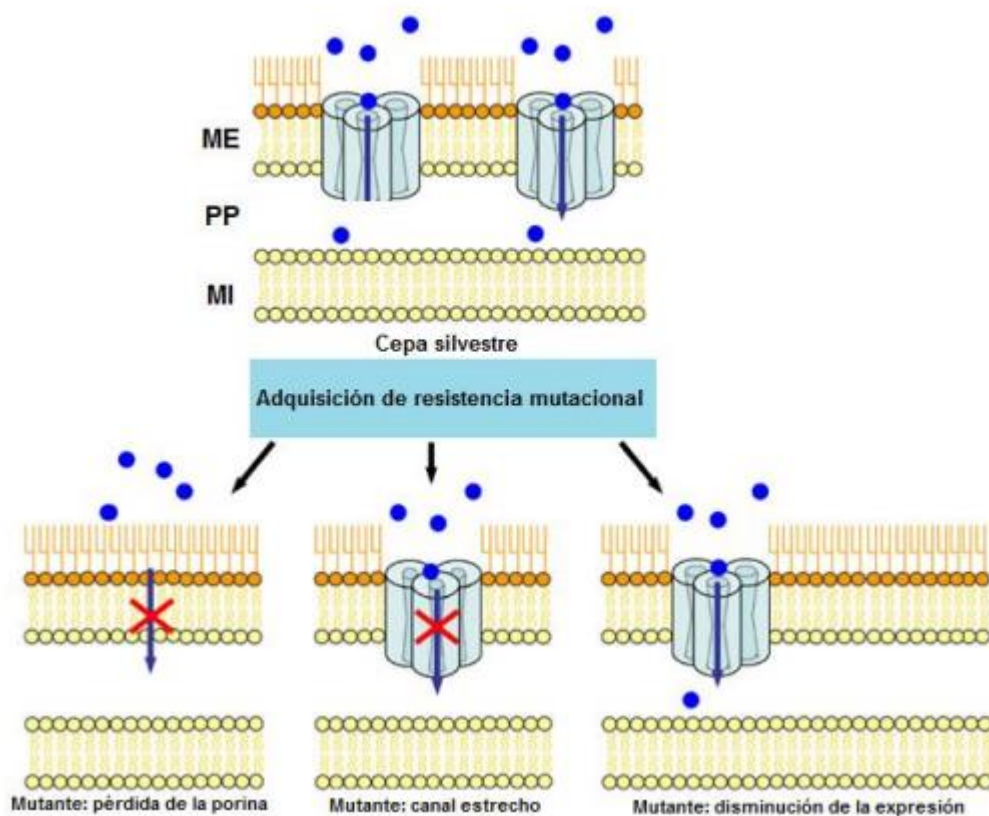


Figura 18.0. Diferentes mecanismos de adquisición de resistencia asociada a mutaciones en las porinas. Las esferas azules representan los antibióticos, y las cruces rojas indican que los antibióticos no pueden atravesar la membrana externa. Abreviaciones: ME, membrana externa, PP, periplasma y MI, membrana interna. (Fernández, et al., 2012)

9.0 Bacterias con alta tasa de Mutación

Desde que en 1940 Abraham y Chain aislaron y caracterizaron una enzima en *Escherichia coli* que era capaz de hidrolizar la penicilina, se han descrito muchos otros mecanismos de resistencia a los antibióticos que constituyen una respuesta de adaptación al ambiente adverso que supone el tratamiento antimicrobiano. Con el paso del tiempo, este fenómeno se ha convertido en un gran problema por la aparición de las bacterias multirresistentes. Las posibilidades terapéuticas en las infecciones por estos microorganismos multirresistentes son cada vez más limitadas debido a la facilidad que las bacterias poseen para adquirir e intercambiar material genético y esto exige una investigación continua en el desarrollo de nuevos antimicrobianos. (Hernández, et al., 2005)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el año 2017, una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, la lista de la OMS se divide en tres categorías con arreglo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media (Tabla 5.0). El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos

Prioridad	Microorganismos	Resistencia
Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos
	Enterobacteriaceae	Carbapenémicos
Elevada	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina y a la meticilina, con sensibilidad intermedia
	<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina
	<i>Campylobacter</i> spp	Fluoroquinolonas
	<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporina y Fluoroquinolonas
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
Media	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
	<i>Shigella</i> spp	Fluorquinolonas

Tabla 5.0 Microorganismos con alta tasa de resistencia a los antibióticos.

Las categorías de prioridad alta y media contienen otras bacterias que exhiben una farmacoresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias por salmonela.

10.0 Impacto en la salud pública

La Organización Panamericana de la salud en el año 2021 publicó un dato alarmante frente a la problemática de multirresistencia bacteriana, estipula que más 700 mil muertes se presentan cada año en el mundo debido a infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos, lo que se ha convertido en un serio problema de salud pública mundial, que podría ocasionar 10 millones de muertes en los próximos 25 años y dejar pérdidas económicas que superarían los 100 billones de dólares para 2050; por otra parte desde un año atrás el Instituto Nacional de Salud Pública en el hizo mención de algunos factores que deben tenerse en cuenta para abordar el grave problema de salud pública que estamos enfrentando: la ausencia de un cuerpo regulatorio que controle eficazmente el uso y la venta de antimicrobianos; la prescripción inadecuada y la automedicación con estos medicamentos; y la escasa información disponible sobre resistencia antimicrobiana (incluyendo los reportes errados o poco confiables de identificación y susceptibilidad bacteriana).

10.1 Automedicación

La automedicación es una mala práctica que se repite a diario en la sociedad, se tiene un desconocimiento acerca de los problemas que trae consigo esta acción, la mayoría de veces las personas recurren a esta praxis debido a que no pueden costear un médico y optan por adquirir el tratamiento, sin saber a ciencia cierta cuál es el agente causal de sus molestias, las dosis terapéuticas no suelen ser las indicadas llegando a ocasionar intoxicaciones y daños orgánicos , la duración del tratamiento se ve interrumpido cuando se siente una mejoría, debido al mal uso que se le está dando a los antibióticos hoy en día se enfrentan a esta multiresistencia bacteriana.

10.2 Prescripción médica

Otro factor que influye al uso irracional de antibióticos es la prescripción inadecuada de los mismos debido al diagnóstico errado de la enfermedad, en ocasiones frecuentes se llega a

confundir sintomatologías semejantes de algún agente causal con las generadas por bacterias y por ende se prescriben tratamientos inadecuados. Anahí Dreser y colaboradores en el año 2008 informan que en relación con infecciones respiratorias agudas (IRAS) e infecciones gastrointestinales/diarreicas agudas (EDAS), en el sector público, son las enfermedades por las que más se recurre a la compra de medicamentos en México. Investigaciones realizadas concluyeron que entre 60 y 80% de los pacientes con estas enfermedades recibían antibióticos en servicios primarios de salud públicos y privados del país, cuando en realidad su uso se justificaba tan sólo en 10 a 15% de los casos.

10.3 Venta libre de fármacos en México

México es considerado el mercado farmacéutico más grande de América Latina y se encuentra ubicado como el noveno a nivel mundial, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen en el país, representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias privadas en el país, una proporción mayor cuando se compara con otros países desarrollados o en transición con mercados farmacéuticos grandes, como lo muestra el grafico 1.0 (Dreser et. al, 2008)

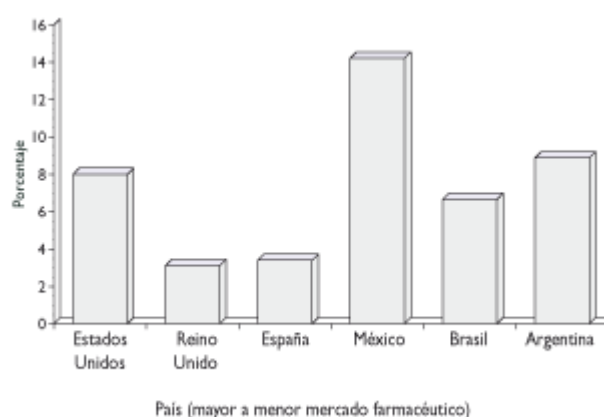


Gráfico 1.0 Uso de antibióticos expresado en porcentaje en el mercado anual de medicamentos (Dreser et. al, 2008)

10.4 Principales antibióticos consumidos en México

Debido a la poca regulación farmacéutica que existe en nuestro país, es sencillo adquirir la mayoría los antibióticos en cualquier farmacia cercana al hogar, esto se puede ver reflejado en un pequeño estudio realizado en el sur de la Ciudad de México en donde el 43.58 % de los pacientes se les prescribieron antibióticos, que en el 22% de los casos se utilizaron dos tipos de antibióticos, los antibióticos más utilizados fueron la amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrolidos aminoglicosidos y trimetropim con sulfametoxazol, aunque no es un estudio representativo, se puede observar de primer momento el gran problema que se está enfrentado y los grandes retos que trae consigo la disminución de esta problemática, (Vázquez et. al., 2010)

10.5 Regulación de antibióticos en México

En México la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es el órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud quien a través de las diversas Comisiones que la integran autoriza la venta y distribución de medicamentos para uso humano a través de Registros Sanitarios: Sin embargo, en la actualidad existe una deficiencia en la regulación de establecimientos públicos encargados de suministrar estos antimicrobianos, por lo que la OMS ha lanzado estrategias para disminuir este problema, por lo que se tiene una estimación que al ser obligatoria la receta médica implicaría la disminución de un 85 % la venta total de antibióticos en México, cifra que representa el consumo por auto prescripción (Vázquez et. al., 2010)

11.0 Discusión

La recopilación bibliográfica de este reporte nos brinda un acercamiento y nos da una noción de la problemática que se está enfrentando respecto a las bacterias multirresistentes, es alarmante ver

la facilidad con la cual cada vez, menos antibióticos son eficaces para tratar cuadros de infección bacteriana, es un tema difícil de abordar y controlar, ya que son demasiadas variables con las cuales se tiene que trabajar para frenar ese aumento en la tasa de mutaciones, cada vez es más frecuente el mecanismo de resistencia que está teniendo una sola cepa frente a una familia de antibióticos; un claro ejemplo es el caso de *Staphylococcus aureus* frente a los betalactámicos, los cuales hasta hace una década eran eficaces para tratar infecciones ocasionadas por este microorganismo, lo que hace aún más difícil un tratamiento que sea lo suficientemente eficaz para tratar la enfermedad; en la mayoría de los casos el tratamiento se inicia de manera empírica con antibióticos de amplio espectro; es decir no se conoce el agente causal de la sintomatología y se opta por asociar dichos síntomas a casos similares previos, de los cuales las más recurrentes serían los ocasionados por bacterias, un crudo ejemplo de esta situación lo dieron Dreser y colaboradores en el año 2008, exponen que en México recurrían al sector público pacientes por casos de infecciones gastrointestinales, urinarias o respiratorias etc., las cuales del 60 % al 80 % eran tratadas con antibióticos; sin embargo, solo se justificaba esta medicación en un 10 a 15 %, he aquí la primera variable que influye en la resistencia. Lo correcto sería realizar estudios adicionales de identificación bacteriana, como los cultivos, ya que frente a un resultado confirmatorio se trata de manera concisa la enfermedad. Una limitante de esta alternativa, sería el tiempo de crecimiento bacteriano y el gasto adicional al realizar dicho estudio, por lo cual tanto pacientes como médicos no recurren mucho a esto.

Otra variable que influye en la resistencia bacteriana es la automedicación, que bien es un tema muy conocido desde hace muchos años, dado que la mayoría de las personas recurrimos en alguna etapa de nuestra vida, son tantas las posibles causas que pueden orillar a realizar esta mala praxis, como lo es la falta de dinero para recurrir al médico, la facilidad con la cual se puede adquirir un

antibiótico, el incumplimiento de las dosis terapéuticas. La mayoría de las personas desconocen el impacto negativo que trae consigo esta práctica, por lo que se deberían de crear campañas que divulguen información concisa, pero suficiente para crear conciencia en la población.

El problema se tiene que frenar de raíz, es momento de invertir capital e implementar capacitaciones constantes al personal de farmacovigilancia, a nivel nacional actualmente se tienen muchos déficits, tanto que se habla de un escaso control en la posesión de farmacias, en la venta libre de antibióticos sin receta médica, el personal no tiene la capacitación y conocimiento para atender dichos establecimientos, si se controla está dispensación de antibióticos y se trabaja en los déficits que se , se estima que disminuiría un 85% la venta libre de antibióticos, si se tiene control y se trabajan las otras variables que afectan de manera directa la multirresistencia, claramente se puede frenar la rapidez de la mutación bacteriana, además de disminuir los costos intrahospitalarios y evitar el agravamiento de los pacientes.

Por otra parte, además de frenar esta situación de resistencia a antibióticos, ahora se tiene que trabajar e invertir el capital necesario para el desarrollo de nuevos antibióticos capaces de tratar de manera eficiente las infecciones causadas por estos microorganismos

12.0 Conclusión

Como se menciona a lo largo de esta revisión bibliográfica, el mundo está enfrentando un problema gravísimo, se habla de una pandemia silenciosa en la cual se estima que en los próximos años ocasionara un aumento en la tasa de defunciones, es hora de conocer y entender esta situación, es momento de como individuos partícipes de la sociedad, asumir las consecuencias de la manera más centrada y trabajar en las soluciones, lo que le confiere a las instituciones gubernamentales es trabajar duro en la regulación de dichos insumos y esparcir información suficiente a la sociedad.

13.0 Referencias

- AMIIF (1 de marzo de 2019) *Presencia de enfermedades desatendidas en México: cuáles son y cómo participa la industria biofarmacéutica* Recuperado de: <https://amiif.org/presencia-de-enfermedades-desatendidas-en-mexico-cuales-son-y-como-participa-la-industria-biofarmaceutica/#:~:text=%5B1%5D%20Tuberculosis%3B%20Rotavirus%3B,Hepatitis%20C%3B%20Lepra%3B%20Leptoespirosis>.
- Arco, J. d. (Septiembre de 2014). Antibióticos: Situación Actual. *Elsevier*, 28(5), 29-33.
- Alfred, G. G., Louis, S. G., Theodore, W. R., & Ferid, M. (1996). Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics (Vol. 904). McGraw-Hill.
- Alós, J.-I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10), 692–699.
- Alós, J.-I. (2009). *Quinolonas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(5), 290–297.
- Araos, R., García, P., Chanqueo, L., & Labarca, J. (2012). *Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cóceas gram positivas. Revista Chilena de Infectología*, 29(2), 127–131
- Belloso, W. H. (Diciembre de 2008). Historia de los antibióticos. *Hospital Italiano de Buenos aires*, 29(2), 102-110.
- Cuadra, J. I. (Julio de 2019). Historia de los antimicrobianos. *Revista de la facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamericana*, 2(2), 1-6.
- Chavez, A., Arreguin, A., Cifuentes, J. & Rodriguez, E., (2017). ¿Cómo funcionan los microbios? *Ciencia*, 68(2), 26–28.
- Chávez J, Víctor M., Ramírez, D., Martha I., Silva, J., & Cervantes, C., (2015). Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. *Revista de educación bioquímica*, 34(1), 4-9
- Calvo, J., & Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Elsevier*, 27(1), 44–52.
- Castellano, M., & Perozo, A., (2010). Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera*, 38(1), 18-35.
- Chambers, H., (2006). Principios generales de la antibioticoterapia. En G. Goodman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (págs. 1095-1109). México: Mc Graw Hill.

- Corrales, L., & Caycedo, L. (2020). Principios fisicoquímicos de los colorantes utilizados en microbiología. *Nova*, 18(33), 73-93.
- Dreser, A., Wirtz, V., Corbett, K., & Echániz, G., (2008). Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública de México*, 50(Supl. 4), S480-S487
- Echeverri, T., Lina M., & Cataño, J., (2010). *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Iatreia* , 23 (3), 240-249
- Fernández, L., and Hancock, R. E. (2012). Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clinical microbiology reviews*, 25(4), 661-681.
- Formento, T., Hernández, A., & Martínez, A., (2004). *Helicobacter pylori*. Elsevier 23(11).
- Gómez, C., Leal, A., Pérez, M., & Navarrete, M., (2005). Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(1), 27-34.
- Instituto Mexicano del Seguro Social (1 de diciembre del 2015) *Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social* Recuperado: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/227/618
- Instituto Nacional Seguridad Publica (26 agosto del 2020). Resistencia bacteriana. Recuperado de: <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud publica/investigacion/resistencia-antimicrobiana.html>
- León, S., (2002). Shigelosis (disentería bacilar). *Salud en Tabasco*, 8(1),22-25.
- López, F., Díaz, C., & San Juan, R. (2006). *Antibióticos betalactámicos I. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(51), 3344–3350
- López S., López, M.,(2000) ¿Qué debemos saber acerca de las infecciones por *Acinetobacter baumannii*? *Servicio de Microbiología*, 18(3), 153-156.
- Michael T. Madigan, J. M. (2009). *Brock Biología de los microorganismos* . España: PEARSON
- Morales, M., (s.f.) Atimicrobianos: Una revision sobre mecanismos de acción y desarrollo de resistencia. *Acta medica costarricense*,28 (2), 79-83.
- Martin, N., (2002). Resistencia Bacteriana a β -lactámicos: Evolución y Mecanismos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 21(1), 107-116.
- Organización Mundial de la Salud (31 de enero del 2018) *Fiebre tifoidea*. Recuperado: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>

- Oliva, J. (2020). Fiebre tifoidea, el arte del diagnóstico por laboratorio. *Alerta, Revista científica Del Instituto Nacional De Salud*, 3(1 (enero-junio), 33–37.
- Organización Panamericana de la Salud *Haemophilus influenzae*. Recuperado:
<https://www.paho.org/es/temas/haemophilus-influenzae#:~:text=El%20Haemophilus%20influenzae%20es%20un,%E2%80%9D%20hasta%20la%20%E2%80%9Cf%E2%80%9D>.
- Organización Mundial de la Salud (01 de Mayo 2020) *Campylobacter*. Recuperado:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter>
- Organización Mundial de la Salud (27 de febrero 2017) Lista de bacterias para las que se necesita urgentemente nuevos antibióticos. Recuperado: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Oromí, J., (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina Integral*, 36(10), 367–370.
- Organización Panamericana de la Salud (03 Marzo 2021) La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. Recuperado: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial#:~:text=M%C3%A1s%20de%20700%20mil%20muertes,p%C3%A9rdidas%20econ%C3%B3micas%20que%20superar%C3%ADan%20los>
- OPS, OMS, CONAMED, SSP. (2018). Cumplimiento normativo en el control de la venta y la dispensación de antibióticos en farmacias y perspectivas en México en combate a la Resistencia Antimicrobiana (RAM) (N.o 4). BOLETIN CONAMED.
<http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin22/Cumplimento.pdf>
- Pasachova, J., Ramírez, M., & Muñoz, L., (2019). *Staphylococcus aureus*: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. *Nova*, 17 (32), 25-38
- Paz, V., Mangwani, S., Martínez, A., Álvarez, D., Solano, S., & Vázquez, R., (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 36(2), 180-189
- Rodríguez, G., (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. *Salud Pública de México*, 44(5), 464-475.
- Rodríguez, P., Arenas, R., & Gea, M. (2018). Hans Christian Gram y su tinción Hans Christian Gram and His Staining, 16(2), 166-167.

- Roca, F. P. (2004). Acción de los antibioticos. Perspectiva de la medicacion antimicrobiana. *Ambito Farmaceutico*, 23(3), 116-124.
- Romero S., Iregui C., (2010). El Lipopolisacárido. *Revista de Medicina Veterinaria* , (19), 37-45
- Lopez, S., (Marzo de 2000). Enfermedades infecciosas y Microbiologia Clinica. *Elsevier*, 18(3), 153-156.
- Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). *Antibióticos betalactámicos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129.
- Silvia, J., (2005). Bacteria multirresistentes. *GH CONTINUADA*, 4(4), 191-195.
- Torrades, S. (2001). Uso y abuso de los antibióticos. *Offarm*, 20(8), 82–93.
- Tafur, J., Torres, J., & Villegas, M., (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, 12(3), 227-232.
- Toraño, G., (2018). *Mecanismos emergentes de resistencia en bacterias Gram positivas*
- Vicente, D., & Pérez, E., (2010). *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(2), 122–130.
- Vargas, V., (2014). Morfologia bacteriana. *Revista de actualizacion clinica*, 49(2), 2594-2595.
- Vázquez, M. (2016) *Función de las porinas de Salmonella enterica serovar Typhimurium en el proceso de desintoxicación con nanopartículas de plata* (Tesis de Maestría, Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California)
- Vázquez, O., & Campos, T. (2010). *Regulación de la venta de antibióticos en México* . Medigraphic.com. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2010/eip104d.pdf>.

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

UNIDAD-XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO: IMPACTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAR
ENFERMEDADES Y LA MUTACIÓN BACTERIANA

PROYECTO GENÉRICO: Evaluación de productos relacionados con la salud

ALUMNA: Gabriela Castillo Contreras

MATRICULA: 2162033830

DIRECCIÓN: Calle Adiós 368, colonia esperanza, Nezahualcoyotl

Teléfono: NA

Teléfono celular: 5550597543

CORREO ELECTRÓNICO: gabrielauamqfb@gmail.com

Asesor interno

Dra. Ana Laura Esquivel Campos

No. Económico: 33148

Fecha de inicio: 31 Enero 2022

Fecha de terminación: 31-Julio 2022

Fecha de entrega: Diciembre 2022

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Todos los organismos vivos se pueden dividir en dos tipos celulares: eucariotas y procariotas. Las bacterias son organismos procariotas unicelulares, que se encuentran en casi todas las partes de la tierra, desempeñando un papel importante en la misma; sin embargo, también son causantes de distintas enfermedades que afectan al ser humano y desarrollan cuadros clínicos leves, agudos e incluso graves, dependiendo el estado de salud en el que se encuentre el paciente. Las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las causas más importantes de muerte en la humanidad, aunque su contribución relativa ha ido disminuyendo desde el siglo XIX. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cuarenta supuso una de las intervenciones más importantes para su control y aumentó en varios años la esperanza de vida de la población. (Alos, 2015) Sin embargo, una amenaza creciente deteriora la eficiencia de estos fármacos. El uso masivo e irracional de los antibióticos durante las últimas décadas está ejerciendo una presión selectiva en el mundo de las bacterias, desencadenando, de modo alarmante, resistencias a numerosos antibióticos (Torrades, 2001). Actualmente se ha llegado a una situación en que no se comercializa ninguna nueva clase de antibióticos, es decir, ninguna es capaz de atacar una nueva bacteria, aunque se van produciendo modificaciones estructurales en moléculas de las diversas familias de estos fármacos. A pesar de ello nuestra reserva de antibióticos no es suficiente, ya que se presentan cepas capaces de resistirlos todos (Oromi, 2000) constituyendo un problema mundial de salud pública, ya que afecta de manera dramática el tratamiento ambulatorio y hospitalario de las infecciones producidas por esos microorganismos.

Las bacterias son resistentes a los antibióticos debido a la expresión de diferentes mecanismos de resistencia. Según sean el grupo del antibiótico y la especie bacteriana, mediante modificación enzimática del antibiótico, bombas de salida, modificación de la permeabilidad de la membrana, o alteraciones en su sitio de acción.

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar una recopilación bibliográfica de los impactos en la Mutación Bacteriana que trae consigo el inadecuado uso de antibióticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar y sintetizar información actualizada del descontrolado uso de antibióticos y las consecuencias de salud pública que traen consigo.
- Realizar un material didáctico educativo, que permita al estudiante potencializar el conocimiento adquirido.

ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN/ RESULTADOS

A lo largo del tiempo las bacterias han generado resistencia bacteriana provocada por factores propios y ajenos a ellas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el año 2017, una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, la lista de la OMS se divide en tres categorías con arreglo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media (Tabla 5.0). El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos

Prioridad	Microorganismos	Resistencia
Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos
	Enterobacteriaceae	Carbapenémicos
Elevada	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina y a la metecilina, con sensibilidad intermedia
	<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina
	<i>Campylobacter</i> spp	Fluoroquinolonas
	<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporina y Fluoroquinolonas
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
Media	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
	<i>Shigella</i> spp	Fluoroquinolonas

Años anteriores a la publicación de la OMS (2015) El Instituto Mexicano del seguro social publicó un estudio donde se analizaron todas las infecciones nosocomiales detectadas por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH); Se estudiaron 48 377 resultados de cultivos nosocomiales. El microorganismo más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* con 8192 (16.9 %) del total de cultivos analizados, seguido del grupo de los *Staphylococcus* coagulasa-negativos con 6771 (14 %), *Staphylococcus aureus* 4725 (9.8%), *Klebsiella pneumoniae* 3122 (6.5 %), *Acinetobacter spp* 1437 (3.0%), *Enterobacter cloacae* 1696 (3.5%) y la *Pseudomonas aeruginosa* 5275 (19.9 %).

La Organización Panamericana de la salud en el año 2021 publicó un dato alarmante frente a la problemática de multirresistencia bacteriana, estipula que más 700 mil muertes se presentan cada año en el mundo debido a infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos, lo que se ha convertido en un serio problema de salud pública mundial, que podría ocasionar 10 millones de muertes en los próximos 25 años y dejar pérdidas económicas que superarían los 100 billones de dólares para 2050; por otra parte desde un año atrás el Instituto Nacional de Salud Pública hizo mención de algunos factores que deben tenerse en cuenta para abordar el grave problema de salud pública que estamos enfrentando: la ausencia de un cuerpo regulatorio que controle eficazmente el uso y la venta de antimicrobianos; la prescripción inadecuada y la automedicación con estos medicamentos; además de la escasa información disponible sobre resistencia antimicrobiana (incluyendo los reportes errados o poco confiables de identificación y susceptibilidad bacteriana). Anahí Dreser y colaboradores en su artículo publicado en el año 2008, muestran el claro ejemplo de la prescripción médica inadecuada donde en relación con infecciones respiratorias agudas (IRAS) e infecciones gastrointestinales/diarreicas agudas (EDAS), concluyeron que entre 60 y 80% de los pacientes con estas enfermedades recibían antibióticos en servicios primarios de salud públicos y privados del país, cuando en realidad su uso se justificaba tan sólo en 10 a 15% de los casos.

México es considerado el mercado farmacéutico más grande de América Latina y se encuentra ubicado como el noveno a nivel mundial, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen en el país, representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias privadas en el país, una proporción mayor cuando se compara con otros países desarrollados o en transición con mercados farmacéuticos grandes, como lo muestra el grafico 1.0 (Dreser et. al, 2008)

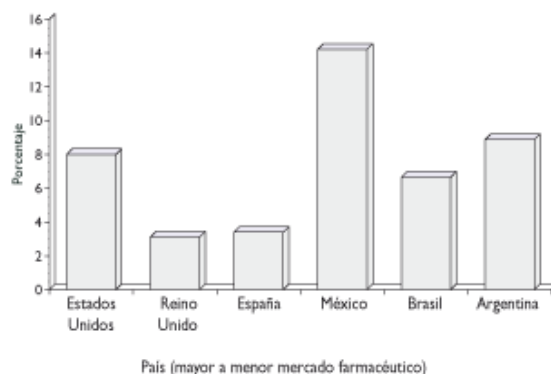


Gráfico 1.0 Uso de antibióticos expresado en porcentaje en el mercado anual de medicamentos (Dresler et. al, 2008)

Debido a la poca regulación farmacéutica que existe en nuestro país, es sencillo adquirir la mayoría los antibióticos en cualquier farmacia cercana al hogar, esto se puede ver reflejado en un pequeño estudio realizado en el sur de la Ciudad de México en donde el 43.58 % de los pacientes se les prescribieron antibióticos, que en el 22% de los casos se utilizaron dos tipos de antibióticos, los antibióticos más utilizados fueron la amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrolidos aminoglucosidos y trimetropim con sulfametoxazol, aunque no es un estudio representativo, se puede observar de primer momento el gran problema que se está enfrentado y los grandes retos que trae consigo la disminución de esta problemática, (Vázquez et. al., 2010)

En México la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es el órgano desconcentrado de la Secretaria de Salud quien a través de las diversas Comisiones que la integran autoriza la venta y distribución de medicamentos para uso humano a través de Registros Sanitarios: Sin embargo, en la actualidad existe una deficiencia en la regulación de establecimientos públicos encargados de suministrar estos antimicrobianos, por lo que la OMS ha lanzado estrategias para disminuir este problema, por lo que se tiene una estimación que al ser obligatoria la receta médica implicaría la disminución de un 85 % la venta total de antibióticos en México, cifra que representa el consumo por auto prescripción (Vázquez et. al., 2010).

DISCUSIÓN

La recopilación bibliográfica de este reporte nos brinda un acercamiento y nos da una noción de la problemática que se está enfrentando respecto a las bacterias multirresistentes, es alarmante ver la facilidad con la cual cada vez, menos antibióticos son eficaces para tratar cuadros de infección bacteriana, es un tema difícil de abordar y controlar, ya que son demasiadas variables

con las cuales se tiene que trabajar para frenar ese aumento en la tasa de mutaciones, cada vez es más frecuente el mecanismo de resistencia que está teniendo una sola cepa frente a una familia de antibióticos; un claro ejemplo es el caso de *Staphylococcus aureus* frente a los betalactámicos, los cuales hasta hace una década eran eficaces para tratar infecciones ocasionadas por este microorganismo, lo que hace aún más difícil un tratamiento que sea lo suficientemente eficaz para tratar la enfermedad; en la mayoría de los casos el tratamiento se inicia de manera empírica con antibióticos de amplio espectro; es decir no se conoce el agente causal de la sintomatología y se opta por asociar dichos síntomas a casos similares previos, de los cuales las más recurrentes serían los ocasionados por bacterias, un crudo ejemplo de esta situación lo dieron Dreser y colaboradores en el año 2008, exponen que en México recurrían al sector público pacientes por casos de infecciones gastrointestinales, urinarias o respiratorias etc., las cuales del 60 % al 80 % eran tratadas con antibióticos; sin embargo, solo se justificaba esta medicación en un 10 a 15 %, he aquí la primera variable que influye en la resistencia. Lo correcto sería realizar estudios adicionales de identificación bacteriana, como los cultivos, ya que frente a un resultado confirmatorio se trata de manera concisa la enfermedad. Una limitante de esta alternativa, sería el tiempo de crecimiento bacteriano y el gasto adicional al realizar dicho estudio, por lo cual tanto pacientes como médicos no recurren mucho a esto.

Otra variable que influye en la resistencia bacteriana es la automedicación, que bien es un tema muy conocido desde hace muchos años, dado que la mayoría de las personas recurrimos en alguna etapa de nuestra vida, son tantas las posibles causas que pueden orillar a realizar esta mala praxis, como lo es la falta de dinero para recurrir al médico, la facilidad con la cual se puede adquirir un antibiótico, el incumplimiento de las dosis terapéuticas. La mayoría de las personas desconocen el impacto negativo que trae consigo esta práctica, por lo que se deberían de crear campañas que divulguen información concisa, pero suficiente para crear conciencia en la población.

El problema se tiene que frenar de raíz, es momento de invertir capital e implementar capacitaciones constantes al personal de farmacovigilancia, a nivel nacional actualmente se tienen muchos déficits, tanto que se habla de un escaso control en la posesión de farmacias, en la venta libre de antibióticos sin receta médica, el personal no tiene la capacitación y conocimiento para atender dichos establecimientos, si se controla esta dispensación de antibióticos y se trabaja en los déficits que se , se estima que disminuiría un 85% la venta libre de antibióticos, si se tiene control y se trabajan las otras variables que afectan de manera directa la multirresistencia, claramente se

puede frenar la rapidez de la mutación bacteriana, además de disminuir los costos intrahospitalarios y evitar el agravamiento de los pacientes.

Por otra parte, además de frenar esta situación de resistencia a antibióticos, ahora se tiene que trabajar e invertir el capital necesario para el desarrollo de nuevos antibióticos capaces de tratar de manera eficiente las infecciones causadas por estos microorganismos.

CONCLUSIONES

Como se menciona a lo largo de esta revisión bibliográfica, el mundo está enfrentando un problema gravísimo, se habla de una pandemia silenciosa en la cual se estima que en los próximos años ocasionara un aumento en la tasa de defunciones, es hora de conocer y entender esta situación, es momento de como individuos partícipes de la sociedad, asumir las consecuencias de la manera más centrada y trabajar en las soluciones, lo que le confiere a las instituciones gubernamentales es trabajar duro en la regulación de dichos insumos y esparcir información suficiente a la sociedad.

REFERENCIAS

- Alós, J.-I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10), 692–699.
- Torrades, S. (2001). Uso y abuso de los antibióticos. *Offarm*, 20(8), 82–93.
- Oromí, J., (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina Integral*, 36(10), 367–370.
- Organización Mundial de la Salud (27 de febrero 2017) Lista de bacterias para las que se necesita urgentemente nuevos antibióticos. Recuperado: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Instituto Mexicano del Seguro Social (1 de diciembre del 2015) *Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social* Recuperado: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/227/618
- Organización Panamericana de la Salud (03 Marzo 2021) La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. Recuperado: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial#:~:text=M%C3%A1s%20de%20700%20mil%20muertes,p%C3%A9rdidas%20econ%C3%B3micas%20que%20superar%C3%ADan%20los>

- Dreser, A., Wirtz, V., Corbett, K., & Echániz, G.,. (2008). Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública de México*, 50(Supl. 4), S480-S487
- Vázquez, O., & Campos, T. (2010). *Regulación de la venta de antibióticos en México* . Medigraphic.com. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2010/eip104d.pdf>.