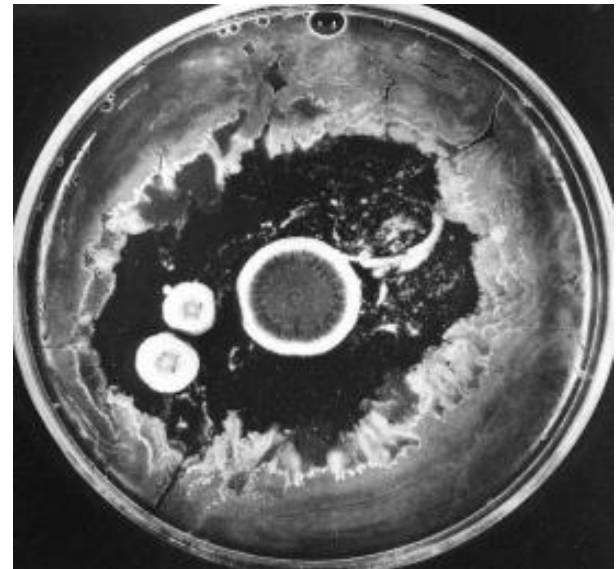
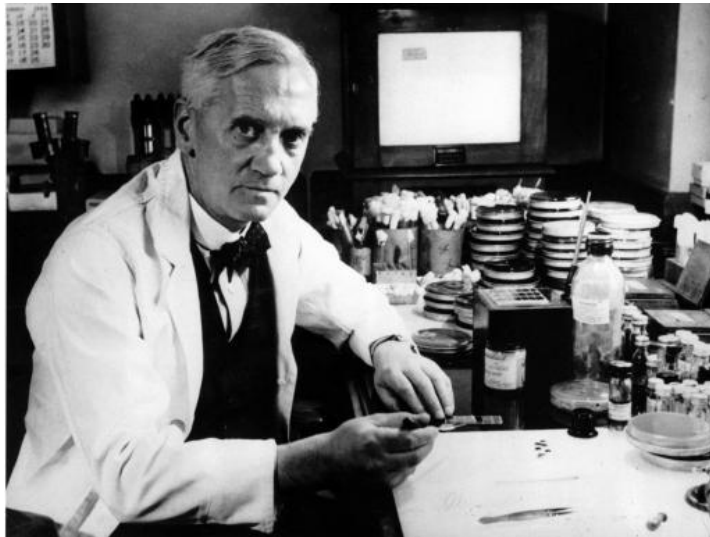


Mecanismo de acción de Antimicrobianos





Antimicrobianos

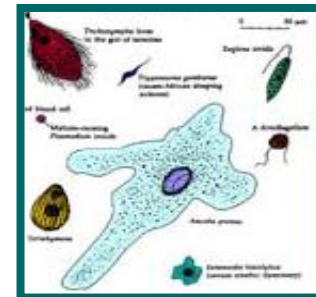
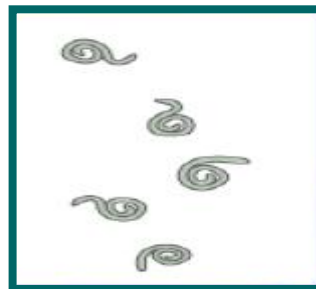
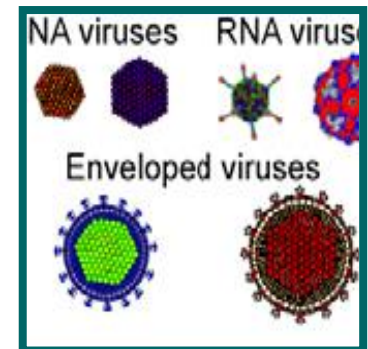
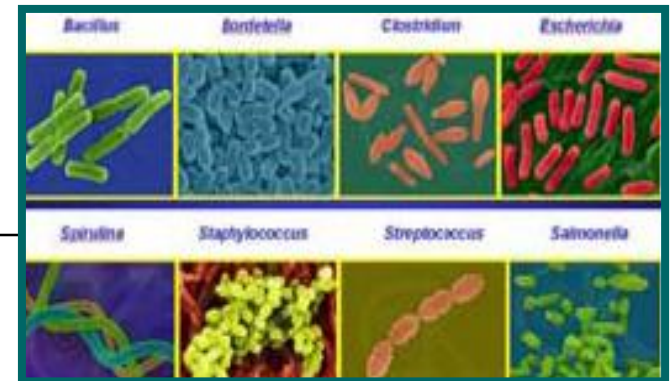
Sustancia producida por un microorganismo o elaborada en forma total o parcial por síntesis química, la cual **inhibe el desarrollo o mata a otros microorganismos.**

Producto sintetizado por microorganismos =
ANTIBIOTICO

Compuesto obtenido por síntesis química =
QUIMIOTERAPICO

Drogas antimicrobianas

- Bacterias
- Hongos
 - Filamentosos
 - Levaduras
- Virus
 - DNA
 - RNA
- Parásitos
 - Helmintos
 - protozoos



Características



ESPECIFICIDAD

**ELEVADA POTENCIA BIOLÓGICA
(CIM)**

TOXICIDAD SELECTIVA

Otras características que deben expresar:

- Acción bactericida
- No inducir resistencia
- Permanecer estable en los líquidos corporales y tener un largo período de actividad
- Ser soluble en humores y tejidos
- No inducir respuesta alérgica en el hospedador
- Tener un espectro de acción limitada



APLICACIONES

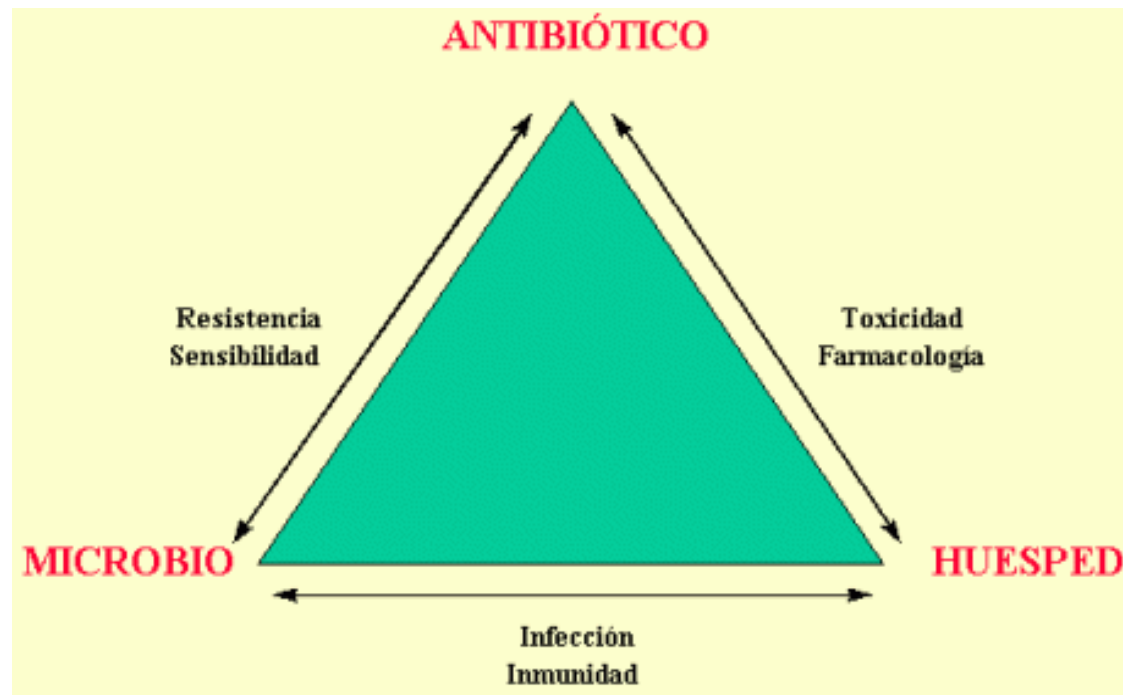
- Agentes quimio-terapéuticos.
- Antitumorales.
- En patología de plantas.
- Para aumentar el crecimiento de los animales en veterinaria.
- Como herramientas en bioquímica y en biología molecular.



Uso de drogas para tratamiento de enfermedades infecciosas

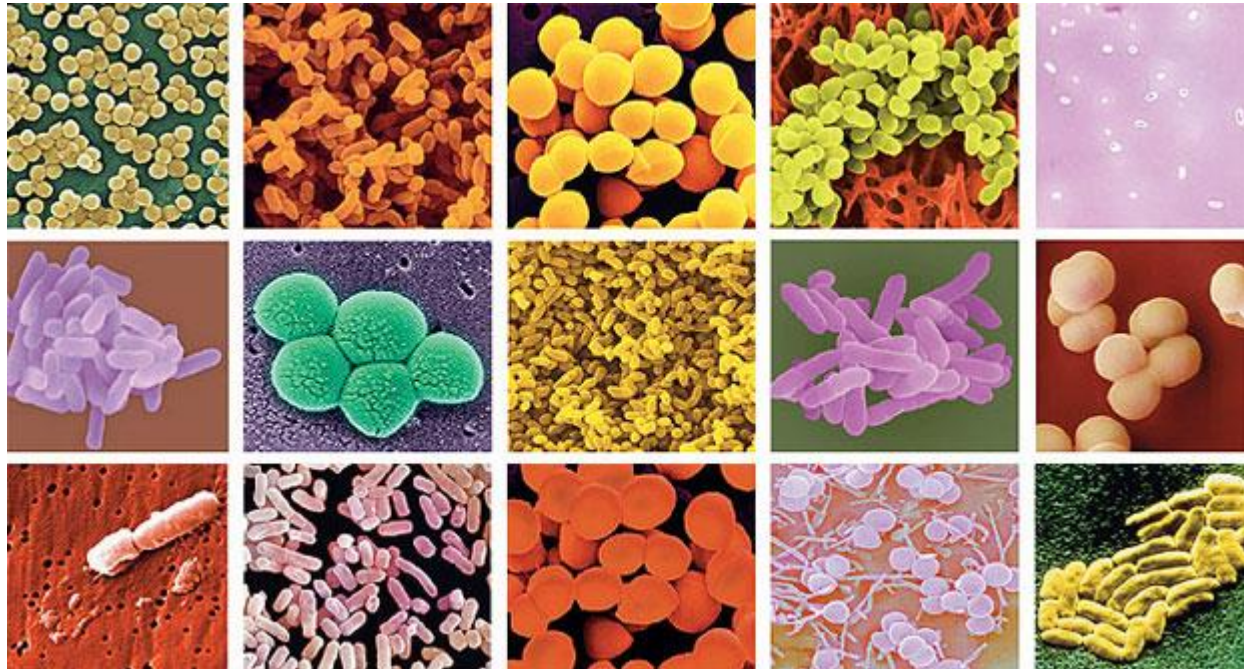
Se estudia en el marco de la Interacción Antimicrobiano-Gérmén-Hospedador

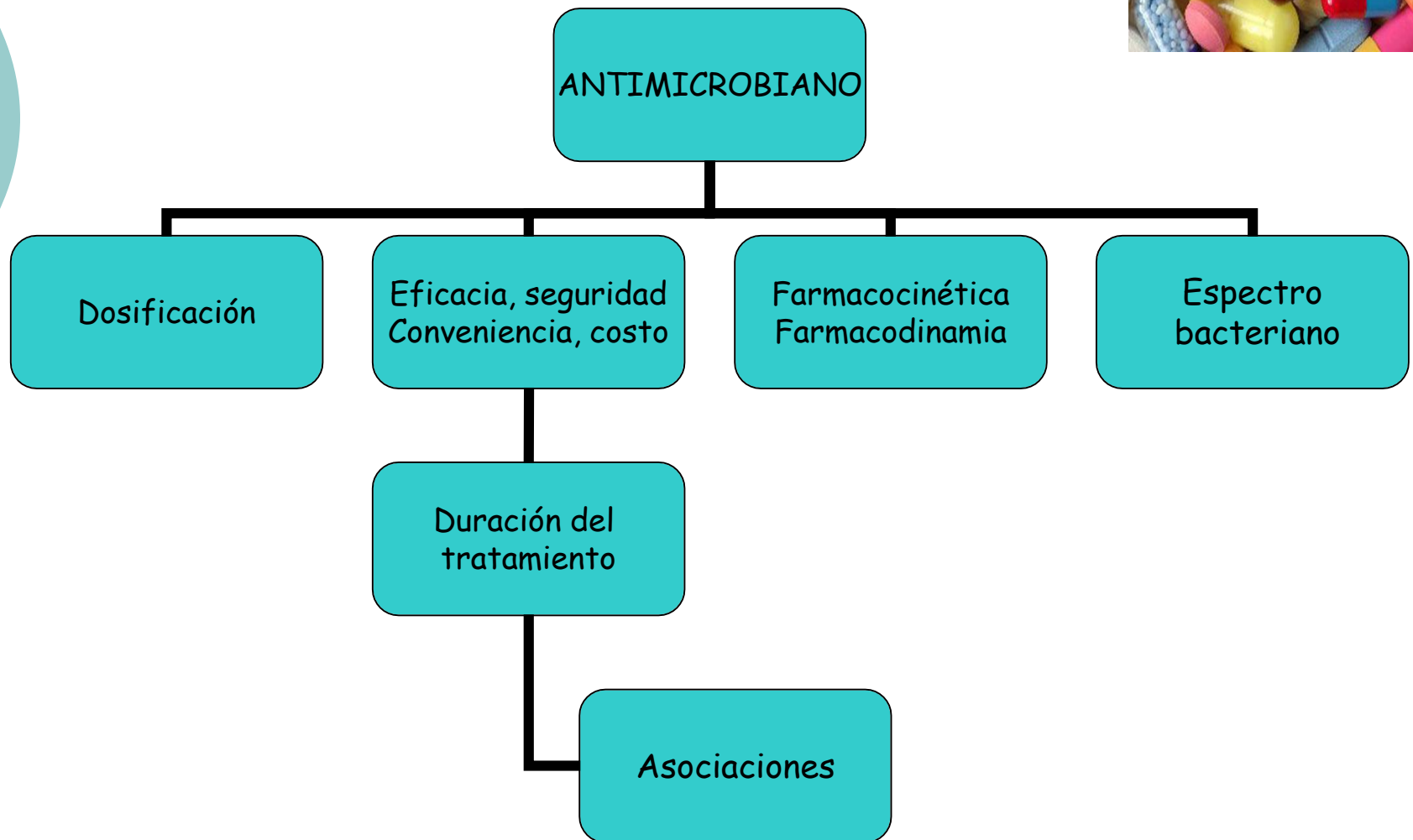
Toxicidad selectiva: La droga mata al microorganismo sin dañar al hospedador



Factores relacionados al germen

- . Tipo de germen
- . Cinética de crecimiento
- . Sensibilidad/ Resistencia





Factores relacionados con el hospedador

Localización de la infección

Condiciones del foco de infección

Problemas terapéuticos (fisiológicos o patológicos)



Clasificación

POR SU ORIGEN

BIOLÓGICOS → producidos por microorganismos
Bacterias
Actinomicetos
Hongos

SINTÉTICOS → Síntesis química
Nitrofuranos, Sulfamidas

SEMISINTÉTICOS → Núcleo básico biológico y
radicales por síntesis

Fuentes de antibióticos

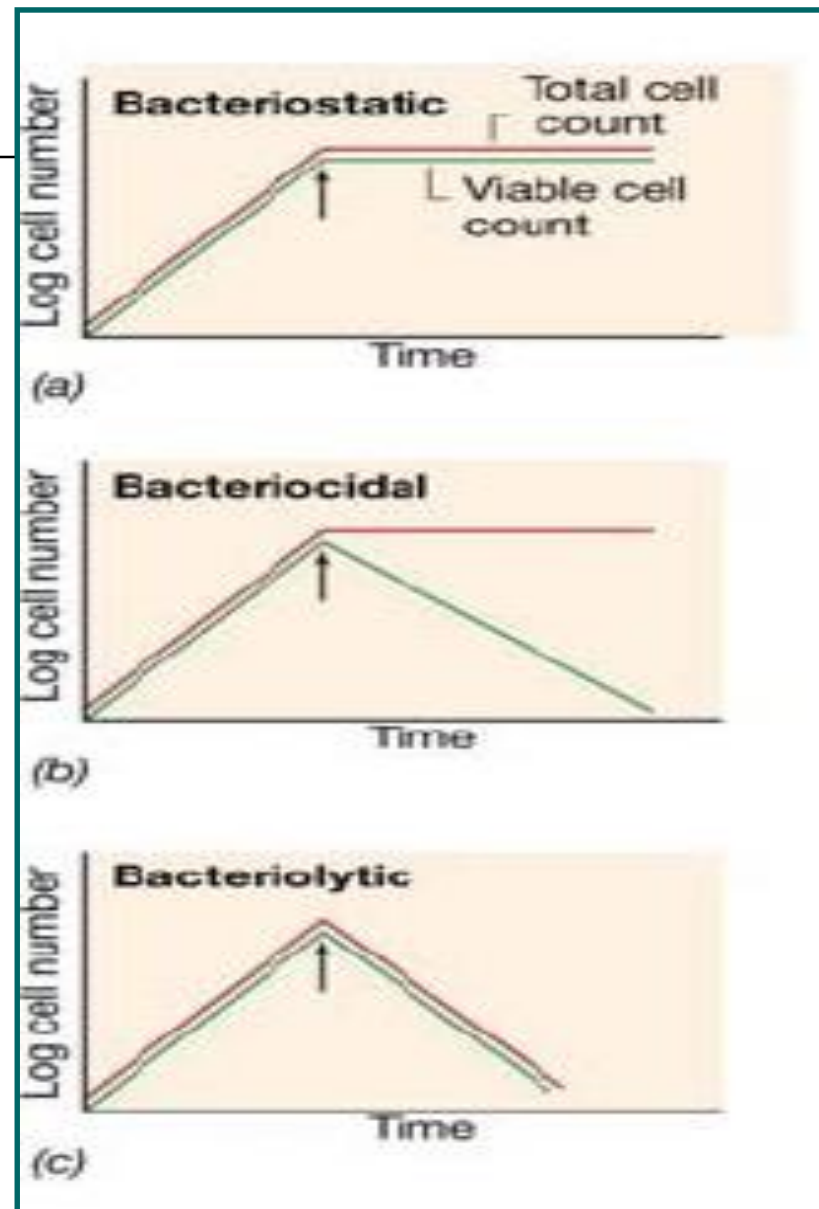
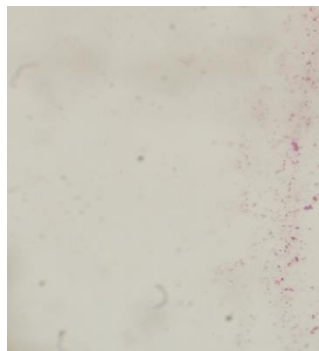
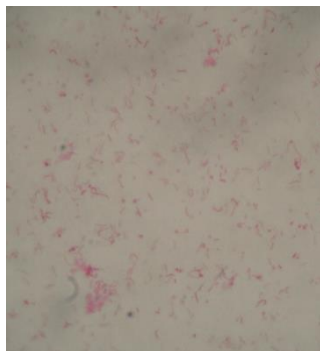
Microorganism	Antibiotic
Gram-Positive Rods	
<i>Bacillus subtilis</i>	Bacitracin
<i>Bacillus polymyxa</i>	Polymyxin
Actinomycetes	
<i>Streptomyces nodosus</i>	Amphotericin B
<i>Streptomyces venezuelae</i>	Chloramphenicol
<i>Streptomyces aureofaciens</i>	Chlortetracycline and tetracycline
<i>Streptomyces erythraeus</i>	Erythromycin
<i>Streptomyces fradiae</i>	Neomycin
<i>Streptomyces griseus</i>	Streptomycin
<i>Micromonospora purpureae</i>	Gentamicin
Fungi	
<i>Cephalosporium</i> spp.	Cephalothin
<i>Penicillium griseofulvum</i>	Griseofulvin
<i>Penicillium notatum</i>	Penicillin

Por la forma en que actúan

Bacteriostáticos

Bactericidas

Bacteriolíticos

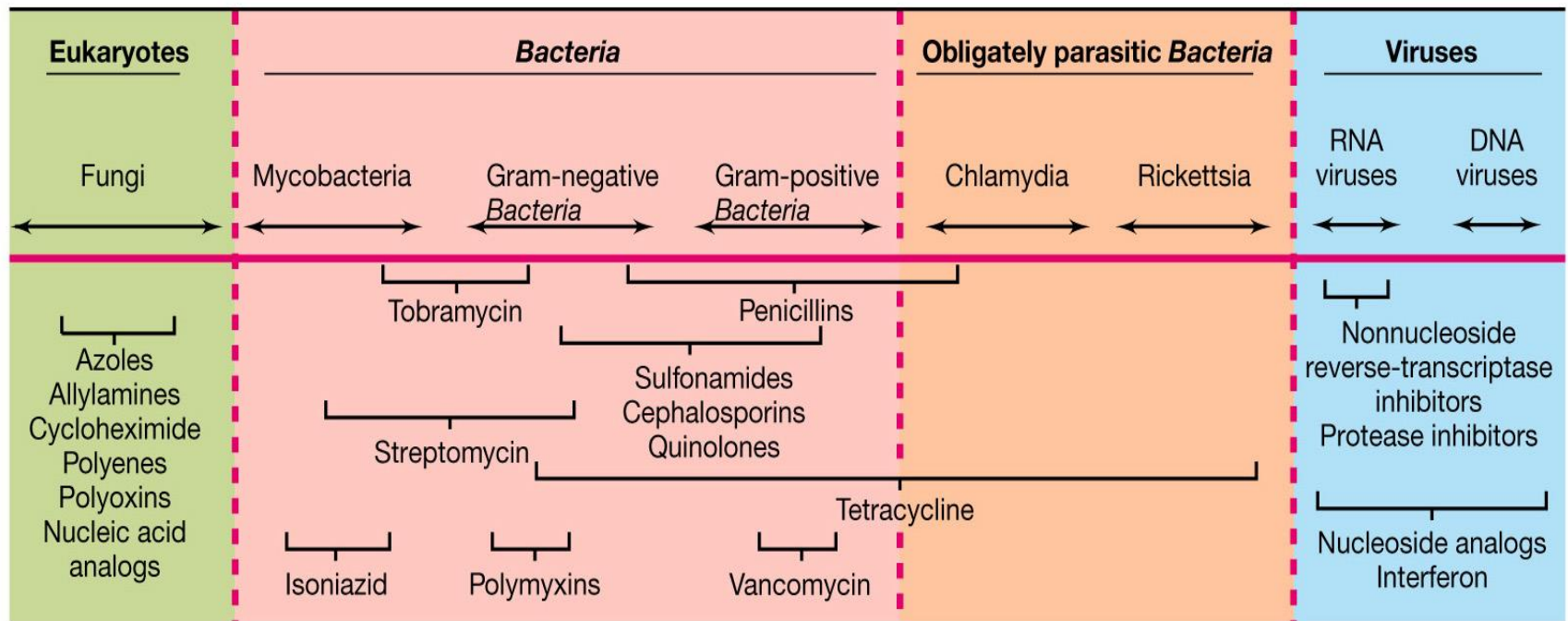


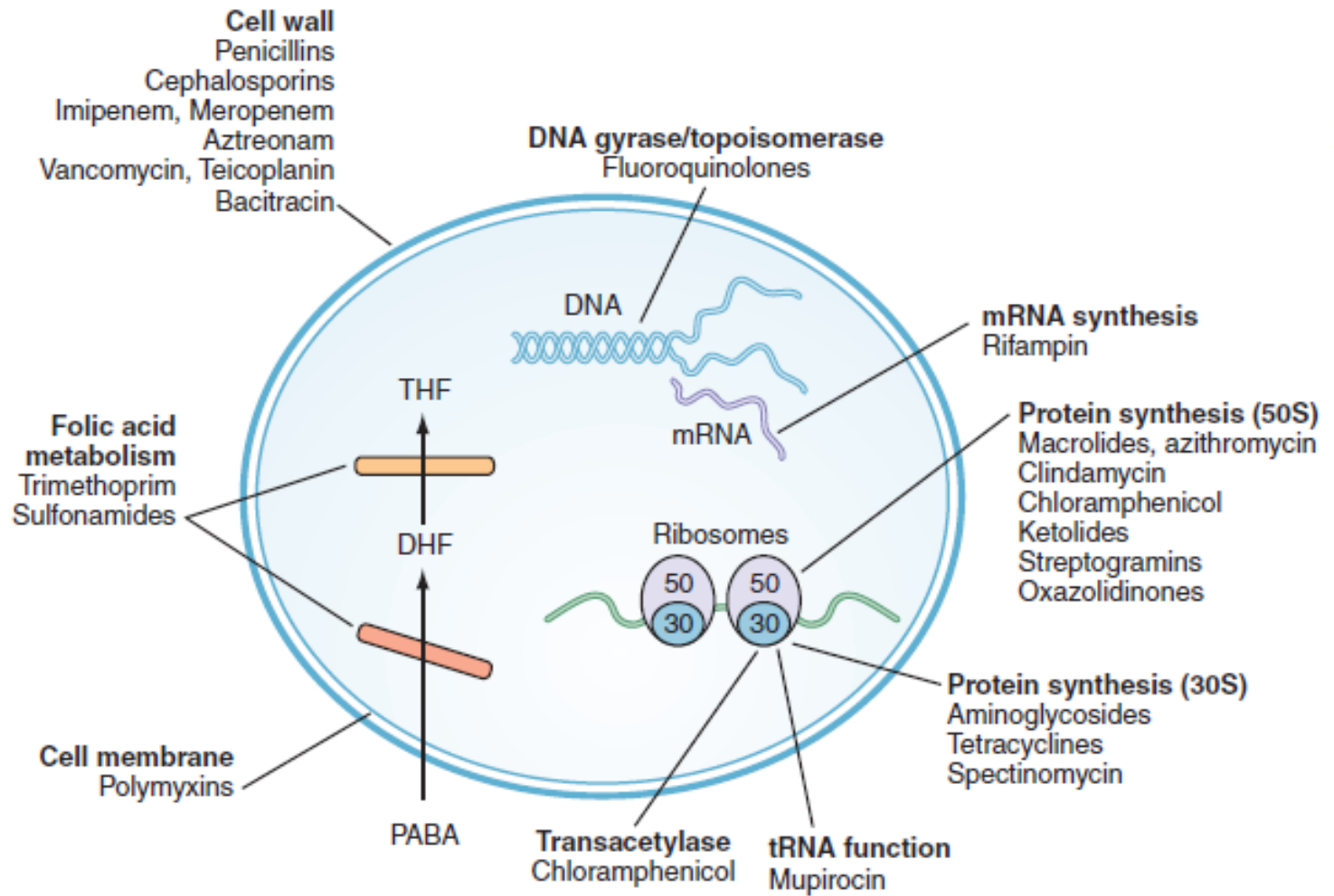
Por el espectro de acción

AMPLIO ESPECTRO: Cloranfenicol y Tetraciclinas

ESPECTRO INTERMEDIO: Penicilinas y Macrólidos

CORTO ESPECTRO: Polimixinas





Blancos selectivos para antibióticos

Mecanismo de acción

- ❑ Inhibición de la síntesis de la pared celular

Penicilinas Cefalosporinas

Alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática

Polimixina B – Colistina Anfotericina B-Nistatina_Ketoconazol

- ❑ Inhibición de la síntesis de proteínas

Aminoglucósidos- Macrólidos-Cloramfenicol

- ❑ Alteración de la función y síntesis de ácidos nucleicos

Quinolonas- Metronidazol

- ❑ Bloqueo de la síntesis de precursores

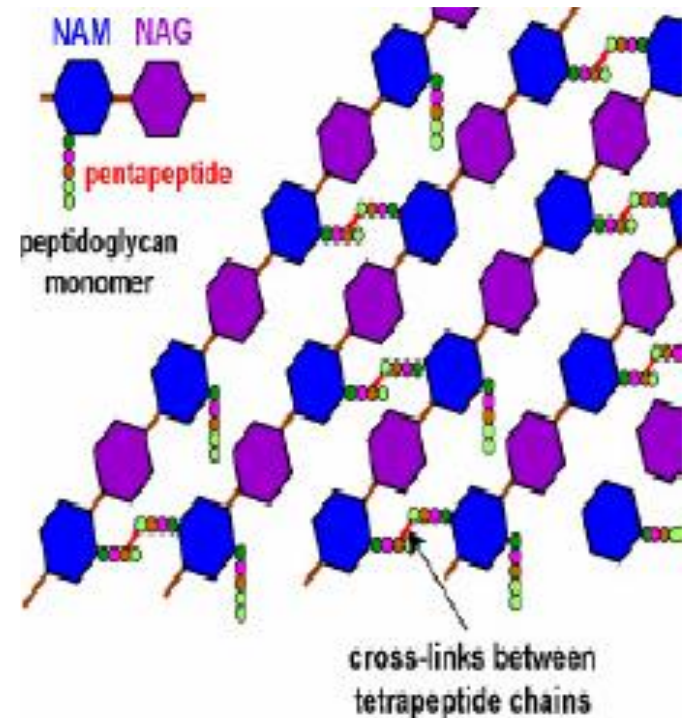
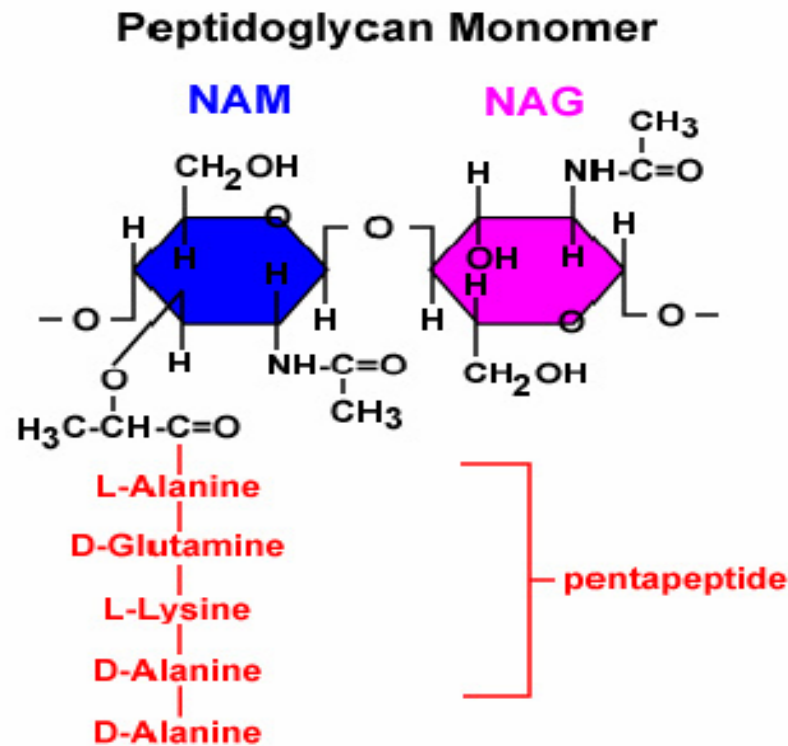
Sulfas – Trimetoprim

Inhibición síntesis de pared

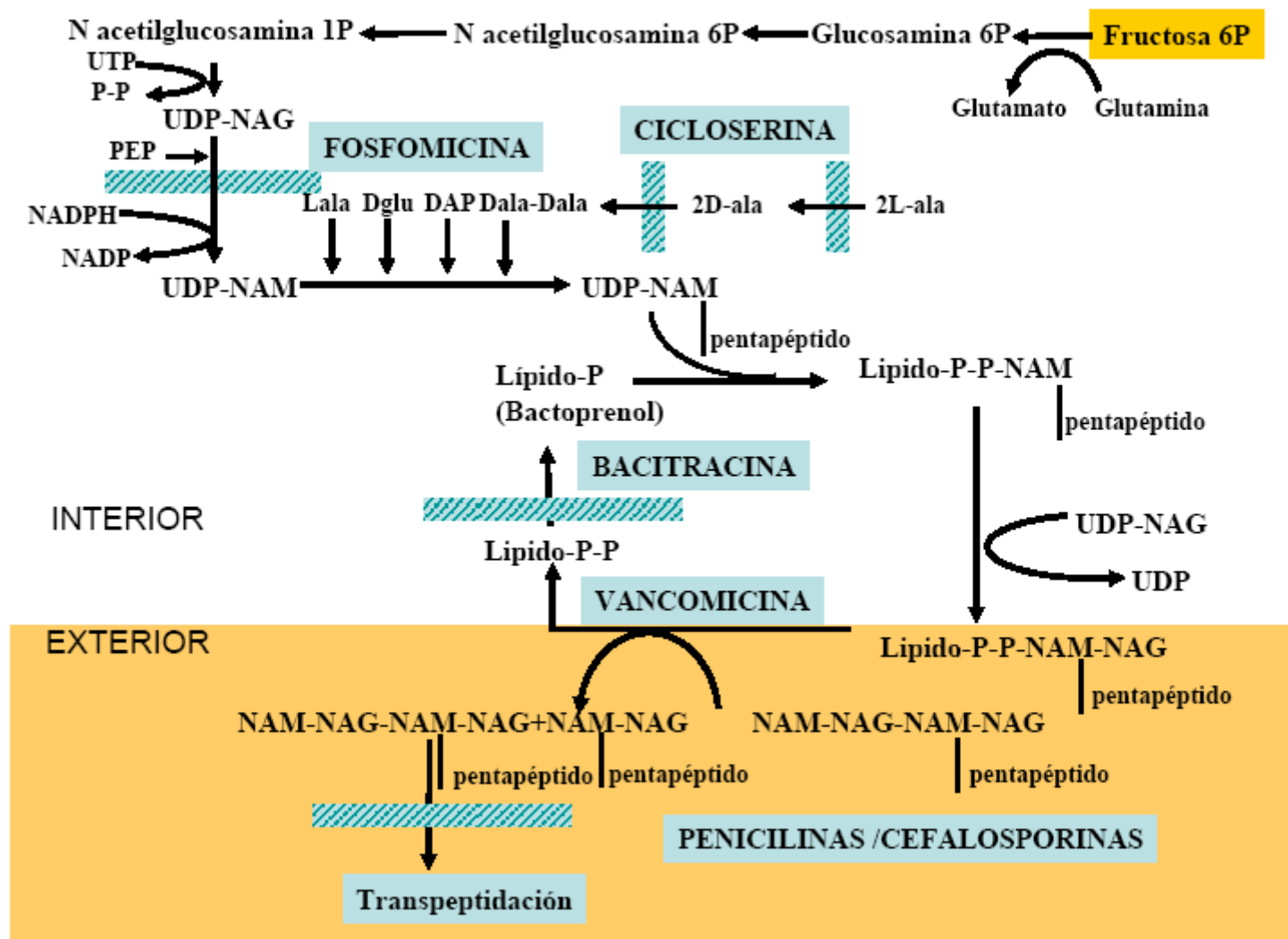
Proceso complejo de 4 etapas:

1. Formación del precursor n-acetil-murámico (Fosfomicina-Cicloserina)
2. Transporte del precursor (Bacitracina)
3. Formación del polímero lineal (Vancomicina)
4. Transpeptidación (beta-lactámicos, cefalosporinas)

LA PARED CELULAR

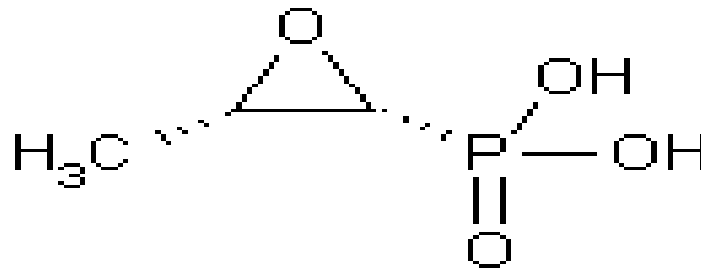


Los aminoazúcares son de dos tipos
N-acetilglucosamina (NAG) y Ácido N-acetylmurámico (NAM).



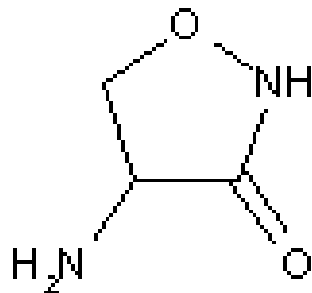
Fosfomicina

- Inhibe el primer estadio de la síntesis de pared impidiendo la formación de UDP-N-Acetil Murámico porque bloquea la enzima que une al Fosfoenol Piruvato (PEP) con el UDP-N-Acetil Glucosamina.
- La fosfomicina penetra en la célula bacteriana mediante permeasas que generalmente transportan D-Glucosa-6-Fosfato.

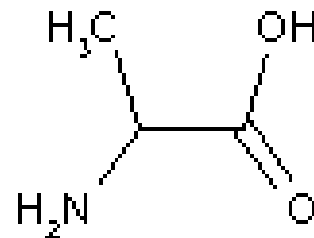


Cicloserina

- Inhibe la transformación de L-Alanina en D-Alanina, porque presenta similitud estructural con la D-Alanina.
- Inhibe la formación del dipéptido D-alanil-D-alanina. Al faltar este dipéptido terminal los polímeros de mureína no se pueden entrelazar mediante cadenas peptídicas.



Cicloserina

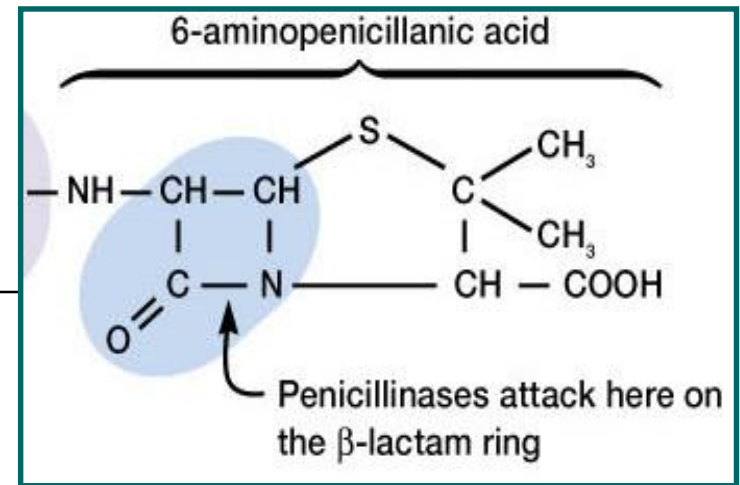


L-Alanina

Penicilinas

Anillo β -lactámico

Mecanismo de acción



- Inhibe las reacciones de transpeptidación en el peptidoglicano, es decir las que producen el entrecruzamiento de dos cadenas de peptidoglicano.
- Transpeptidasas: son las enzimas que catalizan la transpeptidación y se denominan *proteínas que unen penicilina* (pbp)
- El complejo ATB-PBPs estimula la acción de autolisinas que digieren la pared celular existente

Penicilinas naturales: ej. Penicilina G, Penicilina V: espectro reducido, activas contra Gram positivos. Sensibles pH ácido

Aminopenicilinas: ej. Ampicilina, Amoxicilina. Amplio espectro. Activas contra Gram positivos y Gram negativos. Más resistentes al pH ácido.

Carboxipenicilinas: ej. Carbenicilina, Ticarcilina. Actividad anti Pseudomonas

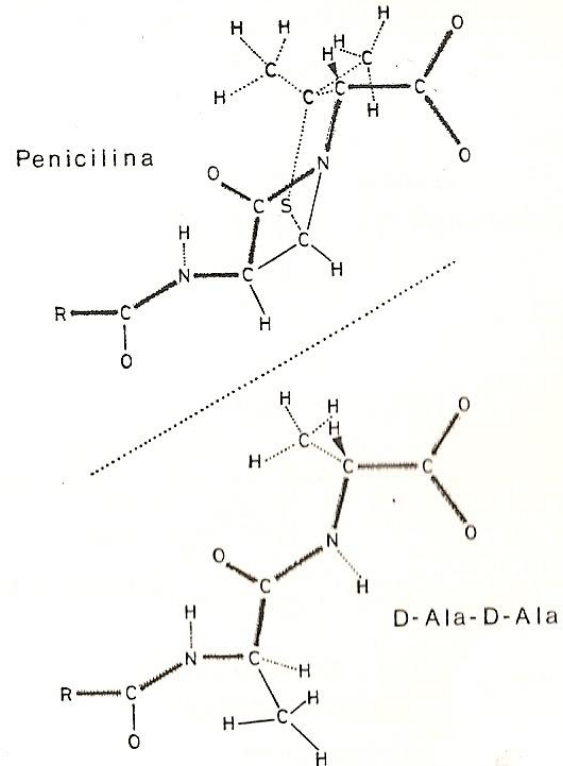
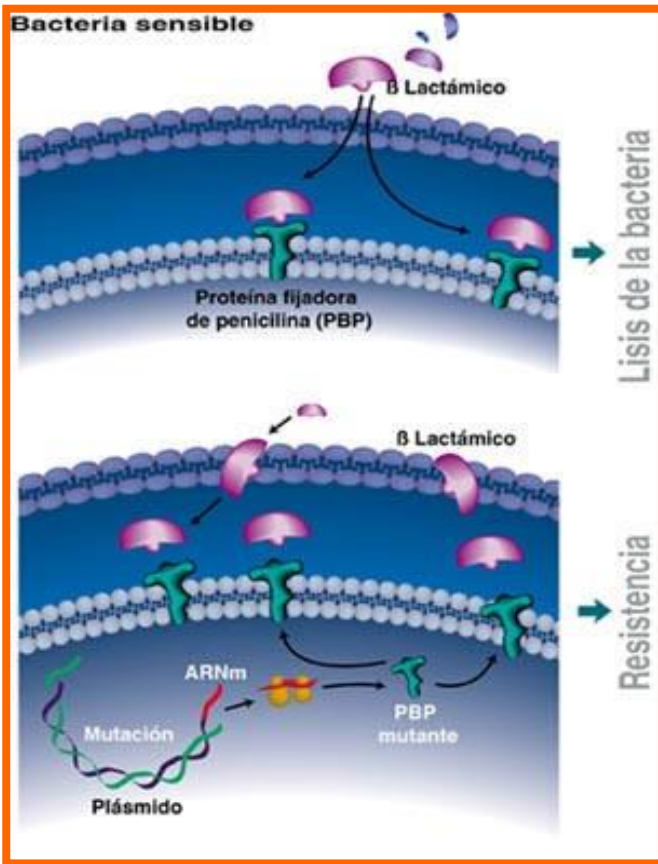
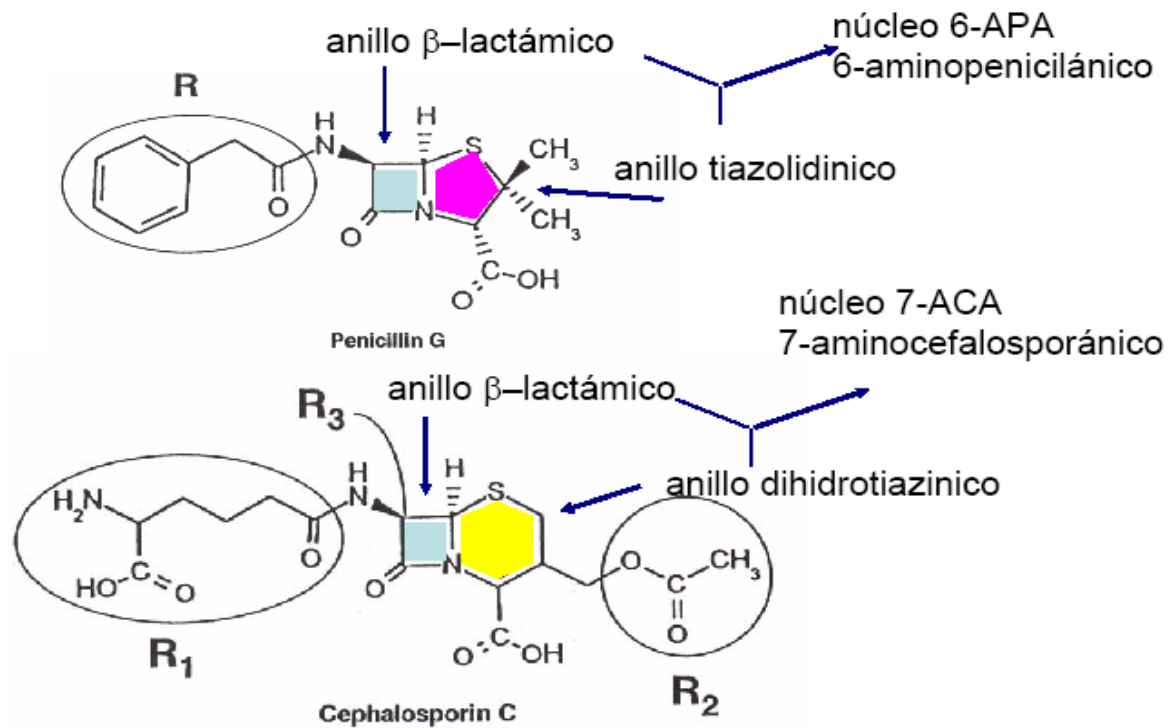


Fig. 12-3. Analogías entre la penicilina y la D-alanil-D-alanina.

Los β -lactámicos bloquean las enzimas porque el anillo β lactámico tiene una estructura espacial similar al residuo acil-D-alanil-D-alanina de las cadenas del peptidoglicano que es el sustrato natural de las pbp

Antibióticos β -lactámicos: Estructura química





Cefalosporinas

Son antibióticos semisintéticos de amplio espectro.

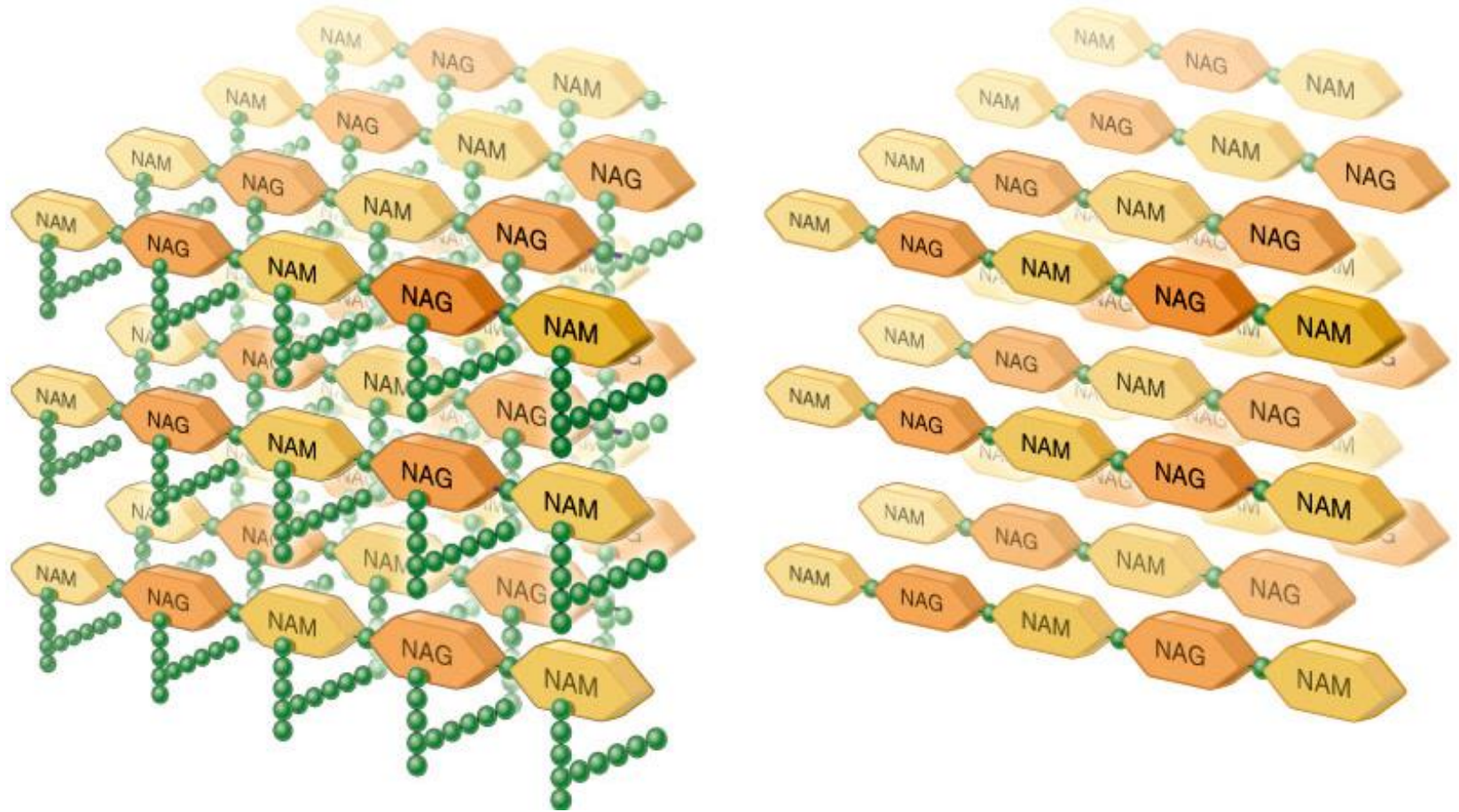
Estructura β -lactámica similar a las penicilinas.

Presentan un anillo dihidrotiazínico de 6 átomos

También inhibe las reacciones de transpeptidación con el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, se unen irreversiblemente a las PBPS e impiden el entrecruzamiento de las cadenas del peptidoglicano.

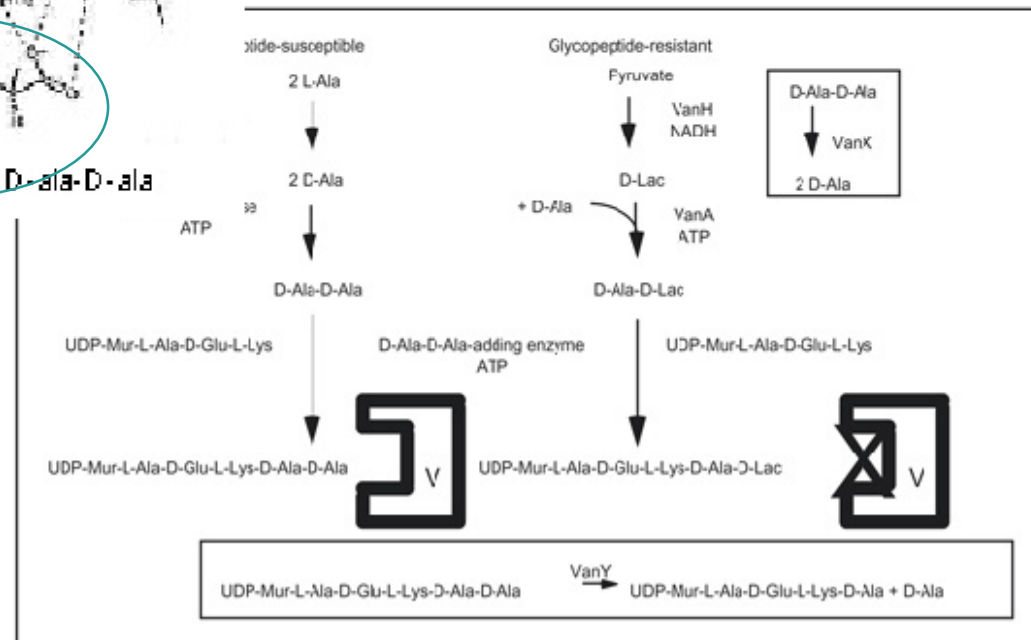
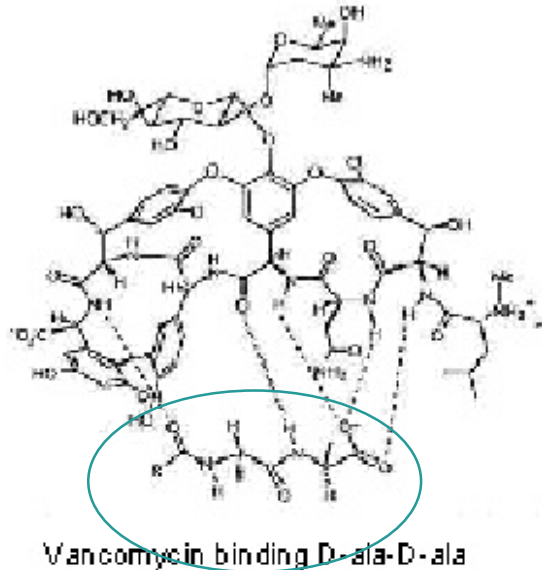
Se pueden administrar a personas alérgicas a la penicilina

Mecanismo de acción de penicilina y cefalosporinas



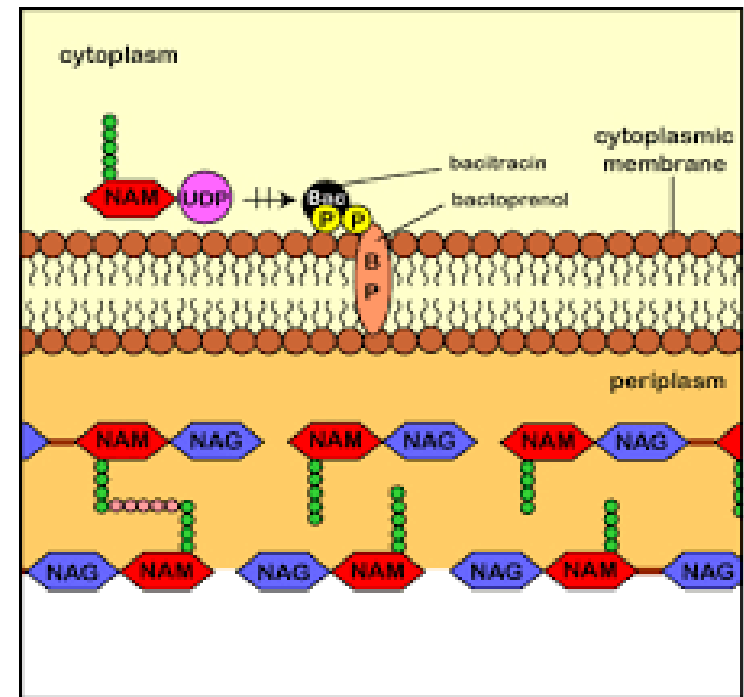
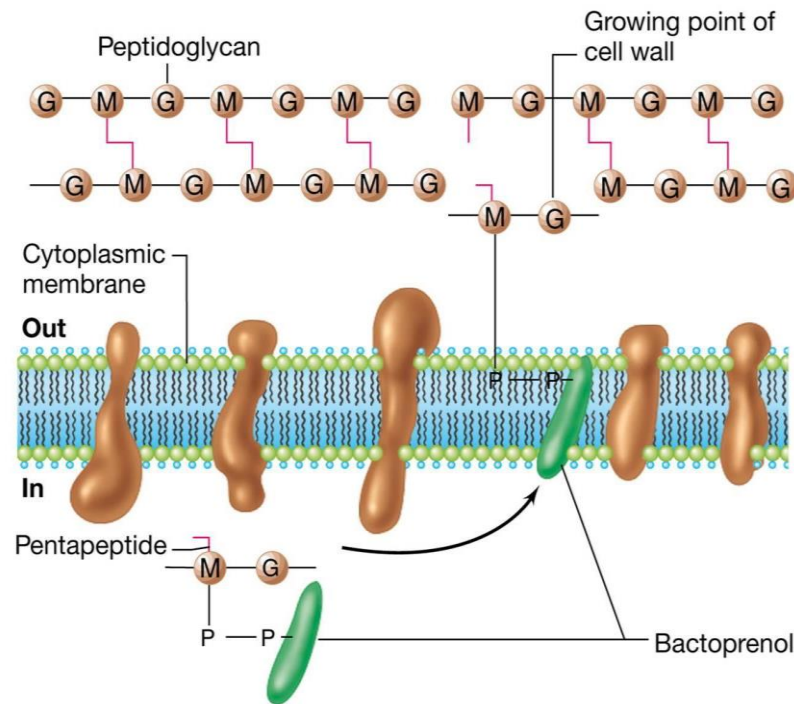
Es un glicopéptido natural y al igual que teicoplanina son producidos por actinomycetes

Actúan directamente en el péptido terminal D-alanina, D-alanina bloqueando la transpeptidación



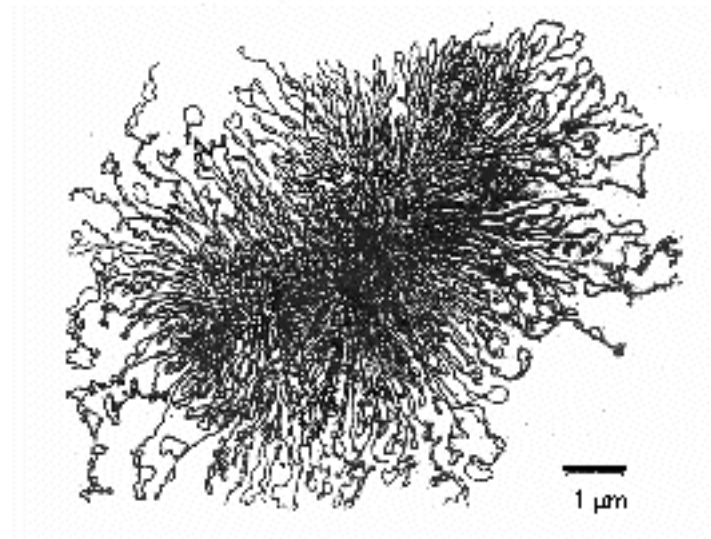
Inhibidores de la síntesis de la pared: Bacitracina

- Es un polipéptido que impide la reutilización del lípido transportador de la membrana citoplasmática, por lo que inhibe el transporte del N-Acetil Murámico fuera de la célula.



Antibióticos que afectan la síntesis de Ácidos nucleicos

- Transcripción de DNA
 - Actinomicina
 - Rifampicina
 - Metronidazol
- DNA girasa
 - Quinolonas
- Antimetabolitos
 - Trimetropin
 - Sulfonamidas



- 
-
- Rifamicinas y quinolonas actúan sobre enzimas que participan en la transcripción y replicación del ADN
 - Rifampina se une a la subunidad beta de la DNA-polimerasa RNA-dependiente, impidiendo que esta enzima se una al DNA, bloqueando la transcripción del RNA.
 - Nitroimidazoles y nitrofuranos actúan directamente sobre el ADN, dañándolo. (liberación de nitritos o sustancias tóxicas al reducirse en el hospedador)



Quinolonas

Antibióticos sintéticos que inhiben DNA girasa (topoisomerasa II)

Girasa induce el superenrollamiento negativo del DNA para permitir el empaquetamiento del DNA en la célula bacteriana. Participa de los procesos de transcripción, replicación, y reparación.

Acido nalidixico: quinolona de primera generación

Norfloxacin y ciprofloxacina: quinolonas de segunda generación.

Uso terapéutico: Infecciones urinarias y ciprofloxacina también en cepas de *Bacillus anthracis* resistentes a penicilina. Cría de terneros y pollos para evitar infecciones respiratorias.

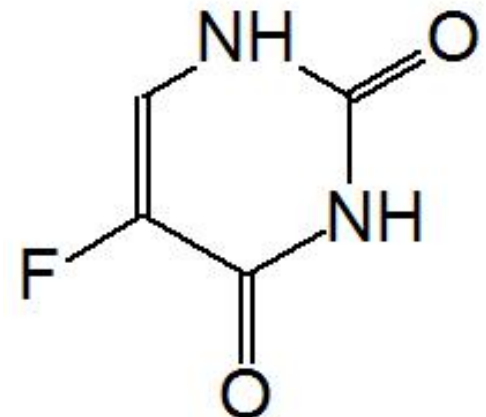
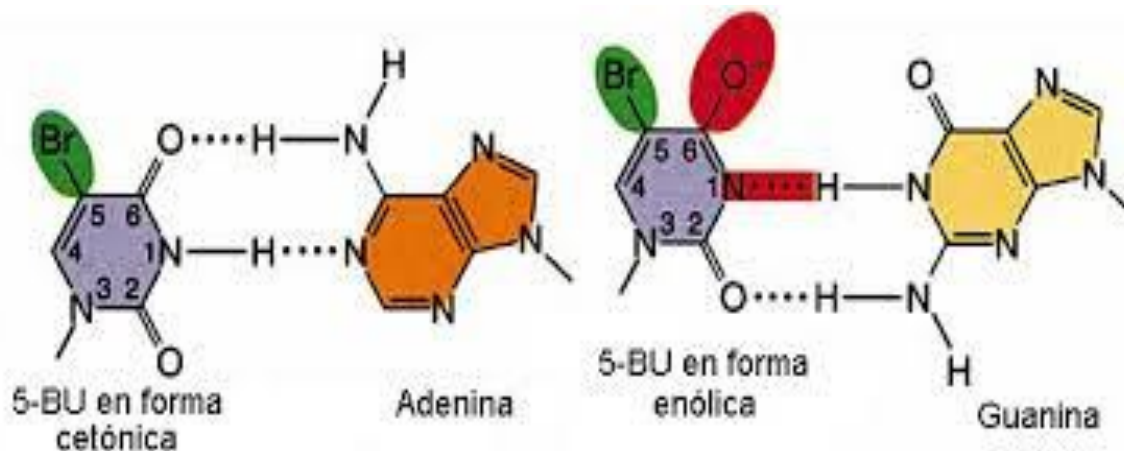
Análogo del factor de crecimiento

Es una sustancia relacionada o parecida a un factor de crecimiento pero que bloquea la utilización de dicho factor.

Ej: Isoniazida eficaz solo frente a *Mycobacterium tuberculosis* interfiriendo la síntesis de ácidos micólicos (pared celular)

Fluorouracilo (uracilo)

Bromouracilo (timina)

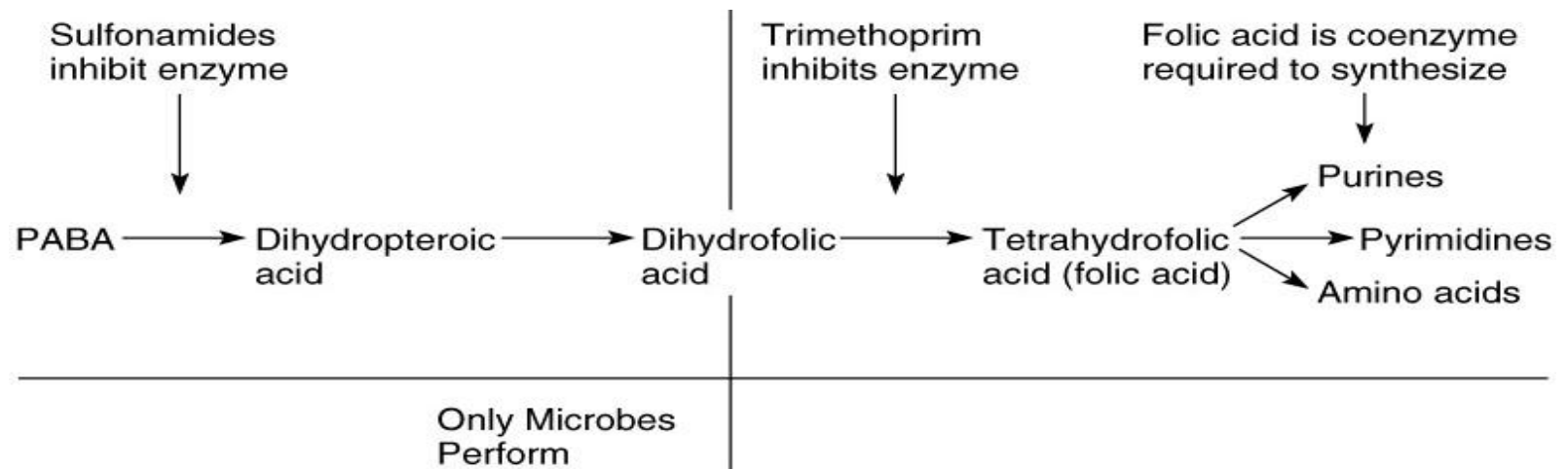


5-FLUORURACILO

Drogas Sulfa (Sulfonamidas)

Análogos estructurales del ácido p-aminobenzoico
PABA es un cofactor para la síntesis del ácido Fólico.

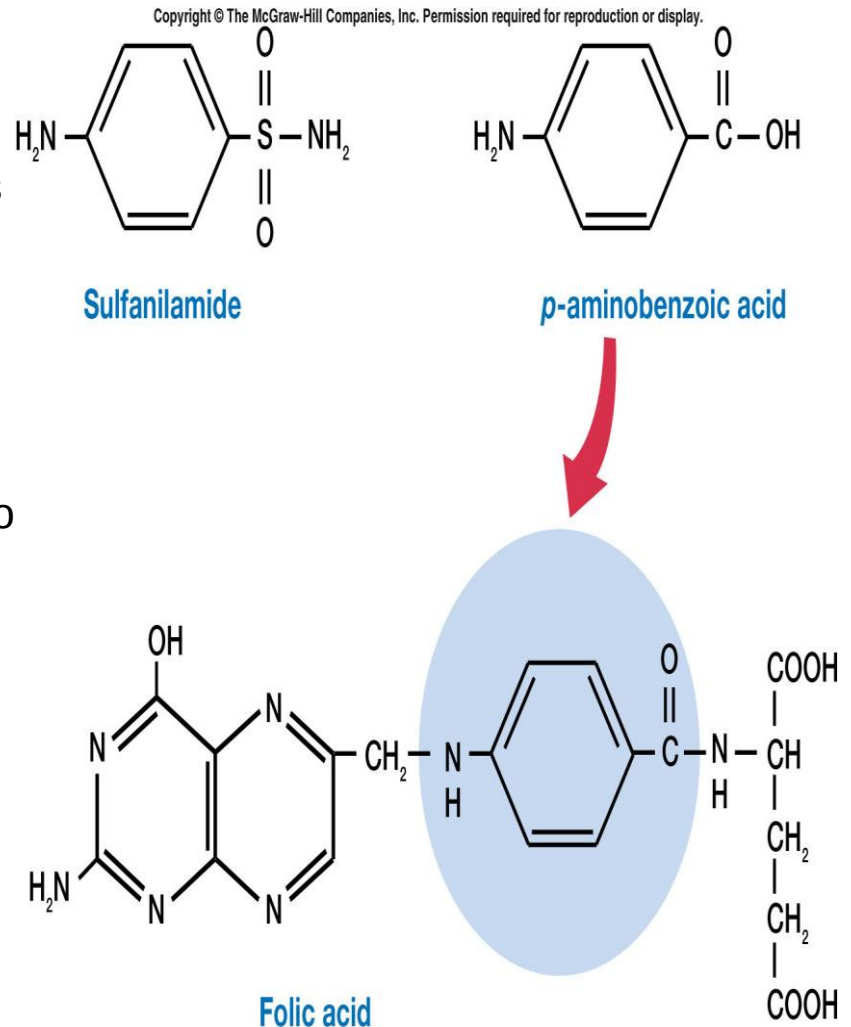
Folato es usado en la síntesis de purinas y pirimidinas
Efectivo contra bacterias que no captan folato y que normalmente lo sintetizan.



(a) Normal metabolic pathway

Trimetroprima- sulfametoxazol

- Las sulfonamidas interfieren con la formación de ácido fólico en las bacterias mediante la inhibición competitiva de la enzima bacteriana **dihidropteroato sintasa**.
- El Trimetoprim es también un agente antibacteriano sintético, análogo del ácido fólico, que inhibe competitivamente la reducción del dihidrofolato al tetrahydrofolato mediante la enzima **dihidrofolato reductasa (DHFR)**.



Membrana Citoplasmática

Polimixina-Polienos

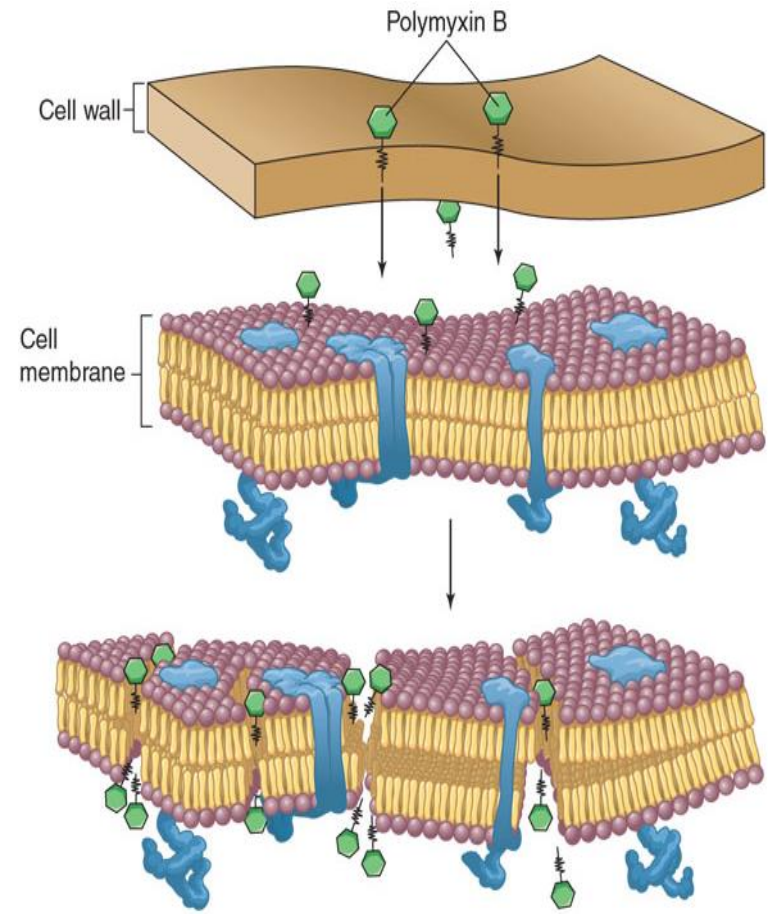
Produce injuria en la membrana, alterando la permeabilidad. Hay pérdida de metabolitos y lisis celular. Hay salida de K, macromoléculas, nucleótidos purínicos y pirimidínicos.

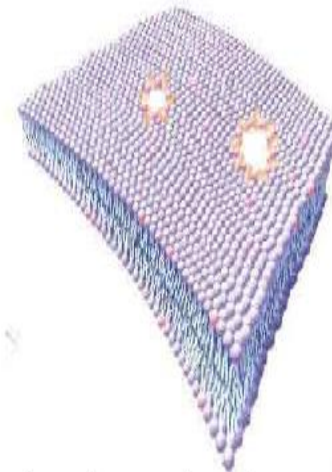
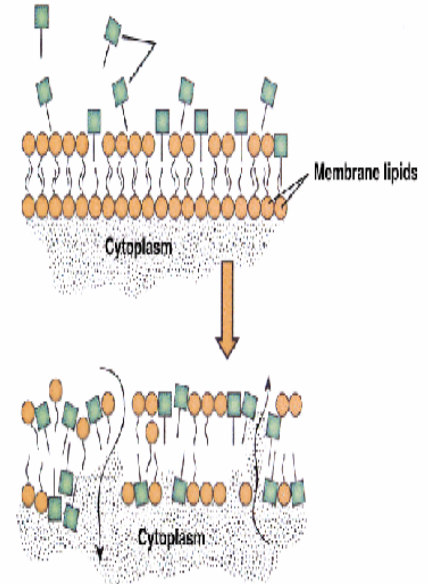
Polimixina B: detergente catiónico. Son polipéptidos con extremos liposoluble y otro hidrosoluble. El extremo hidrosoluble interactúa con la porción polar de la molécula de fosfolípido y el liposoluble penetra en la zona no polar (ácido graso).

Polienos: (nistatina, anfotericina B) son activos frente a hongos.

Importante:

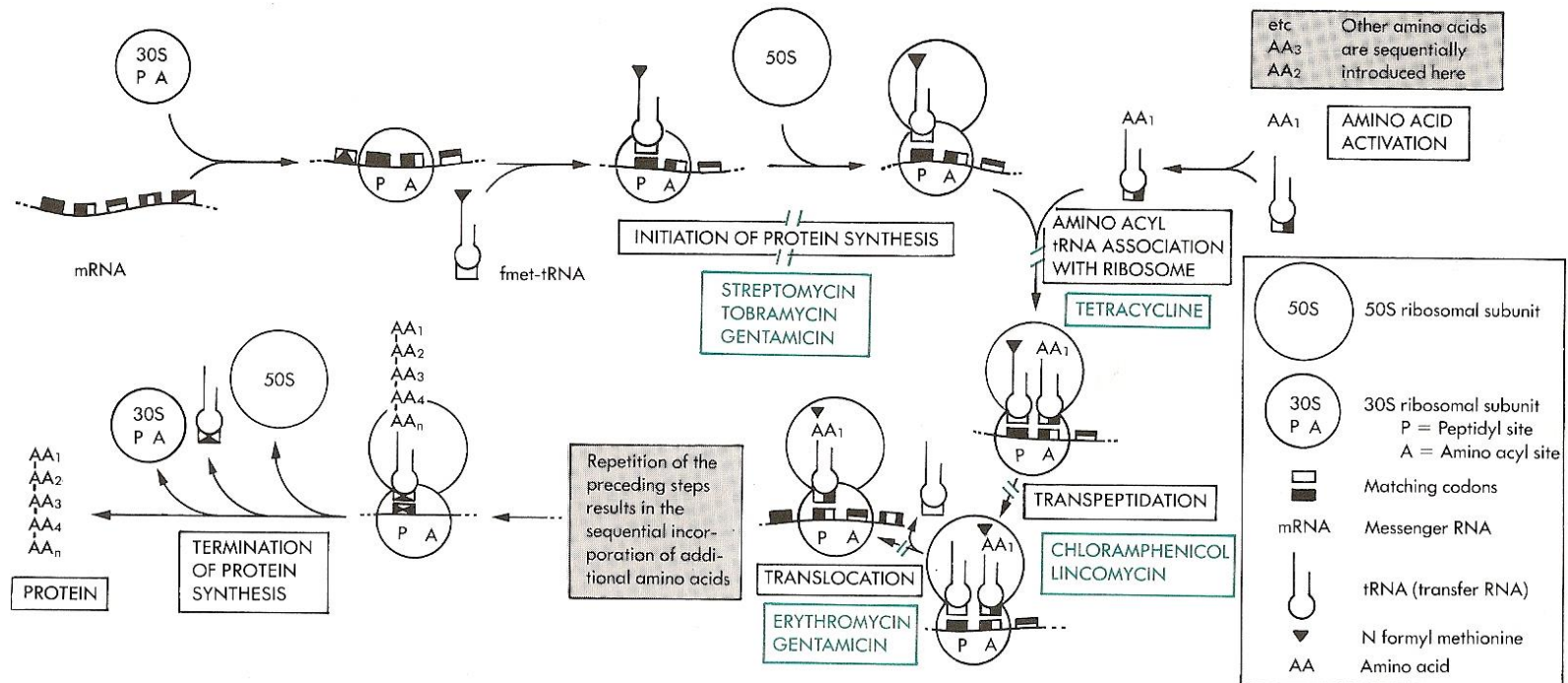
Son potencialmente tóxicos porque se unen con lípidos de la membrana citoplasmática de los mamíferos (colesterol)





La anfotericina B se intercala con los esteroides de la membrana y crea poros causando pérdida de electrolitos y lisis celular

Inhibidores de la Síntesis de proteínas



Revise la síntesis de proteínas en

<http://www.vi.cl/foro/index.php?showtopic=7490&st=20>

<http://www.biologia.edu.ar/adn/adntema2.htm>

<http://www.rothamsted.bbsrc.ac.uk/notebook/courses/guide/movie/trad.htm>

Aminoglycosides

Block the initiation of translation and causes the misreading of mRNA

Tetracyclines

Block the attachment of tRNA to the ribosome

Streptogramins

Each interferes with a distinct step of protein synthesis

Macrolides

Prevent the continuation of protein synthesis

Chloramphenicol

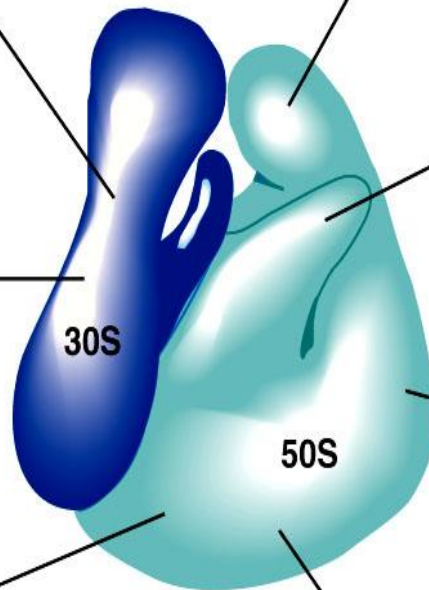
Prevents peptide bonds from being formed

Lincosamides

Prevent the continuation of protein synthesis

Oxazolidinones

Interfere with the initiation of protein synthesis



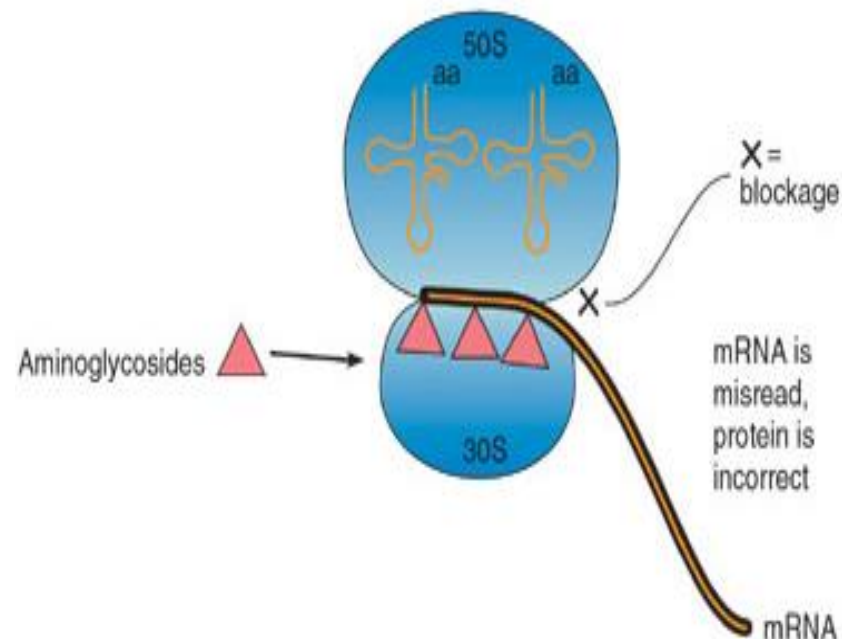
Inhibidores del inicio de la síntesis proteica

El complejo de iniciación está formado por el ARNm que posee el codón específico para que se fije el ARNt con el primer aminoácido (formilmetionina); ambos se unen a la subunidad 30S y posteriormente a la subunidad 50S del ARNr. En este complejo hay un sitio activo, locus A, para que se unan los ARNt y el locus P, donde se fija el péptido en formación.

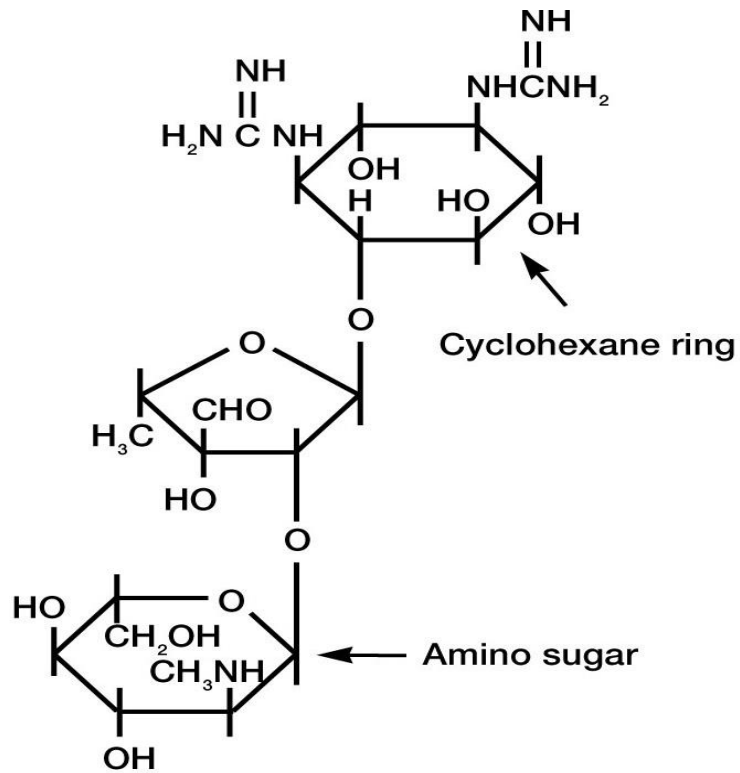
Aminoglucósidos

Son aminoazúcares unidos por enlaces Glucosídicos **Estreptomicina (tuberculosis), neomicina, kanamicina, gentamicina, Tobramicina**. Se unen a la subunidad 30S RNAr y bloquean el inicio de la translación. La estreptomicina se une al ARNr 16S de la subunidad 30S) en la proteína P10, provocando errores en la lectura del ARNm.

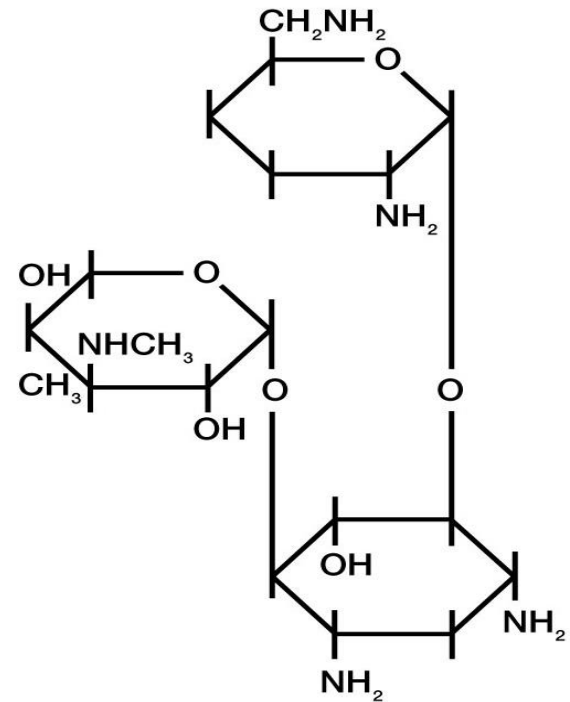
La bacteria sintetiza proteínas de membrana defectuosas; que al incorporarse a la bicapa lipídica, alteran su funcionamiento y estructura



Aminoglicósidos



Streptomycin



Gentamicin C_{1a}

Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma

La síntesis proteica continúa con la incorporación de los nuevos aminoácidos al sitio A previo al reconocimiento de los codones internos del ARNm a través de los nucleótidos complementarios del ARNt.

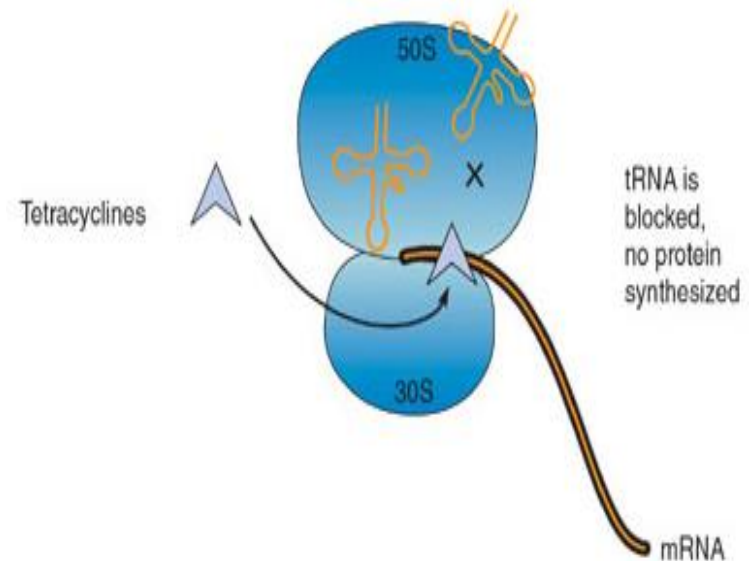
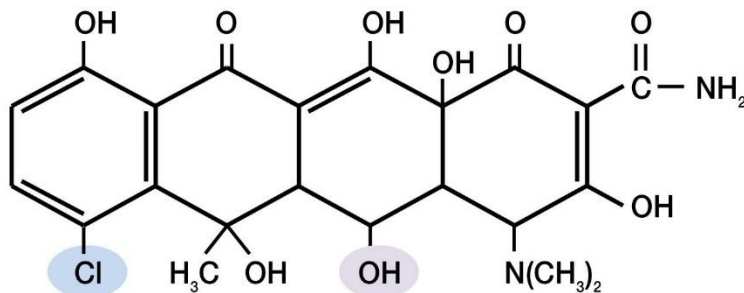
Tetraciclinas: Son antibióticos naturales producidos por especies de *Streptomyces*, de amplio espectro

Estructuralmente presentan un núcleo hidronafteno, (cuatro anillos de nafteno).

Se une con la subunidad 30S ribosomal para bloquear la entrada del RNAt en el sitio A.

Se emplea como suplemento nutricional para pollos y cerdos

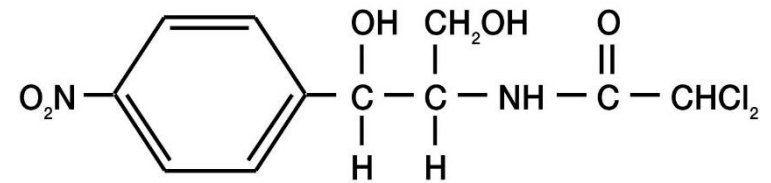
Tetracycline (chlortetracycline, doxycycline)



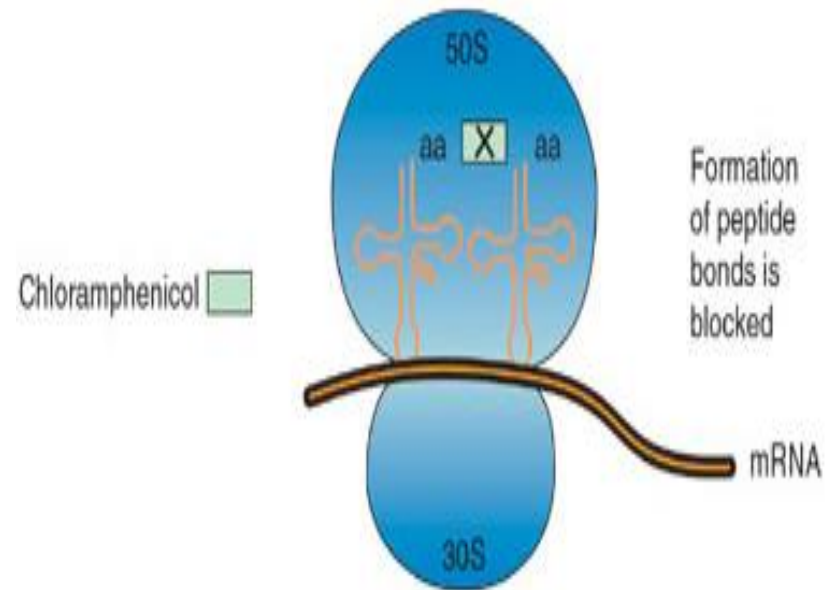
Inhibidores de la elongación

- En la subunidad 50S se realiza el proceso de transpeptidación que involucra al ARNt que ya se ha fijado al locus A en el centro peptidiltransferasa y cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el último aminoácido del péptido en formación ubicado en el locus P. **Cloranfenicol**
- Una vez que se forma el enlace peptídico, el ARNt fijado al locus P debe liberarse y separarse de su aminoácido para dejar libre el locus P de manera que se produzca la translocación del peptidil-ARNt del locus A al locus P, de esa manera se produce el desplazamiento de la subunidad 30S a lo largo del ARNm. **Acido fusídico**
- El péptido en formación pasa a través de un canal en la subunidad 50S y emerge por la parte posterior del ribosoma **Macrólidos, Lincosamidas y Streptograminas (MLS)**

Anfenicoles



El **cloranfenicol** y su derivado **tiamfenicol** son antibióticos bacteriostáticos que se unen a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S involucrada en la fijación del ARNt a la enzima peptidiltransferasa evitando así la formación de los enlaces peptídicos.

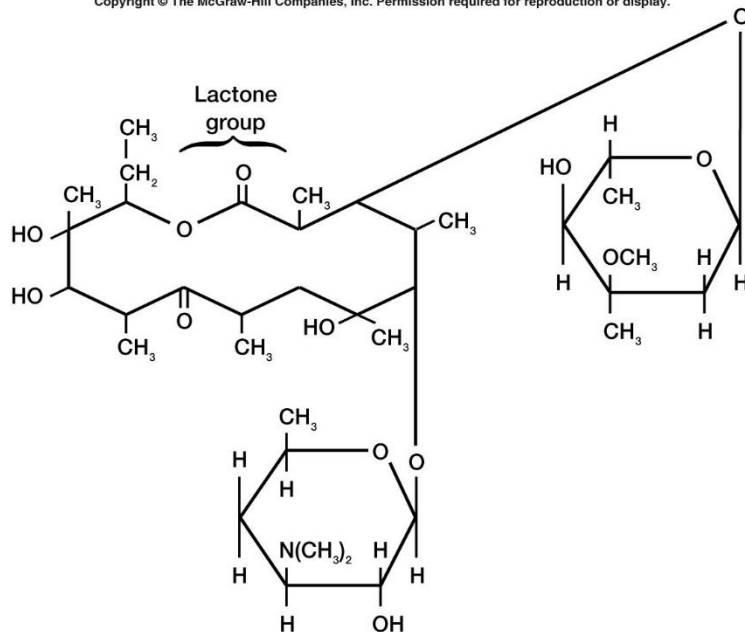


Es importante controlar las dosis del cloranfenicol, porque puede provocar supresión de médula ósea (aplasia medular).

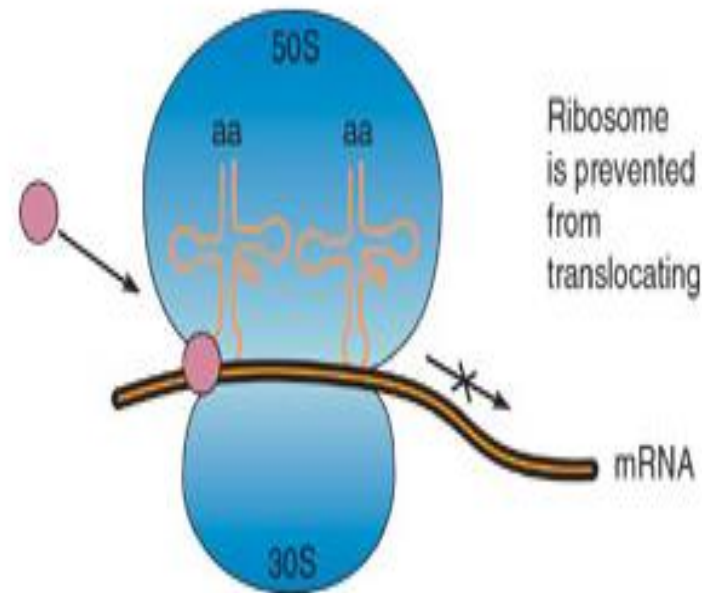
Macrólidos y ketólidos

- Presentan estructuralmente un anillo lactónico macrocíclico con uno o varios azúcares unidos. Se clasifican por el número de átomos de carbono. 14 átomos de carbono: eritromicina, claritromicina; 15 átomos de carbono como la azitromicina; 16 átomos de carbono como josamina, etc.
- Los ketólidos son derivados de la eritromicina en los que se sustituye el azúcar del C3 por un grupo cetónico. Mayor afinidad en la unión.
- Interfieren en el proceso de elongación cuando se unen reversiblemente a la subunidad 50S.

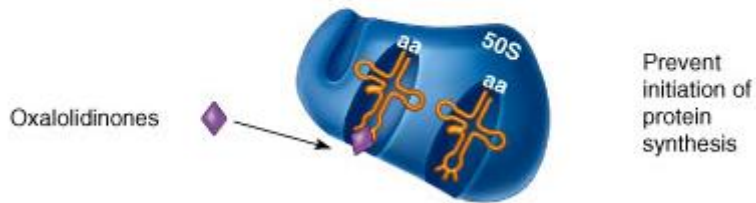
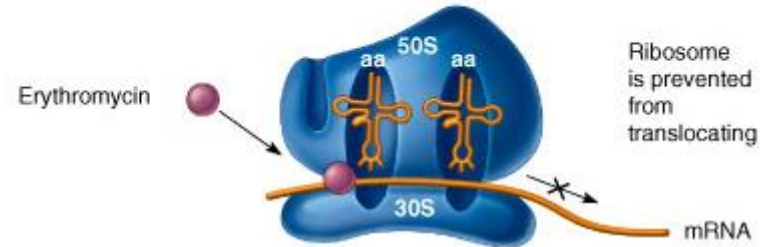
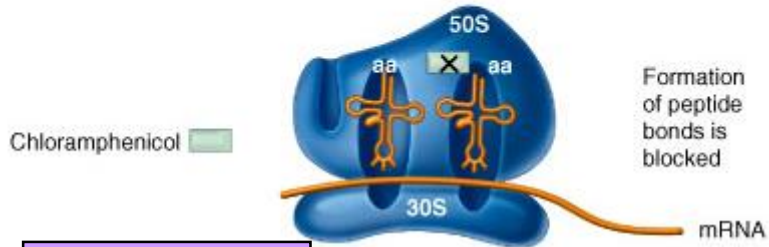
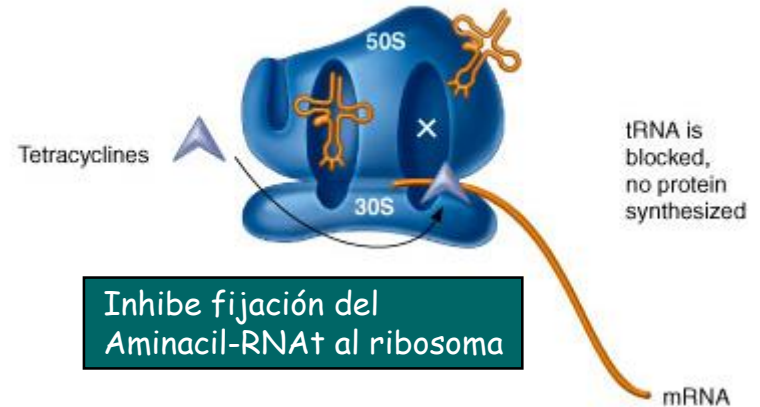
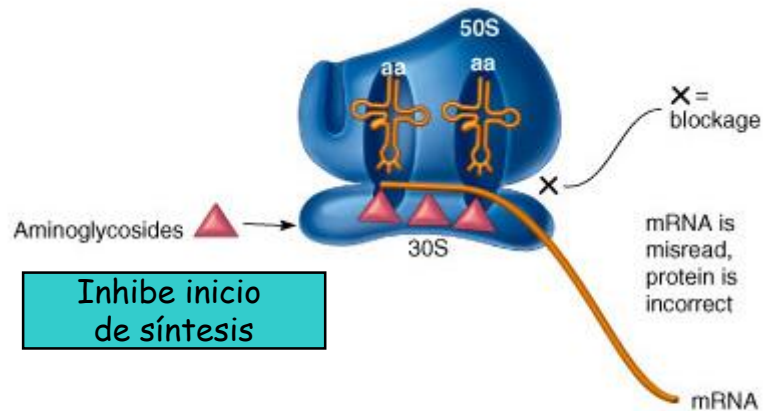
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

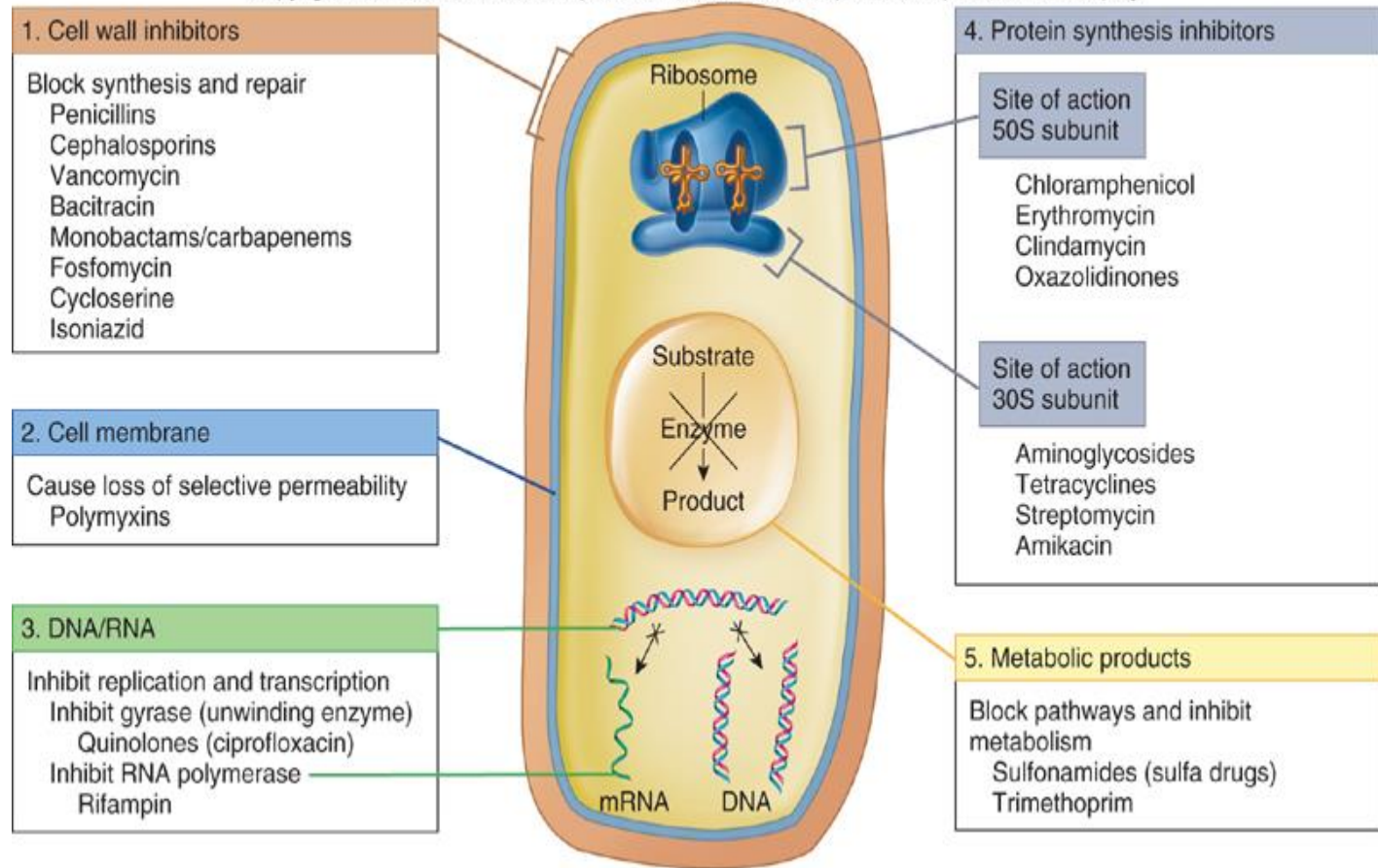


Erythromycin



Sitios de inhibición





Mecanismos de Resistencia



illustration: Don Smith



1945. Discurso de aceptación del Premio Nóbel:
Sir Alexander Fleming previene sobre el peligro
de la resistencia:

“No es difícil obtener microbios resistentes a la penicilina en el laboratorio, exponiéndolos a concentraciones que no son suficientes para matarlos; y lo mismo puede suceder en el organismo...”

Alexander Flemming

Resistencia antimicrobiana

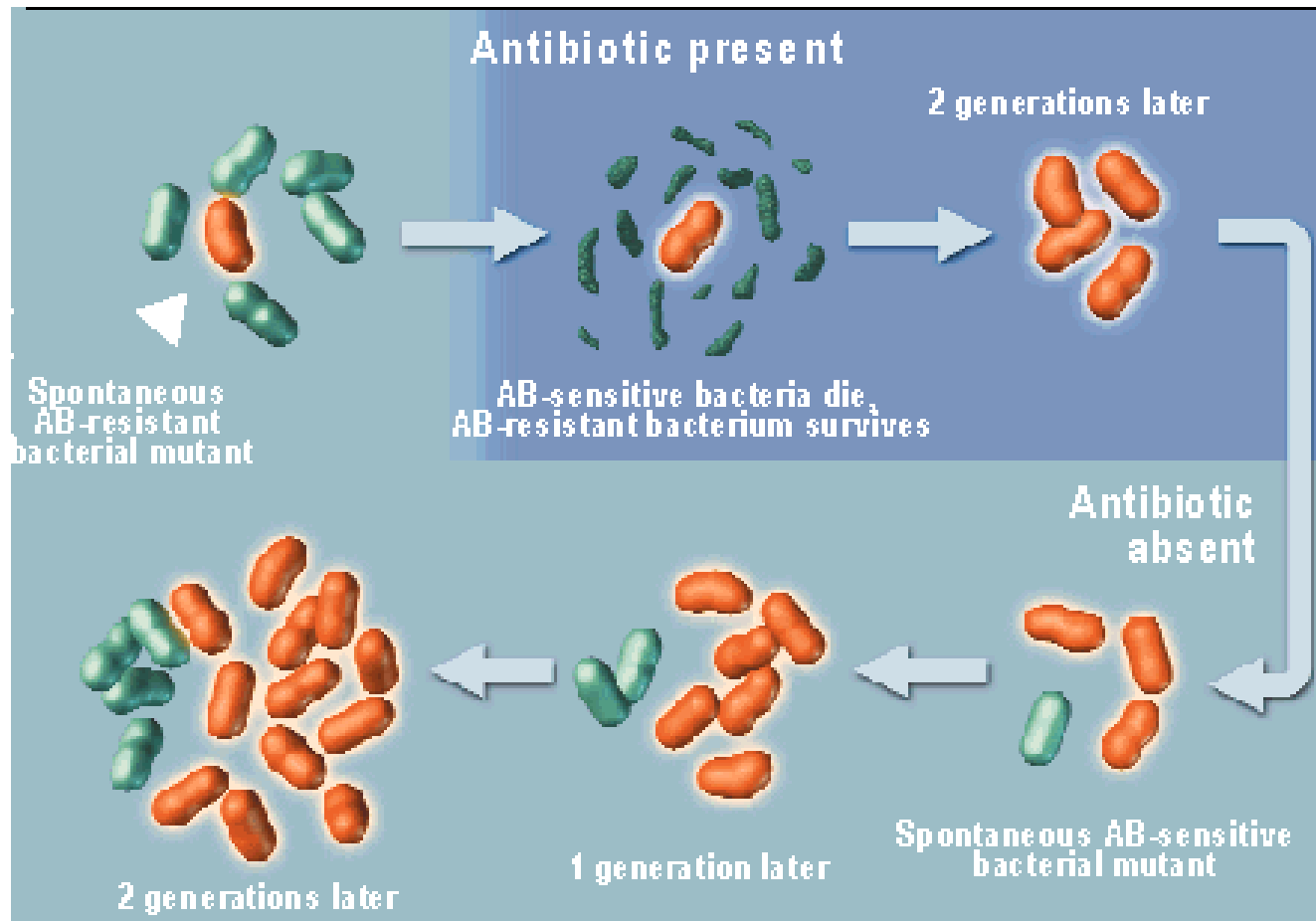
Resistencia antimicrobiana:

es la pérdida completa o relativa del efecto antimicrobiano contra un microorganismo previamente Sensible

Incremento de la CIM

Se considera que un microorganismo es **resistente** a una droga cuando las **concentraciones** de ésta, necesarias para **inhibirlo**, son **superiores** a la **concentración** que puede alcanzar en el **sitio** de la infección

Los antibióticos seleccionan la bacteria resistente



Bases genéticas de la resistencia

Natural

Adquirida

- Resistencia cromosómica: Alteración estructural del DNA cromosómico **MUTACIÓN**
- Resistencia extracromosómica: Adquisición de DNA extracromosómico



EVENTOS GENÉTICOS DE LA RESISTENCIA

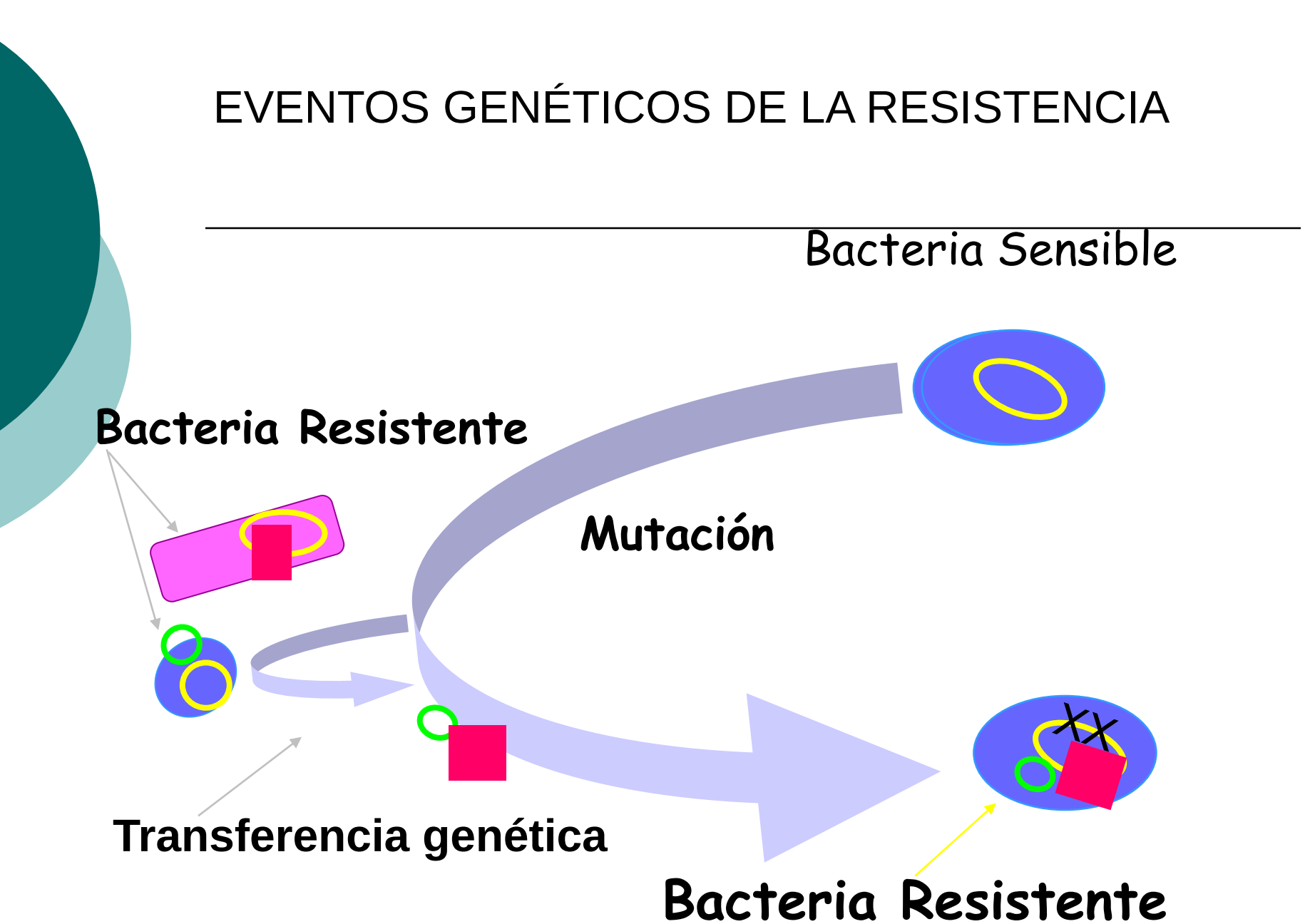
Bacteria Sensible

Bacteria Resistente

Mutación

Transferencia genética

Bacteria Resistente



Resistencia adquirida a los antimicrobianos

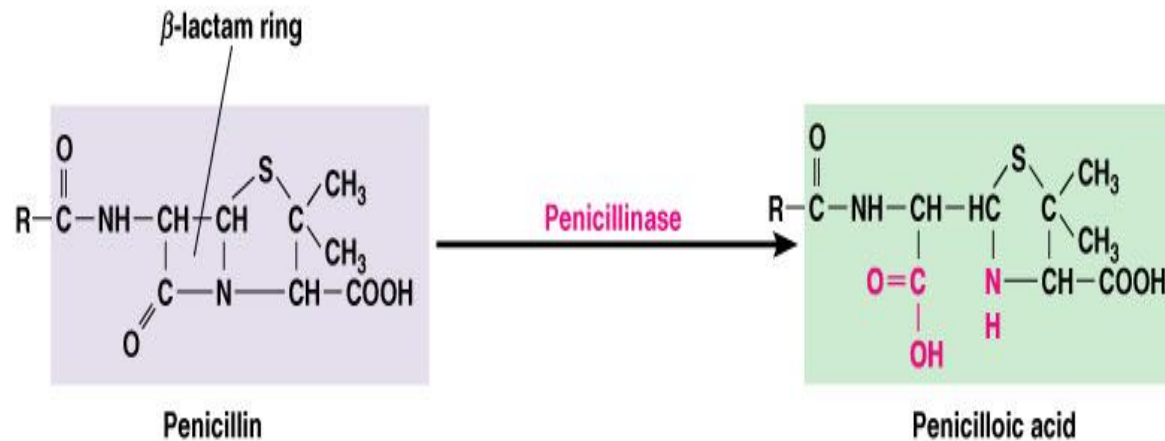
MECANISMOS

- Producción de enzimas inactivantes que convierten a la droga activa en producto inerte

B-lactamasas	Pencilina
Enzimas adenilantes	Estreptomicina
Enzimas acetilantes	Cloranfenicol
- Cambios de permeabilidad celular al medicamento
Tetraciclinas
- Cambio estructural de la zona de acción del medicamento
Alteración Prot P10 (30 S ribosomal) Estreptomicina
- Eliminación mediante bomba de eflujo
- Desarrollo de vías metabólicas alternativas
 - Síntesis de una enzima resistente
 - Capacidad para usar ácido fólico preformado, no requieren PABA
 - Producción incrementada de PABA

1. Inactivación enzimática de la droga

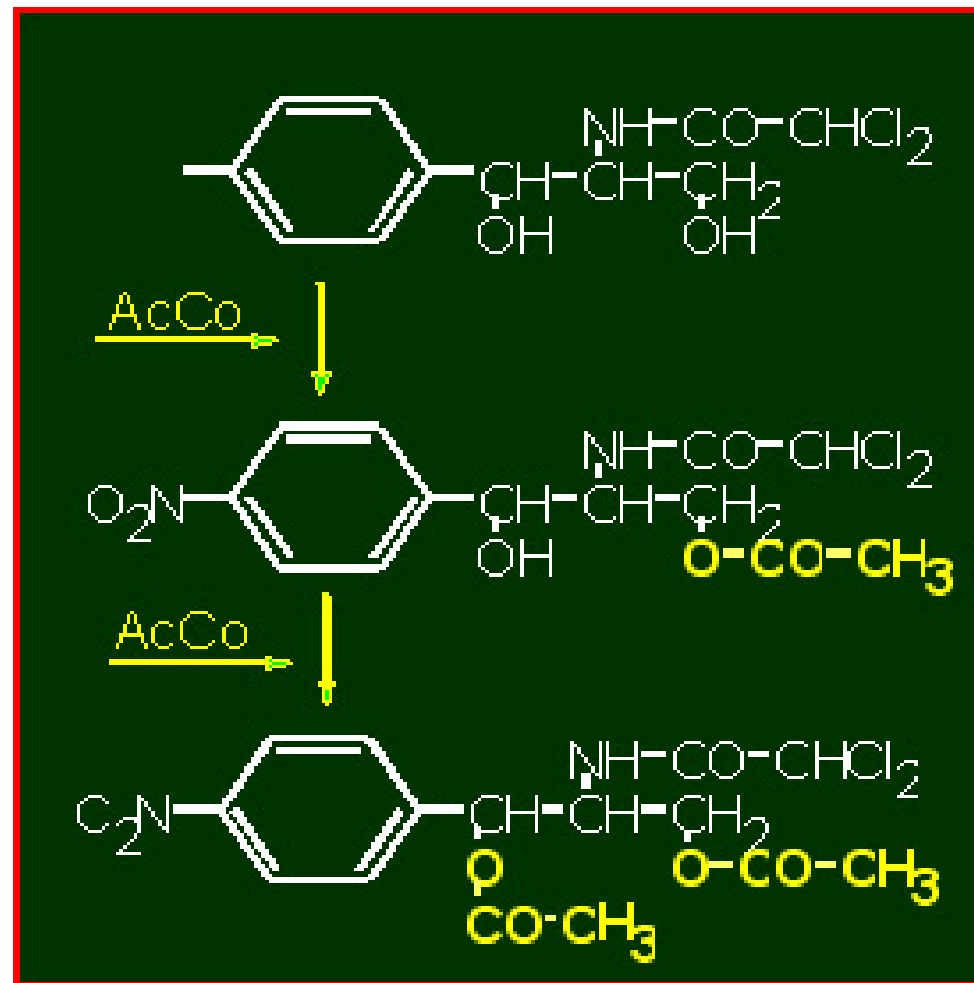
- Hidrólisis (Beta lactamasas)
- Modificación química



- Es el principal mecanismo de resistencia frente a los betalactámicos, especialmente en G-negativos (también pueden producirlas G-positivos y anaerobios).
- Las betalactamasas hidrolizan el anillo betalactámico y por tanto inactivan el antibiótico antes de su unión con las PBP.

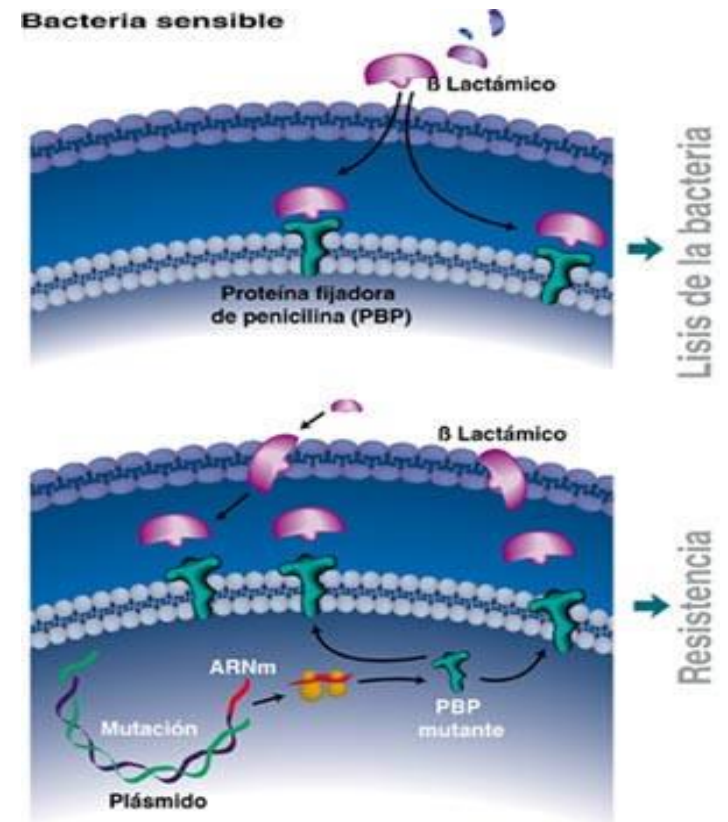
Cloranfenicol:

Acción de la cloranfenicol- acetil- transferasa



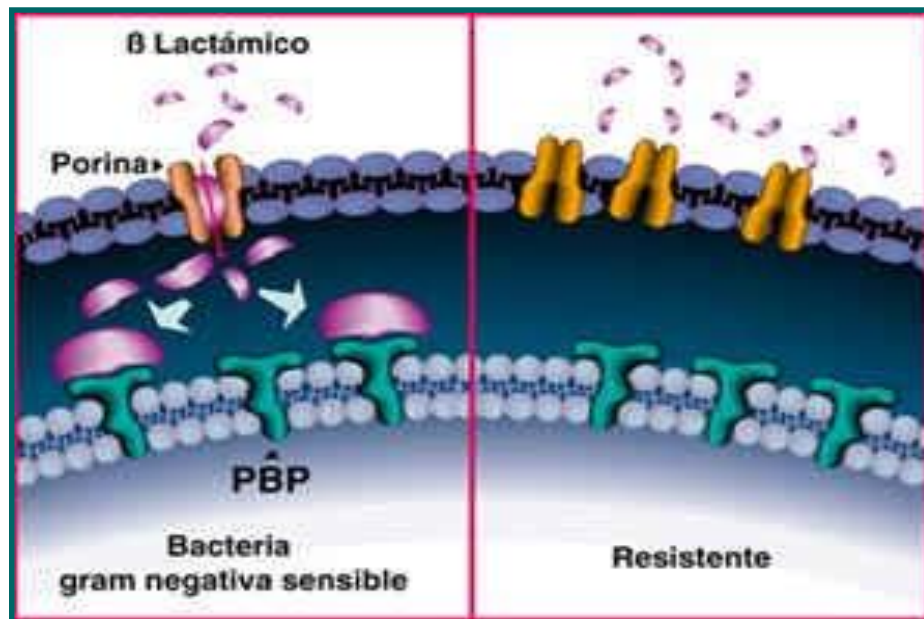
2. Cambios en el sitio blanco

- * Cambio de PBP (Penicilinas , Cefalosporinas)
- * Subunidad ribosomal 30S (Estreptomicina, Tetraciclina)
Subunidad ribosomal 50S
 - por mutación en una proteína, Eritromicina (L4 o L12)
 - metilación del ARN 23S, Eritromicina y Lincosamidas
- * Enzimas ADN girasa, ARN polimerasa, Quinolonas, Rifampicina

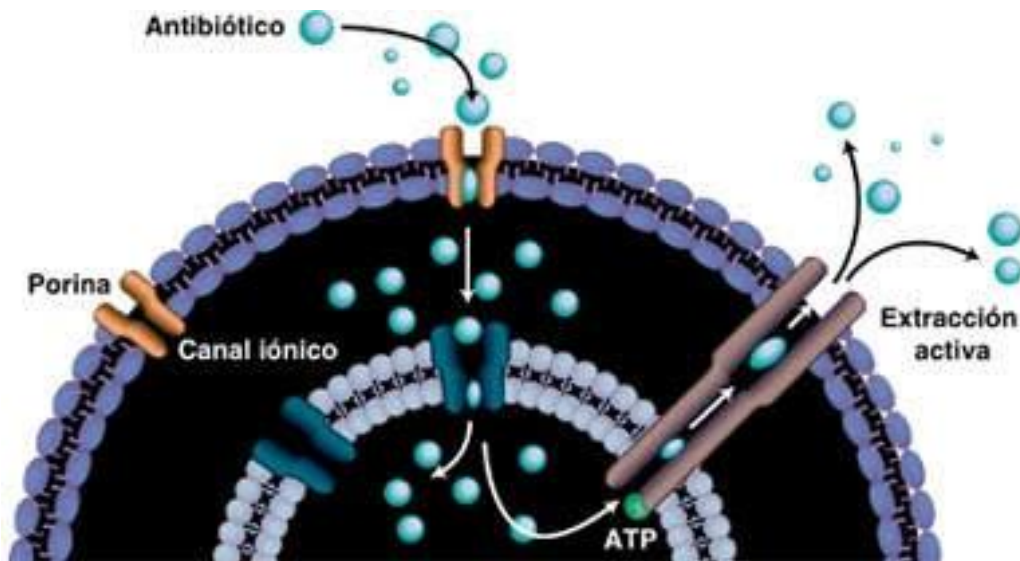


3. Disminución de la permeabilidad de la membrana

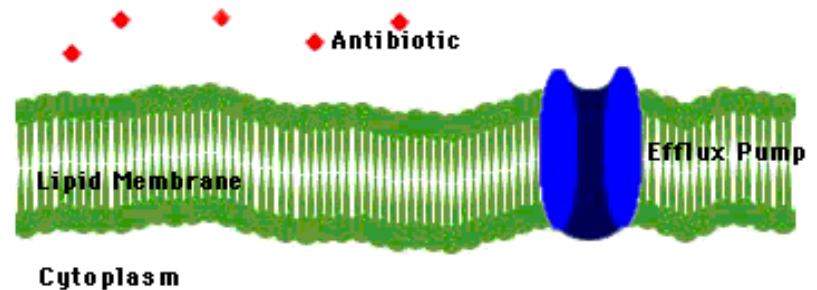
- Naturaleza de la membrana externa Gram negativa: Resistencia intrínseca a ATM hidrofóbicos
- Disminución en la síntesis de porinas: Afecta la entrada de ATM hidrofílicos



4. Sistemas de Eflujo



La bacteria es capaz de expulsar el atb mediante un mecanismo de transporte activo que consume ATP





5. Vías metabólicas alternativas

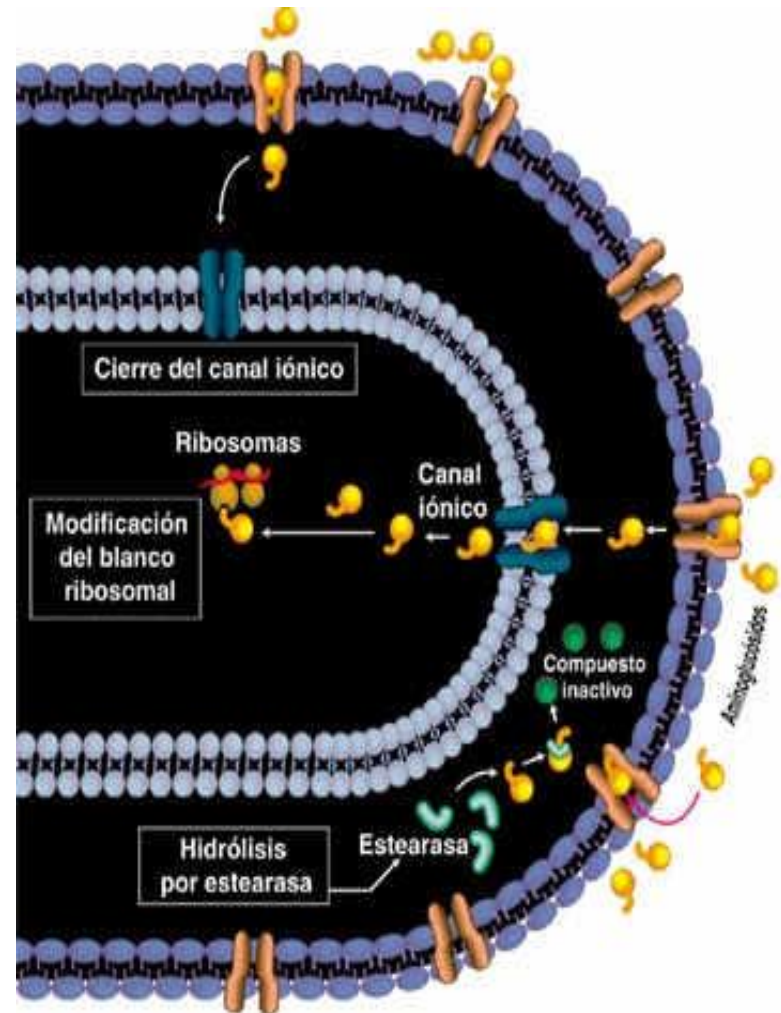
- Variante de DHFR, Trimetroprim
- Variante de la dehidropteroato sintetasa, Sulfametoxazol

AMINOGLUCOSIDOS

Modificación del sitio blanco ribosomal

Hidrólisis enzimática
(estearasa)

Alteración de los sistemas de producción energética, cierra los canales iónicos, de modo que el ATB no puede ingresar al citoplasma



Bases genéticas de la resistencia adquirida

- Alteración estructural del DNA cromosómico

MUTACIÓN

Resistencia cromosómica

- Adquisición de DNA extracromosómico Resistencia extracromosómica
(epidémica o infecciosa)

Plásmidos de Resistencia conjugativos (R)

Características

Infecciosidad

Resistencia a varias drogas a la vez

Plásmidos de Resistencia no conjugativos (r)
(se transfieren por transducción)



Mecanismos genéticos de la aparición y diseminación de la resistencia ATM

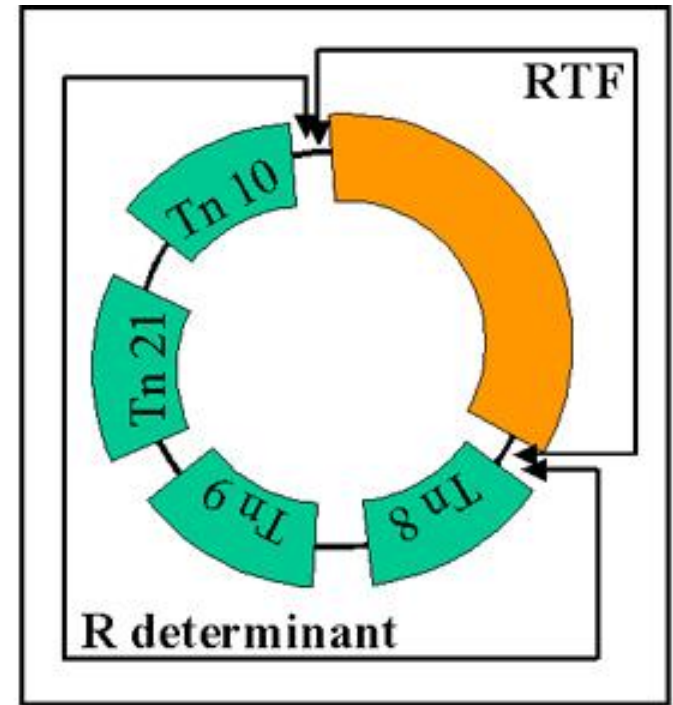
Mutaciones cromosómicas puntuales:

Eventos de ocurrencia espontánea, persistente y se transmite por herencia

- Son de difícil detección
- Son de baja frecuencia
- Resistencia a una sola droga

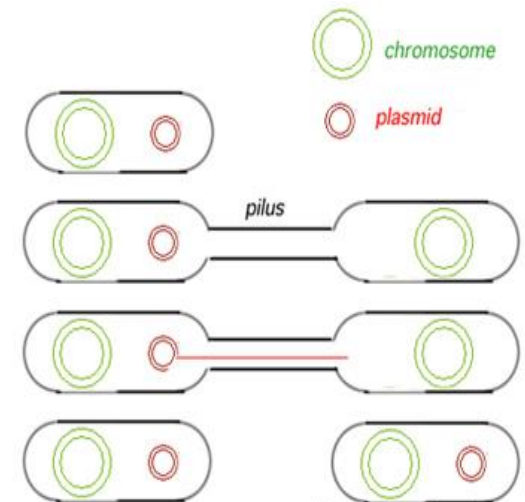
PLASMIDOS R

- Transportan genes de resistencia a los antibióticos, y con frecuencia varios genes de resistencia son transportados por un único plásmido R
- **Determinante R** agrupación de genes de resistencia del plásmido R (complejo de transposones)



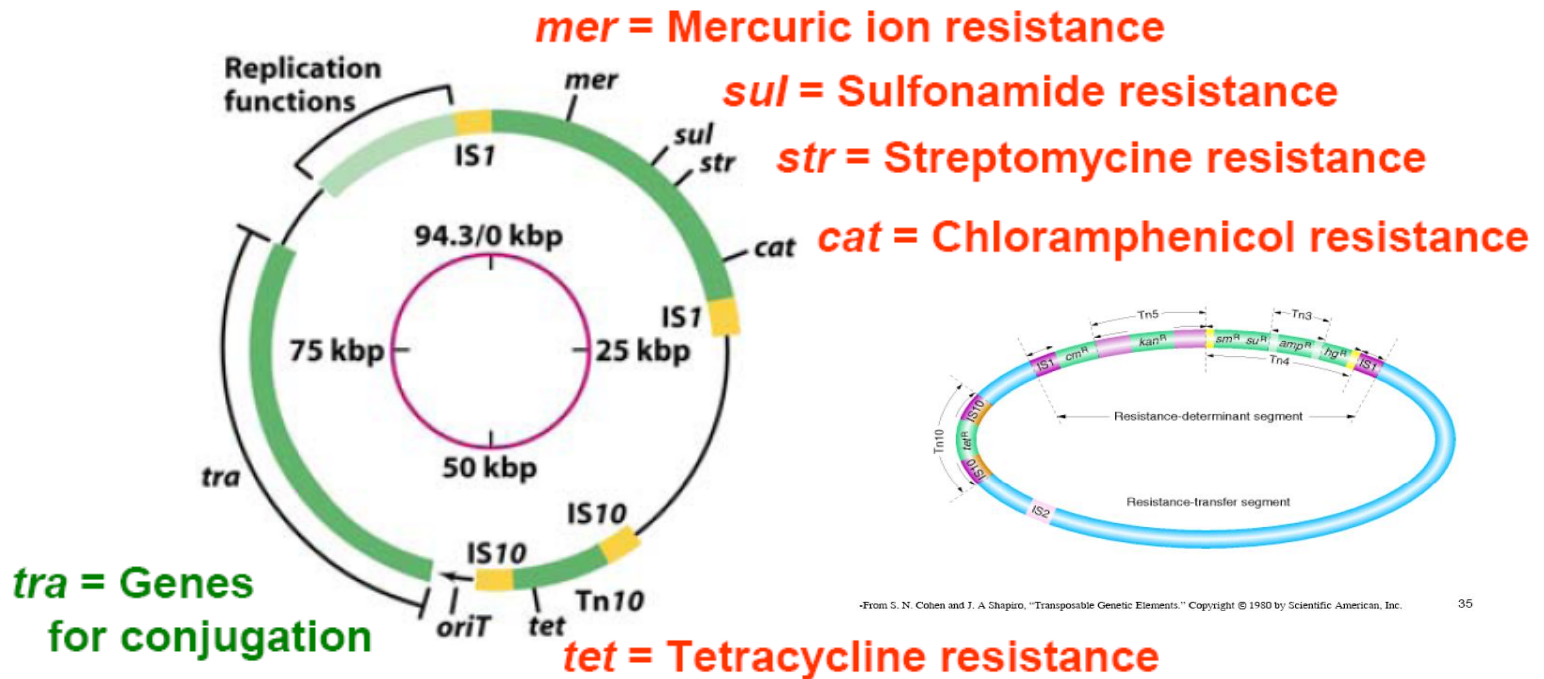
Mapa genético de plásmido de resistencia R conjugativo

- **Factor de transferencia de resistencia** región con genes involucrados en la transferencia de resistencia mediante conjugación

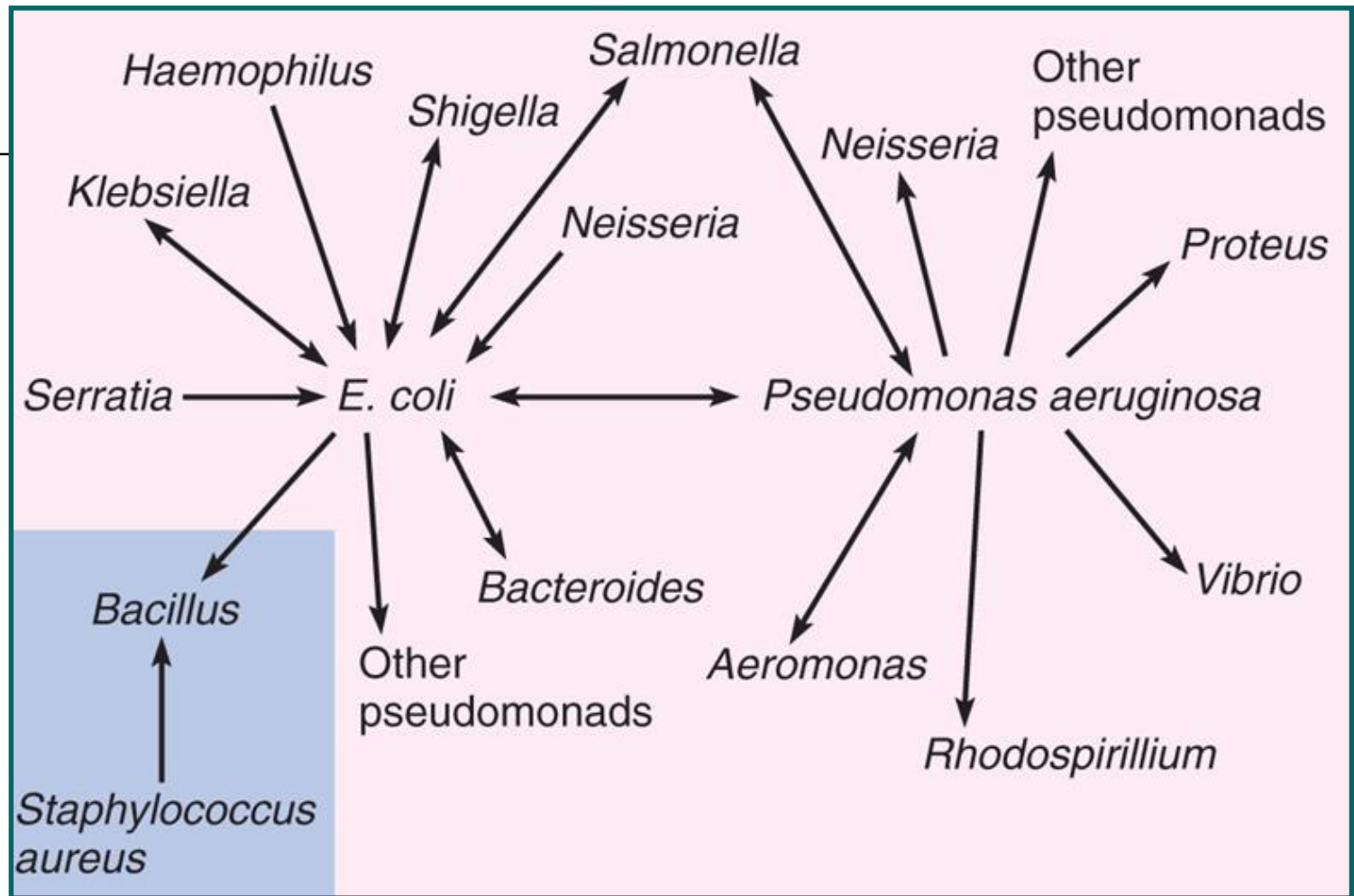


Plásmido de resistencia

Resistance plasmid R100



R100 can be transferred between *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* and *Shigella* strains



Transferencia intermicrobiana de plásmidos conteniendo genes de resistencia por algún mecanismo de transferencia: conjugación transformación o transducción.
Young and Mayer, Review of Infectious Disease 1:55. 1979

Factores que influyen en el desarrollo y diseminación de la resistencia

- Urbanización acelerada
- Contaminación y degradación ambiental
- Cambios demográficos
- Epidemia de SIDA
- Crecimiento del comercio y los viajes internacionales
- Papel de la pobreza
- Acceso a medicamentos sin receta
- Alimentos para animales
- Productos de limpieza antibacterianos
- Medicamentos falsificados



Urbanización acelerada

- El crecimiento de una población más allá de sus recursos trae como resultado el hacinamiento y una deficiente higiene y saneamiento.
- Debido a la deficiente higiene y saneamiento, aumenta la prevalencia de las enfermedades.
- Aislados de *E. coli* de zonas urbanas de Nigeria mostraron una resistencia antimicrobiana considerablemente mayor que los de zonas rurales y suburbanas del SO de Nigeria.



Contaminación ambiental

- Contaminación fecal del suministro de agua provocada por fugas en tanques sépticos o por el escurrimiento de estiércol desde los campos.
- Las heces contenidas en el agua hacen que patógenos humanos o animales entren en contacto con bacterias potencialmente resistentes.
- Esa agua se utiliza para beber o para regar los campos.
- Más microorganismos se incorporan al agua de beber debido al incremento de las lluvias y del escurrimiento.
- Mayor riesgo de transferencia de la resistencia.



Epidemia de SIDA y cambios demográficos

Las personas que viven con VIH / SIDA, los jóvenes y los ancianos tienen una menor capacidad natural para combatir las infecciones.

Más pacientes inmunocomprometidos en una población



Se hace más fácil la transmisión y la diseminación de las infecciones



Son mayores las probabilidades de surgimiento y diseminación de la resistencia

Globalización del comercio y los viajes



- Debido a la globalización, los microbios viajan más rápido y más lejos; ninguna región escapa a sus efectos.
- La RAM es más marcada en los países en desarrollo.
 - Los organismos comensales RAM generalmente son parte de la flora intestinal normal de los habitantes de países en desarrollo.
 - La migración urbana, los deficientes sistemas de alcantarillado y el hacinamiento estimulan la diseminación de la RAM.
- La mayoría de las cepas tifoideas resistentes a múltiples medicamentos de los Estados Unidos provienen de 6 países en desarrollo.

El uso de dosis subclínicas de antibióticos en los alimentos para animales propicia el desarrollo de microorganismos resistentes, tales como *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* y *Enterococcus faecium*.

El uso de antibióticos en animales crea reservorios de resistencia.

Los humanos consumen carne roja o de ave contaminada con organismos resistentes.

La ingestión de bacterias RAM modifica la microbiota intestinal normal.

Posible adquisición de una infección resistente

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS





Acuicultura

- Como ocurre en la cría de animales, frecuentemente se usan antibióticos en la acuicultura, las granjas comerciales y el cultivo de mariscos para prevenir las infecciones.
- Mecanismos de diseminación de organismos resistentes a los antibióticos:
 - Traslado de peces y por consiguiente de las bacterias antibióticas que ellos portan de un entorno a otro
 - Contaminación de los criaderos de peces con aguas no tratadas que contienen flora intestinal normal y patógenos.

Productos de limpieza antibacterianos



- Los productos de limpieza antibacterianos generalmente contienen compuestos de amonio cuaternario.
 - Se han utilizado durante décadas.
 - En los hogares donde su uso es elevado se ha observado un incremento de la resistencia.
 - Es necesario continuar investigando esos compuestos: es posible que su uso frecuente estimule la RAM.

Acceso a medicamentos sin receta

- En muchos países en desarrollo es fácil obtener antibióticos en los hospitales, en farmacias sin receta
- Características de los medicamentos sin receta que contribuyen a la RAM:
 - Calidad subestándar
 - Dosis subterapéuticas
 - Automedicación inapropiada
- Es fácil obtener antibióticos sin receta en las nuevas farmacias de Internet o en las de servicio por correo.
 - Existen pocas regulaciones para monitorear las ventas de medicamentos por Internet.
 - Es difícil imponer restricciones a la venta de esos medicamentos debido a las características de Internet y de las ventas internacionales.



Medicamentos falsificados y de calidad subestándar

- Los ATM parecen ser los productos más falsificados en los países en desarrollo.
 - Los medicamentos para la tuberculosis, la malaria y el VIH son los más comunes.
 - Pero también se falsifican antibióticos 'antiguos': penicilina, tetraciclina, cotrimoxazol, cloramfenicol.
- Un estudio realizado por la OMS en 7 países africanos encontró que entre 20-90% de los antimaláricos eran falsos.
- La ineficacia de muchas de las leyes en vigor en los países en desarrollo facilita la venta de medicamentos falsificados.
- Además, en muchos casos las condiciones de almacenamiento y transporte en esos países conducen a la degradación y la pérdida de la eficacia de los medicamentos.

Holograma auténtico del artusenato



Copia en una hoja de plata



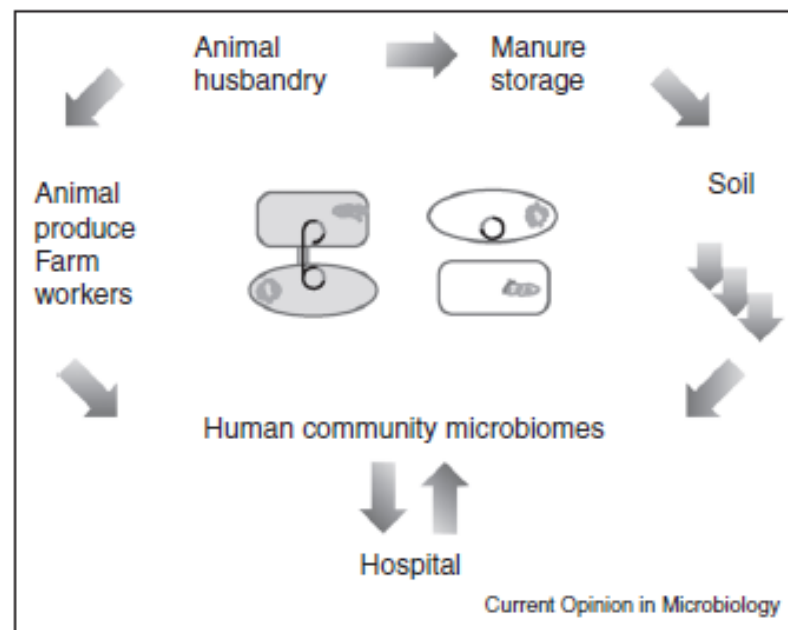
Falsificación



Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields

Holger Heuer¹, Heike Schmitt² and Kornelia Smalla¹

Diseminación de gen de resistencia antimicrobiana debido a la aplicación de estiércol en los campos agrícolas



Transmission routes of antibiotic resistance genes on mobile genetic elements from animal husbandry to human microbiomes. Multiple arrows indicate the transmission via diverse environmental routes (water, air, soil erosion, birds, crops, etc.).



Review

Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants

Jose Luis Martinez*

- La liberación de altas concentraciones de antibióticos y genes de resistencia en los ecosistemas naturales es un evento reciente en términos evolutivos.
- Afecta la estructura y la actividad de las poblaciones microbianas ambientales. Dado que los microorganismos ambientales son la fuente original de los genes de resistencia adquiridos por patógenos humanos, estos cambios son relevantes para el futuro de la salud humana.
- Los genes de resistencia a antibióticos contenidos en elementos genéticos, están presentes en los patógenos, en ambientes prístinos y en las poblaciones (humanos y animales) que están aisladas y no han estado en contacto con antibióticos.
- Esto indica que, una vez que están integrados en los elementos genéticos de transmisión, los genes de resistencia a antibióticos pueden persistir y propagarse incluso en ausencia de antibióticos.

REVIEW ARTICLE

Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens

Hatch W. Stokes¹ & Michael R. Gillings²

¹The i3 Institute, University of Technology, Sydney, Broadway, NSW, Australia; and ²Department of Biological Sciences, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia

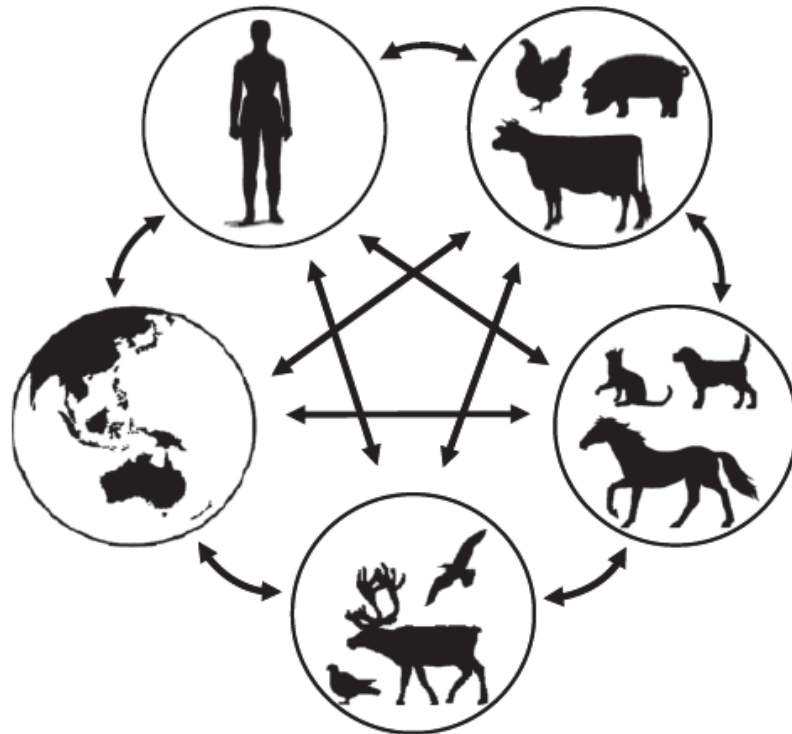


Fig. 3. Conduits of gene transfer between different bacterial species, animal hosts and the environment. Genes can potentially move directly between various host environments including humans, food animals, domestic animals, wild animals and the general environment. In the case of gene cassettes containing antibiotic resistance determinants, this lateral transfer may be mediated via transformation with free gene cassettes, integrons, transposons or plasmids. Alternately, genes can spread by conjugation between various commensals and pathogens transferred between host environments.

Transferencia entre humanos y sus animales
domésticos

Pobreza

FACTORES QUE DIFICULTAN LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES:

- Insuficiente consumo de calorías y nutrientes
- Deficiente higiene y saneamiento
- Hacinamiento

FACTORES QUE DIFICULTAN EL CONTROL DE LAS INFECCIONES:

- Falta de acceso a las instalaciones de salud
- Falta de acceso a los medicamentos
- Falta de instrucción acerca de los antimicrobianos
- Falta de dinero para comprar los medicamentos del ciclo completo de tratamiento

Mientras más sean las infecciones, mayores serán las probabilidades de que la Resistencia Antimicrobiana aparezca y se disemine.

¿Qué podemos hacer?

LAS PERSONAS

- Higiene personal
- Informar a los demás acerca del problema

LOS HOSPITALES

- Perfeccionar el control de las infecciones hospitalarias
- Poner en vigor las regulaciones de los comités de protección al paciente

LOS MEDICOS

Indicar los medicamentos correctamente

- Instruir a los pacientes acerca del uso correcto de los antibióticos
- Recopilar más información sobre el alcance de la resistencia

LOS GOBIERNOS

- Incrementar el acceso a medicamentos apropiados en todos los países
- Revitalizar las innovaciones en la esfera de los antibióticos
- Revitalizar las innovaciones relacionadas con tecnologías de diagnóstico rápido
- Revitalizar las vacunas dirigidas a organismos RAM



Muchas gracias!!!