



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA**

**ANTIMICROBIANOS:
ESTRUCTURA Y FUNCION**

**Seminario de Titulación
TÓPICOS SELECTOS EN BIOLOGÍA**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA

JOSÉ ANTONIO CALZADA MATA

DIRECTOR DE TESIS: DR. MARCO AURELIO RODRIGUEZ MONROY



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD POR DARME LA OPORTUNIDAD DE TENER UNA
FORMACION PROFESIONAL

AL DR. SERGIO CHAZARO, POR SU APOYO Y COMPRESION PARA
CERRAR ESTE CÍRCULO Y TENER LA OPORTUNIDAD DE OBTENER
EL TITULO.

A MARIA DEL CARMEN PEREZ, POR SU APOYO INCONDICIONAL
PARA AGILIZAR LOS TRAMITES DE TTULACON Y SU
PREOCUPACION.

AL DR. MARCO AURELIO RODRIGUEZ MONROY, POR SU GUIA,
DEDICACION, PREOCUPACION Y EMPUJE PARA ALCANZAR ESTE
OBJETIVO.

DEDICATORIAS

**Quiero darle las gracias a
Dios por dejarme llegar hasta aquí,
A mi madre por haberme dado la vida y
un ejemplo de vida.**

**A mi esposa, por creer siempre en mí
y darme el aliento para seguir adelante.**

**Andrea y Yael, mis dos pequeños angelitos
en los que siempre encuentro la
inspiración para esforzarme y superarme.**

**A mis hermanos por sus palabras de apoyo
y de manera especial a mi hermano Fernando
por su apoyo incondicional y enseñarme ejemplo
de cuando se quiere, se puede.**

**Con respeto y cariño a todos los maestros de la
carrera de Biología por su dedicación y esfuerzo.**

INDICE

	Página
Objetivo.....	5
Introducción.....	6
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de pared bacteriana.....	7
Inhibidores de la fase plasmática.....	7
Inhibidores de la fase de transporte de los precursores.....	9
Inhibidores de la organización estructural del peptidoglucano.....	10
Antimicrobianos que bloquean mecanismo de resistencia.....	11
Antibióticos activos en la membrana citoplásmica.....	12
Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica.....	13
Inhibidores del inicio de la síntesis proteica.....	14
Inhibidores del aminoacil-ARNt al ribosoma.....	16
Inhibidores de la elongación.....	16
Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos.....	19
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos.....	21
Uso de antibióticos en México.....	21
Bibliografía.....	23

OBJETIVO

Proporcionar información general de la estructura y función de los antimicrobianos sobre las bacterias gram positivas, gram negativas y el impacto económico en México.

ANTIMICROBIANOS, ESTRUCTURA Y FUNCION

INTRODUCCION.

El descubrimiento de la penicilina en 1921¹ y su posterior introducción en la clínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de la patología infecciosa. Desde entonces, se ha incorporado a la práctica clínica decenas de familias de antimicrobianos, con actividad frente a las bacterias, hongos, parásitos y virus. En este trabajo se abordaran aspectos microbiológicos del mecanismo de acción de los compuestos con actividad antibacteriana. Con excepción de la pared celular, la práctica totalidad del resto de las dianas de los antimicrobianos se encuentra también en células eucariontes, disminuyendo así el riesgo de efectos adversos. Las principales diferencias entre las células bacterianas y las células eucariontes incluyen en las primeras ²: a) existencia de un único cromosoma en la bacteria, que no está rodeado de membrana nuclear y se halla en contacto directo con el citoplasma (por tanto, muy accesible a los antibióticos que actúan sobre la síntesis de ADN); b) presencia de ribosomas del tipo 70S, y c) presencia de una pared celular con peptidoglicano (excepto en *Mycoplasma spp.*), estructura que confiere forma y rigidez a la bacteria. Para que los antimicrobianos alcancen su diana deben de atravesar la cubierta bacteriana, salvo cuando la diana es la propia envoltura externa de los gram negativos. Las bacterias gram negativas, ofrecen mayor resistencia que las gram positivas a la entrada de antimicrobianos, pues poseen una membrana celular externa, que rodea la capa de peptidoglucano. Esa membrana es una bicapa de lípidos que, a diferencia de las membranas eucariontes contiene lipopolisacárido, y desempeña un importante papel de barrera frente a determinados antimicrobianos³. En la misma existen un gran número de proteínas, que representan en torno al 40% de su peso total, entre las cuales se encuentran las porinas, proteínas triméricas o monoméricas, que forman conductos o poros hidrófilos, que permiten el acceso al peptidoglucano. A través de estos poros difunden de forma pasiva pequeñas moléculas hidrófilas (menores de 600 Da), pero se impide el paso de otras mayores por ejemplo los glucopéptidos (peso molecular 41.000 Da). Por el contrario, los antibióticos más lipofílicos difunden a través de la bicapalipídica, y algunos utilizan un mecanismo de transporte con gasto de energía. En las bacterias gram positivas que carecen de membrana externa, se estima que el límite de exclusión es de 100 KDa, mucho mayor que el tamaño de mayoría de los antimicrobianos. Ya en el interior del microorganismo los antimicrobianos deben de evitar su hidrólisis o su transformación en un producto inactivo y reconocer de forma efectiva una diana antes de que algún sistema de expulsión lo lance de nuevo fuera de la bacteria. Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos de uso clínico ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhibiendo la síntesis de la pared

bacteriana, alternado la integridad de la membrana citoplásmica, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis o las funciones de ácidos nucleicos. Existen otros antimicrobianos cuya función es proteger otros compuestos de las enzimas hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores beta-lactamasas^{4,5}. Atendiendo a su efecto antibacteriano, los antimicrobianos se han clasificado tradicionalmente en bactericidas (ejercen un acción letal para la bacteria) o bacteriostáticos (solo inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano). Cada grupo de antibióticos actúa preferentemente de una forma u otra, aunque un mismo antibiótico puede comportarse como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la concentración que alcancen la diana o de su afinidad por la diana de un determinado microorganismo. En general, son bactericidas los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplásmica o interfiriendo en algunos aspectos del metabolismo del ADN y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos. Atendiendo su mecanismo de acción y estructura química, los principales grupos de antimicrobianos de interés clínico y sus principales representantes se recogen en la tabla 1.

ANTIMICROBIANOS QUE INHIBEN LA SINTESIS DE LA PARED BACTERIANA.

La pared celular protege la integridad anatómica y fisiológica de la bacteria y soporta su gran presión osmótica interna (mayor en las bacterias gran positivas). La ausencia de esta estructura condicionaría la destrucción del microorganismo, inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que suele existir entre el medio y el citoplasma bacteriano⁷. Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared necesitan para ejercer su acción que la bacteria se encuentre en crecimiento activo y para su acción bactericida requieren que el medio donde se localice la bacteria sea isotónico o hipotónico, lo que favorece el estallido celular cuando la pared celular se pierde o cambie su estructura. Suelen ser más activos sobre las bacterias gran positivas por su mayor riqueza en peptidoglucano. En general, son poco tóxicos por actuar selectivamente en una estructura que no está presente en las células humanas. La síntesis de la pared celular se desarrolla en tres etapas, sobre cada una de las cuales pueden actuar diferentes compuestos: la etapa citoplásmica, donde se sintetizan los precursores del peptidoglucano; el transporte a través de la membrana citoplásmica y la organización final de la estructura del peptidoglucano, que se desarrolla en la parte más externa de la pared.

INHIBIDORES DE LA FASE CITOPLASMICA.

En el citoplasma bacteriano se sintetizan los precursores del peptidoglucano a partir de diferentes elementos: uridínfosfato-N-acetil-glucosamina (UDP-NAG), fosfoenol pirúvico, uridin-trifosfato (UTP) y NADH, a partir de los cuales se forma el ácido

uridindifosfato-N-acetilmurámico (UDP-NAM). Después se unen al azúcar una cadena de aminoácidos (frecuentemente cinco) en la que se alternan las formas L y D y en la que los dos últimos conforman el dipéptido D-alanin-D-alanina. En esta etapa de síntesis de precursores de peptidoglucano actúan la fosfomicina y la cicloserina.

Mecanismo de acción	Grupos		Antimicrobianos representativos
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	Beta-lactámicos	Penicilinas	Naturales: Penicilina G, penicilina UV Resistente a penicilinasas: Cloxacilina, Oxacilina, Meticilina. Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina. Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina. Ureido penicilinas: piperacilina, mezlocilina.
		Cefalosporinas	1ª. Generación: Cefazolina, cefalotina, cefalexina. 2ª. Generación: Cefuroxima, cefoxitina, cefotetan, cefaclor, cefamandol. 3ª. Generación: Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima. 4ª. Generación: Cefepima, Ceftiroma.
		Monobactams, Carbapenems	Aztreonam Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem. Vancomicina, teicoplanina.
	Glucopéptidos Bacitracina Isoxazolidinonas Fosfonopéptidos Polimixinas		Bacitracina Cicloserina Fosfomicina Polimixina B, Polimixina E (Colistina)
Alteración de la membrana citoplásmica	Lipopéptidos Ionóforos Formadores poros.		Daptomicina Tirocidinas. Gramicidinas.
Inhibición de la síntesis proteicas	Acido fucídico Aminoglucósidos.		Acido fucídico Gentamicina, tobramicina, amikacina, metilmicina.
	Anfenicoles Estreptograminas Lincosamidas Macrólidos		Cloranfenicol, tiamfenicol Quinupristina-Dalfopristina Clindamicina, Lincomicina. 14 átomos de carbono: Eritromicina, claritromicina y roxitromicina. 15 átomos de carbono: azitromicina (azálidos) 16 átomos de carbono: espiramicina, fosamicina, midecamicina. Cetólidos: Telitromicina.
	Mupirocina Oxazolidinonas Tetraciclinas Glicilclinas Quinolonas		Mupirocina Linezolid Tetraciclinas, doxiciclina, minociclina. Tigeciclina.
Alteración del metabolismo o de la estructura de los ácidos nucleídos.			1ª generación: ácido nalidíxico, ácido pipemídico. 2ª generación: Norfloxacin. 3ª generación: ciprofloxacino, levofloxacino. 4ª generación: moxifloxacino, gemifloxacino.
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Rinfamicinas Nitroimidazoles Nitrofuranos Sulfonamidas	Trimetoprima	Rinfamicinas Metronidazol, ornidazol, tinidazol Nitrofurantoina, furazolidona Cotrimoxazol
Inhibidores de las beta-lactamasas	Diaminopiridinas	Sulfametoxazol	Acido clauvulánico, sulbactam, tazobactam

1. Fosfomicina: actúa inhibiendo la piruviltransferasa, enzima causante de la adición del fosfoenolpiruvato a la molécula de UDP-NAG para formar el precursor UDP-NAM. Esta reacción se inhibe porque la fosfomicina, que es un análogo estructural del fosfoenolpiruvato, se une covalentemente con la enzima. La fosfomicina atraviesa la membrana externa mediante las porinas; debido a su pequeño tamaño pasa la barrera de peptoglicano sin dificultad y finalmente atraviesa la membrana citoplásmica a través de sistemas de transporte activo, uno de los cuales es de expresión inducible, que se favorece en presencia de glucosa-6 fosfato. Por eso a los medios o discos para estudiar la sensibilidad de las bacterias a la fosfomicina debe añadirse glucosa-6-fosfato⁸. Es un antibiótico de amplio espectro que incluye bacilos gram negativos, gram positivos y *Staphylococcus spp.* (excepto *S. saprophyticus* y *S. capitis*).
2. Cicloserina: actúa sobre la base de su analogía estructural D-alanina, inhibiendo competitivamente la actividad de la L-alanina-racemasa (transforma L-ala en D-ala) y la D-alanin-D-alanina-sintetasa (forma dímeros de D-ala). Por su elevada toxicidad solo se utiliza como fármaco antimicrobiano de segunda línea.

INHIBIDORES DE LA FASE DE TRANSPORTE DE PRECURSORES

En esta fase, que se desarrolla en la membrana citoplásmica, un transportador lipídico toma a su cargo el precursor formado en el citoplasma y lo hará atravesar la membrana citoplásmica. Se trata de un fosfolípido de 55 átomos de carbono, el undecaprenilfosfato. También en la membrana citoplásmica, termina de formarse el precursor mediante la adición de una molécula de N-acetilglucosamina, que se enlaza al átomo C1 del ácido murámico, formándose así un polímero lineal de peptidoglucano constituido por unidades de NAG y NAM-pentapéptido. Una vez que este precursor disacárido-pentapéptido, es transferido al un lugar aceptor en la pared preexistente, el transportador queda pirofosforilado y se separa y debe de presentar una defosforilación para convertirse en su forma monofosfato activa, que puede transportar ya nuevos precursores a la capa de peptidoglucano.

1. Bacitracina: este antimicrobiano se une al transportador y bloquea su defosforilación e impide que pueda utilizarse de nuevo en el transporte de los polímeros lineales de disacáridos-pentapéptido a través de la membrana citoplásmica, hasta la pared en formación. Este antibiótico es activo contra cocos gram positivos (excepto Streptococos del grupo beta), *Neisseria spp.* y de forma variable *C. difficile*.

2. Mureidomicinas: son un nuevo grupo de antimicrobianos por *Streptomyces flavidivirens*, que por analogía estructural con el precursor disacárido pentapéptido, se unen competitivamente con el transportador lipídico, bloqueando el transporte de los precursores a través de la membrana citoplásmica. No existen derivados de uso clínico.

INHIBIDORES DE LA ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL PEPTIDOGLUCANO

En esta etapa, los precursores del peptidoglucano se ensamblan con la ayuda de enzimas situadas en su superficie conocidas como proteínas fijadoras de penicilina (penicillin binding proteins PBP). En esta etapa tienen su acción los glucopéptidos y los beta-lactámicos.

1. Glupéptidos: (Vancomicina y Teitocoplanina), actúan en un paso previo al de los beta-lactámicos, impiden la transferencia del disacárido pentapéptido, unido al transportador lipídico de la membrana citoplásmica, al receptor de la pared celular. Esto se debe a que estos compuestos recubren el extremo D-alanin-D-alanina del disacárido-pentapéptido, evitando así la acción de las glucosiltransferasas y transeptidasas y en consecuencia evitando la elongación del péptidoglucano⁹. El tamaño de estas moléculas impide su paso a través de la pared de las bacterias gram negativas, de forma que solo resultan activas frente a gram positivos (incluyendo con gran frecuencia cepas multiresistentes). Aunque son bactericidas frente a *Staphylococcus spp.*, solo tiene actividad bacteriostática frente *Enterococcus spp.*
2. Beta-lactámicos: representan el grupo más numeroso y de mayor uso en clínica. Su nombre deriva de la presencia de un anillo lactámico en su estructura, con un oxígeno en posición beta con respecto a un nitrógeno. En función de los radicales que se unen a este anillo se distinguen varios subgrupos, los más importantes son penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas¹⁰. Los beta-lactámicos son bactericidas que inhiben las fases finales de la síntesis del peptidoglucano, en la que intervienen activamente las ya citadas enzimas PBP. Estas tienen actividad transpeptidasa, transglucosilasas y carboxipeptidasa, por lo que pueden entrelazar los componentes del péptido-glucano¹¹. Los beta-lactámicos bloquean estas enzimas porque el anillo beta-lactámico tiene una estructura espacial similar a la del residuo acil-D-alanin-D-alanina de las cadenas del peptidoglucano que es el sustrato natural de las PBP. Las bacterias poseen varias PBP, cuyas funciones difieren unas de otras. Por esta razón, las consecuencias de su bloqueo también son distintas. Las PBP-1^a y PBP-1^b actúan como transeptidasas causantes de la elongación y su bloqueo provoca la formación de esferoblastos que rápidamente se lisan. La PBP-2 determina la

forma bacteriana y su inhibición da lugar a formas ovoideas que se lisan fácilmente. La PBP-3 interviene en la división bacteriana y su bloqueo provoca la aparición de formas filamentosas sin septos. Las PBP-4, PBP-5 y PBP-6 tienen actividad carboxipeptidasa e intervienen en la liberación del quinto aminoácido del pentapéptido necesaria para la polimerización del peptidoglucano. Pese a tener el mismo mecanismo de acción, hay diferencias en la actividad de los diferentes beta-lactámicos y ello se debe principalmente a tres factores: rapidez en la difusión de los antibióticos al espacio peri plasmático, resistencia a las beta-lactamasas, capacidad de escapar a los sistemas de expulsión activa y afinidad variable por las distintas PBP. Así, un beta-lactámico que difunda rápidamente, tenga una gran estabilidad frente a las B-lactamasas, no sea sustrato de las bombas de expulsión y tenga una alta afinidad por las PBP más críticas, será un antibiótico de gran actividad como es el caso de las cefalosporinas de cuarta generación y los carbopénemes.

La acción bactericida de los beta-lactámicos no está relacionada directamente con la inhibición de la síntesis de peptidoglucano impidiendo su crecimiento (efecto bacteriostático) con la activación de un sistema de enzimas líticas (autolisinas) que, a la inversa de las PBP, están implicadas en la degradación del péptidoglucano¹². El peptidoglucano está en continua renovación, resultante del equilibrio entre los procesos de síntesis (PBP) e hidrólisis (autolisinas a bajo nivel de actividad); la rotura de este equilibrio por la acción de los beta-lactámicos (inhibición de las PBP y activación de las autolisinas) provoca la muerte bacteriana.

Las bacterias que carecen de autolisinas son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. En clínica, se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CMI para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana¹³.

El espectro de los beta-lactámicos abarca a las bacterias gram positivas, gram negativas y espiroquetas. No son activos frente a micoplasmas por carecer de pared celular, ni frente a bacterias intracelulares como *Chlamydia spp.* y *Rickettsia spp.*

ANTIMICROBIANOS QUE BLOQUEAN MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los más importantes son inhibidores de beta-lactamasas de serina, que incluyen ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam¹⁴. Carece (habitualmente) de acción antibacteriana intrínseca de verdadera importancia clínica, pero se unen irreversiblemente a algunas beta-lactamasas, protegiendo de su acción a los antibióticos beta-lactámicos. El sulbactam, además, es activo frente a A.

baumannii. Aunque se conocen sustancias que bloquean in vitro las bombas de explosión activa o las enzimas modificadoras de aminoglucósidos, ninguna de ellas ha podido introducirse en terapéutica.

ANTIBIOTICOS ACTIVOS EN LA MEMBRANA CITOPLASMICA.

La membrana citoplásmica 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. Las sustancias que alteran esta estructura modifican la permeabilidad y provocan la salida de iones potasio elementos esenciales para la vida bacteriana o la entrada de otros que a altas concentraciones alteran el metabolismo bacteriano normal.

Los antimicrobianos que actúan en esta estructura se comportan como bactericidas, incluso en bacterias e reposo y pueden tener alta toxicidad sobre las células humanas, al compartir algunos componentes de la membrana citoplásmica. A este grupo pertenecen las polimixinas, los lipopéptidos, los antibióticos poliénicos (activos frente a hongos) y dos grupos de escaso interés clínico (ionóforos y formadores de poros).

1. Polimixinas: son antibióticos polipeptídicos cíclicos y policatiónicos, con una cadena de ácido graso unido al péptido y se comportan como detergentes catiónicos. Tiene una parte hidrofílica (el péptido) con alta carga positiva que por atracción electrostática se une a la superficie de la membrana, cuya cara neta es negativa. Por otro lado, el extremo lipofílico (la cadena lateral de ácido graso) por interacciones hidrofóbicas se une a los fosfolípidos de la membrana. Como resultado se desorganiza la estructura de la membrana y aumenta su permeabilidad con la pérdida de meta bolitos esenciales. la mayor presencia de fosfolípidos en la membrana de las bacterias gram negativas hace que estas sean más sensibles que las gram negativas a la acción de estos agentes. Son activos exclusivamente frente a bacilos gram negativos aerobios, incluido *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Multiresistentes. No son activos frente a microorganismos anaerobios: *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Neisseria spp.* y *B. cepacia*.
2. Daptomicina: es lipopéptido cíclico de reciente introducción en clínica que posee una gran actividad frente a bacterias gram positivas. Actúa en la membrana citoplásmica de las bacterias gram positivas, sin entrar en la célula y se produce una rápida despolarización de la membrana con alteración del potencial eléctrico y salida de iones potasio al exterior. Como consecuencia de ello se produce un bloqueo de la síntesis proteica y de ácidos nucleicos,

que provoca la muerte bacteriana¹⁶. La dapromicina es una gran molécula cíclica peptídica (parte hidrofílica), al que se une una cadena lateral de ácido graso (parte lipofílica). Se sabe que su actividad antibacteriana depende de la presencia de iones de calcio que es óptima a las concentraciones normales presentes en suero (50 mg/l). Probablemente el calcio favorece la unión de la parte lipofílica de la molécula de daptomicina a la membrana citoplásmica, donde la estructura de daptomicina presentara cambios conformacionales que provocara su inserción en la membrana citoplásmica. La unión de varias moléculas en la membrana forma canales por los que saldrán los iones potasio. El resultado es una potente actividad bactericida con efecto post-antibiótico. Su espectro antimicrobiano se reduce a las bacterias gram positivas ya que no puede atravesar la pared de los gram negativos.

3. Ionóforos y formadores de poros: son antibióticos polipeptídicos cíclicos como la valinomicinao las tirocidinas A y B. Estos compuestos tienen una estructura circular peculiar, es hidrofóbica en el exterior e hidrofílica o polar en el interior. Los ionóforos incorporan catines monovalentes en su interior, y les permite cruzar la bicapa lipídica. La penetración elevada de potasio altera el potencial eléctrico y el gradiente químico existente en la membrana, alterando su función. Los antibióticos formadores de poros incluyen la gramicidina, que a diferencia de los ionóforos son cadenas lineales de aminoácidos (polipéptidos acíclicos) con un mecanismo de acción distinto. Varias moléculas de gramicidina se acomodan una sobre otra enroscándose y formando un túnel que atraviesa la membrana, constituyendo un poro que permite el paso selectivo de moléculas según su tamaño y sus características. La gramicidina se encuentra en formulaciones tópicas para tratamiento de conjuntivitis bacteriana y resulta efectiva frente a bacterias gram positivas. Es un agente hemolítico potente y su alta toxicidad lo descarta para uso sistémico. Además se inactiva en suero y líquidos orgánicos.

ANTIBIOTICOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS PROTEICA

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 eucariontes. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S), que contiene ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) y diversas proteínas llamadas S (small o pequeña, en la subunidad 30S) o L (large o grande, en la subunidad 50S). En esta estructura diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos (por ejemplo, determinados nucleótidos para las oxalidinonas, algunas proteínas S para las tetraciclinas o proteínas L para el cloranfenicol). La mayoría de los antibióticos de este grupo tiene actividad

bacteriostática, aunque los aminoglucósidos se comportan como bactericidas. La acción bactericida o bacteriostática también va a depender de las concentraciones del antimicrobiano y del microorganismo afectado. La síntesis proteica se desarrolla en diferentes fases¹⁷, en las cuales actúan diferentes antimicrobianos como se explica a continuación: Inhibidores de la fase de activación, los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica en formación en el ribosoma, por moléculas de ARN de transferencia (ARNt) que se unirán al ARNm codificante de la proteína en formación. Para ello, cada aminoácido se une con un ARNt específico mediante una enzima también específica de aminoácido (aminoacilARNt sintetasa). En las bacterias, el primer aminoácido en la cadena peptídica es la metionina, es decir, la síntesis proteica se inicia con la formación del complejo formilmetionil-ARNt que reconocerá el codón de iniciación AUG (adenosina, uracilo y guanósina) del ARNm.

Mupirocina: antibiótico bacteriostático obtenido de especies de *Pseudomonas* spp., que inhibe competitivamente la enzima isoleucil-ARNt sintetasa, con lo cual no puede incorporarse al aminoácido isoleucina al péptido en formación y la síntesis de proteínas se interrumpe¹⁸. Su acción es especialmente potente frente a gram positivos, aunque debido a las altas concentraciones que se alcanzan en piel y mucosa nasal después de su aplicación tópica puede tener también alguna actividad frente a microorganismo gram negativos. Se usa fundamentalmente en el tratamiento tópico de infecciones cutáneas o para erradicación del estado de portador de *S. aureus*.

INHIBIDORES DEL INICIO DE LA SINTESIS PROTEICA

El ARNm dispone de un codón específico para la fijación del ARNt que porta el aminoácido formil metionina. Ambos se unen en la subunidad 30S y posteriormente a la subunidad 50S y constituye el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas. En este complejo existen dos complejos activos, el locus A, en el que se fijan los aminoacil-ARNt y el locus P, donde se engarza el péptido en formación y donde se ubica el formilmetionil-ARNt que inicia la cadena peptídica. En esta fase de inicio de la síntesis actúan las oxazolidinonas y los aminoglucósidos.

Oxazolidinonas: representan una de las últimas familias de antimicrobianos incorporadas a la práctica clínica. Son compuestos obtenidos por síntesis y su representante en uso es el linezolid¹⁹, las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica e impiden la formación del complejo de iniciación 70S, formado por formilmetionil-ARNt, ARNm, diversas proteínas y las subunidades ribosómicas 30S y 50S. El linezolid se fija a la unidad ribosómica 50S en el centro de las peptidiltransferasas dentro del ARN ribosómico 23S (dominio V), distorsiona así el punto de unión del formilmetionil-ARNt y evita, por tanto, la formación del complejo de iniciación. Esta familia de antibióticos tiene un mecanismo de acción singular y al actuar en una diana distinta no hay resistencia cruzada con otros antibióticos que también inhiben la síntesis proteica. El linezolid es

bacteriostático frente a bacterias gram positivas (incluidas cepas multiresistentes de *S. aureus* y *Enterococcus spp.*) y carece de actividad frente a las bacterias gram negativas.

Aminoglucósidos: son compuestos naturales obtenidos de actinomicetos del suelo o productos semisintéticos derivados de ellos. Poseen un anillo aminociclitol al que se unen a diferentes azúcares. Aunque la diana primaria de actuación de los aminoglucósidos está en los ribosomas y sus procesos de síntesis proteica, su actividad sobre bacterias no se entiende sin conocer los fenómenos que se producen en la membrana. Los aminoglucósidos son moléculas muy cargadas positivamente, lo que les permite concentrarse en torno a las bacterias por atracción de las cargas negativas de la superficie bacteriana, aportadas por los grupos fosfatos de los fosfolípidos de membrana externa de las bacterias gram negativas y de los ácidos tióicos unidos al peptidoglucano de las gram positivas en consecuencia, desplazan los iones de magnesio y calcio que se enlazan a las moléculas de lipopolisacáridos adyacentes; este proceso rompe la reestructura externa y permite el paso de los aminoglucósidos. Una vez pasada fácilmente la barrera del peptidoglucano (gram positivos y gram negativos), vuelve a concentrarse a la membrana citoplásmica. La difusión a través de esta membrana ocurre en dos fases: una inicial lenta y otra posterior rápida; ambas dependientes de la energía generada por el transporte de electrones que implica la participación de sistemas enzimáticos del metabolismo aerobio que crea un gradiente eléctrico a ambos lados de la membrana²⁰. Este hecho explica la ineficiencia de estos compuestos frente a microorganismos anaerobios. La presencia de iones de magnesio y calcio en el medio y las situaciones que disminuyen el potencial transmembrana (pH ácido, ambiente anaerobio o hiperosmolaridad), reducen la difusión de aminoglucósidos al interior de la bacteria y aumentan las CIM de forma importante. Una vez que los aminoglucósidos han empezado a actuar en los ribosomas comienzan a producirse muchos errores en la lectura del ARNm, que darán como resultado proteínas anómalas que se unirán a la membrana, deteriorando su integridad y acelerando la difusión de más moléculas de aminoglucósidos (fase rápida). En consecuencia, una gran cantidad de aminoglucósidos alcanza a los ribosomas que llegan a bloquearse y se retiene irreversiblemente la síntesis de proteínas. En el ribosoma, los aminoglucósidos tiene su acción principalmente en la subunidad 30S, donde se unen a diferentes proteínas S y al ARN 16S. Bloquean la actividad normal del complejo de iniciación, impiden el inicio de la síntesis y provocan también una lectura errónea del ARNm. Los aminoglucósidos tiene un efecto bactericida dependiente de su concentración y poseen un importante efecto post antibiótico¹¹, es decir que una breve exposición de la bacteria a estos compuestos índice una supresión de su crecimiento, aún cuando el antimicrobiano no alcance ya concentraciones que inhiban o maten al microorganismo. Son activos frente a un amplio número de especies bacterianas, especialmente frente a microorganismos gram negativos aerobios.

INHIBIDORES DE LA FIJACION DEL AMINOACIL-ARNt AL RIBOSOMA.

Una vez iniciada la síntesis proteica, el proceso continua con la incorporación de nuevos aminoácidos a Locus A, donde reconocerán los codones internos del ARNm a través de los nucleótidos complementarios del ARNt que porta el aminoácido. Esta fase se ve bloqueada por los antibióticos bacteriostáticos como las tetraciclinas y sus derivadas las glicilciclinas.

Tetraciclinas: Son moléculas naturales o semisintéticas con un núcleo hidronaftaceno, que contiene cuatro anillos fundidos al que se pueden unir distintos radicales que darán lugar a las diferentes tetraciclinas. Penetran en el citoplasma bacteriano por un proceso 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-ARNt e impidiendo la continuación de la síntesis proteica²². Estos compuestos pueden también unirse (aunque menos selectivamente) a los ribosomas 80S de las células humanas y efectuar la misma acción; sin embargo, carecen de los medios de transporte específicos de la membrana bacteriana el compuesto más usado es la doxiciclina y también están disponibles minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina. Son el mejor ejemplo de lo que se denomina antibióticos de amplio espectro con actividad tanto para gram positivos como frente a gram negativos, pero esta actividad depende de los grados de resistencia observados en cada especie, que son variables. Son también activas frente a bacterias atípicas, *Rickettsias*, *Micoplasmas*, *Clamidas*, *Espiroquetas*, *Coxiella burnetii* y algunos protozoos.

Glicilciclinas: son compuesto sintéticos derivados de las tetraciclinas de las cuales esta comercializada la tigeciclina, un derivado de la minociclina. Poseen el mismo mecanismo de acción aunque se unen al ribosoma con una afinidad cinco veces superior que la minociclina²³. Además, las glicilciclinas se fijan a la membrana citoplásmica y alteran su permeabilidad. La tigeciclina posee el amplio espectro propio de las tetraciclinas pero es más potente e incluso activa contra bacterias con modificaciones ribosómicas resistentes a las mismas, incluyendo enterococos resistentes a glucopeptidos, *S. aureus* resistente a metilcilina, *S. pneumoniae* multiresistentes y diversas bacterias gram negativas resistentes a otros compuestos.

INHIBIDORES DE LA ELONGACION

Una vez que el ARNt que porta un aminoácido se ha fijado al Locus A, el centro peptidiltransferasa, situado en la subunidad 50S, cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el último aminoácido del péptido en formación (locus P), proceso denominado transpeptidación, que puede estar bloqueado por el cloranfenicol y las lincomicinas. Una vez formado el enlace peptídico, el ARNt fijado al locus P se libera y se separa de su aminoácido correspondiente, quedando libre el locus P. Seguidamente

se produce la translocación del peptidil-ARNt del locus A al locus P, desplazándose la subunidad 30S un codón a lo largo del ARNm. De esta manera queda libre el locus A, y preparado para recibir un nuevo ARNt con su correspondiente aminoácido. Este proceso, que conlleva gastos de energía, requiere la participación del factor de elongación G, que puede estar bloqueado por ácido fusídico. El péptido en formación va pasando a través de un canal peptídico en la subunidad 50S y emerge por la parte posterior del ribosoma, y este proceso puede estar bloqueado por los antibióticos del grupo MLSB (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B) y por los cetólidos. La mayoría de los aminoglucósidos también ejercen su acción interfiriendo con la fase de elongación peptídica. Todos los antimicrobianos que inhiben la transpeptidación y la translocación actúan sobre la subunidad ribosómica 50S.

Anfenicoles: el cloranfenicol y su derivado, el tiamfenicol, son antibióticos bacteriostáticos que bloquean la síntesis proteica bacteriana uniéndose reversiblemente a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S. Esta proteína es la que media la fijación del ARNt a la enzima peptidiltransferasa y por tanto, su bloqueo por el cloranfenicol evita la formación de los enlaces peptídicos. Tiene un amplio espectro de actividad contra microorganismos gram positivos, gram negativos y anaerobios. Su espectro incluye a *Neiserias*, *Haemophilus spp*, *Clamidas*, *Rickettsias*, *Micoplasmas* y *Espiroquetas*.

Lincosamidas: la principal lincosamida es Clindamicina, un derivado semi sintético, de la lincomicina, que es un aminoácido unido a amino azúcar. Generalmente bacteriostáticos, pueden ser bactericidas dependiendo de su concentración y del microorganismo considerado. Actúa inhibiendo la síntesis proteica después de unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma en un lugar próximo al del Cloranfenicol o los macrólidos, impidiendo la acción de la peptidiltransferasa²⁴. Es activa frente a bacterias gram positivas, excepto Enterococos y microorganismos anaerobios, incluido el grupo de *B. fragilis*. También es activa frente algunos protozoos como *Plasmodium spp.* o *Toxoplasma gondii*. Al igual que los macrólidos y las estreptograminas, no son activas frente a enterobacterias, *Pseudomona spp.* y otros gram negativos aerobios, probablemente porque no pueden atravesar la pared bacteriana.

Macrólidos y Cetólidos: forman un grupo de antimicrobianos que se caracteriza por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico al que unen uno o varios azúcares. La eritromicina fue el primer macrólido utilizado en clínica, a partir del cual se introdujeron modificaciones en su estructura química que dieron lugar a derivados semi sintéticos con mejores propiedades farmacocinéticas aunque, salvo excepciones, no presentaban mejoras en su actividad antimicrobiana. Dependiendo del número de elementos contenidos en el anillo se clasifican en: macrólidos de 14 átomos de carbono como

eritromicina, claritromicina, roxitromicina, etc; macrólidos de 15 átomos de carbono como la azitromicina, en la que se incorpora un átomo de nitrógeno entre los carbonos 9 y 10 que da lugar a una estructura nueva conocida como azólido; macrólidos de 16 átomos de carbono como espiramicina, fosamicina, midecamicina, etc. Los cetólidos, como la telitromicina son un grupo nuevo de antibióticos derivados de la eritromicina, en los que el azúcar unido al carbono 3 se sustituye con un grupo cetónico. Se unen de forma reversible al dominio V del centro peptidiltransferasa en el ARNr 23S de la subunidad 50S del ribosoma, interfiriendo así el proceso de elongación de la síntesis proteica. Además los cetólidos interaccionan también con el dominio 2 del ARNr 23S por lo que la afinidad de los cetólidos por el ribosoma es mucho mayor que el resto de los macrólidos. Estos lugares de unión se sitúan en el orificio de entrada al túnel ribosómico por donde sale la proteína en formación, de manera que al unirse los macrólidos o los cetólidos, se bloquea este canal, impidiendo estéricamente el crecimiento del péptido²⁵. También se ha descrito en los cetólidos, una inhibición de la formación de los ribosomas 50S al evitar el ensamblaje de los ARNr 5S y 23S con las riboproteínas con lo que se impide el inicio de la síntesis²⁶. Son generalmente considerados como bacteriostáticos, aunque a altas concentraciones y con un bajo inóculo pueden mostrar acción bactericida especialmente en *Streptococcus* spp. son activos frente a bacterias gram positivas (incluyendo *Actinomicetos* e incluso *Micobacterias*), *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella* spp, *Neisseria* spp, *Campylobacter* spp, *Helicobacter pylori* (claritromicina) *Treponemas*, *Borrelias*, *Legionella* spp., *Micoplasmas*, *Clamidias* y *Rickettsias*. La azitromicina es algo menos activa que la eritromicina frente a microorganismos gram positivos, pero es más activa frente a gram negativos. Apenas son activos frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*, aunque parecen ser útiles (sobre todo, azitromicina) para el tratamiento de las infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa*, tal vez por propiedades anti-inflamatorias o inmunomoduladores o por inhibición de la síntesis de alginato, componente de los biofilms.

Estreptograminas: también llamadas sinérginas, forman un grupo de antimicrobianos con una estructura compleja constituida por una macrolactona (estreptograminas grupo A) y un polipéptido cíclico (estreptogramina grupo B)²⁷. Ambos compuestos actúan sinérgicamente de forma bactericida bloqueando la acción de la peptidiltransferasa en diferentes puntos. Su principal representante es la asociación quinupristina-dalfopristina en proporción 3:7, con actividad fundamentalmente frente a bacterias gram positivas (excepto *E. faecalis*) y también frente a algunas bacterias persistentes (*Moraxella* spp., *Neisseria* spp., *Mycoplasma* spp., *L. pneumophila*) y algunos anaerobios (*Plevotella* y *Porphyromonas* spp.). La estreptograminas A (dalfopristinas) se unen al ARNr 23S (subunidad 50S) y modifican la estructura terciaria de ciertas proteínas ribosómicas de manera que aumenta la afinidad por las estreptograminas del grupo B (quinupristina).

Esto hecho explica su acción bactericida cuando actúan juntos ya que por separado son solo bacteriostáticos.

Acido fusídico: es un antibiótico de estructura esteroide que se une al complejo causante de la translocación formado por el factor de elongación G, GDP y el ribosoma. Al unirse al complejo os estabiliza e impide las liberación del factor de elongación G para una nueva translocación. Puede comportarse como bacteriostático o bactericida según la concentración y el microorganismo. Es de espectro reducido a los microorganismo gram positivos como *S. aureus*, *S. epidermis*, *Clostridium spp.* y *Corynebacterium spp.*, aunque también puede ser activo frente a meningococos, gonococos y algunos protozoos como *Giardia lamblia* y *Plasmodium falciparum*.

ANTIBIOTICOS QUE ACTUAN EN EL METABOLISMO O LA ESTRUCTURA DE LOS ACIDOS NUCLEICOS

El genoma bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas que se transmite a través del ARNm producido a partir del molde de ADN (transcripción) y para la síntesis de ARN ribosómico, que formara parte de los ribosomas bacterianos. La información del ADN debe duplicarse (replicación) cuando la bacteria se divide, para transmitir esta información a la descendencia la replicación y la transcripción del ADN se realizan en varias fases con la participación de diferentes enzimas y sustratos, además, del ADN molde que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos. Dentro de este grupo incluimos las Rifamicinas y las Quinolonas que actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación y los nitroimidazoles y nitrofuranos que actúan directamente sobre el ADN, dañándola por lo general, los antibióticos de este grupo no son particularmente selectivos en su acción y reportan cierta toxicidad para las células eucarióticas. La mayoría de los antibióticos actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inoculo y de la fase de crecimiento bacteriano.

Rifamicinas: inhiben las síntesis del ARN ribosómico y mensajero al bloquear la subunidad beta de la ARN polimerasa ADN dependiente bacteriana codificada por el gen RPOB 28. Impide el inicio del proceso de transcripción pero carece de efecto antimicrobiano si la transcripción ya se ha iniciado. La Rifampicina, derivado semisintético de la rifamicina B, es el antibiótico representativo de este grupo y tiene actividad bactericida frente a microorganismos gram positivos: *Neisseria spp.*, *Chlamydia spp.* y *Mycobacterium spp.*

Quinolonas: el cromosoma bacteriano está constituido por una doble cadena de ADN que es mil veces más largo que la propia bacteria, por lo que se encuentra muy plegado sobre sí mismo en una forma superenrollada. Esta configuración no es accesible para que pueda realizarse la replicación y transcripción del ADN bacteriano, por lo que debe

desenrollarse. Las topoisomerasas son las enzimas encargadas del superenrollamiento y desenrollamiento, así como del corte, unión y separación de las hebras del ADN, necesarias para los procesos de síntesis de ADN y de partición del cromosoma a las células hijas cuando la bacteria se divide. Las quinolonas ejercen su acción bloqueando las topoisomerasas II (ADN-girasa) y la IV²⁹. Ambas son enzimas tetraméricas compuestas por dos subunidades A y dos subunidades B, codificadas respectivamente por los genes GYR-A y GYR-B en el caso de la ADN-girasa y par C y par C en el caso de la topoisomerasa IV. Las topoisomerasas se acoplan al ADN-provocan un pequeño corte en las hebras de ADN que posteriormente es reparado y nuevamente quedan libres. Las fluoroquinolonas, se unen al ADN roto y a la topoisomerasa formando un complejo terciario quinolona-ADN-topoisomerasa de forma irreversible, impidiendo que el proceso de transcripción o replicación continúe. Su acción en las topoisomerasas no explica por sí sola su potente acción bactericida, si no que se debe a fenómenos secundarios mal conocidos³⁰, en la activación del sistema de reparación de mutaciones SOS parece desempeñar un papel importante. Las quinolonas constituyen en la actualidad, junto a los betalactámicos los antibióticos de mayor uso. De forma semejante a lo que ocurre con las cefalosporinas, las quinolonas se han clasificado en generaciones, atendiendo a su espectro de actividad y propiedades farmacocinéticas. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidixico) tiene un espectro limitado a bacilos gram negativos y solo se utilizan para infecciones del tracto urinario. La introducción de un átomo de flúor ha permitido la síntesis de nuevas generaciones (fluoroquinolonas) con mejor actividad farmacocinética. Las de segunda generación (Norfloxacin) son mucho más activas frente a gram negativos, tiene una actividad frente a gram positivos, pero no frente a anaerobios. Las de tercera generación (Ciprofloxacino, Levofloxacino) tienen mejor actividad frente a grampositivos y organismos resistentes y por sus propiedades farmacocinéticas permiten su empleo sistémico. Finalmente las de cuarta generación (monofloxacino, gemifloxacino) son muy activas frente a grampositivos y tiene una buena actividad anti-anaerobia.

NITROIMIDAZOLES. Amplio grupo de compuestos de los cuales metronidazol, tinidazol y omidazol son los más conocidos. Estos antibióticos penetran fácilmente en el citoplasma por difusión pasiva y ahí el grupo NO₂ del anillo imidazólico, que se comporta como aceptor de electrones se reduce por nitroreductasas bacterianas del metabolismo anaerobio, liberándose radicales nitritos que dañan el ADN por oxidación. Tiene actividad frente a *Clostridium* spp., microorganismo gram negativos anaerobios y microorganismo micro aerófilos (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*) y protozoos (*tricomonas*, *guardias*, *amebas*, *Balantidium coli*).

NITROFURANOS. La Nitrofurantoina es el antibiótico representativo de este grupo y se usa como antiséptico urinario mal igual que los nitroimidazoles estos compuestos se reducen en el citoplasma bacteriano para generar derivados tóxicos que dañan el ADN

por un mecanismo no muy bien conocido. También parecen interferir con la síntesis proteica bacteriana al unirse al ribosoma 30S bloqueando el reconocimiento del codón-anticodón.

BLOQUEO DE LA SINTESIS DE FACTORES METABOLICOS

Para obtener determinados elementos esenciales como los aminoácidos o las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos, se requiere la síntesis de folatos, que algunas bacterias son incapaces de obtener del medio, a diferencia de las células eucariontes. La síntesis de ácido tetrahidrofólico se obtiene a partir de una molécula de pteridina y ácido para-aminobenzoico (PABA), y mediante la enzima dihidropteroato-sintetasa se forma el ácido dihidropteroico. Posteriormente por adición del ácido glutámico se forma el ácido dihidrofólico (ácido fólico) que reducido por la hidrofolato-reductasa forma el ácido tetrahidrofólico (ácido folínico).

SULFAMIDAS, DIAMINOPYRIMIDINAS son análogas del ácido paraaminobenzoico, y por tanto, compiten por la enzima dihidropteroato sintetasa, impidiendo así la formación de ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico. La trimetropina tiene mucha menos afinidad por la dihidrofolato reductasa humana, sin embargo, puede llegar a afectarse con dosis altas o en pacientes con alteraciones hemáticas preexistentes.

El clotrimoxazol³¹ es la combinación de trimetropina y sulfametoxazol en proporción 1:5, y por tanto, actúa en dos etapas de la síntesis de ácido folínico, pudiendo llegar a tener efecto bactericida por la sinergia entre sus dos componentes. Otras combinaciones utilizadas son las formadas por pirimetina y sulfodiazina para el tratamiento de toxoplasmosis, o pirimetamina y sulfadoxina para el paludismo.

USO DE ANTIBIOTICOS EN MEXICO

El uso racional de antibióticos tiene como objetivo obtener el mayor beneficio para el enfermo, limitar el desarrollo de microorganismos resistentes y minimizar los gastos económicos. En la difícil tarea de seleccionar un plan antibiótico, además de considerar los factores que se relacionan con el enfermo y su enfermedad, es necesario conocer las propiedades de las drogas. Esto último nos llevó a emprender la tarea de considerar las características de los antibióticos agrupados en sus diferentes familias. De cada una de ellas se analiza: su mecanismo de acción, el espectro de actividad, los mecanismos de resistencia, la farmacodinamia, la farmacocinética, los efectos adversos y eventuales riesgos tóxicos; de donde se concluyen sus indicaciones clínicas más apropiadas y la adaptación de las dosis en los casos de disfunción renal o hepática. La importancia que tiene difundir la información acerca del uso adecuado de los antibióticos es el de buscar los mejores resultados, con el mínimo de efectos adversos y tóxicos, empleando planes

más sencillos y menos costosos. Cuando los antibióticos se emplean adecuadamente se consigue además un retardo en la emergencia de cepas resistentes.

No solo en nuestro país, sino que en el mundo entero hay un uso excesivo de antibióticos. Se los emplea en enfermedades no infecciosas, en enfermedades virales, cuando se aíslan gérmenes contaminantes que no están ocasionando enfermedad, ante la presencia de anticuerpos séricos pero en ausencia de actividad infecciosa, con el fin de hacer profilaxis sin haber indicación de hacerlo, porque el enfermo o la familia lo exige, como antipirético sin existir un diagnóstico certero de enfermedad infecciosa. La prescripción no adecuada y abusiva de los antibióticos, la prolongación de los planes más allá de lo necesario, la aplicación de dosis sub-óptimas, la irregularidad en la toma de las drogas, son los principales factores que han llevado a que hoy la tasa de resistencia sea tan elevada. Cuando se usa un antibiótico, especialmente si es de amplio espectro, hay que pensar en el cambio ecológico que va a sufrir la microflora normal de la persona. Esta microflora humana, orofaríngea y gastrointestinal, se relaciona simbióticamente con el organismo y cumple una función de defensa contra la invasión de gérmenes potencialmente patógenos. Con la exposición a agentes antimicrobianos la flora normal se altera, lo que favorece las sobre infecciones por bacterias patógenas resistentes y hongos. La vía de administración y las características farmacocinéticas de la droga, son otros factores que condicionan el cambio de ese ecosistema. Estos conceptos conduce a la necesidad de ser prudentes en la indicación de los antibióticos y en el tiempo de duración de las terapéuticas.

Actualmente en México la Industria Farmacéutica reporta ganancias millonarias por el uso de los antibióticos, estas son las principales clases de antibióticas reportadas.

	LC -PESOS (000)				
	MAT ~ 02/2005	MAT ~ 02/2006	MAT ~ 02/2007	MAT ~ 02/2008	MAT ~ 02/2009
J01D CEFALOSPORINAS	2,333,293	2,668,186	2,557,859	2,989,081	2,712,523
KEFLEX LLY	329,380	359,006	354,227	392,959	367,766
ROCEPHIN ROC	369,386	404,685	356,607	433,057	333,806
ZINNAT GSK	299,333	331,459	302,200	301,858	258,267
DENVAR MCK	163,897	191,231	200,428	242,957	248,466
CEDAX SMX	85,632	122,526	148,313	187,517	176,819
* Others *	1,085,665	1,259,279	1,196,084	1,430,733	1,327,399
J01C PENICILINAS AMPLIO ESPECT	2,351,409	2,518,170	2,404,097	2,507,369	2,302,382
PENTREXYL B7A	632,112	655,700	613,507	632,110	601,190
AUGMENTIN GSK	342,360	358,891	358,096	366,967	308,823
AMOXIL GSK	325,389	338,077	324,950	291,501	221,568
CLAVULIN SAN	199,436	211,741	193,534	237,540	212,062
BINOTAL BAY	180,528	167,280	149,518	131,496	117,385
* Others *	671,584	786,480	764,493	847,755	841,353

J01G FLUORQUINOLONAS		1,762,257	2,015,671	1,918,097	2,028,627	1,941,281
ELEQUINE J-C		279,763	342,341	302,167	347,390	316,686
CIPROFLOX SEN		296,144	332,517	325,430	339,393	314,088
CIPROXINA BAY		320,074	296,867	247,217	208,860	180,681
CIPRO XR BAY		58,868	121,828	140,875	150,242	162,439
AVELOX BAY		103,153	124,374	134,500	153,616	159,343
* Others *		704,257	797,744	767,910	829,126	808,044
J01F MACROLIDOS Y SIMILARES		1,422,768	1,563,109	1,554,997	1,731,693	1,579,425
KLARICID ABT		258,572	285,759	284,046	328,576	277,334
DALACIN C PFZ		255,013	278,328	279,207	280,957	236,655
LINCOCIN PFZ		223,073	238,358	221,547	253,100	214,707
AZITROCIN PFZ		176,444	169,886	161,988	166,472	150,829
MACROZIT LIO		83,709	114,959	116,458	133,355	119,427
* Others *		425,956	475,819	491,750	569,234	580,473
J01H PENIC.MEDIO YREDUC.ESPECT		834,028	864,131	779,318	858,844	729,397
PENPROCILINA ROC		245,717	271,383	230,140	255,174	207,387
POSIPEN SAN		193,156	191,172	178,863	175,284	156,326
BENZETACIL AP SDZ		141,240	136,684	126,104	149,110	122,818
RESPICIL SEN		51,786	52,688	49,329	57,812	50,322
BRISPEN HOR		54,944	54,166	50,942	48,616	41,483
* Others *		147,185	158,038	143,939	172,847	151,061
J01K AMINOGLUCOSIDOS		643,530	684,968	631,678	655,512	557,754
GARAMICINA SMX		223,307	235,537	233,116	240,413	197,935
AMIKIN B7A		166,470	185,712	163,627	169,083	139,896
NETROMICINA KEY		70,309	75,967	81,032	87,612	80,516
BICLIN B7A		93,160	95,683	78,533	81,962	65,754
AMIKACINA GI PISA PIS		0	57	160	2,821	12,090
* Others *		90,284	92,012	75,210	73,621	61,564

TOTAL

\$9,822,762,001

Fuente: IMS Plus Febrero 2009.

Bibliografía

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenza*. *Brit J Exp Pathol*. 1929; 10: 226-236.
2. Austin Ruiz V, Prats Pastor G. Principales grupos de seres vivos con capacidad patógena para el hombre en: Auxina Ruiz V, Moreno Guillén S, Directores. Editorial Médica-Panamericana; 2006. 1-18.
3. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003; 67: 593-656.
4. Pascual Hernández A, Martínez-Martínez L, Gragera B, Miró Meda JM, editores. Actualización de antimicrobianos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona: Ediciones Doyma; 2004.

5. García Rodríguez JA. Antimicrobianos en Medicina 2ª edición. Barcelona: Prous Science; 2006.
6. Martínez-Martínez L. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:481-4.
7. Dover LG, Alderwick LJ, Brown AK, Futerrer K, Besra GS. Regulation of cell wall synthesis and growth. *Curr Mol Med*. 2007; 7:247-76.
8. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1069-77.
9. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action oritavancin and related glycopeptides antibiotics. *FEMS. Microbiol Rev*. 2003; 26:511-32.
10. Asbel LE, Levinson ME. Cephalosporins, carbapenems and monobactams. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14:435-47.
11. Sauvage E, Kerff F, Terrak M, Ayala JA, Charlier P. The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev*. 2008; 32:234-58
12. Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: New clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol*. 2008;8:274-8.
13. Henriques Normark B, Normark S. Antibiotic tolerance in pneumococcal. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:613-22.
14. Georgopapadakou NH. Beta-lactainase inhibitors: Evolving compounds for evolving resistance targets. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1307-18.
15. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:589-601.
16. Kanafani ZA, Corey GR. Daptomycin: a rapidly bactericidal lipopeptide for the treatment of gram positive infections. *Expert Rev Anti Infect*. 2007;5:177-84.
17. Kaczanowska M, Ryden-Aulin M. Ribosome biogenesis and the translation process in *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2007;71:477-94.
18. Oschner UA, Sun X, Jarvis T, Critchley I, Janic N. Aminoacyl-tRNA synthetases: Essential and still promising targets for new anti-infective agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:573-93.
19. Vara Prasad JV. New oxazolidinones. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10:454-60.
20. Mingeot-Leclercq MP, Glupezynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:727-37.
21. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1998;27:23-7.
22. Shales DM. An update on tetracyclines. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7:167-71.
23. Zhanel GG, Hormenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycyclines a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64:63-88.
24. Spizek J, Rezanka T. Lyncomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004;64:455-64.
25. Retsema J, Fu W. Macrolides: structures and microbials targets. *Int J Antimicrobials agents*. 2001;18(Suppl):S3-S10.
26. Nilius AM, Ma Z. Ketolides: the future of the macrolides? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2:493-500.
27. Blondeau JM, Sanchez SE. Quinupristin/dalfopristin. *Expert Opin Pharmacotherapy*. 2002;3:1341-64.
28. Villain-Guillot P, Bastide L, Gualtieri M, Leonetti JP. Progress in targeting bacterial transcription. *Drug Discov Today*. 2007;12:200-8.
29. Hooper DC. Mechanism of action of antimicrobials: focus on fluroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2001;32(Suppl):S9-S15.

30. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2008;52:385-92.
31. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethopim-suldamethoxazole revisited. *Arch Intern Med.* 2003;163:402-10.