



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS
DE PATÓGENOS QUE COLONIZAN LA CAVIDAD
ORAL

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

CÉSAR ENRIQUE GUERRERO CRUZ

TUTOR: Mtra. ISABEL MARTÍNEZ SANABRIA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a mis padres Yolanda Del Carmen y Héctor por depositar su confianza en mí, en su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, en especial en mi carrera, sin ellos no pude haberlo logrado, su amor, su paciencia y su perseverancia infinita hicieron de mi un profesionalista. Los quiero mucho.

A mi hermano Héctor Emilio por estar en las buenas y en las malas, en los momentos difíciles nunca me dejaste de apoyar, hubo momentos de desesperación que sin tu apoyo no los hubiera logrado superar, sé que tú también lograrás lo mismo y ahí estaré yo, te quiero hermano.

A mi amigo Marco Antonio por pasar juntos éste reto de la vida, en la carrera paso a paso fuimos superando los retos, eres un gran amigo.

A los profesores que estuvieron a lo largo de mi formación profesional, sus enseñanzas y su dedicación, me han ayudado a crecer en la vida y a hacer frente a los retos de la vida.

A la Mtra. Isabel Martínez Sanabria que, por su dedicación, paciencia, tiempo y conocimiento, a pesar de la emergencia sanitaria siempre estuvo conmigo, nunca lo pude haber logrado sin usted.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por permitirme estudiar y ayudar a formarme profesionalmente, a enseñarme cómo afrontar los retos de la vida, mi segundo hogar en el cual pasé muchos años, gracias por permitirme ser parte de la máxima casa de estudios.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITÚ”

Índice

Introducción	5
Capítulo 1. Antecedentes.....	6
Capítulo 2. Estructura, morfología y tamaño de las bacterias	8
2.1 Morfología de las bacterias.....	8
2.2. Tamaño y Clasificación.....	9
2.3. Estructura Bacteriana	11
Capítulo 3. Resistencia bacteriana.....	19
3.1 Mecanismos de Resistencia Bacteriana a nivel extracelular	19
3.1.1 Formación de biopelículas.....	19
3.1.2. Sistema “ <i>Quorum Sensing</i> ” (QS).....	19
3.2 Mecanismos de resistencia a nivel de envoltura celular	20
3.2.1 Permeabilidad de membranas	20
3.2.2 Porinas de membranas.....	21
3.2.3 Bombas de expulsión.....	21
3.3 Mecanismos de resistencia a nivel intracelular.....	23
3.3.1 Mecanismo de óxido-reducción	23
3.3.2 Sistemas de Protección ribosomal.....	23
Capítulo 4. Genes asociados a resistencia	24
4.1 Mutaciones del gen.....	24
4.2 Regulación de la transcripción.....	24

4.3 Transferencia de genes de resistencia antibiótica	25
---	----

Capítulo 5. Antibióticos y alternativas farmacológicas ante la resistencia bacteriana..... 27

5.1 Penicilinas y betalactámicos	28
--	----

5.2 Macrólidos	29
----------------------	----

5.3 Tetraciclinas.....	30
------------------------	----

5.4 Aminoglucósidos.....	32
--------------------------	----

5.5 Metronidazol	32
------------------------	----

5.6 Cefalosporinas.....	34
-------------------------	----

5.7 Fluoroquinolonas	36
----------------------------	----

5.8 Recomendaciones para el control de la resistencia antimicrobiana en México	41
--	----

Conclusiones..... 44

Referencias bibliográficas:..... 46

Introducción

La resistencia a múltiples antimicrobianos 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, antisépticos y desinfectantes ha generado una respuesta de supervivencia en los microorganismos, que los capacita para evadir con eficiencia la acción bactericida de algunos agentes. En la actualidad se intenta dilucidar si hay mecanismos compartidos entre antibióticos, antisépticos y desinfectantes que les permita a las bacterias y otros microorganismos activar genes que potencialmente expresen los cinco mecanismos propuestos hasta ahora como respuesta evolutiva a la intervención humana.

El uso de antibióticos junto con procedimientos médicos asépticos, la mejora de la higiene y la vacunación ha revolucionado la atención sanitaria, ha dado lugar a una importante disminución de la morbilidad y la mortalidad por infecciones bacterianas agudas. Las infecciones que eran desenfrenadas en el pasado, como el cólera, la difteria, la fiebre tifoidea, la peste y la sífilis son ahora generalmente manejables, su frecuencia se ha reducido en muchos órdenes de magnitud. Problemática de mayor impacto en hospitales de alta complejidad por el número de pacientes críticamente enfermos, huéspedes inmunocomprometidos, presencia de múltiples enfermedades concomitantes, uso frecuente de dispositivos invasivos, sumado a otros factores como la selección o el uso inapropiado de antibióticos, aplicación insuficiente de medidas de prevención y control, higiene de manos, protocolos de limpieza y desinfección; además de los mecanismos de resistencia intrínsecos o adquiridos por la bacteria que conlleva a la aparición de multirresistencia, capacidad que tienen las bacterias de eludir la acción antibacteriana como fenómeno inagotable, así como su alta tasa de mutaciones y su amplia gama de transferencia de material genético interespecífico.

Capítulo 1. Antecedentes

En el siglo XX el descubrimiento de los antibióticos se convirtió en la solución a las múltiples enfermedades producidas por agentes infecciosos. Las bacterias como todos los seres vivos exhiben mecanismos biológicos, que las facultan para adecuarse a diversos entornos ambientales.^{1,2}

Desde entonces se han obtenido, comercializado y utilizado una gran cantidad de antimicrobianos, sin embargo, así como al comienzo de la era antibiótica se tenía la falsa esperanza de que las enfermedades producidas por microorganismos desaparecerían, pronto se puso de manifiesto que las bacterias eran capaces de desarrollar mecanismos de resistencia y así en los años 50 ya se conocían cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina. Desde el descubrimiento de los primeros antibióticos, los microorganismos han sido capaces de evadir su acción. Un ejemplo que ofrece muestras evolutivas de resistencia es la bacteria *Staphylococcus aureus*, que en 1946 presentaba la mayoría de sus cepas sensibles a la penicilina; en la actualidad casi todas las cepas hospitalarias, son resistentes a bencilpenicilina y algunas son la meticilina, gentamicina incluso ambas y sólo se pueden tratar con vancomicina.^{1,2,3}

La introducción de los antibióticos a la práctica clínica supuso una de las intervenciones más importantes para el control de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos han salvado millones de vidas, y además han supuesto una revolución en la medicina. Sin embargo, una amenaza creciente que deteriora la eficacia de estos fármacos es la resistencia bacteriana a los antibióticos que se define en éste trabajo como la capacidad que tienen las bacterias para sobrevivir en concentraciones de antibióticos que inhiben o matan a otras de la misma especie. Además, en los últimos 25 años la comunidad ha adquirido microorganismos resistentes a múltiples fármacos, por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Vibrio cholerae*, *Streptococcus pneumoniae* que, al

aumentar el número de cepas, causan infecciones en ambientes nosocomiales; y dejan en claro que la resistencia a los fármacos constituye un problema de salud pública extremadamente grave. ^{1, 3, 4, 5}

Actualmente muchos tratamientos disponibles para las infecciones bacterianas más comunes están perdiendo mucha eficacia, como lo indica el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), entre las causas se pueden considerar:

1. Uso inadecuado por parte del paciente, al no respetar la dosis o la duración del tratamiento, permitiendo que algunas bacterias sobrevivan y se vuelvan resistentes.
2. Prescripción demasiado frecuente de antibióticos de amplio espectro en lugar de antibióticos específicos seleccionados mediante un diagnóstico más preciso.
3. Prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones virales, contra las que no tiene ningún efecto.

Desde la década de los ochenta, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha promovido el uso racional de medicamentos y ha recomendado que este aspecto sea integrado en las políticas nacionales de medicamentos. La Asamblea Mundial de la Salud (ASM) de 1998 incitó a los países miembros a desarrollar acciones dirigidas a mejorar el uso de antibióticos. En el año 2001, la OMS dio a conocer la Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana. En su 60ª reunión la ASM realizada en 2006, reconoció que no es posible aplicar resoluciones sobre resistencia antimicrobiana sin abordar el problema más amplio del uso irracional de medicamentos en los sectores público y privado, y para ello incitó a los países miembros a invertir lo necesario en recursos humanos y financiamiento. ^{6, 7, 8, 9}

Capítulo 2. Estructura, morfología y tamaño de las bacterias

En las últimas décadas se han hecho importantes avances en el estudio de la ultraestructura bacteriana, lográndose una identificación bioquímica de muchas fracciones subcelulares; estos avances han permitido ubicar a las bacterias en el reino *Prokaryotae*. El conocimiento de las diferentes estructuras y composición ha permitido comprender cómo muchas bacterias se relacionan con el hombre, ya sea como integrantes de la microbiota o como agresoras para el mismo. Las bacterias integran el reino procariota (“pro” de primitivo y “cariota” de núcleo). Como característica principal, los procariotas no poseen compartimientos intracelulares delimitados por membranas, por lo que carecen de membrana nuclear, a diferencia de los eucariotas. También es importante destacar que el DNA procariota es circular y cerrado, mientras que el eucariota se organiza en cromosomas individuales y se asocia a proteínas de tipo histonas. ^{2, 9, 10}

2.1 Morfología de las bacterias

Las bacterias son microorganismos que se reproducen mediante fisión binaria, y que presentan tres formas básicas: las bacterias esféricas o cocos, las alargadas o bacilos y las bacterias curvadas o espirilos que pueden ser también comas, espiroquetas y vibrias. Algunos cocos, reciben otro nombre, por ser achatados se denominan cocobacilos. ^{10, 11}

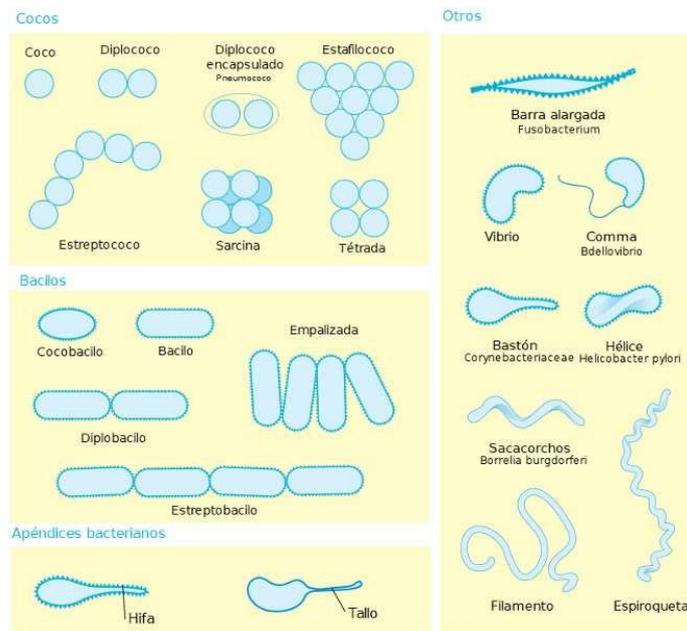


Figura 1. Morfología de las bacterias. En la figura se muestran las diferentes formas de las bacterias, de las cuales las formas básicas son los cocos, bacilos y espiroquetas. ¹⁰

Las bacterias pueden presentar ciertas variaciones morfológicas, entre estas se encuentran las que tienen forma de estrella, las planas y rectangulares, las alargadas en forma de pera y por último aquellas que forman pedúnculos no celulares. Vistas al microscopio, por lo general, las bacterias presentan tres formas básicas: las bacterias esféricas se denominarán cocos, las alargadas serán bacilos, las bacterias curvadas y las que tienen forma de espiral serán los espirilos, espiroquetas, comas o vibriones; cada una de ellas presentarán distintas características. ^{2, 10, 11}

2.2. Tamaño y Clasificación

El tamaño de las bacterias oscila entre las 0.5 y 3 μm , pudiendo llegar en algunos tipos a 10 μm . Las bacterias de interés médico tienen un tamaño

entre 0.4 y 2 μm . El tamaño de las colonias puede variar desde 0,5 a 4,0 milímetros de diámetro llegando a tener una forma circular, puntiforme, irregular, rizoide o fusiforme. A modo comparativo, una célula eucariota mide más de 5 μm (un eritrocito tiene un diámetro de 7 μm), mientras que un reovirus mide menos de 0.1 μm . Su tamaño pequeño determina una relación entre la superficie y el volumen elevada, con alta tasa metabólica.

2, 3

Tabla 1. Clasificación de las principales bacterias de la cavidad oral.

Bacterias y división		Aerobios Estrictos	Anaerobios Facultativos	Anaerobios Estrictos
Gram Positivos	Cocos	<i>Micrococcus (M. Luteus)</i>	<i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus</i> <i>Stahylococcus spp.</i>	<i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
	Bacilos	<i>Rothia</i>	<i>Actinomyces spp.</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Lactobacillus (L. salivarius)</i> <i>(L. acidophilus)</i> <i>Propionibacterium</i>	<i>Lactobacillus (L. rimae)</i> <i>Clostridium</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i>
Gram Negativos	Cocos	<i>Neisseria</i>		<i>Veillonella</i>
	Bacilos	<i>Eikenella (E. corrodens)</i>	<i>Actinobacillus (A. actinomycetemcomitans)</i> <i>Eikenella (E. corrodens)</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Haemophilus</i> <i>Campylobacter</i>	<i>Bacteroides (B. forsythus)</i> <i>Fusobacterium spp. (Fusobacterium nucleatum)</i> <i>Prevotella (P. intermedia, P. melaninogénica)</i> <i>Porphyromonas (P. gingivalis)</i>
Espiroquetas				<i>Treponema (T. denticola, T. orale)</i>

En esta tabla se muestran las bacterias más comunes en cavidad oral, divididas en grampositivos, gramnegativos, aerobios estrictos, anaerobios facultativos y anaerobios estrictos. Fuente propia.

2.3. Estructura Bacteriana

Estructuras citoplasmáticas

Están inmersas en el citoplasma, solución acuosa y viscosa que contiene solutos orgánicos e inorgánicos y elementos especializados como los ribosomas y los cuerpos de inclusión. ^{2, 10}

DNA

Las bacterias no poseen membrana nuclear, nucléolo ni aparato mitótico y nunca configuran una masa cromosómica definida. Esto las diferencia de las células eucariotas. Aunque no existe un núcleo delimitado, hay una zona nuclear o nucleoide. Su material genético está constituido por una molécula de DNA circular enrollado sobre sí mismo, asociado a proteínas básicas que no constituyen verdaderas histonas. ^{2, 7, 10}

Plásmidos

Constituyen el material genético extracromosómico. 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. Aunque no son esenciales para la vida de la bacteria, generalmente proveen a ésta una ventaja selectiva, por ejemplo: resistencia a los antibióticos, nuevas capacidades metabólicas, patogénicas (cuando codifican para factores de virulencia como toxinas y otros) u otras numerosas propiedades. Pueden transferirse de bacteria a bacteria mediante un proceso denominado conjugación. La conjugación bacteriana es el principal mecanismo de diseminación de resistencias a antibióticos, consiste en la transferencia de material genético de una bacteria a otra por contacto directo o alguna conexión. ^{2, 7, 10}

Ribosomas

Libres en el citoplasma, están compuestos por proteínas y ácido ribonucleico (RNA); su coeficiente de sedimentación es de 70S (a diferencia de la célula eucariota que es de 80S) con dos subunidades de 50S y de 30S. Pueden presentarse aislados o como polirribosomas, asociados a RNA mensajero (RNAm) y a DNA cromosómico. Su función es la síntesis proteica. ^{2,7}

Estructuras externas

Membrana celular

Es una estructura vital para la bacteria. Representa una barrera que separa el interior del exterior celular. Denominada también membrana citoplasmática o plasmática, se encuentra compuesta por una bicapa lipídica formada por fosfolípidos y proteínas, cuya conformación es similar a las membranas biológicas, donde la membrana de las células eucariotas presenta esteroides en su estructura a diferencia de los microorganismos procariontes que poseen hopanoides. La membrana se halla estabilizada por puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y cationes como el calcio y el magnesio que se combinan con los fosfolípidos cargados negativamente. Insertas en ella se encuentran múltiples proteínas transmembrana, que facilitan el transporte de sustancias hidrofílicas a través de ésta. Las funciones que presenta la membrana celular se manifiestan por una permeabilidad selectiva que permite el ingreso de sustancias nutritivas para la bacteria y la expulsión de desechos y proteínas como las endotoxinas que tienen la capacidad de producir enfermedades. A través de la membrana se realiza el transporte de solutos el mismo que se efectúa por transporte activo y donde se encuentran los distintos sistemas de energía como la fosforilación, oxidación y el transporte de los electrones. ^{12, 13, 14}

A este nivel se puede observar la presencia de los flagelos, fimbrias y los pilis, además de que en algunas bacterias, en particular las gram positivas suelen encontrarse invaginaciones que nacen de la membrana, denominados *mesosomas* que pueden ser de dos tipos: los denominados *centrales o septales* que estarían relacionados con la replicación del DNA, y que además participan en la división celular formando un tabique entre dos células, y en segundo lugar se encuentran los *mesosomas laterales* que permiten un mayor contacto de la membrana durante la expulsión de proteínas al exterior celular. Existen antibióticos que actúan a nivel de la membrana celular y presentan su mecanismo de acción al contactar con ella produciendo una desorganización en la estructura misma de la membrana.^{12, 14, 15}

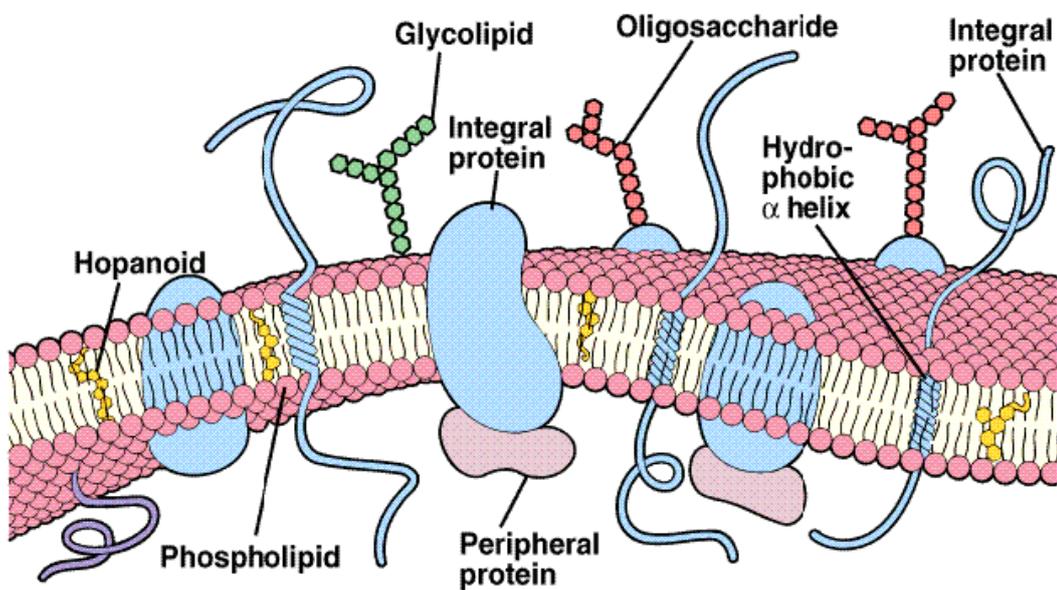


Figura 2. Representación esquemática de la membrana bacteriana

Estructura de la membrana bacteriana, compuesta por proteínas como glucopéptidos, porinas, bicapa formada por fosfolípidos, es una estructura importante en la bacteria, ya que permite la permeabilidad de sustancias, así como interacciones con el exterior de la membrana.¹⁵

Pared celular

Ubicada por fuera de la membrana plasmática, es una estructura vital para las bacterias que la poseen. Los fármacos que bloquean su formación producen la lisis y muerte de las bacterias susceptibles. Excepto los *mycoplasma spp.* todas las bacterias tienen una pared celular que les da forma y las protege de la lisis osmótica. La pared celular de muchos microorganismos patógenos tiene componentes que contribuyen a su patogenicidad. La pared puede proteger a la célula de las sustancias tóxicas y es el sitio de acción de algunos antibióticos. ^{12, 13, 14}

Después de que Christian Gram en 1884 desarrolló la tinción que lleva su nombre, se comprobó que las bacterias podían clasificarse en dos grupos principales, según su respuesta a esta coloración. Las bacterias grampositivas se tiñen de color azul violeta y las gramnegativas adquieren un color rosa o rojo. La diferencia estructural verdadera entre ambos grupos se puso de manifiesto con el desarrollo del microscopio electrónico. La pared de una célula grampositiva está formada por una única capa homogénea de 20 a 80 nm de grosor de peptidoglicano o mureína, situada por fuera de la membrana celular. ^{11, 15}

Por el contrario, la pared de la célula gramnegativa es más compleja; posee una capa de 2 a 7 nm de grosor de peptidoglicano rodeada por una membrana externa. Las funciones que presenta la pared celular son: la rigidez y resistencia osmótica, que se encuentra entre el interior de la bacteria y el exterior, representando una barrera contra las sustancias tóxicas que se localizan en el exterior de la bacteria. ^{12, 13}

En las microfotografías electrónicas se observa un espacio entre la membrana plasmática y la externa de las bacterias gramnegativas y, a menudo entre la membrana plasmática y la pared celular en las grampositivas. Dicho espacio se denomina espacio periplásmico y está ocupado por un gel, el periplasma. El espacio periplásmico de las bacterias

gramnegativas contiene muchas proteínas que participan en la captación de nutrientes, por ejemplo, enzimas hidrolíticas (proteasas, lipasas, fosfatasas, β -lactamasas) que convierten las macromoléculas en productos más pequeños que pueden ser metabolizados por la bacteria. A nivel de envoltura celular se destaca el funcionamiento y comportamiento de la pared celular y de la membrana celular, principalmente por medio de la regulación de la expresión de canales de entrada o porinas y/ o bombas de expulsión que impiden el acceso o inducen la salida de antibióticos. ^{11, 12, 13,}

15

Pared celular de las bacterias grampositivas

En las bacterias grampositivas el peptidoglicano se encuentra en mayor cantidad presentando múltiples capas de este componente además de ácidos teicoicos que se encuentran conformados por polímeros de ribitol-fosfato o glicerol-fosfato los cuales se unirán al ácido N acetil-murámico estabilizando de esta manera la pared celular, los que además actúan como antígenos de superficie y que se unirán a receptores específicos en las células que presenta el huésped. A estos antígenos se los puede observar en especies patógenas actuando como receptores para bacteriófagos además de inhibir la fagocitosis. ^{12, 15, 16}

Generalmente por fuera del peptidoglicano suele existir una cubierta de proteínas, las que junto a los ácidos teicoicos varían en los diferentes grupos de bacterias grampositivas por lo que es un elemento que permite poder clasificarlas. Cabe mencionar que existen otros compuestos denominados ácidos lipoteicoicos que por medio de su porción lipídica se unen de forma hidrófoba a la membrana y la porción glicerol-fosfato de la pared celular. Estos ácidos al igual que los ácidos teicoicos tienen la función de estabilizar la pared celular. ^{12, 16, 17}

Pared celular de las bacterias gramnegativas

Se encuentra constituida por tres estructuras, empezando por la membrana citoplasmática, el espacio periplasmático también denominado periplasma el cual se encuentra separando dos membranas, este espacio presenta una delgada y fina capa de peptidoglicano, por fuera se encuentra una última estructura denominada membrana externa. ^{16, 17}

Funciones de la pared celular

Otorga rigidez y da forma a las bacterias y las protege de la lisis osmótica. Su importancia clínica deriva de su susceptibilidad a la acción de los antibióticos, dado que éstos actúan sobre un blanco que no es propio del hombre y que es vital para la vida bacteriana (poseen toxicidad selectiva).^{2,12}

Cápsula

Cuando existe está ubicada por fuera de la pared celular. Las bacterias producen material capsular que, cuando se asocia íntimamente a la superficie celular recibe el nombre de cápsula. Si su adherencia es débil y de grosor variable, se conoce como limo. Generalmente es de naturaleza polisacárida (a excepción de la cápsula del *Bacillus anthracis* que es peptídica). No es una estructura vital para la célula, su pérdida no se relaciona con la pérdida de viabilidad celular, pero sí con cambios de la morfología colonial y con la pérdida de la virulencia bacteriana. La cápsula protege a la bacteria de la fagocitosis, principal mecanismo de defensa que pone en juego el huésped ante la presencia de bacterias con cápsula. ^{2,12,13}

Fimbrias o pilis

Son estructuras filamentosas, proteicas, que se diferencian de los flagelos por su diámetro (menor a 8 nm) y por no poseer estructura helicoidal; no cumplen funciones de movilidad. Son estructuras variables, no vitales para las bacterias que las poseen. ^{12, 13}

Flagelos y filamentos axiales

Los flagelos son filamentos proteicos, helicoidales, delgados y rígidos, de longitud y diámetro uniforme, responsables de la movilidad de la bacteria. Son tan delgados que no pueden observarse directamente con un microscopio de campo claro, deben teñirse con técnicas especiales para aumentar su grosor. ^{2, 13}

Tabla 2. Patologías de la cavidad oral y microorganismos que las desarrollan

Patología	Ubicación	Bacterias responsables de la infección
Absceso periapical	Tejidos periapicales,	<i>Peptostreptococcus micros.</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Caries	Esmalte, Dentina, cemento, pulpa dental	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Actinomyces spp.</i> <i>Lactobacillus spp.</i>
Pulpitis	Tejidos pulpaes	<i>Peptostreptococcus micros.</i> <i>P. endodontalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>
Gingivitis	Encías	<i>Actinomyces spp.</i> <i>Treponema socranskii</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>E. corrodens</i> <i>Streptococcus sanguinosus</i> <i>Capnocytophaga spp.</i>
Pericoronitis	Tejidos blandos que rodean a los dientes parcialmente erupcionados, especialmente 3ros molares	<i>Peptostreptococcus micros.</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Actinomyces spp.</i>
Periimplantitis	Tejidos que rodean implantes	<i>Peptostreptococcus micros.</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Periodontitis	Tejidos de sostén del diente (periodonto)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Peptostreptococcus micros.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella nigresens</i>

En esta tabla se muestran las infecciones más comunes en cavidad oral, también se muestran los tejidos que afectan y las especies bacterianas que las originan. Las especies *Peptostreptococcus micros.*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia* son las cepas que están comúnmente presentes en varias patologías en cavidad oral. Fuente propia

Capítulo 3. Resistencia bacteriana

Los microorganismos aislados en los distintos tipos de infección odontógena, suelen ser los mismos, pero varía su porcentaje de participación. Son infecciones polibacterianas, aislándose un promedio de cinco especies diferentes por proceso infeccioso y en más del 95% de los casos la flora es mixta, constituida principalmente por cocos grampositivos anaerobios facultativos y bacilos gramnegativos anaerobios estrictos. ^{15,18}

3.1 Mecanismos de Resistencia Bacteriana a nivel extracelular

3.1.1 Formación de biopelículas.

Las biopelículas se describen como agregaciones estructuradas de células bacterianas, encerradas en una matriz extracelular auto sintetizada conformada por diferentes macromoléculas. Esta propiedad favorece el desarrollo de comunidades sésiles de microorganismos que se unen irreversiblemente a un sustrato o coagregado. ^{15, 16}

La formación de biopelículas es un proceso complejo, que se inicia con la adherencia de bacterias planctónicas a una superficie con la consiguiente formación de microcolonias, la unión inicial es impulsada por las fuerzas débiles de Van der Waals e involucra a los flagelos bacterianos. Una vez unidas, las bacterias comienzan a proliferar y secretar una matriz extracelular compuesta de polisacáridos, ácidos nucleicos y proteínas quedando protegidas de factores nocivos del ambiente. ^{16, 17, 18}

3.1.2. Sistema “*Quorum Sensing*” (QS).

Mecanismo adoptado por comunidades bacterianas relacionado con la densidad de población, o por señales simples producidas por bacterias. El primero se reconoce como “*Quorum Sensing*”, el otro corresponde a un

sistema autoinductor y es utilizado en comunicaciones célula-célula o por señales producidas por bacterias en distintos estados de crecimiento que les permite regular la expresión génica independiente de la densidad celular.^{15, 16}

Un ejemplo de este sistema asociado a resistencia a antibacterianos se observa en *Streptococcus pneumoniae*, el cual en medios de cultivo “*in vitro*”, regula la expresión génica de péptidos antibacterianos aumentando su producción cuando las concentraciones de señales moleculares se incrementan sobre concentraciones críticas. Aunque existen las líneas de defensa anteriormente descritas, una variedad de antimicrobianos puede alcanzar con éxito diferentes sitios de la bacteria y ejercer su actividad. En respuesta, las células bacterianas harán todo lo posible para competir contra estos agentes, empleando estrategias desde la envoltura celular.^{15,16,18}

3.2 Mecanismos de resistencia a nivel de envoltura celular

3.2.1 Permeabilidad de membranas

La envoltura celular es crucial para el mantenimiento de la forma celular y el intercambio de nutrientes o moléculas de señalización; está conformada por la pared celular bacteriana y la membrana plasmática presente en grampositivos y gramnegativos, la membrana externa es exclusiva de gramnegativos. Estas estructuras son sitios objetivos importantes para muchos compuestos antimicrobianos, incluyendo betalactámicos, glucopéptidos, fosfomicina, daptomicina, polimixina y antibióticos ionóforos. La envoltura celular no es sólo un sitio diana de acción antibiótica, es también la vía de ingreso de diversos compuestos al interior de la célula, entre ellos los antibióticos. Las bacterias alteran estas vías de ingreso por medio de cambios conformacionales de las membranas celulares, impidiendo el ingreso del fármaco, mecanismos que se revisan a continuación.^{15, 16, 17}

3.2.2 Porinas de membranas

Las porinas son estructuras proteicas que determinan la permeabilidad de la membrana externa por medio de canales abiertos al tránsito de agua, facilitando el transporte pasivo de moléculas hidrofílicas. Por medio de canales hidrofílicos se selecciona el ingreso de partículas según carga y tamaño de éstas, permitiendo la difusión de un elevado número de moléculas incluyendo antibióticos. Se encuentran presentes en la membrana externa de bacterias gramnegativas, siendo su estructura diferente a las proteínas de membrana. Están conformadas de dos hojas antiparalelas con secuencia polar, siendo la proteína extremadamente resistente a detergentes. Se clasifican de acuerdo a su actividad (en canales específicos o inespecíficos y poro selectivo), según su estructura funcional (monomérica o trimérica), su regulación y expresión. ¹⁵

Los canales de porinas son la vía de entrada de antibióticos β -lactámicos y fluoroquinolonas. La modificación de las porinas afecta principalmente a esta línea de antibióticos, incluyendo también carbapenémicos y cefalosporinas. La disfunción de las porinas es favorecida por la exposición a los antibióticos debido a que la terapia antibiótica favorece respuestas adaptativas, reflejadas en cambios fenotípicos que regulan la función de las porinas. ^{15, 16, 19}

3.2.3 Bombas de expulsión

Otro mecanismo presente a nivel de envoltura celular y que permite remover antibióticos desde el compartimiento intracelular es a través de bombas de expulsión, ubicadas en la membrana citoplasmática de bacterias grampositivos y en el espacio intermembrana de gramnegativos. La expulsión de antibióticos fue descrita por primera vez en 1980 cuando fue descubierta como mecanismo de resistencia a la tetraciclina en bacterias gramnegativas. ^{15, 18, 20}

A través de los años, el papel que juegan los mecanismos de expulsión en la resistencia en bacterias ha sido demostrados en casi todos los antibióticos. Las bombas de expulsión son proteínas de membrana que facilitan la salida de sustancias hacia el exterior de la célula. Estos sistemas cumplen un rol fundamental en el metabolismo y en la actividad celular, teniendo la propiedad de transportar hacia el exterior una amplia variedad de sustancias, incluyendo antibióticos, lo que impide obtener concentraciones óptimas para su acción, generando resistencia antibiótica. Algunas otorgan selectividad específica a un tipo de sustancias o drogas y otras a varias simultáneamente. ^{15, 21}

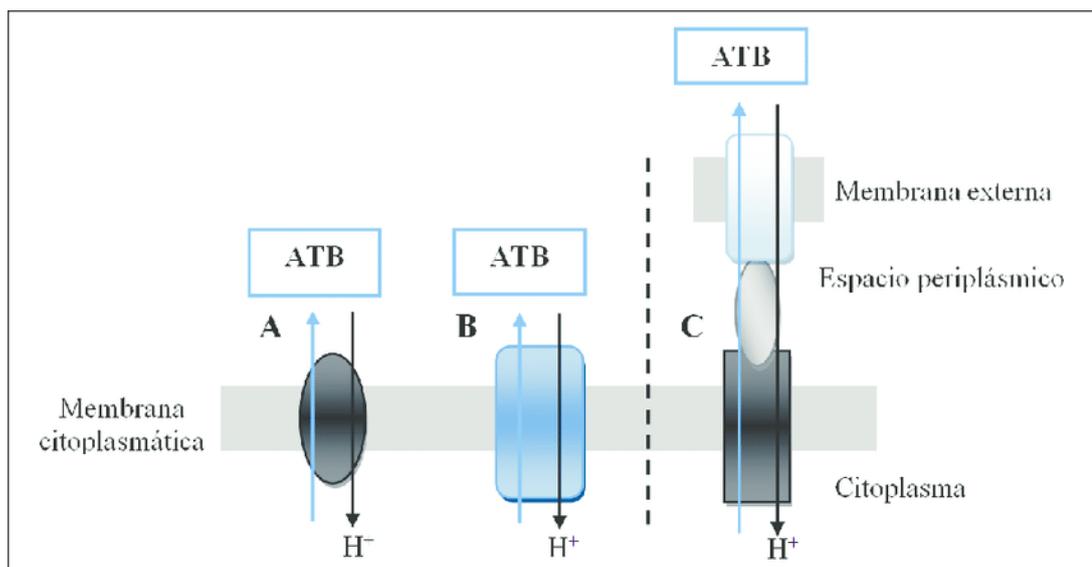


Figura 3. Bombas de expulsión. Representación esquemática de las bombas de expulsión impulsada por protones en las bacterias gramnegativas. ²²

3.3 Mecanismos de resistencia a nivel intracelular.

3.3.1 Mecanismo de óxido-reducción

A nivel intracelular se pueden distinguir otras formas de resistencia. Uno de los mecanismos menos estudiados tiene relación con cambios en el potencial redox, conocidos como procesos redox (óxido-reducción). ^{23, 24}

Por medio de enzimas modificadoras también, es posible inactivar la acción de los antibióticos, estas son denominadas grupos transfer o transferasas. Otorgan la capacidad de resistencia por sustitución química de moléculas resistentes, como son los grupos adenil, fosforil o acetil que se agregan en la periferia de la molécula antibiótica. Esta modificación disminuye la capacidad de unión del fármaco al sitio objetivo. ^{25, 26}

3.3.2 Sistemas de protección ribosomal.

Este tipo de sistemas dificulta la acción de antibióticos que actúan a nivel de la inhibición de la síntesis de proteínas. Diversas clases de antibióticos actúan inhibiendo la síntesis de proteínas, sin embargo, las bacterias han desarrollado mecanismos de evasión de la acción de los antibióticos por medio de proteínas de protección ribosomal (RPPs, Ribosomal Protection Protein). ^{23, 27, 28, 29}

Capítulo 4. Genes asociados a resistencia

Se debe considerar que las características genéticas de las bacterias favorecen el desarrollo de resistencia, ellas tienen un único cromosoma de modo que cualquier alteración en la hebra del DNA puede inducir cambios en su comportamiento. El genoma bacteriano tiene plasticidad, varía entre la estabilidad e inestabilidad, permitiéndole adaptación, protección de infecciones por fagos, capacidad de supervivencia y resistencia a los antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia antibiótica están vinculados a la regulación genética, mediando todas las funciones asociadas a la evasión de la acción antibiótica, con la finalidad de dar un orden estructural y fisiológico de la organización de la resistencia, se han seleccionado tres de estos procesos en esta categoría: mutación del gen, activación de genes reguladores específicos y de transcripción global. ^{28, 29,}

30

4.1 Mutaciones del gen.

Las mutaciones pueden proteger de los mecanismos de acción antibiótica; un ejemplo clásico son las enzimas, DNA girasa y topoisomerasa IV, que participan de la síntesis de DNA, las cuales presentan diversas mutaciones para no ser dañadas por fármacos como quinolonas. Ejemplo de ello son las mutaciones DNA topoisomerasas *gyrA*, *gyrB* y *parC*, responsables de la resistencia a fluoroquinolonas en *Coxiella burnetii*. ^{27, 30, 31}

4.2 Regulación de la transcripción

Las modificaciones del DNA también pueden modular la funcionalidad de impermeabilidad de membranas, afectando la expresión de porinas o bombas de expulsión, generando resistencia, ya sea por mutaciones específicas como la inserción de elementos móviles (IS) que impiden la

expresión del gen, a través de reguladores propios del operón o a través de regulación de multirresistencia. ^{31, 32}

El principal regulador de multirresistencia es el operón MarA o gen RamA, Sox, Srob, que controlan resistencia a múltiples compuestos estructuralmente no relacionados, incluido antibióticos, desinfectantes y solventes orgánicos. Este operón está compuesto por tres unidades transcripcionales, un gen represor MarR, un gen regulador Mar A y un gen B que codifica una pequeña proteína de función desconocida. ^{33, 34}

4.3 Transferencia de genes de resistencia antibiótica

Finalmente, un punto importante en los mecanismos de resistencia a todos los niveles moleculares es la diseminación de genes de resistencia antibiótica, la cual es mediada por elementos extra cromosómicos, transferidos horizontalmente entre bacterias. ^{33, 35}

Estos mecanismos se pueden transferir por medio de plásmidos, que a menudo presentan una gran facilidad de conjugación entre especies, lo que les adjudica importancia en la evolución de las bacterias por su fácil transmisión horizontal, generando resistencia a diferentes clases de antibióticos en un mismo elemento extra cromosómico. Uno de los principales elementos móviles de diseminación son los transposones o genes saltarines que pueden cambiar de posición dentro de un genoma, facilitando la transferencia de genes de resistencia entre especies. ^{27, 35}

Tabla 3. Genes y mecanismos de resistencia

Grupo Antimicrobiano	Gen	Mecanismo de resistencia	Patógenos
B-Lactámicos	mecA	Regulación del sistema quorum sensing	<i>S. aureus</i>
B-Lactámicos	pbp2	Modificación de la pared celular	<i>S. aureus</i>
B-Lactámicos	OmpK35	Resistencia a la fagocitosis	<i>K. pneumoniae</i>
Macrólidos	ermC	Modificación enzimática del fármaco objetivo	<i>S. aureus</i> <i>E.coli</i>
Tetraciclinas	tetM	Bombas de expulsión	<i>Streptococcus spp.</i>
Tetraciclinas	tet44	Mutación ribosomal	<i>H. pylori</i>
B-lactámicos	pbpTEM-1		
Vancomicinas	vanA	Modificación de la pared celular	<i>Prevotella intermedia</i>
B- lactámicos	cfxA	Producción de B-lactamasas	<i>Capnocytophaga spp.</i>
B-lactámicos	pepT	Corta una amplia gama de dipéptidos y tripéptidos	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Tetraciclinas	tetB	Esta proteína funciona como un antiportador metal-tetraciclina / H +.	<i>Actinobacillus</i>

En la tabla se muestran algunos grupos antibiótico, así como el mecanismo de acción de los genes más comunes de acuerdo con cada grupo antibiótico. Existen diversos genes y están en constante mutación, los mostrados en la tabla son sólo algunos de ellos. Fuente propia.

Capítulo 5. Antibióticos y alternativas farmacológicas ante la resistencia bacteriana

Ante cualquier infección bacteriana es importante conocer las medidas necesarias para tratar la infección. Se debe seleccionar siempre el medicamento de primera elección, para prevenir o reducir la resistencia, así como minimizar el riesgo de infecciones secundarias. Se debe seleccionar el medicamento menos tóxico. Se debe conocer la historia de alergia y la reacción a los medicamentos o drogas del paciente. Es importante también conocer si es bactericida (matar bacterias) o bacteriostático (inhibir el crecimiento o la reproducción). ^{36, 37, 38}

Si el sistema inmunológico está comprometido se debe utilizar bactericida. Si se utiliza bacteriostático, el horario de administración deberá ser muy estricto. La combinación de terapias puede ser necesaria cuando:

- 1) El paciente tiene una infección con la cual pelagra su vida y no se conoce la causa.
- 2) Cuando el efecto bactericida contra un organismo específico debe ser incrementado.
- 3) Para prevenir la resistencia bacteriana.

También se deberá seleccionar el antibiótico con mejor historia de efectividad, así como también se deberá seleccionar el de mejor costo-beneficio, sin comprometer la salud del paciente; como regla, no se debe combinar antibióticos, salvo cuando sea estrictamente necesario. ^{36, 37, 38, 39}

5.1 Penicilinas y betalactámicos

Los antibióticos de primera elección para el tratamiento de las infecciones orofaciales agudas son las penicilinas, más del 95% de los organismos en las infecciones odontogénicas son sensibles a este antibiótico. ^{36, 40}

La ampicilina y la amoxicilina no son suficientemente eficaces contra los cocos aerobios grampositivos y los bacilos anaerobios gramnegativos, bacterias que ocasionan la mayoría de las infecciones bucales agudas. Sin embargo, la amoxicilina tiene mayor aceptación por su mejor y más rápida absorción (aún en presencia de alimentos) y por mantener niveles sanguíneos más elevados que permiten elevar el intervalo entre las dosis. Los efectos adversos de la penicilina son reacciones de hipersensibilidad ocurren en 5-20% en los pacientes. La reacción va desde un leve rash hasta un shock anafiláctico pudiendo persistir por una a dos semanas después de la suspensión del medicamento. La reacción anafiláctica es más común después de una administración intramuscular. ^{36, 40, 41, 42}

Las reacciones adversas son debidas a la hipersensibilidad y generalmente son bien toleradas. Las reacciones alérgicas incluyen shock anafiláctico, enfermedad del suero, urticaria, fiebre, edema articular, edema angioneurótico, prurito intenso y dificultad respiratoria. En insuficiencia renal pueden producir convulsiones. La ampicilina y la amoxicilina pueden ocasionar erupciones cutáneas que no son alérgicas. En alergia a la penicilina se puede usar una cefalosporina de primera generación o la clindamicina como alternativa. Los antibióticos betalactámicos inhiben las transpeptidasas y las uniones cruzadas no pueden formarse (que son las que mantienen la estructura entrelazada de la pared celular). ^{36,39,44}

Estas enzimas y las proteínas relacionadas constituyen las proteínas de unión a la penicilina (penicilin binding proteins, PBP) que han sido localizadas en la membrana bacteriana. Cada microorganismo tiene varias PBP y cada una tiene distinta afinidad por cada antibiótico betalactámico.

Este hecho probablemente explique sus diferentes sensibilidades a los distintos antibióticos betalactámicos. Dentro del grupo de los carbapenemes encontramos al imipenem, es un antibiótico betalactámico extremadamente potente y de muy amplio espectro, que en su rango de actividad incluye cocos grampositivos, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Listeria* y anaerobios como *B. fragilis* y *C. difficile*. Es resistente a la mayoría de las betalactamasas e inhibe al estafilococo productor de penicilinas. ^{39,44}

La característica limitante del imipenem es su rápida hidrolización por la enzima deshidropeptidasa I situada en el ribete en cepillo de las células de los túbulos renales. Una solución innovadora para este problema es la combinación con cilastatina, inhibidor reversible de la deshidropeptidasa I. La asociación de imipenem y cilastatina, 0.5 g IV cada 6 horas (con un máximo de 4g/día), ha demostrado efectividad en muchas infecciones intrahospitalarias graves, como las que se presentan en pacientes neutropénicos, con cáncer o SIDA. El imipenem tiene propensión a inducir convulsiones en dosis altas y en pacientes predispuestos. ^{40, 42, 44}

5.2 Macrólidos

Dentro del grupo de los macrólidos, la eritromicina con los betalactámicos son los antibióticos de primera elección en la mayoría de las infecciones de la cavidad oral, así mismo para las profilaxis de endocarditis infecciosa, sin embargo, muchos pacientes reportan sensibilidad a éstos. La eritromicina es un macrólido y es efectiva contra grampositivos, especialmente el *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* y *Corynebacterium spp.* La eritromicina, es un antibiótico bacteriostático de la familia de los macrólidos, también puede utilizarse en infecciones bacterianas de leves a moderadas, en fase inicial, solo en pacientes con historia de alergia a las penicilinas, pero nunca como antibiótico de primera elección. ^{19, 36, 39}

Actualmente, otros macrólidos como la azitromicina y la claritromicina, cuya eficacia en el tratamiento de los abscesos periapicales parece que ha sido demostrada debido al gran aumento de la resistencia bacteriana de algunas cepas de *Streptococcus spp.*, sobre la eritromicina.^{19, 38, 43}

La eritromicina puede ser inhibitoria o bactericida, dependiendo de la concentración. Inhibe la síntesis de proteína al unirse a la subunidad ribosomal 50s.

En cuanto a la resistencia a la eritromicina, es transmitida por plásmidos y se han identificado tres mecanismos:

1. Permeabilidad reducida o saliva activa.
2. Producción de esterases –*Enterobacteriaceae spp.* que hidroliza a los macrólidos.
3. La modificación del sitio de unión ribosómico por mutación cromosómica o por una metilasa.

Un dato muy importante a tener en cuenta es que la eritromicina solo se ha de utilizar como sustituto para los pacientes con alergia a las penicilinas y con infecciones causadas por estafilococos, estreptococos o neumococos.^{19, 38}

5.3 Tetraciclinas

Dentro del grupo de las Tetraciclinas, son antibióticos de amplio espectro y su mecanismo es inhibir la síntesis de proteínas. También es un antibiótico bacteriostático para grampositivos y gramnegativos, ya sean Aerobios o Anaerobios. Su actividad antibacteriana es similar en todo el grupo de tetraciclinas, sin embargo, cepas resistentes a las mismas pueden aún ser susceptibles a la minociclina.^{36, 39, 40 44}

El mecanismo de acción consiste en el ingreso a las bacterias por difusión pasiva y por un proceso dependiente de energía de transporte activo. Después se unen a la subunidad ribosomal 30s y bloquea la unión del aminoacil-tRNA al sitio aceptor sobre el complejo ribosomal del mRNA lo que impide la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento. ^{36, 37, 39, 40}

La resistencia a este antibiótico se da por tres mecanismos:

1. Acumulación intracelular disminuida, debida tanto al ingreso impedido como al egreso aumentado por una bomba de expulsión
2. Protección ribosomal debida a la producción de proteínas que interfieren con la unión de estas a los ribosomas
3. Desactivación enzimática de las tetraciclinas

Dentro de sus reacciones adversas se encuentran efectos gastrointestinales (náusea vómito, diarrea), afecta a la estructura ósea y dientes, toxicidad hepática (principalmente en el embarazo), toxicidad renal (tetraciclinas caducadas), toxicidad tisular (trombosis venosa, flebitis), fotosensibilización y reacciones vestibulares. ^{36, 39, 40 44}

Las tetraciclinas fueron los primeros antibióticos utilizados para el tratamiento de la enfermedad periodontal crónica ya que es un antibiótico de amplio espectro, para bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. ^{8, 39, 40}

Las tetraciclinas se usan a menudo cuando la naturaleza y la sensibilidad del microorganismo infectante no puede establecerse de una manera razonable, pero no son aconsejables en los tratamientos empíricos de infecciones potencialmente mortales. También pueden emplearse en el tratamiento inicial de infecciones mixtas. Las tetraciclinas casi no tienen utilidad en el tratamiento de las infecciones dentales agudas y prácticamente no se las indica, pero tienen cierto beneficio en algunas

enfermedades periodontales debido a su amplio espectro antimicrobiano y a que inhiben la actividad de las colagenasas que liberan neutrófilos y los fibroblastos y que contribuyen a la inflamación gingival. ^{40, 41, 44}

5.4 Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos su mayor uso es cuando se sospecha que la infección es producida por estafilococos, especialmente en las glándulas salivares. Los aminoglucósidos son estreptomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina y amikacina, su uso es limitado, la estreptomicina es utilizada en la prevención de endocarditis. ^{4, 36, 39}

Existen tres mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos:

1. La proteína receptora sobre la subunidad 30s ribosomal puede ser alterada por una mutación.
2. El microorganismo produce transferasas o enzimas que inactivan los aminoglucósidos mediante adenilación, acetilación o fosforilación.
3. Interferencia con el ingreso del aminoglucósido al interior de la célula. Por ejemplo, la mutación y supresión de una porina o proteínas de transporte.

Casi siempre los aminoglucósidos se combinan con betalactámicos para ampliar cobertura y producir sinergismo. Combinados con penicilina se usa para tratamientos de enterococo que produce endocarditis y de endocarditis producida por *Streptococcus spp.* ^{4, 36, 39}

5.5 Metronidazol

El metronidazol es un antibiótico, antiparasitario y antihelmíntico, es de origen sintético, pertenece al grupo de los nitromidazoles, es un

medicamento activo contra la mayoría de las bacterias anaerobias obligadas y protozoos, mediante la reducción química intracelular que se lleva a cabo por los mecanismos únicos del metabolismo anaeróbico. ^{36, 39}

La clindamicina es un medicamento que resulta eficaz contra los bacilos gramnegativos, siendo de mucha utilidad en el tratamiento de infecciones agudas como la pericoronitis, los abscesos apicales y la gingivitis ulcerativa necrotizante. En el tratamiento de las infecciones periodontales crónicas como complemento del raspado y alisado radicular, la asociación del metronidazol con la amoxicilina muestra un importante sinergismo contra la bacteria *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, principal bacteria que está relacionada con la periodontitis crónica. Sus efectos adversos son resequedad en la boca que puede ocasionar caries, candidiasis oral y malestar, debilidad en extremidades, urticaria, prurito (por hipersensibilidad), crisis convulsivas (con dosis elevadas) en caso de diarrea, mareos, náuseas, vómitos, anorexia. No se recomienda en pacientes embarazadas y en el periodo de lactancia porque produce efectos adversos en el lactante. En caso de ser utilizada en el periodo de lactancia, la leche materna debe ser extraída y desechada reanudando la lactancia de 24 a 48 horas después de completar el tratamiento. ^{36,37,39,40,41}

Es un antibiótico sistémico, su mecanismo de acción se ejerce mediante la inhibición de la síntesis proteica en bacterias sensibles, se une a las subunidades 50s de los ribosomas bacterianos y evita la formación de las uniones peptídicas. Por lo general, se le considera un bacteriostático, pero puede ser bactericida cuando se utiliza en concentraciones elevadas o frente a organismos altamente sensibles. Se administra en tratamientos de infecciones óseas por estafilococos, septicemias por anaerobios, estafilococos y estreptococos, infecciones en la piel y tejidos blandos por microorganismos susceptibles. ^{19, 36, 39, 40}

Sus reacciones adversas incluyen náuseas, vómitos, colitis pseudomembranosa, hipersensibilidad, bloqueo neuromuscular, aumento reversible de las transaminasas hepáticas, trombocitopenia y granulocitopenia. ^{19, 36, 39}

5.6 Cefalosporinas

Es un grupo de antibióticos semisintéticos derivado de la “cefalosporina-C” obtenida del hongo *Cephalosporium spp.* Están químicamente relacionadas con las penicilinas; el núcleo consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo de dihidrotiazina (ácido 7-aminocefalosporánico). Todas las cefalosporinas son bactericidas y tienen el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, es decir, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, pero se unen a proteínas diferentes. Esto puede explicar las diferencias en el espectro, la potencia y la falta de resistencia cruzada. ^{40,41,44}

La resistencia adquirida a las cefalosporinas puede tener las mismas bases que las penicilinas:

1. Alteraciones de las proteínas diana (PBP) que reducen la afinidad por el antibiótico.
2. Impermeabilidad al antibiótico de manera que no puede alcanzar el sitio de acción.
3. Elaboración de betalactamasas que destruyen cefalosporinas específicas (cefalosporinasas).

Aunque la incidencia es baja, algunos microorganismos han desarrollado resistencia, incluso contra los compuestos de tercera generación. Las cefalosporinas se diferencian debido a:

1. Espectro antimicrobiano y potencia relativa contra microorganismos específicos.
2. Propiedades farmacocinéticas: muchas son inyectables, otras orales, la mayoría no se metabolizan, sino que se excretan rápidamente por el riñón.
3. Susceptibilidad a las betalactamasas por diferentes microorganismos.

Irritación local en la inyección IM; algunos no pueden inyectarse en el músculo. ^{40,41,44}

Tabla 4. Cefalosporinas y vías de administración

Cefalosporinas	Vía Parenteral	Vía oral
Primera generación	Cefazolina	Cefalexina Cefradina Cefadroxilo
Segunda generación	Cefuroxima	Cefaclor Cefuroxima axetilo o axetil-cefuroxima
Tercera generación	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona	Cefixima Cefpodoxima proxetilo o proxetil-cefpodoxima Cefdinir Ceftibuteno
Cuarta generación	Cefepima Cefpiroma	

Clasificación de las cefalosporinas desde la primera hasta la cuarta generación, así como los medicamentos administrados por vía oral y vía parenteral.³⁶

5.7 Fluoroquinolonas

Son análogas de los fluorinados sintéticos del ácido nalidíxico, activa contra bacterias grampositivas y gramnegativas bloquean la síntesis del DNA, inhibiendo la DNA girasa topoisomerasa II y topoisomerasa IV. Las primeras quinolonas (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y cinoxacina) no lograban concentraciones antibacterianas sistémicas. No obstante, fueron útiles para el tratamiento de infecciones urinarias bajas. Algunos derivados

de las fluoroquinolonas logran concentraciones bactericidas en la sangre y tejidos. ^{36, 39, 40}

La resistencia de las fluoroquinolonas consiste en una o más mutaciones en su región de unión de las quinolonas, también puede haber un cambio en la permeabilidad del organismo. Así como también puede haber cambios en la enzima topoisomerasa IV (*E. coli*) o en la II (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*). Generalmente son bien toleradas. Sin embargo, también pueden producir náuseas, vómitos y diarrea, a veces se puede producir cefalea, vértigo, desvanecimiento, insomnio, exantemas cutáneos o alteraciones en pruebas hepáticas. ^{19, 36, 39}

Estos antibióticos, así como las cefalosporinas no deben de ser consideradas como tratamiento de primera elección para infecciones odontogénicas, en el ámbito ambulatorio. Aunque son medicamentos de amplio espectro, incluso mayor que las penicilinas, éstas no son eficaces contra las bacterias que están mayormente presentes en las infecciones bucales. Las fluoroquinolonas pueden ser utilizadas en la profilaxis de la endocarditis bacteriana, como una alternativa a las penicilinas, en pacientes alérgicos de acuerdo con las recomendaciones de la American Heart Asociación. ^{19, 36, 39, 40}

Tabla 5. Medicamentos de primera y segunda elección en Odontología

Terapéutica de elección y alternativa para patógenos orales			
Microorganismos	Patología	Medicamento 1ª elección	Medicamento 2ª elección
<i>Actinobacillus</i> <i>Actinomyces</i> <i>actinomycetemcomitans</i>	Actinomycosis	Penicilinas Penicilinas + aminoglicósidos	Clindamicina, Tetraciclina, Eritromicina, Cefalosporinas, Cefalosporinas+aminoglucósidos
<i>Actinomyces israelii</i> <i>A. Viscosus</i> <i>A. Odontolyticus</i> <i>Arachia proprionica</i>	Actinomycosis	Penicilina G	Clindamicina, Tetraciclina, Eritromicina
<i>Grupo B. fragilis</i>	Abscesos Bacteremia	Metronidazol Clindamicina	Cloranfenicol, Amoxicilina, Ampicilina, Ticarcilina, Sulbactam combinado con clavulanato, Imipenem
<i>Grupo B. melaminogenicus</i>	Infecciones orales y dentales	Metronidazol, Clindamicina	Cloranfenicol, Amoxicilina, Ampicilina, Ticarcilina, Sulbactam combinado con clavulanato, Cemetazol, Cefotetan, Imipenem
<i>Capnocytophaga</i> <i>ochracea</i>	Enfermedad periodontal Bacteremia en el huésped neutropénico	Clindamicina, Eritromicina	Amoxicilina+ácido clavulánico, Imipenem, Cefoxitina, Cefalosporina de tercera generación, Fluoroquinolonas, Tetraciclina
<i>Fusobacterium</i>	Infección oral y dental	Penicilina G, Metronidazol	Cefoxitina, Cefotetan, Cloranfenicol, Imipenem, Clindamicina
<i>Leptotrichia bucalis</i>	Infecciones bucales	Penicilina G	Tetraciclina, Clindamicina, Eritromicina, Metronidazol
<i>Peptostreptococcus</i>	Infección dental y bucal	Penicilina G, Ampicilina	Clindamicina, Cefalosporina de primera generación, Cloranfenicol, Eritromicina, Vancomicina
<i>Streptococcus viridans</i> <i>anaerobios</i>	Infección de partes blandas en cavidad oral	Penicilina G y V	Cefalosporina, Vancomicina, Clindamicina, Claritromicina, Eritromicina, Roxitromicina

En la tabla se muestran los antibióticos de primera y segunda elección de acuerdo a su eficacia frente a los microorganismos de la cavidad oral más comunes. ³⁶

Tabla 6. Familias de antibióticos y acción farmacológica

Familia	Fármaco	Mecanismo de acción farmacológica	Mecanismo de acción del antibiótico	Bactericida o Bacteriostático
Aminoglucósidos	Amikacina Estreptomina Espectinomicina Gentamicina Kanamicina	Se unen a la unidad ribosomal 30s interfiriendo en la lectura errónea del código genético	Inhibición de la síntesis proteica	Bactericida
Cefalosporinas	Cefalexina Cefazolina Cloxacilina Cefotaxina Ceftriaxona Cefadrina Ceftazidina	Inhibe la síntesis de la pared celular e inducen además a la autólisis	Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	Bactericida
Macrólidos	Aztromicina Eritromicina Claritromicina Espiramicina Clindamicina Capreomicina	Se unen a la unidad ribosomal 50s. Se provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y translocación	Inhibición de la síntesis proteica	Bacteriostático
Fluoroquinolonas y Quinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacina Doxiciclina	Interactúan con la DNA girasa y la topoisomerasa IV. Inhiben la síntesis de DNA y en concentraciones altas las del RNA	Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Bactericida
Penicilinas	Amoxicilina Ampicilina Bencilpenicilina Fenoximetilpenicilina	Inhiben la síntesis de la pared bacteriana e inducen además la destrucción de la misma, se produce como inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglucano	Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	Bactericida
Sulfonamidas	Sulfametoxazol Trimetoprim	Se unen a la enzima tetrahidropterocointetasa, necesaria para la condensación del PABA y pteridina que lleva a la formación de ácido fólico que actúa como enzima de los grupos metilo para las bases de DNA y RNA	Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Bacteriostático
Tetraciclinas	Clofazimina Rifampicina Oxamniquina	Inhiben la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas para muchas bacterias	Inhibición de la síntesis proteica	Bacteriostático
Antihelmíntico	Albendazol Mebendazol Levamisol Clotrimazol Prazicuantel Metronidazol	Interfiere en la síntesis de tubulina, proteína dimerica, que se autoensambla, para originar microtúbulos	Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Bactericida

Se muestran las familias de antibióticos comúnmente utilizados en la terapéutica odontológica, se muestran también la acción farmacológica y el mecanismo de acción frente a los microorganismos.³⁶

Tabla 7. Posología de los antibióticos más utilizados en Odontología

Antibiótico	Horario	Días
Amoxicilina 875mg (vía oral)	Cada 12 horas	De 7 a 10 días
Amoxicilina 500mg (vía oral)	Cada 8 horas	De 7 a 10 días
Amoxicilina+ácido clavulánico 500mg+125mg (vía oral)	Cada 8 horas	De 7 a 10 días
Penicilina G Benzatínica 600,000-1,200,000 U (vía IM, IV)	Cada 24 horas	De 7 a 10 días
Ampicilina 250-500mg (vía oral , IM)	Cada 6 horas	De 7 a 10 días
Oxacilina 500-1000mg (vía IM, IV)	Cada 4 a 6 horas	De 7 a 10 días
Eritromicina 250-500mg (vía oral, IV)	Cada 6 horas	De 7 a 10 días
Clindamicina 300mg vía oral)	De 2 a 4 veces al día cada 6 horas	De 7 a 10 días
Metronidazol 400mg (vía oral)	Cada 8 horas	De 7 a 10 días
Metronidazol+Amoxicilina 400-250mg (vía oral)	Cada 8 horas	De 7 a 10 días
Ciprofloxacino 250-500mg (vía oral)	Cada 12 horas	De 7 a 10 días
Ciprofloxacino liberación prolongada 500mg 1g (oral, IV, IM)	Cada 24 horas	De 7 a 10 días
Amikacina 7.5mg/kg o 5 mg/kg (IV,IM)	Cada 12 y 8 horas respectivamente	De 7 a 10 días
Doxiciclina 250-500mg (vía oral)	Cada 6 horas	De 7 a 10 días
Azitromicina 500mg (vía oral)	1 cada 24 horas	3 días
Penicilina V Potásica 250-500mg (vía oral)	4 veces al día cada 6 u 8 horas	De 7 a 10 días
Cefalexina 500-1000mg (vía oral)	Cada 6 horas	De 7 a 10 días
Clindamicina 300-600mg (vía IM,IV)	Dependiendo de la infección y severidad cada 6 horas	Mínimo 10 días

Tabla con la posología recomendada de los antibióticos utilizados en Odontología, así como la dosificación en vía oral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV). ³⁶

5.8 Recomendaciones para el control de la resistencia antimicrobiana en México

En México, la Universidad Nacional Autónoma de México a través del programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) implementó el Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) desde finales de 2017. En el PUCRA se articula una red de instituciones de salud que proporcionan información relacionada con la resistencia antimicrobiana y cepas de referencias para la investigación, así como varios grupos de profesionistas de diversas disciplinas. Es importante destacar que para limitar el crecimiento de la resistencia antimicrobiana el objetivo debe ser disminuir una proporción significativa el nivel de consumo actual, tanto en medicina humana, como en veterinaria y en la agroindustria. Deben establecerse metas de reducción del uso a nivel industrial y médico. Es necesario conocer los niveles de consumo actuales y plantear objetivos puntuales, así como designar responsables para su seguimiento y supervisión.⁴⁵

A continuación, se enlista una serie de metas del Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) para el año 2022:

- 1) Determinar el consumo anual de antimicrobianos general y por sector (medicina, veterinaria, agropecuario) en México.
- 2) Disminuir 30% el consumo general de antimicrobianos en México
- 3) Disminuir el 40% del consumo de antimicrobianos en medicina humana.
- 4) Actualizar y vigilar el cumplimiento de las normas actuales y suprimir el uso de antimicrobianos en la agroindustria como suplementos alimentarios o promotores de crecimiento
- 5) Coordinar reuniones anuales nacionales para informar, discutir y evaluar los avances.

Algunas recomendaciones del Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) sobre el uso y control de antimicrobianos en medicina:

1. Vigilar las prácticas de prescripción en consulta externa para infecciones respiratorias y gastrointestinales donde no se recomienda el uso de antimicrobianos.
2. Limitar el uso de quinolonas a situaciones específicas. No usarlas empíricamente en infección aguda de vías urinarias.
3. Establecer programas de educación continua.
4. En la infección de vías urinarias agudas no complicadas en mujeres, el antibiótico de primera elección debe ser nitrofurantoína y como segunda opción fosfomicina. No deben recomendarse quinolonas.
5. Promover la modificación de tratamientos antimicrobianos empíricos en función de resultados de cultivo y sensibilidad para pacientes individuales.
6. Promover el mejoramiento de las prácticas de infecciones asociadas a la atención de la salud (diagnóstico oportuno, protocolos de atención de pacientes intrahospitalarios y ambulatorios).
7. Revisar los patrones de prescripción de antimicrobianos en infecciones respiratorias agudas no complicadas, infecciones intestinales agudas no complicadas, e infección de vías urinarias no complicadas en mujeres en sitios de atención primaria y centros de atención públicos.
8. Modificar la clasificación de los siguientes antimicrobianos e implementar medidas de control y vigilancia equivalentes a las que se aplican a las sustancias psicotrópicas del Grupo II referidas en el Artículo 245 de la Ley General de Salud: carbapenémicos, colistina, tigeciclina, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina).
9. Llevar a cabo un reporte por institución, estado y/o región de los volúmenes de uso de antimicrobianos en México (granel y producto terminado), con base a las auditorías de farmacias y obteniendo de

los laboratorios fabricantes y distribuidores reportes periódicos, lo que tendrá gran valor para situar la magnitud del consumo y la eficacia de las medidas que se implementen con el objetivo final que es reducir el consumo innecesario de antimicrobianos.

10. Elaborar y publicar un reporte anual de producción, venta y utilización de antimicrobianos en México.
11. Favorecer la investigación clínica en microbiología y resistencia en la práctica clínica y en el nivel básico. Estimular los proyectos de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, y el desarrollo de nuevos medicamentos antimicrobianos, así como de estrategias encaminadas a combatir la RAM.
12. Es necesario conocer las tendencias en el tiempo de los antimicrobianos y sus sensibilidades, a nivel general (salud), en particular en regiones y puntualmente en hospitales y sistemas de atención (Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Servicios de Salud de Pemex, Servicios de Salud de las Fuerzas Armadas., etc). ⁴⁵

Conclusiones.

Es importante conocer los diversos mecanismos de acción de las bacterias, en el presente trabajo describe lo complejo que es este sistema de defensa frente a los antibióticos, las bacterias han tenido una compleja evolución tanto metabólica como genética que han desarrollado durante millones de años. Estos mecanismos de defensa se desarrollaron con mayor eficacia desde la creación de los antimicrobianos, desde ese entonces han ido evolucionando su genoma, metabolismo y herencia genética dando como resultado la resistencia antimicrobiana que en la actualidad es un problema a nivel mundial, en el que varios países han intervenido regulando normas de prescripción médica de los antibióticos para disminuir el uso indiscriminado de ellos. Un factor importante en la resistencia es que el costo de los antibióticos en ciertos países subdesarrollados, que en consecuencia han consumido medicamentos genéricos que tienen poca o nula eficacia frente a las infecciones. En México es muy común que los pacientes recurran a la automedicación; el consumo de antibióticos recomendados entre la población en general, sin ser prescritos por profesionales de la salud, así como también con el factor tiempo en el que a veces se incumple por parte de los pacientes el tratamiento queda incompleto, es muy común que a la mejoría el paciente omita ciertas indicaciones terapéuticas por parte de los profesionales de la salud que son de suma importancia para preservar la eficacia de los medicamentos. El uso de los betalactámicos es muy común en el gremio odontológico como antibióticos de primera elección frente a cualquier infección ya que son de amplio espectro y su efectividad es exitosa en el tratamiento. Sin embargo, también el uso empírico de la terapéutica antibiótica por parte del cirujano dentista tiene también consecuencias como reforzar en algunos casos la resistencia bacteriana en el caso de las infecciones recurrentes o bien ante el desconocimiento del microorganismo específico que pudiera estar originando la infección.

El reto para el cirujano dentista, así como los demás profesionales de la salud e incluso para la industria farmacéutica, será estar capacitados y actualizados en el manejo de los diversos medicamentos de manera sensata y adecuada, por lo que se deberán tener parámetros controlados, mucho más estrictos para hacer buen uso de los antibióticos y de esa forma no favorecer la resistencia bacteriana. En la Universidad Nacional Autónoma de México, se ha realizado el programa nombrado: Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana, en el cual se han establecido las cepas bacterianas que han ido adaptándose a una amplia gama de antimicrobianos, debido a la automedicación. Mediante el PUCRA (Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana) se ha decidido que en México se implementen algunas medidas rigurosas con el fin de disminuir la resistencia bacteriana tanto en el sector público como privado en reuniones recientes con diversos profesionistas. Es importante que en México se sigan implementando normativas como esta para reducir la resistencia bacteriana, en los sectores médicos y sector salud en general por lo cual deberán regularse cada vez más el uso de los antimicrobianos. Es también responsabilidad de los pacientes seguir la dosificación, acudir con los profesionales de la salud ante cualquier infección, así como también deber del médico u odontólogo informar sobre las consecuencias de no hacerlo.

Referencias bibliográficas:

1. Cabrera, Cristina Eugenia; Gómez, Rommel Fabián; Zúñiga, Andrés Edmundo, La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación, Colombia Médica, vol. 38, núm. 2, abril-junio, 2007, pp. 149-158
2. M. Pérez, M. Mota, Morfología y estructura bacteriana, Temas de Bacteriología y Virología Médica, 3a ed., Montevideo, Oficina del libro Femur, 2008, p. 23-42.
3. Farreras VE. Medicina Interna, Mc Graw Hill Madsid. México: 2001 p. 1236-1320
4. Andodreoli TO. Temas Selectos de Medicina Interna. Madrid: Manual Moderno 2008 p.2345-2400
5. Farreras RO. Medicina Interna. México: Harcourt Editores 2008 p.5-12565-938
6. Harrison. Principios de Medicina Interna, Mc Graw Hill. México 2008 Vol. II p.565-938
7. Antimicrobial Resistance, European Centre for Disease Prevention and Control. 2016; [Acceso Enero 2020], [Artículo en Línea] Disponible en <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance-6-2016>
8. La OMS actualiza lista de Medicamentos Esenciales con nuevas Recomendaciones sobre el uso de Antibióticos. 2017. [Artículo en línea] [Acceso Marzo de 2020] Disponible en: <http://www.who.int/es/OMS>
9. Resistencia a los Antibióticos. 2017 [Artículo en línea] [Acceso enero 2020]

10. Anónimo. Estructura de las bacterias patógenas. 2014 [Artículo en línea] [Acceso Enero de 2020] Disponible en: http://cvb.ehu.es/open_course_ware/castellano/salud/tecnicasmol/tema1pdf.pdf
11. Aliaga M.E.; Morfología y estructura de las bacterias. Parte I. 2011. [Acceso enero 2020] Disponible en: <http://medicinaupv.files.wordpress.com/2011/04/2-3-clasemorfologc3ada-y-estructura-delaa-bacterias.pdf>
12. Brooks G., Carrol K., Butel J., Morse S., Mietzner T. Estructura celular. En: Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología médica. 25^{ta} edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 2001:9-37.
13. García J., Muñoz J. Estructura bacteriana. En: García J., Picazo J. Microbiología médica general. 1^{ra} edición. Madrid-España. McGraw-Hill Interamericana de España. 1996: 41-51.
14. Valero P., Castillo A., Liébana J., Estructura de las bacterias (I). Elementos de envoltura. En: Liébana J. Microbiología oral. 2^{da} edición. Madrid-España. McGraw-Hill Interamericana de España. 2002:25-38.
15. Claudia Troncoso, Mónica Pavez, Andrés Santos, Rodrigo Salazar, Leticia Barrientos. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. Int. J. Morphol., Año 2017. p. 1214-1223.
16. Garcés A., Saravia K. Morfología y estructura de los microorganismos [Revista en internet]. 2001; 3(2):1-34. [Acceso Febrero 2020] URL Disponible:http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacologia/catedraMicro/08_Tema_2_morfologia.pdf.
17. Anónimo. Estructura bacteriana-elementos facultativos y obligados. [Acceso Febrero 2020] URL disponible en: https://www.google.com.bo/?gws_rd=cr&ei=XZARVInPNozksASx3YK4DA#q=estructura+bacteriana+elementos+facultativos+pdf. Accedido en fecha 4 septiembre de 2014.

18. Microbiología de Patógenos comunes en Odontología. 2016 [artículo en Línea] [Citado Febrero de 2020], Disponible en <http://www.iztacala.unam.mx/rrivas/microbiologia-2016->
19. Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas, Salud Pública México. Vol 50 supl 4, Cuernavaca 2008
20. Nikaido, H. Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev. Biochem*, 78:119-146, 2009
21. Li, H.Z. and Nikaido, H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria *Drugs.*, 64 :159-204, 2004
22. Andrés Opazo C, Sergio Mella M., Mariana Domínguez Y., Helia Bello T. y Gerardo González R., Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos, *Rev Chil Infect* 2009; 26 (6): 499-503
23. Dzdic, S.; Suskovic, J. & Kos, B. Antibiotic resistance in bacteria. *Food Technol. Biotechnol.*, 46(1):11-21, 2008.
24. Erickson, K. E.; Otoupal, P. B. & Chatterjee, A. Gene expression variability underlies adaptive resistance in phenotypically heterogeneous bacterial populations. *ACS Infect. Dis.*, 1(11):555-67, 2015.
25. Borges, A.; Abreu, A. C.; Dias, C.; Saavedra, M. J.; Borges, F. & Simões, M. New perspectives on the use of phytochemicals as an emergent strategy to control bacterial infections including biofilms. *Molecules*, 21(7):E877, 2016.
26. Shaikh, S.; Fatima, J.; Shakil, S.; Mohd, S.; Rizvi, S. M. & Kamal, M. A. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J. Biol. Sci.*, 22(1):90-101, 2015.
27. Zhou, G.; Shi, Q. S.; Huang, X. M. & Xie, X. B. The three bacterial lines of defense against antimicrobial agents. *Int. J. Mol. Sci.*, 16(9):21711-33, 2015.
28. Dönhöfer, A.; Franckenberg, S.; Wickles, S.; Berninghausen, O.; Beckmann, R. & Wilson, D. N. Structural basis for TetM-mediated

- tetracycline resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 109(42):16900-5, 2012.
29. Sharkey, L. K. R.; Edwards, T. A. & O'Neill, A. J. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. *mBio*, 7(2):e0197515, 2016.
30. Darmon, E. & Leach, D. R. Bacterial genome instability. *Microbiol. Biol. Rev.*, 78(1): 1-39, 2014
31. Lima, T. B.; Pinto, M. F.; Ribeiro, S. M.; de Lima, L. A.; Viana, J. C.; Gomes Júnior, N.; Cândido, E. de S.; Dias, S. C. & Franco, O. L. Bacterial resistance mechanism: what proteomics can elucidate. *FASEB J.*, 27(4):1291-303, 2013.
32. Hooper, D. C. & Jacoby, G. A. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.*, 6(9), 2016.
33. Chubiz, L. M. & Rao, C. V. Role of the mar-sox-rob regulon in regulating outer membrane porin expression. *J. Bacteriol.*, 193(9):2252-60, 2011.
34. Randall, L. P. & Woodward, M. J. The multiple antibiotic resistance (mar) locus and its significance. *Res. Vet. Sci.*, 72(2):87-93, 2002.
35. Million-Weaver, S. & Camps, M. Mechanisms of plasmid segregation: have multicopy plasmids been overlooked? *Plasmid*, 75:27-36, 2014.
36. Perez TH. *Farmacología y Terapéutica Odontológica*. México: Panamericana 2010 p. 147-187
37. Arel BRE y Muños FLO. *Uso de antibióticos en adultos hospitalizados en HGZ 24 (Tesis)* Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección Región Sur Delegación Veracruz- Norte Unidad Familiar #73, Febrero 2014 p.37-51
38. Norman HA, García FRA. *Odontología Preventiva Primaria*. México: Manual Moderno 2005 p.341-364

39. La resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. et.al. Cubana de medicina general Integral. Vol.18 no.2, Ciudad de la Habana mar-abr 2012
40. Castellanos JO y col. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. México: Manual Moderno 2015 p.345-469
41. Resistencia a los Antibióticos: causas, consecuencias y formas de contenerla. European Centre For Disease Prevention and Control an agency of European Union 1-15
42. Políticas de salud bucal en México: Disminuir las principales enfermedades. et.al. Biomédica. Vol. 17 no. 41 2012 p.269-286
43. Tintinalli, JU. Medicina de Urgencias, traducido del inglés por Pérez AM. Mc Graw Hill Interamericana 2015 p. 1675- 1700
44. KD. Tripathi, Farmacología en Odontología. Fundamentos, Editorial Medica Panamericana, 2008
45. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana México 2018, México, Ciudad Universitaria, 2018, artículo en línea, [acceso Abril 2020], URL disponible en <http://www.puis.unam.mx/ReportePUCRArecomendaciones.pdf>