

Antibióticos

Mamá: ¿Qué son esas gotas que me pones en los oídos cuando me duelen?



José Luis García

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB), Spanish National Research Council (CSIC), Madrid, Spain

Antibióticos

Historia

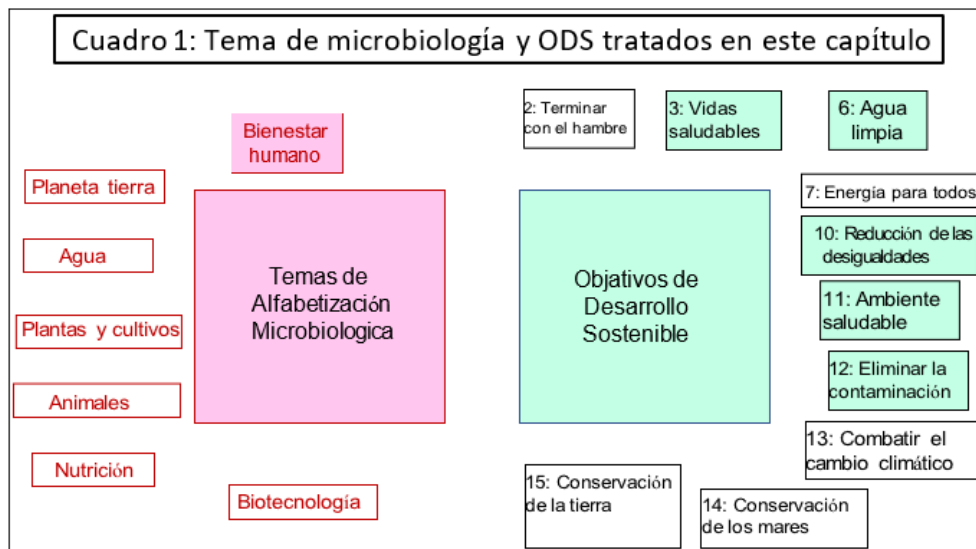
El dolor de oído es un problema común, especialmente en niños. Hay muchas posibles causas para el dolor de oído, pero la más frecuente, es causada por una infección bacteriana llamada **otitis**. Si estas infecciones de oído, al igual que otras infecciones bacterianas, no se tratan de forma rápida y apropiada, pueden causar serios problemas a nuestro cuerpo. Para combatir infecciones bacterianas, a lo largo de nuestra historia hemos aprendido a utilizar sustancias, ya sean de origen natural o sintético, que atacan específicamente a estos microbios sin afectar a nuestras células. De manera general, llamamos a estas sustancias antibacterianas, antibióticos. Los antibióticos nos ayudan a combatir las bacterias cuando nuestro sistema inmune no es suficiente para eliminarlas. Los antibióticos no solo se utilizan para combatir infecciones bacterianas en humanos, sino también en animales y plantas, y su uso en la actualidad es muy común. Algunos antibióticos también se utilizan con fines no terapéuticos, por ejemplo, como conservantes alimenticios para prevenir el crecimiento bacteriano y que causen problemas al consumirlos.

El contexto de la microbiología y la sociedad

Las buenas prácticas de higiene son una de las mejores formas de protegernos de las infecciones bacterianas, pero aunque la humanidad ha avanzado mucho en este sentido, seguimos estando constantemente amenazados por ataques bacterianos. Es más, aunque los antibióticos son en principio muy eficientes, las bacterias han aprendido a defenderse de estas sustancias y, mientras las utilizamos de forma masiva, las bacterias se vuelven resistentes y cada vez son menos eficaces. La búsqueda de nuevos antibióticos y su uso racional se consideran en este momento dos grandes retos para la supervivencia humana.

El uso indebido de antibióticos, que promueve una liberación descontrolada, también puede causar problemas ambientales, al contaminar el suelo y las aguas, afectando así la salud de muchos organismos.

Por otro lado, lamentablemente, no todas las personas del mundo tienen acceso a buenas condiciones de higiene, y los antibióticos aún no llegan a todas las personas que más los necesitan, especialmente los antibióticos modernos y más efectivos, debido a su elevado costo. Por lo tanto, los países menos desarrollados con un nivel de vida más bajo no pueden permitírselos. Todavía hay demasiadas muertes en el mundo, especialmente de niños, debido a este problema. El acceso a los antibióticos también es un gran reto socioeconómico a nivel mundial.



Antibióticos: La Microbiología

1. **Definición de antibiótico. Diferencias entre antimicrobianos y antibióticos.**
Los antimicrobianos son agentes que matan microbios o detienen su crecimiento. Los antimicrobianos se clasifican de acuerdo a los microbios a los que atacan, es decir, se denominan antibacterianos, antivirales, antifúngicos o antiparasitarios, dependiendo si atacan bacterias, virus, hongos o parásitos respectivamente. Los antibióticos se definen como las sustancias antimicrobianas que son activas contra las bacterias y, por lo tanto, llamamos antibióticos a todos los agentes antibacterianos.

2. **El principio de toxicidad selectiva.** Un principio esencial en la búsqueda de nuevos medicamentos para tratar enfermedades infecciosas es la toxicidad selectiva, es decir, la toxicidad del medicamento para el agente infeccioso (hongos, bacterias, etc.) en comparación con la toxicidad para las células humanas. Lo ideal es que el medicamento elimine eficazmente el agente infeccioso, pero no tenga ningún efecto sobre nosotros. La toxicidad selectiva se basa en las diferencias entre nosotros y el patógeno: un medicamento con buena toxicidad selectiva inhibe una actividad esencial de las células del agente infeccioso, que es diferente a las actividades de nuestras células. Para identificar estas diferencias y, por lo tanto, los posibles objetivos de nuevos medicamentos con alta toxicidad selectiva, es esencial estudiar la estructura básica y el metabolismo de las células de los microbios y los seres humanos. Dado que las bacterias tienen una estructura celular muy diferente a la de las células humanas y un conjunto de enzimas responsables del metabolismo bastante diferente, es relativamente fácil encontrar medicamentos que tengan un fuerte efecto sobre las bacterias, pero poco o ningún efecto sobre los seres humanos, es decir, una alta toxicidad selectiva. Por otro lado, las células cancerosas son simplemente células humanas cuyo crecimiento y multiplicación ya no están regulados: se multiplican rápidamente y acaban apoderándose del organismo. La estructura básica y el metabolismo de las células cancerosas son esencialmente los mismos que los de todas las células humanas, por lo que es difícil encontrar medicamentos con toxicidad selectiva para el cáncer. Por lo tanto, los medicamentos contra el cáncer se dirigen al objetivo de rápido crecimiento de las células cancerosas, pero siguen siendo, en cierta medida, tóxicos para todas las células. Por eso podemos sentirnos mal y se nos cae el cabello cuando nos tratamos con medicamentos contra el cáncer (quimioterapia).

3. **Desinfectantes y antisépticos.** Algunas sustancias antimicrobianas no son selectivas y pueden afectar a muchos microbios diferentes, pero otras son muy selectivas y solo afectan a un tipo específico de microbio. Algunos antimicrobianos no selectivos son **desinfectantes** como la lejía, y **antisépticos** como el alcohol. Los desinfectantes se utilizan principalmente en superficies no vivas, aire o líquidos para prevenir la propagación de enfermedades, mientras que los antisépticos se aplican a tejidos vivos o a la piel para reducir la posibilidad de infección.

Cuadro 2: Breve historia de los antibióticos. Las fuentes naturales de los antibióticos.

Los antibióticos se han utilizado durante milenios para tratar infecciones, aunque no fue hasta hace poco cuando se descubrió que las infecciones eran causadas por bacterias. Curiosamente, mohos y extractos de plantas se utilizaban para tratar infecciones en diferentes civilizaciones, como la del antiguo Egipto; quienes aplicaban pan mohoso sobre las heridas infectadas. Se han encontrado pequeñas cantidades de un antibiótico tetraciclínico en esqueletos humanos de Nubia (hoy en día, la región del sur de Egipto y el norte de Sudán) y de la época de la ocupación Romana de Egipto, pero no se ha demostrado el origen de este antibiótico. John Parkinson, un farmacéutico inglés, fue la primera persona en documentar en su libro *Theatrum Botanicum*, publicado en 1640, el antiguo conocimiento del uso de mohos para tratar infecciones.

La piocianasa, descubierta por Rudolph Emmerich y Oscar Löw, dos médicos alemanes, fue el primer antibiótico que se utilizó en los hospitales en la década de 1890. La bacteria entonces llamada *Bacillus pycyanus* (ahora renombrada como *Pseudomonas aeruginosa*) produce un pigmento verde azulado llamado piocianina, que da color a un extracto bacteriano llamado piocianasa que contenía una mezcla de compuestos y enzimas eficaces contra bacterias extremadamente patógenas, como las que causaban el cólera, la fiebre tifoidea, la difteria y el ántrax. Este antibiótico, aunque eficaz, era muy tóxico y, por lo tanto, solo se utilizó durante un breve periodo de tiempo. En 1909, Paul Ehrlich, un médico alemán que puede considerarse el padre de la quimioterapia antimicrobiana moderna gracias a sus trabajos con tintes antibacterianos, descubrió que una sustancia química llamada arsfenamina, que contiene arsénico, era un tratamiento eficaz para la sífilis.

Sin embargo, la palabra “antibióticos” fue utilizada por primera vez más de 30 años después por el microbiólogo ucraniano-estadounidense Selman Waksman, quien descubrió muchos antibióticos modernos, como la estreptomicina y la neomicina. Los antibióticos revolucionaron la medicina en el siglo XX, pero principalmente después del descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming, quien demostró su utilidad durante la Segunda Guerra Mundial. La segunda mitad del siglo XX se considera la edad de oro de los antibióticos. La mayoría de los antibióticos modernos se descubrieron inicialmente como productos naturales derivados de actinomicetos y hongos, pero posteriormente se han modificado químicamente para mejorar sus actividades antibacterianas y sus propiedades farmacológicas.

4. **Antibióticos pueden matar bacterias o inhibir su crecimiento**

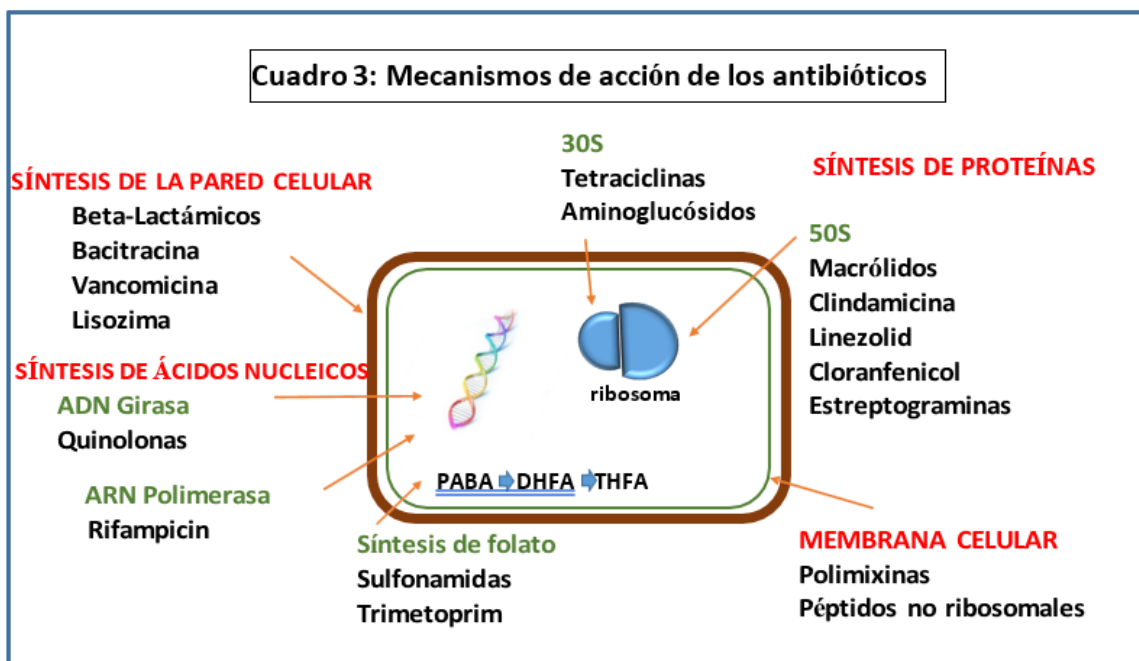
Los sistemas de defensa de nuestro organismo suelen ser capaces de combatir por sí solos la mayoría de las infecciones. Sin embargo, cuando las bacterias se apoderan y dominan, necesitamos ayuda para combatir la infección. Los antibióticos reducen el número de microbios causantes de enfermedades que infectan nuestro organismo y ayudan a nuestras defensas a ganar la batalla.

Los antibióticos se clasifican comúnmente como agentes bactericidas (letales) o bacteriostáticos (inhibidores), según su mecanismo de acción antimicrobiano. Los antibióticos bactericidas pueden destruir las bacterias induciendo la lisis celular bacteriana, mientras que los antibióticos bacteriostáticos simplemente detienen o ralentizan la multiplicación de las bacterias, sin matarlas. En este último caso, se requiere la ayuda de las células sanguíneas fagocíticas de nuestro sistema inmunitario para eliminar de forma permanente del organismo las bacterias que no han sido destruidas. Por lo tanto, se considera que los antibióticos bacteriostáticos son menos eficaces sin una respuesta inmunitaria eficaz. No obstante, ambos tipos de antibióticos son realmente muy eficaces.

En algún momento de la práctica clínica, se combinaron antibióticos bactericidas y bacteriostáticos con el fin de mejorar su eficacia y aumentar su espectro de actividad, pero qué sorpresa cuando el médico se dio cuenta de que estas combinaciones pueden ser contraproducentes. La razón es que los antibióticos bactericidas son más eficaces para eliminar las bacterias en crecimiento activo, por lo que cuando dejan de crecer porque son inhibidas por los antibióticos bacteriostáticos, ya no son eliminadas por los antibióticos bactericidas. La combinación detiene la infección y los síntomas desaparecen, por lo que se interrumpe la terapia antibiótica. Las bacterias que no crecen pueden entonces reanudar su crecimiento y reiniciar el proceso de infección/enfermedad.

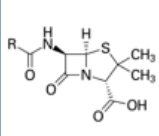
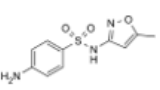
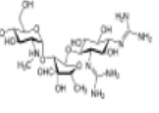
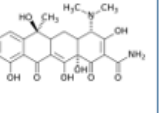
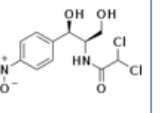
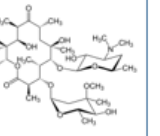
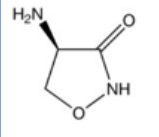
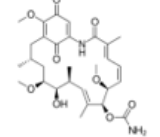
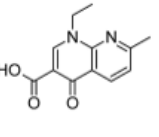
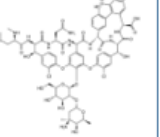
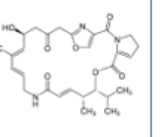
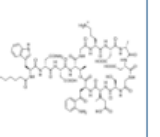
Los antibióticos bactericidas más conocidos son los antibióticos betalactámicos (penicilinas (penams), cefalosporinas (cefems), monobactámicos y carbapenémicos). Otros antibióticos bactericidas son la vancomicina, las fluoroquinolonas, la daptomicina, el metronidazol, la nitrofurantoína, el cotrimoxazol o la telitromicina. El mejor ejemplo de antibiótico bacteriostático son las antiguas sulfonamidas, que fueron los primeros antibacterianos de amplio espectro utilizados de forma sistémica desde finales de la década de 1930 (Prontosil, Bayer AG), lo que sentó las bases para la revolución de los antibióticos. Otros antibióticos bacteriostáticos bien conocidos son las tetraciclinas, la espectinomicina, el trimetoprim, el cloranfenicol, los macrólidos y las lincosamidas.

Los antibióticos aminoglucósidos, como la estreptomina, la neomicina, la gentamicina o la kanamicina, suelen considerarse bactericidas, aunque pueden ser bacteriostáticos para algunas bacterias.



5. **Actividad de amplio y estrecho espectro de los antibióticos.** Dependiendo del mecanismo de acción, los antibióticos se pueden clasificar según tengan un espectro de actividad amplio o estrecho. Los antibióticos de **espectro estrecho** solo son activos contra un número limitado de cepas bacterianas. Los antibióticos de **amplio espectro** actúan sobre una gama más amplia de bacterias

Los antibióticos de espectro estrecho son preferibles cuando se conoce la bacteria que causa la enfermedad, ya que los efectos negativos sobre otras bacterias -buenas- (que no causan enfermedades) son más limitados. Sin embargo, los antibióticos de amplio espectro se utilizan a menudo cuando se desconoce la causa de la enfermedad, cuando a los médicos les resulta difícil diagnosticar a tiempo la bacteria causante de la enfermedad o cuando se carece de conocimientos sobre cómo tratar correctamente una infección. En estos casos, los antibióticos matan tanto a las bacterias buenas como a las malas y, aunque matar a las bacterias malas puede detener la infección, matar a las buenas puede tener efectos secundarios en el paciente.

Cuadro 4: Principales clases de antibióticos					
Beta-lactámicos 	Sulfonamidas 	Aminoglucósidos 	Tetraciclinas 	Cloranfenicol 	Macrólidos 
Oxazolidinones 	Ansamicinas 	Quinolonas 	Glicopéptidos 	Estreptograminas 	Lipopeptidos 

6. **Administración de antibióticos.** Los antibióticos pueden administrarse por **vía tópica** en la superficie corporal (piel, mucosas, etc.) o por **vía sistémica**, es decir, distribuyéndose por el sistema circulatorio para que actúen en todo el organismo. Los medicamentos de administración tópica se aplican en forma de gotas, ungüentos, aerosoles, polvos o cremas. En algunos casos, estos antibióticos pueden combinarse con antisépticos, como por ejemplo en el tratamiento de heridas cutáneas.

En el caso de los antibióticos sistémicos, la administración puede realizarse por vía oral (absorción del medicamento a través del tracto gastrointestinal) o por vía parenteral (generalmente inyección, infusión o implante)

Las primeras penicilinas utilizadas fueron las denominadas penicilinas naturales (penicilina G (bencilpenicilina) y penicilina V (fenoximetilpenicilina)), que son los productos primarios obtenidos mediante el cultivo de *Penicillium* en grandes recipientes llamados fermentadores (fermentaciones). Estas penicilinas presentaban algunos problemas, no solo por su bajo espectro de actividad, sino también por las limitadas vías de administración. Estos problemas llevaron inmediatamente a la búsqueda de nuevos derivados de la penicilina que pudieran ser útiles para una gama más amplia de infecciones y que fueran altamente eficaces mediante administración oral. El aislamiento del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), que es la parte central de la penicilina, abrió el camino a la modificación química y a la preparación de las penicilinas semisintéticas actuales.

Muchos de los antibióticos que se utilizan actualmente son compuestos **semisintéticos** derivados de los naturales. Un buen ejemplo de ello es la amoxicilina, que sola o en combinación con el ácido clavulánico es una de las penicilinas orales más utilizadas en todo el mundo.

En general, los antibióticos son moléculas orgánicas de bajo peso molecular (<1000 Da), pero hay moléculas más grandes. La lisozima (aproximadamente 14 kDa) es una enzima polipeptídica descubierta por Alexander Fleming en 1921 que digiere la pared celular bacteriana. La lisozima es abundante en las secreciones humanas (por ejemplo, lágrimas, saliva, etc.), pero también en otros fluidos biológicos y tejidos de muchos organismos vivos. Por ejemplo, es muy abundante en los huevos de gallina para protegerlos contra las infecciones bacterianas. Por lo tanto, esta proteína es un antibiótico natural producido por nosotros, que también se utiliza en medicina. También hay otros antibióticos polipeptídicos, como la polimixina, la bacitracina, la actinomicina, etc., pero estos son más pequeños que la lisozima y se fabrican de forma diferente. Por lo tanto, la lisozima se clasifica ahora como un enziobiótico.

Cuadro 5: Otros usos de los antibióticos para animales, plantas o conservación de alimentos.

Cuestiones medioambientales.

Aparte de los antibióticos utilizados en medicina veterinaria para el tratamiento de enfermedades animales, actualmente se utiliza una enorme cantidad de antibióticos en la producción de animales destinados al consumo. En este caso, los antibióticos se utilizan para mejorar la utilización de los piensos y aumentar las tasas de crecimiento de los animales, resultando en una reducción del costo de producción de los alimentos. Además, también reduce la producción de excrementos y, por lo tanto, su uso disminuye los problemas de contaminación causados por la ganadería. Actualmente, se utilizan anualmente millones de kilogramos de antibióticos de importancia clínica en las explotaciones ganaderas, lo que podría corresponder aproximadamente al 80 % del mercado total de antibióticos. Probablemente, las tetraciclinas, las penicilinas y las sulfonamidas son los antibióticos más utilizados en este sector. Otros antibióticos, como la tilosina, que se han recomendado para este sector porque actualmente no se utilizan para tratamientos humanos, no siempre se utilizan debido a su mayor costo.

Los antibióticos también se pueden utilizar para controlar algunas enfermedades bacterianas de las plantas. Los antibióticos más utilizados para este fin son la oxitetraciclina y la estreptomycinina. Los antibióticos aplicados a las plantas representan solo una pequeña fracción del mercado mundial total, ya que son caros y solo se pueden utilizar en cultivos de hortalizas y frutas de alto valor, así como en algunas plantas ornamentales, donde se puede recuperar la inversión. Esto se debe también al hecho de que las enfermedades bacterianas de las plantas son menos frecuentes que las causadas por hongos o virus. Los tratamientos profilácticos (prevención de enfermedades) de las plantas tienen una eficacia limitada, y su uso terapéutico es muy ineficaz. La mayoría de las aplicaciones se realizan mediante tratamientos con aerosoles. En campo abierto, el uso masivo de antibióticos administrados mediante aerosoles causa problemas medioambientales, ya que los antibióticos que no caen directamente sobre las hojas de las plantas contaminan el suelo y, desde allí, son transportados por la lluvia a las aguas superficiales y los acuíferos. Además, los animales que entran en contacto con las plantas tratadas pueden ingerir estos antibióticos.

Varias sustancias químicas sintéticas, como los nitratos/nitritos, los sulfitos, el benzoato de sodio, el galato de propilo y el sorbato de potasio, se utilizan como conservantes convencionales de los alimentos para evitar su oxidación y el consiguiente deterioro del

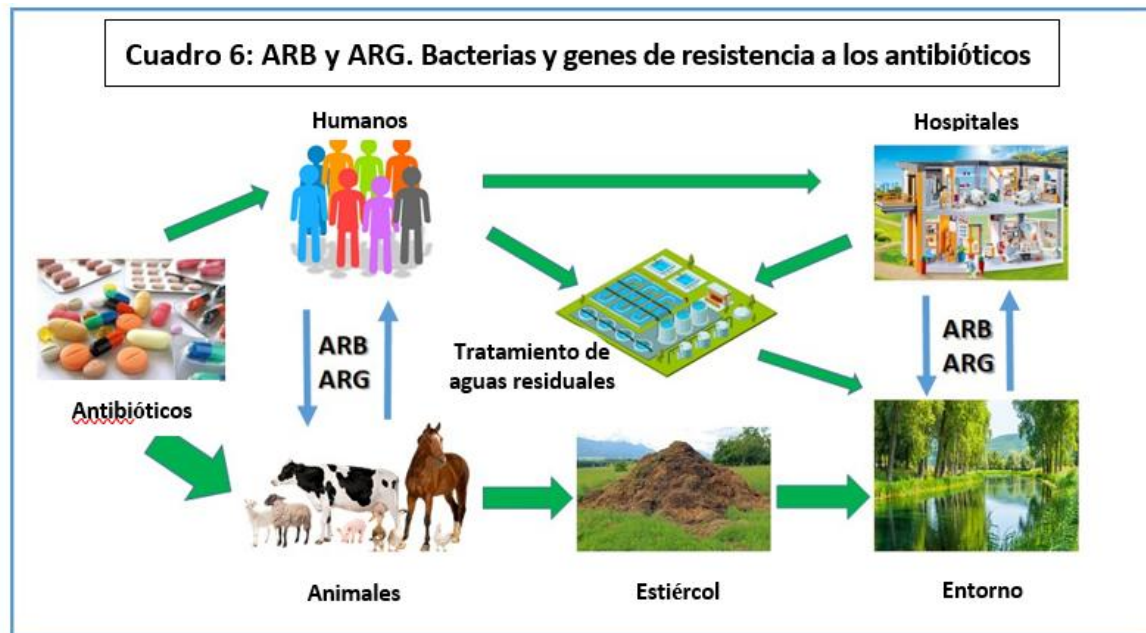
sabor, así como la proliferación de microbios. Sin embargo, también se han desarrollado otros compuestos antimicrobianos naturales de diversos orígenes para la conservación de alimentos. Estos compuestos actúan sobre bacterias y hongos y pueden considerarse antibióticos. Además, algunos antibióticos clínicos, solos o en combinación con sustancias antimicóticas, también han sido autorizados como conservantes para productos biológicos, aunque su uso como conservantes no está universalmente aceptado en todos los países. Los antibióticos de amplio espectro, como la nisina, se utilizan comúnmente para este fin. La nisina (E 234), un péptido antibacteriano policíclico producido por la bacteria *Lactococcus lactis*, es actualmente un aditivo alimentario autorizado en la UE. Los antibióticos en los alimentos son útiles para reducir el riesgo de alteración de la carne roja cruda, el pescado crudo, las colas de camarón, enteras o en trozos, las aves de corral crudas evisceradas y las verduras. Los antibióticos ralentizan el desarrollo de bacterias patógenas y de la flora normal resistente al calor en alimentos como las natillas, el queso y la leche, matando las células vegetativas y las esporas. Los antibióticos aplicados a los alimentos en dosis muy pequeñas, inferiores a las profilácticas, pueden prolongar el buen estado de los alimentos frescos durante varios días, pero necesitan la ayuda de bajas temperaturas, es decir, sin refrigeración no garantizan una conservación a largo plazo.

7. **Resistencia a los antibióticos.** Las bacterias pueden desarrollar la capacidad de vencer a los medicamentos diseñados para combatirlos y volverse resistentes a los antibióticos. De hecho, muchos microbios producen antibióticos y evitan ser eliminados al producir simultáneamente un sistema de resistencia, lo que se conoce como resistencia del productor. La resistencia puede ser una propiedad natural debido a genes específicos codificados en el genoma, como es el caso de la resistencia del productor, o puede generarse por una mutación genética. La resistencia también puede adquirirse por transferencia de otras bacterias mediante múltiples mecanismos genéticos, denominados colectivamente transferencia genética horizontal (**transformación, conjugación, transducción**). La transmisión de genes de resistencia a los antibióticos mediada por **plásmidos** es la vía más común para la adquisición de material genético de otras bacterias. Los plásmidos son moléculas de ADN extracromosómico que están físicamente separadas del ADN cromosómico y pueden replicarse de forma independiente. Los plásmidos pueden transportar muchos genes, incluidos los que confieren resistencia a los antibióticos. Esto significa que muchos genes que confieren resistencia a los antibióticos están codificados en plásmidos que pueden transferirse a otras bacterias

Dependiendo del antibiótico, las bacterias pueden ser resistentes a través de diferentes mecanismos. En algunos casos, las bacterias inactivan los medicamentos. Las bacterias tienen enzimas que modifican la molécula del antibiótico, haciéndola inactiva. Este es el caso de las betalactamasas, que degradan los antibióticos betalactámicos. En otros casos, las enzimas añaden grupos químicos a los antibióticos (por ejemplo, acetilación, fosforilación) para inactivarlos. Este es el caso de las transferasas que inactivan el cloranfenicol y los aminoglucósidos. Otro mecanismo consiste en restringir la absorción del fármaco, modificando la membrana celular para que no permita su entrada. Este es el caso de las tetraciclinas. Alternativamente, las bacterias pueden expulsar las moléculas del fármaco que entran en la célula, aumentando su transporte desde el interior hacia el exterior mediante la producción de los denominados sistemas de eflujo. Este es el caso de los macrólidos. Por último, las bacterias pueden modificar el objetivo celular del antibiótico para reducir su capacidad de unirse al fármaco y, por lo tanto, verse afectadas por él. Este es el caso de los antibióticos betalactámicos cuando una mutación da lugar a una reducción de la unión del antibiótico a su objetivo, una proteína de unión a la penicilina que es un componente esencial de la envoltura celular.

A veces, las bacterias tienen múltiples mecanismos de resistencia al mismo antibiótico, lo que

les confiere mayores niveles de resistencia y les permite tolerar concentraciones más altas de antibióticos. Por eso, los médicos suelen recetar antibióticos en dosis muy altas, tanto para inhibir las bacterias moderadamente resistentes que causan la infección como para prevenir cualquier crecimiento residual que pudiera permitir la acumulación de mutaciones o la adquisición de resistencia de otras bacterias resistentes.



8. **Uso indebido de antibióticos.** La resistencia de los microorganismos patógenos a un número cada vez mayor de antibióticos se está convirtiendo en un problema grave. La resistencia a los antibióticos en las bacterias sigue aumentando, lo que pone en peligro cada vez más vidas, y esto se debe principalmente al uso indebido de los antibióticos. La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan el objetivo del antibiótico de tal manera que este ya no responde a la molécula diseñada para unirse a él. Cuanto más sometemos a las bacterias a la presencia de antibióticos, más oportunidades les damos de preparar y consolidar estas mutaciones de resistencia.

Cuando no utilizamos la dosis correcta de antibiótico, es decir, cuando utilizamos una dosis subletal o utilizamos los antibióticos durante menos tiempo del recomendado por el médico, estamos dando a las bacterias la oportunidad de mutar y generar resistencia al antibiótico. A menudo ocurre que, cuando estamos tomando antibióticos y ya nos sentimos bien, dejamos de tomarlos, aunque la enfermedad no haya desaparecido por completo. Esto reduce la concentración del antibiótico en los tejidos y algunas bacterias que aún están vivas y que han desarrollado una resistencia moderada al antibiótico pueden seleccionarse y permanecer ocultas para una próxima oportunidad. Los antibióticos deben tomarse durante el tiempo que el médico los haya recetado.

Cuando haya terminado el tratamiento con antibióticos, si aún quedan algunos comprimidos o pastillas en la caja, es importante no desecharlos tirándolos por el desagüe o por el inodoro. Esto causa un problema medioambiental y también contribuye al desarrollo de resistencia bacteriana. Los antibióticos sobrantes pueden entregarse en las farmacias para que sean destruidos de forma segura.

La automedicación es el uso de medicamentos por iniciativa propia sin la intervención del médico (ni en el diagnóstico de la enfermedad, ni en la **prescripción** o supervisión del tratamiento). Lamentablemente, la automedicación con antibióticos es una práctica habitual en nuestra sociedad y no está exenta de riesgos. A veces

reutilizamos los antibióticos de un envase sin terminar que guardamos en el botiquín. Suponemos que la nueva infección es igual que la última, para la que estos antibióticos me fueron muy buenos, pero lo más probable es que el patógeno sea diferente y estos antibióticos no sean eficaces o lo sean muy poco. Además del riesgo de que la infección no se pueda detener porque no es el antibiótico adecuado, puede hacer que el patógeno sea más resistente a este antibiótico. Los antibióticos nunca deben tomarse por iniciativa propia sin la supervisión de un médico.

El tratamiento de infecciones virales con antibióticos es un caso frecuente de uso indebido. Los antibióticos no matan los virus, ya que estos compuestos no reconocen como objetivos los componentes de los virus ni su mecanismo de replicación. La maquinaria y el mecanismo de replicación de los virus son muy diferentes a los de las bacterias y, por lo tanto, los antibióticos no pueden afectar el desarrollo de los virus. Los antibióticos matan las bacterias porque se desarrollaron para atacar sus procesos vitales específicos. Por ejemplo, la penicilina bloquea la formación de las paredes celulares bacterianas al actuar sobre enzimas específicas que son necesarias para sintetizarlas. Dado que los virus no tienen las mismas paredes que las bacterias, la penicilina no puede matarlos. Solo en algunos casos específicos, cuando la infección viral coexiste con una infección bacteriana o facilita una infección bacteriana secundaria, se puede justificar el uso de antibióticos.

9. Efectos secundarios de los antibiotics. Todos los medicamentos, incluidos los antibióticos, pueden causar efectos secundarios. Un efecto secundario es una reacción no deseada del organismo que se produce además de la acción terapéutica prevista de un medicamento. Algunos efectos secundarios graves pueden interferir en la posibilidad de completar el tratamiento. Cuando se utilizan de forma adecuada, los antibióticos son generalmente seguros y producen pocos efectos secundarios. Los efectos secundarios de los antibióticos pueden variar desde **reacciones alérgicas** leves hasta acontecimientos adversos graves y debilitantes. Algunos efectos secundarios comunes son: i) erupciones cutáneas leves u otras reacciones alérgicas; ii) heces blandas, **diarrea** de corta duración; iii) malestar estomacal, náuseas; iv) pérdida de apetito; v) infecciones vaginales por hongos (levaduras) o candidiasis oral. Entre los efectos secundarios más graves se incluyen: i) reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar, hinchazón facial (labios, lengua, garganta, cara); ii) diarrea acuosa o sanguinolenta grave, como la causada por *Clostridium difficile*; iii) calambres estomacales; iv) infecciones por hongos en la boca o la vagina.

El uso de antibióticos, en particular los antibióticos orales de amplio espectro, puede alterar gravemente la ecología del microbioma humano. Una **disbiosis** del microbioma puede afectar a funciones vitales como el suministro de nutrientes, la producción de vitaminas y la protección frente a patógenos. La disbiosis del microbioma se ha asociado a un gran número de problemas de salud. Por lo general, un tratamiento antibiótico fuerte provoca diarrea y, en casos extremos, puede dar lugar a una infección grave por *Clostridium difficile*.

Relevancia para los Objetivos de Desarrollo Sostenible y los Grandes Desafíos

- **Objetivo 3. Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades.** Los antibióticos son medicamentos esenciales para garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades, pero especialmente en los niños y los ancianos. Las enfermedades bacterianas siguen siendo una de las principales causas

de mortalidad en el mundo. La resistencia a los antimicrobianos es un tema ausente en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha advertido que, a partir de 2050, 10 millones de personas podrían morir cada año a causa de la resistencia a los antimicrobianos. Las enfermedades infecciosas matan a más de 17 millones de personas al año, incluyendo alrededor de 9 millones de muertes en niños pequeños. Casi 50 000 hombres, mujeres y niños mueren cada día a causa de enfermedades infecciosas; muchas de estas enfermedades podrían prevenirse o curarse por tan solo un dólar por persona. Algunas enfermedades importantes, como el cólera, la neumonía y la tuberculosis, están reapareciendo de forma mortal en muchas partes del mundo, a pesar de ser prevenibles o tratables. La neumonía mató a 4.4 millones de personas, de las cuales alrededor de 4 millones eran niños.

- **Objetivo 6. Garantizar la disponibilidad y la gestión sostenible del agua y el saneamiento.** Numerosos estudios han demostrado que el agua está cada vez más contaminada con medicamentos, tanto recetados como de venta libre. Otros estudios han demostrado que se pueden detectar muchos antibióticos en muestras de agua. Los antibióticos y otros medicamentos llegan al agua de varias maneras. Nuestro organismo solo metaboliza una parte de los antibióticos que tomamos, y el resto se excreta en la orina o las heces, o se elimina a través del sudor. Todo ello acaba en nuestras alcantarillas y, finalmente, tras ser tratado en plantas de tratamiento de aguas residuales, se vierte de nuevo en ríos y otras masas de agua. La industria ganadera, que lleva mucho tiempo utilizando antibióticos para que los animales crezcan más rápido y no enfermen, contribuye en gran medida a la contaminación de las aguas por antibióticos. Otra forma es tirar por el desagüe los antibióticos caducados o no utilizados.

En general, los niveles de residuos de antibióticos en el agua potable son mínimos y no representan un riesgo para la salud humana. Sin embargo, se pueden encontrar residuos de antibióticos en niveles más altos en las aguas residuales, las aguas superficiales, la escorrentía agrícola y el agua utilizada para la acuicultura (granjas de peces, mejillones, algas y otras especies marinas). Esto puede contribuir a aumentar la resistencia de las bacterias a los antibióticos. Los antibióticos deben utilizarse con más prudencia, pero en la mayor parte del mundo también es fundamental mejorar el agua, el saneamiento y la higiene. Si logramos garantizar un agua más limpia y alimentos más seguros en todas partes, se reducirá la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos en todo el medio ambiente, tanto entre las personas como entre las personas y los animales.

- **Objetivo 10. Reducir la desigualdad dentro de los países y entre ellos.** Es muy importante garantizar que todas las personas tengan acceso a medicamentos esenciales como los antibióticos. La OMS cuenta con una Lista Modelo de Medicamentos Esenciales y una Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños como parte de la campaña para la atención médica universal en todo el mundo. Las listas más recientes incluyen antibióticos para infecciones leves o graves utilizando la clasificación Access-Watch-Reserve (AWaRe), con el objetivo de optimizar su uso y reducir la resistencia a los antibióticos sin restringir el acceso. El grupo Access incluye antibióticos que tienen actividad contra una amplia gama de patógenos susceptibles que se encuentran comúnmente, al tiempo que muestran un potencial de resistencia menor que los antibióticos de los otros grupos. El grupo Watch incluye clases de antibióticos que tienen un mayor potencial de resistencia e incluye la mayoría de los agentes de mayor prioridad entre los antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana y/o los antibióticos que presentan un riesgo relativamente alto de selección de resistencia bacteriana. El grupo de reserva incluye antibióticos y clases de antibióticos

que deben reservarse para el tratamiento de infecciones confirmadas o sospechosas debidas a organismos multirresistentes. La OMS promueve el acceso universal a los productos sanitarios reforzando sus cadenas de selección y suministro. La OMS colabora con los gobiernos para crear estrategias de medición, seguimiento y gestión de los precios de los medicamentos que se adapten a los contextos regionales y a los sistemas de salud.

- **Objetivo 11. Lograr que las ciudades y los asentamientos humanos sean inclusivos, seguros, resilientes y sostenibles.**

Aunque la resistencia a los antibióticos en las bacterias se debió principalmente al uso imprudente de antibióticos en la medicina humana y veterinaria, cada vez hay más pruebas que sugieren que los factores ambientales pueden ser igual o más importantes para la propagación de la resistencia a los antibióticos, especialmente en los países en desarrollo.

Por ejemplo, si un niño de dos años que vive en la pobreza en una ciudad de un país en desarrollo enferma con una infección bacteriana común, hay más de un 50 % de probabilidades de que el tratamiento con antibióticos fracase. De alguna manera, el niño ha contraído una infección resistente a los antibióticos, incluso a medicamentos a los que quizá nunca haya estado expuesto. Desafortunadamente, estos niños pequeños también pueden vivir en una ciudad con agua potable limitada y una gestión inadecuada de los residuos, lo que los pone en contacto frecuente con materia fecal u otros tipos de desechos animales o humanos. Están expuestos regularmente a millones de bacterias que contienen genes resistentes a los antibióticos, incluidas bacterias multirresistentes que son muy difíciles de tratar. Estas historias son muy comunes, especialmente en lugares donde la contaminación es alta y el agua potable es escasa.

- **Objetivo 12. Garantizar modalidades de consumo y producción sostenibles.** Es necesario promover el consumo responsable de antibióticos para combatir la resistencia de las bacterias a los mismos. El uso sostenible implica la prescripción y el consumo óptimos de estos medicamentos, de manera que se frene el aumento de la resistencia general de los patógenos, maximizando así el bienestar de los seres humanos ahora y en el futuro. También implica reducir tanto la demanda “apropiada” como la “inapropiada” de antibióticos. El aumento de la resistencia a los antibióticos se debe esencialmente a su uso generalizado. Por lo tanto, se deben realizar esfuerzos para garantizar un uso restringido y sostenible

Una buena atención médica preventiva para los animales, que implica un entorno óptimo, una buena gestión, una población reproductora adecuada y un suministro adecuado de alimentos, reduce el riesgo de enfermedades. La propagación de enfermedades infecciosas se reduce mediante medidas de bioseguridad en las granjas y con el comercio restringido y controlado de animales vivos. Los animales sanos no necesitan ser tratados con antibióticos. De esta manera se reduce el riesgo de desarrollar y propagar bacterias resistentes a los antibióticos, lo que beneficia tanto a la salud animal como a la salud pública.

Un enfoque sinérgico entre las estrategias de acceso, la calidad de los antibióticos, los diagnósticos para entornos con pocos recursos, las medidas para fomentar una toma de decisiones justa y sostenible, y la ayuda en la búsqueda de estrategias terapéuticas y de dosificación óptimas, son instrumentos clave para un uso sostenible de los antibióticos. La integración satisfactoria de estas estrategias depende de mecanismos de gobernanza eficaces y de sistemas de evaluación precisos a nivel regional, nacional, regional e internacional.

Posibles implicaciones para la toma de decisiones

1. **Individuales.** Es importante convencer a las personas de que no tiren por el desagüe los antibióticos caducados o sin usar. Además, también es necesario evitar la automedicación, especialmente en aquellos casos, como las infecciones virales, en los que el uso de antibióticos no es en absoluto útil.

2. **Políticas comunitarias.** Todas las personas involucradas en la cadena alimentaria, y especialmente aquellas que se dedican a la cría de animales para el consumo, deben sentirse responsables de garantizar que el desarrollo y la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos debido a los animales destinados a la producción de alimentos se reduzca al mínimo. Mantener a los animales sanos en instalaciones adecuadas y con buenas condiciones de higiene es esencial para minimizar la necesidad de antibióticos en la ganadería.

3. **Políticas nacionales relacionadas con los antibióticos.** Teniendo en cuenta que los antibióticos son un bien público, es necesario preservarlos para las generaciones futuras. Por lo tanto, el uso sostenible debe estar en primera línea de las políticas públicas. Es importante regular a nivel nacional e internacional el consumo de antibióticos en las prácticas agrícolas. Llevar a cabo campañas de sensibilización pública para el uso racional y sostenible de los antibióticos es una misión de las autoridades estatales. También es esencial concienciar sobre el hecho de que los antibióticos no utilizados deben depositarse en lugares limpios, como las farmacias, para evitar la contaminación de las aguas residuales.

Participación de los alumnos

1. **Debate en clase sobre los problemas relacionados con los antibióticos.** Busca la lista de antibióticos AWaRe establecida por la OMS y coméntala.

2. Concienciación de los alumnos como partes interesadas

- ¿Puedes proponer diferentes formas de reducir el uso de antibióticos en las granjas?
- ¿Cuántas cajas o frascos de antibióticos abiertos o sin usar puedes encontrar en el botiquín de tu casa? ¿Qué deben hacer con esas cajas y frascos?
- ¿Por qué no debemos tomar antibióticos cuando tenemos gripe?

3. Ejercicios

- Hagan una lista de todos los antibióticos betalactámicos que se utilizan actualmente en la práctica clínica.
- Busquen los antibióticos aprobados para uso clínico durante los últimos cinco años.
- Den algunos ejemplos de antibióticos de amplio y estrecho espectro.

Base empírica, lecturas adicionales y material didáctico

Gould K. (2016) Antibiotics: from prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother.* 71(3):572-575.

https://pdfs.semanticscholar.org/3253/698f102c76921fca48a0a269f9ce680e1e29.pdf?_ga=2.162567743.2093833547.1596571071-896852407.1594320125

Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. (2016) Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 387(10014):176-187. <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/32225>

Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. (2019) Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 51:72-80.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190?via%3Dihub>

Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. (2017) Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.*

33(3):300-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5672523/>

Karaïskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health* 7:151.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2019.00151/full>

Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. (2018) Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules* 23(4):795.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017557/>

Matzov D, Bashan A, Yonath A. (2017) A Bright Future for Antibiotics? *Annu Rev Biochem.* 86:567-583. <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-biochem-061516-044617>

Reygaert WC. (2018) An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 4(3):482-501.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>

van Duin D, Paterson DL. (2016) Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am.* 30(2):377-339.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314345/>

WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 4th Revision 2013. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251715/9789241511469-eng.pdf;jsessionid=8CEBEF51ED3D719573670B45120C1860?sequence=1>

WHO. Model List of Essential Medicines. 21st List. 2019. [file:///C:/Users/Jose%20Luis%20Garcia/Downloads/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Jose%20Luis%20Garcia/Downloads/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng%20(1).pdf)

WHO. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017 https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/PPLreport_2017_09_19.pdf?ua=1

Glosario

Reacciones alérgicas – Respuestas del sistema inmunitario a sustancias normalmente inofensivas (alérgenos) que provocan síntomas como erupciones cutáneas, picazón, hinchazón o dificultades respiratorias.

Anafilaxia – Reacción alérgica grave y potencialmente mortal que puede causar dificultad para respirar, caída de la presión arterial y shock

Antibacteriano – Sustancia que mata o inhibe el crecimiento de bacterias.

Antibiótico – Tipo de medicamento antibacteriano utilizado para tratar infecciones bacterianas

Antifúngico – Medicamento o agente que mata o inhibe el crecimiento de hongos.

Antimicrobiano – término amplio que se refiere a sustancias que matan o inhiben el crecimiento de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, virus y parásitos.

Antiparasitario – medicamentos o agentes que atacan y eliminan organismos parásitos (por ejemplo, protozoos, helmintos).

Antisépticos – sustancias que se aplican al tejido vivo para reducir o prevenir infecciones mediante la eliminación o inhibición de microorganismos.

Antivirales – fármacos o agentes que previenen la replicación o propagación de los virus en el organismo.

Bactericidas – sustancias que matan las bacterias directamente.

Bacteriolíticos – sustancias que matan las bacterias al descomponer o disolver sus paredes celulares.

Bacteriostáticos – sustancias que inhiben el crecimiento y la reproducción de las bacterias sin matarlas necesariamente.

Amplio espectro – se refiere a los antibióticos o antimicrobianos eficaces contra una amplia variedad de microorganismos.

Conjugación – proceso en el que las bacterias transfieren material genético (como plásmidos) directamente de una célula a otra.

Diarrea – deposiciones frecuentes, blandas o acuosas, a menudo causadas por infecciones o trastornos digestivos.

Desinfectante – sustancia química que se utiliza en superficies no vivas para matar microorganismos.

Disbiosis – desequilibrio en la comunidad microbiana normal del cuerpo (por ejemplo, la microbiota intestinal), a menudo relacionado con enfermedades.

Enteral – vía de administración de medicamentos que utiliza el tracto gastrointestinal (por ejemplo, oral, sublingual, rectal).

Intramuscular (IM) – método de inyección de medicamentos directamente en un músculo.

Intravenoso (IV) – método de administración de medicamentos o líquidos directamente en una vena.

Espectro estrecho – se refiere a los antibióticos o antimicrobianos que actúan sobre un tipo específico o un grupo limitado de microorganismos.

Nefrotoxicidad – toxicidad o daño a los riñones causado por una sustancia o un medicamento.

Otitis – inflamación o infección del oído.

Plásmido – molécula de ADN extracromosómico dentro de una célula que está físicamente separada del ADN cromosómico y puede replicarse de forma independiente. Se encuentran más comúnmente como pequeñas moléculas de ADN circulares y de doble cadena, pero también pueden ser grandes y lineales. Algunos plásmidos pueden portar genes de resistencia a los antibióticos.

Receta médica – autorización de un profesional de la salud para dispensar un medicamento específico.

Semisintético – sustancia derivada en parte de compuestos naturales y creada en parte mediante síntesis química.

Sistémico – se refiere al tratamiento que afecta a todo el cuerpo, normalmente a través del torrente sanguíneo.

Tópico – se refiere a la aplicación de una sustancia directamente en una zona específica del cuerpo (por ejemplo, la piel o los ojos).

Transducción – transferencia de material genético bacteriano de una bacteria a otra a través de un virus (bacteriófago).

Transformación – proceso en el que las bacterias absorben material genético extraño (ADN) de su entorno.