

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN EL CONTEXTO ACTUAL

ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN THE CURRENT CONTEXT

Harry Arturo García Balda ^{1*}

¹ Estudiante de Medicina. Departamento de titulación. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1030-975X>. Correo: hgarcia4419@utm.edu.ec

Mauricio Palacios ²

² Docente investigador de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5319-2144>.

* Autor para correspondencia: harrygb1992@gmail.com

Resumen

La resistencia actual de los gérmenes a los antimicrobianos constituye un gran problema de salud en todo el mundo. Los mecanismos de resistencia bacteriana pueden ser intrínsecos o adaptativos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Clinical Evidence, The Cochrane Library, PUBMED, MEDLINE, LIS, Scielo, Medscape, LILIACS, Latindex, HINARI, MEDIGRAPHIC – NEWS, NIH Repórter, Google Académico y en la web de la OPS/OMS sobre los temas de resistencia bacteriana y los mecanismos de la misma. Se constató que existen diversos genes que propician a la resistencia bacteriana, los cuales han mutado adquiriendo mayor resistencia a un número elevado de antibióticos incluyendo los intrahospitalarios, como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, estos mismos genes pueden ser transmitidos entre los diferentes microorganismos mediante 4 diferentes mecanismos: transformación, transducción, trasposición y conjugación. El conocimiento de los mecanismos de resistencia bacteriana permitirá una mejor terapia antimicrobiana y ayudar al diseño de nuevos fármacos. La resistencia no solo es intrínseca, si no también adaptativa, lo cual debemos tener en cuenta para establecer regímenes adecuados de tratamiento.

Palabras clave: Resistencia a Medicamentos; Microbio; Agentes antibacterianos.

Abstract

The current resistance of germs to antimicrobials constitutes a major health problem throughout the world. Bacterial resistance mechanisms can be intrinsic or adaptive. A bibliographic search was carried out in different databases: Clinical Evidence, The Cochrane Library, PUBMED, MEDLINE, LIS, Scielo, Medscape,

LILIACS, Latindex, HINARI, MEDIGRAPHIC – NEWS, NIH Repórter, Google Scholar and on the PAHO website. /WHO on the issues of bacterial resistance and its mechanisms. It was found that there are several genes that promote bacterial resistance, which have mutated, acquiring greater resistance to a large number of antibiotics, including intrahospital antibiotics, such as carbapenems and third and fourth generation cephalosporins. These same genes can be transmitted between different microorganisms through 4 different mechanisms: transformation, transduction, transposition and conjugation. Knowledge of the mechanisms of bacterial resistance will allow better antimicrobial therapy and help in the design of new drugs. Resistance is not only intrinsic, but also adaptive, which we must take into account to establish appropriate treatment regimens.

Keywords: Drug Resistance; Microbe; antibacterial agents.

Fecha de recibido: 05/07/2022

Fecha de aceptado: 17/07/2022

Fecha de publicado: 18/08/2022

Introducción

En países de medianos-bajos ingresos; y en nuestro país en particular, si bien se ha encontrado un viraje epidemiológico a una mayor frecuencia de enfermedades no transmisibles, particularmente las condiciones cardio-metabólicas y las neoplasias malignas como principales causas de morbilidad; las enfermedades infecciosas por sí mismas, o como complicaciones de las condiciones ya mencionadas, siguen siendo causas importantes de morbilidad y mortalidad en estos países (Ecuador, 2015).

En este contexto, muchas enfermedades infecciosas, tales como tuberculosis, malaria, enfermedad diarreica aguda, infecciones respiratorias agudas y un largo etcétera abarcan una gran parte de la morbilidad y mortalidad causadas por diversos agentes patógenos (F., 201). A ello se ha sumado la aparición de numerosas y nuevas enfermedades de origen bacteriano, viral y micótico, tales como las infecciones por *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, nuevas especies del género *Bartonella* (*B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*), MRSA (*Staphylococcus aureus* meticilinoresistente), *Hafnia*, *Edwardsiella*, Rotavirus, Calicivirus, *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, Micobacterias atípicas, Hantavirus, Ébola, Lassa virus, Virus Guanarito, Virus Sabia, Coronavirus (causante del Síndrome respiratorio agudo severo, SRAS), HTLV1, VIH/SIDA, *Balamuthia mandrillaris* y, últimamente, las diversas variedades de los virus influenza, entre otros (Zaman SB, 2017).

El propósito principal de la presente revisión son las infecciones bacterianas. Los antibióticos han sido, son y (si los utilizamos adecuadamente) seguirán siendo importantes armas para el tratamiento de muchas dolencias infecciosas, algunas de las cuales causaban gran mortalidad (N., 2016). Así, el uso de los antibióticos desde los años 40 del siglo pasado permitió disminuir en forma importante y notable la morbilidad y mortalidad de

algunos de estos males; y se pensó en forma equivocada que muchas de estas enfermedades iban a desaparecer (L., 2018).

Orígenes de la resistencia a los antibióticos

Después de la introducción de los primeros antibióticos, rápidamente comenzaron a aparecer los reportes de resistencia a dichos compuestos por parte de las bacterias, a través de diversos mecanismos (N, 2009). Alexander Fleming, ganador del Premio Nobel por el descubrimiento de la penicilina, ya había advertido acerca de los riesgos de la resistencia a los antibióticos; a pesar de ello, a unos 10 años de la introducción a gran escala del citado antibiótico, comenzaron a reportarse los primeros casos de resistencia (Clemente JC, 2015).

Este fenómeno ha progresado de tal manera que la multidrogorresistencia de las bacterias a los antibióticos tanto de uso común como a aquellos de uso restringido ha dejado de ser una ocurrencia inusual para convertirse en parte de nuestra práctica diaria, a todo nivel, principalmente en las unidades de cuidados intensivos, pasando por las áreas de hospitalización 146 y emergencia, así como a nivel de la comunidad; y, en algunos casos, en lugares insospechados, habiéndose reportado presencia de genes de multidrogorresistencia a antibióticos en tribus de nativos sudamericanos que nunca habían tenido contacto con lo que denominamos ‘civilización’ (Chang Q, 2015). A lo largo de los años, cada vez más microorganismos, los cuales han sido expuestos a crecientes cifras de agentes antibacterianos en las más variadas concentraciones, eventualmente han desarrollado resistencia a prácticamente todos los antibióticos en uso (Tangcharoensathien V, 2018).

La resistencia a los antibióticos trae consigo una serie de consecuencias tales como la prolongación en las estancias hospitalarias, el incremento en los costos médicos y el aumento de la mortalidad. Si bien es cierto que el desarrollo de la tecnología y el surgimiento de una nueva generación de antibióticos en fase de desarrollo, no es menos cierto, que nada garantiza la eficacia de los mismos contra las recientes bacterias resistentes (Al-Homaidan HT, 2018). El número de nuevos antibióticos aprobados en las últimas décadas ha disminuido marcadamente; y algunos de los nuevos agentes que parecían ser promisorios en cuanto a su actividad antibacteriana han tenido que ser retirados del mercado por diversas reacciones adversas serias, algunas potencialmente letales. En consecuencia, se hace imperativo tener un uso juicioso, apropiado; y – de acuerdo con las circunstancias – controlado de los antibióticos en las diversas especialidades de la medicina. Debe recordarse que si bien la resistencia a los antibióticos es el tema que requiere el mayor esfuerzo, no debe soslayarse la importancia de las reacciones adversas y la toxicidad relacionada con el uso de estos medicamentos (Chem ED, 2018).

Antibióticos en la práctica diaria

Otro escenario en el cual se debe poner mucho énfasis en referencia al uso racional y/o juicioso de los antibióticos es la consulta externa; y, en consecuencia, en la comunidad. Las infecciones del tracto respiratorio son una de las principales razones para consultar, tanto en pediatría como en medicina de adultos, seguidas por las infecciones gastrointestinales y de la piel, entre otras condiciones adicionales (Adisa R, 2018).

Muchas de las prescripciones de antibióticos se realizan en forma empírica, superando en diversos estudios un 50% de los casos. Adicionalmente, se debe considerar que cerca de una tercera parte a la mitad de las prescripciones de antibióticos son por infecciones del tracto respiratorio; y siendo la mayor parte de estas infecciones de origen viral, está demostrado que los antibióticos no afectan la duración, los síntomas y la intensidad de la enfermedad (Abera B, 2014). Aquí intervienen diversos factores que pasan tanto por los médicos como por los pacientes; por ejemplo, existe en algunos profesionales de la salud la errónea creencia de ‘proteger’ al paciente ante la ‘posibilidad’ de una infección bacteriana posterior, concepto que carece de sustento, pero muy arraigado.

Por otro lado, existe la sensación de tranquilidad que otorga a algunas personas la prescripción de un antibiótico. Se confunde la utilidad de tales medicamentos con la búsqueda del alivio sintomático; y ocasionalmente algunos pacientes hasta demandan tal tipo de tratamiento (Kourkouta L, 2017). Por ejemplo, hay escenarios comunes en el uso ambulatorio de los antibióticos, como la automedicación, las enfermedades febriles, los casos de infecciones en consulta externa, la interrupción del tratamiento con antibióticos ante la disminución o mejoramiento de los síntomas (McNulty CAM, 2007).

La prescripción injustificada de antibióticos se vincula con la incertidumbre diagnóstica y etiológica que caracteriza las prestaciones de salud, motivadas por dificultades para acceder a estudios microbiológicos o por falta de sensibilidad o la especificidad de estos, esta realidad hace que las enfermedades infecciosas muchas veces sean tratadas de forma empírica, el tratamiento se sustenta en la etiología más probable del cuadro clínico y en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentes implicados (M, 2017). Los estudios de sensibilidad en ocasiones se utilizan y proceden de otras regiones o países, con diferente microflora, circunstancia que expone un margen de error en las determinaciones, posibilita el desarrollo de resistencias (Organization, 2022).

Desde 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alerta sobre la grave amenaza que significa la RAM y advierte que este problema deja de ser una previsión para el futuro que puede afectar a cualquier persona de diferente edad, en cualquier país del mundo. Informes difundidos por el organismo, documentan que el costo de la atención sanitaria en Cuidados Intensivos, derivado de largas estadías y el uso combinado de antimicrobianos (Awad AI, 2015), continúa en ascenso en varias regiones del mundo, la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenémicos y *Escherichia coli* a fluoroquinolonas supera el 50 %, existe el fracaso terapéutico con cefalosporinas de tercera generación en gonorrea, en países como Austria, Australia, Canadá, Eslovenia, Francia, Japón, Noruega, Reino Unido, Sudáfrica y Suecia, la probabilidad de morir tras una infección por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilino es superior al 64 %, esto supone un grave peligro frente a las enfermedades causadas por estos gérmenes (Awad A, 2015).

En 2017, a partir del encargo de la OMS, se publica la primera lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, se detallan las bacterias más peligrosas para la salud humana en un orden de prioridad. Este artículo reafirma la necesidad de promover la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos e impulsar el trabajo intersectorial para mitigar la RAM (Väänänen MH, 2016). El texto incluye 3 niveles de prioridad: prioridad 1, crítica: *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos y productoras de β -lactamasas de espectro extendido

(BLEE). Prioridad 2, elevada: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina con sensibilidad intermedia y resistencia a vancomicina; *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina, *Campylobacter* spp, resistente a fluoroquinolonas; *Salmonella* resistente a fluoroquinolonas, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporina y fluoroquinolonas. Prioridad 3, media: *Streptococcus pneumoniae*, no sensible a penicilina, *Haemophilus influenzae*; resistente a ampicilina y *Shigella* spp, resistente a fluoroquinolonas (Burnham C-AD, 2015).

Este problema pone a prueba la capacidad de respuesta de los gobiernos, las instituciones prestadoras de servicios y la industria farmacéutica, expone un nuevo problema de salud pública mundial, la solución depende de la formulación de estrategias coherentes de uso; regulaciones que consientan su aplicación a partir de los estudios de resistencia, los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de cada área de trabajo y país (Pfaffenbach G, 2013). En Ecuador, existe una definición sobre las indicaciones de los antibióticos en el control de las enfermedades infecciosas, la literatura específica que se publica el sobre uso de antibióticos y la resistencia antimicrobiana es escasa. Con el objetivo de ofrecer conocimientos sobre resistencia antimicrobiana y el uso de antibióticos se propone revisar el tema.

El crear un programa de administración de antimicrobianos y sistemas de vigilancia, desde el hospital hasta los centros de referencia y que cada hospital disponga de un equipo de soporte que incluya varios actores, entre ellos infectólogos, epidemiólogo, farmacólogo y otros, es una necesidad para detener esta amenaza. La incorporación de datos sobre el tratamiento de infecciones dentro de las mediciones para evaluar calidad en atención médica puede tener un impacto potencialmente importante (Aslam B, 2018).

Materiales y métodos

Para este estudio se utilizó la metodología referente a una scoping review (revisión exploratoria) para poder llevar a cabo un mapeo inicial de la literatura. Las características de una scoping review son que resulte sistemática y rigurosa. Además, permite la posibilidad de generar hipótesis, así como proponer qué ámbitos de estudios están parcialmente desarrollados. De este modo, se llevó a cabo la búsqueda de artículos usando los directorios DeCS (“resistencia”, “antimicrobiana”, “salud”) y MeSH (“Antimicrobial*”, “resistance”), uniendo los términos con el operador booleano AND.

Los criterios de inclusión aplicados fueron: artículos en idioma español o inglés, publicados en los últimos años (debido a la novedad de la temática), que incluyeran el texto completo, sobre la resistencia antimicrobiana en el contexto actual. Además, se usaron otras fuentes de información como la Sociedad Española de Medicina Intensiva, el Royal College of Infectology, The Royal College of Midwives (UK) y el informe final de la OMS en la misión de la prevención de la resistencia antimicrobiana.

Las bases de datos en las que se realizó la búsqueda fueron la plataforma Web of Science, Scopus, BVS, Scielo, Pubmed, NEJM, Jama. Como otras fuentes, se empleó Google Scholar para identificar posibles artículos no indexados en las bases de datos usadas. La búsqueda se llevó a cabo entre junio y julio del 2022.

Resultados y discusión

A propósito de la Farmacocinética y Farmacodinamia de los antibióticos

La cantidad de antimicrobiano que llega a la bacteria y su sitio activo depende de la concentración en el líquido intersticial, la cual es proporcional a la concentración sérica; en consecuencia, esta concentración sérica del antimicrobiano se correlaciona con la erradicación bacteriana. Para que un antibacteriano pueda erradicar un microorganismo debe unirse a su sitio activo en la bacteria, lograr una concentración adecuada y permanecer durante el tiempo suficiente en el mismo (Merrett GLB, 2016).

Tradicionalmente se han utilizado la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) como predictores de la potencia de la interacción antibacteriano-microorganismo; sin embargo, estos parámetros no brindan información sobre el comportamiento en el tiempo de la actividad antimicrobiana ni de los efectos post antimicrobiano. La apropiada dosificación de los antimicrobianos es clave para la erradicación de las bacterias causantes de infección y un factor importante en la emergencia y proliferación de cepas resistentes (Javier R. Garzón, 2011).

La óptima dosificación depende del entendimiento de la actividad microbiológica del antimicrobiano en cuestión, la susceptibilidad de la bacteria y la farmacocinética del antimicrobiano (que puede verse afectadas por factores relacionados al paciente). Estos factores determinan las propiedades farmacodinámicas del antimicrobiano (habilidad para erradicar las bacterias del sitio de infección) (Davies J, 2010). De esta manera, la farmacología de la antibioterapia se puede dividir en dos componentes: la primera es la farmacocinética que hace referencia a la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos (estos factores combinados con el régimen de dosificación determina el comportamiento en el tiempo de las concentraciones de los medicamentos en tejidos y líquidos corporales); la segunda es la farmacodinamia que consiste en la relación entre las concentraciones séricas y los efectos farmacológicos o tóxicos de los medicamentos (Standiford HC, 2012).

Con respecto a los antimicrobianos, el principal interés es la relación entre la concentración y el efecto antimicrobiano. El comportamiento en el tiempo de la actividad antimicrobiana es el reflejo de la relación entre la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) (Kaki R, 2011). La identificación de los parámetros PK/PD que mejor se correlacionan con eficacia se dificulta por el grado de interdependencia que hay entre los mismos; por ejemplo: una dosis elevada de un antimicrobiano produce una concentración máxima sobre CIM alta, un área bajo la curva elevada y mayor duración de tiempo sobre CIM (Javier R. Garzón, 2011).

De esta manera, si una dosis más alta de un antimicrobiano produce un mejor efecto terapéutico, es difícil diferenciar qué parámetro tiene mejor relación con dicho efecto. Buscando reducir la interdependencia entre estos parámetros se han realizado estudios que incluyen diferentes intervalos de dosificación, los cuales se conocen como estudios de fraccionamiento de dosis (Javier R. Garzón, 2011). Dividiendo dosis totales en 1, 2, 4, 8, o 24 dosis en intervalos cada 24, 12, 6, 3, y 1 hora, se ha buscado aclarar qué parámetro se correlaciona mejor con eficacia in vivo. Basados en estos estudios se han encontrado tres parámetros PK/PD que pueden predecir la eficacia de los antibacterianos (Cascioferro S, 2014).

Escenarios en la resistencia a los antibióticos y propuestas para enfrentar el problema

En esta revisión se han recogido diferentes opiniones, criterios y recomendaciones aparecidas en la literatura, destacando las del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), *Comité de l'Antibiogramme* de la Sociedad Francesa de Microbiología (CASFM), *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), del grupo GEMARA (Grupo de estudio de los mecanismos de acción y resistencia a los antimicrobianos) y antiguas recomendaciones de MENSURA (Mesa Española de Normalización de las Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos) (Abera B, 2014). Por último, es necesario aclarar que en la mayoría de los casos (excepto en los apartados en los que se hace mención expresa a las recomendaciones terapéuticas), los términos de sensible o resistente no se refieren necesariamente a las categorías clínicas de interpretación basadas en los puntos de corte sino a consideraciones microbiológicas de pertenencia a las poblaciones salvajes (sin mecanismos de resistencia y por tanto sensible) o la expresión de un mecanismo de resistencia (Adisa R, 2018).

Es así que se debería hacer mención a las principales resistencias antimicrobianas que se han reportado en nuestro país:

Betalactamasas tipo AmpC: Las AmpC son serin-betalactamasas pertenecientes al grupo 1 según la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros. Son también llamadas cefalosporinasas, aunque su espectro de acción hidrolítica no sólo incluya cefalosporinas, según se verá más adelante (Aslam B, 2018). Ciertas enterobacterias poseen de manera natural betalactamasas tipo AmpC, tal es el caso de *Enterobacter* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Hafnia alvei* (Awad A, 2015); al igual que bacilos gramnegativos no fermentadores de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa*, una característica de las enzimas AmpC es que no tienen efecto, por sí solas, sobre cefalosporinas de 4ta generación, ni sobre carbapenémicos, siendo estos últimos los betalactámicos de elección en cepas productoras de AmpC. Por otra parte, las AmpC no son inhibidas por los clásicos inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) (14), aunque algunas pueden ser inhibidas por sulbactam o tazobactam (Awad AI, 2015).

La producción de AmpC puede ser constitutiva o inducible, siendo los niveles de producción dependientes del grado de expresión del gen *blaAmpC*. Cuando el gen *blaAmpC* se expresa de forma constitutiva (ausencia de genes reguladores del tipo *ampD* o *ampR*) puede hacerlo a niveles basales bajos, confiriendo un fenotipo de resistencia natural o salvaje característico de la especie bacteriana, o puede hacerlo a unos niveles muy superiores al basal (sobreexpresión de *blaAmpC* mediada por mutaciones en el atenuador y/o promotor de *blaAmpC*, adquisición de promotores fuertes para la expresión de *blaAmpC*) produciendo cantidades elevadas de AmpC (hiperproducción de AmpC) (Burnham C-AD, 2015). En determinadas especies bacterianas como *E. cloacae*, *M. morganii*, *P. aeruginosa* etc. el gen *blaAmpC* se expresa de forma inducible. En los aislados que tienen un gen *blaAmpC* inducible, su expresión puede estar desreprimida establemente de forma parcial o total (mutaciones en genes reguladores de tipo *ampD* y *ampR*) dando lugar a la producción estable de grandes cantidades de AmpC (hiperproducción parcial o total de AmpC) (Cascioferro S, 2014).

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Un grupo importante de enzimas son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), siendo inhibidas por el ácido clavulánico. Aunque se han descrito con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las BLEE pueden ser producidas por cualquiera de las enterobacterias, incluyendo: *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., y *Enterobacter* spp., *Salmonellas* spp, *Morganellas* spp, *Serratia* spp. Además, aumentan los aislamientos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (Javier R. Garzón, 2011).

Estas betalactamasas pertenecen a la clase molecular A de Ambler y entre ellas se encuentran las de tipo TEM y SHV (derivadas de enzimas con menor espectro de hidrólisis), la familia CTX-M (procedente de betalactamasas cromosómicas del género *Kluyvera*), y otras menos prevalentes como PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO, incluidas todas ellas en el grupo funcional 2be de Bush y Jacoby (Kaki R, 2011).

Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC): Son un subtipo de enterobacterias que son capaces de producir carbapenemasas, unos enzimas que en la mayor parte de los casos hacen que la enterobacteria sea resistente a los carbapenems, que son un grupo de antibióticos betalactámicos de última línea terapéutica; es decir, que se reservan para tratar infecciones que no son sensibles a otros antibióticos (Organization, 2022).

La producción de carbapenemasas no es el único mecanismo de resistencia a los carbapenems del que pueden disponer las enterobacterias, pero es el más frecuente y relevante para la salud, porque cuando una persona está infectada con una EPC no es infrecuente que queden muy pocas alternativas terapéuticas (11,12). De este modo, para no tener que llegar a esta situación lo más eficaz es evitar la infección, a través de la prevención y el control de la transmisión de las EPC de una persona a otra, especialmente en los hospitales y en los centros residenciales, ya que ambos lugares están asociados a un mayor riesgo de transmisión de las EPC (Väänänen MH, 2016).

Carbapenemasas: Las carbapenemasas representan la familia más versátil de las β -lactamasas. Tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos como a otros β -lactámicos. Además, presentan la característica de ser resistentes contra la acción de los inhibidores de β -lactamasas disponibles (Zaman SB, 2017). Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serin carbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A o D de Ambler y metalo- β -lactamasas (MBLs) que corresponden a la clase B de Ambler, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores (Abera B, 2014).

Estafilococo Meticilino resistente: Otro grupo, de mucha mayor importancia es de *Estafilococos* Resistentes a Meticilina (MRSA). El mecanismo que confiere la resistencia a meticilina, es complejo, ya que la bacteria ha generado una variación genética, que se encuentra codificada en el gen *mecA*, por la cual modifica la estructura de su proteína de ligadora o fijadora a penicilina (PBP2a), lo que impide que la meticilina pueda

adherirse al lugar donde va a ejercer la acción de bloquear la enzima transpeptidasa (cuya función en el ciclo de vida bacteriana es sintetizar la pared bacteriana) (Al-Homaidan HT, 2018).

Este mecanismo confiere al Estafilococo dorado resistencia absoluta contra las penicilinas semi sintéticas (Meticilina y Oxacilina) y Cefalosporinas de primera y segunda generación, que son drogas indicadas. Pero además hace inútiles también a todos los Betalactámicos, incluyendo Cefalosporinas de tercera, cuarta generación y los Carbapenems (Imipenem, Meropenem). La resistencia conferida por este gen se extiende a otras familias antibióticas como las quinolonas y lincosamidas, lo que limita grandemente el armamentario terapéutico (Väänänen MH, 2016). Algunas cepas de *S. aureus* han disminuido su sensibilidad a meticilina por un alto grado de producción de beta lactamasas, o producción de betalactamasas contra la meticilina, y probablemente posea otros mecanismos de resistencia que incluyan la modificación del PBP, o hiperproducción de PBP (Al-Homaidan HT, 2018).

Sin embargo, la frecuencia de infección por este agente es baja, el nicho ecológico está localizado en el ámbito hospitalario y no es de diseminación tan rápida y aparatosa como el estafilococo dorado. Por tanto, la agresividad de la infección de *Staphylococcus epidermidis* en comparación con *Staphylococcus aureus*, independiente de la severidad suele ser menor. La resistencia a meticilina en cepas de *S. aureus* es un problema creciente en el ámbito mundial, ya que las cifras crecientes que se reportan son preocupantes, y el estafilococo dorado es un agente que se disemina fácilmente y el comportamiento el proceso es agresivo, con la que este agente no solo lleva resistencia a la meticilina, sino a la totalidad de antibióticos β -lactámicos, incluyendo cefalosporinas y carbapenem. La tasa de infección por MRSA ha aumentado durante las dos últimas décadas, siendo reportada como la causa más común de infección nosocomial reportada (Burnham C-AD, 2015).

Enterococos vancomicina resistentes: La resistencia a la vancomicina fue inicialmente descrita en cepas de la especie *E. faecium*, aisladas en Francia y Reino Unido. La epidemiología de los enterococos resistentes a la vancomicina (EVR) parece ser diferente en América y en Europa. Actualmente, menos de un 5% del total de enterococos aislados en Europa son resistentes a la vancomicina (F., 201). La mayoría corresponden a aislamientos procedentes de casos de colonización o infección adquirida en la comunidad, aunque existen descritos brotes intrahospitalarios. Algunos autores han apoyado la hipótesis de que la aparición de estas cepas estaría relacionada con la utilización del glucopéptido avoparcina en la agricultura y la industria alimentaria, ya que se han aislado en animales de granja (Tangcharoensathien V, 2018).

En los Estados Unidos no está autorizada la utilización de este glucopéptido con este fin, y no se han aislado ERV en los animales de granja. Como hemos dicho, la epidemiología de los ERV en los Estados Unidos, es bien diferente. Se trata aquí de aislamientos asociados a infecciones nosocomiales que pueden estar causadas por uno o más clones simultáneamente. Los estudios epidemiológicos han permitido esclarecer los factores de riesgo, los mecanismos de transmisión y el clon o clones implicados en estos brotes (Kaki R, 2011). Entre los factores de riesgo de la infección por ERV, hay muchos comunes a la infección por enterococos sensibles a la vancomicina: a) la administración de antibióticos múltiples o de amplio espectro (vancomicina, cefalosporinas, carbapenemas y antibióticos con acción antianaeróbica, como la clindamicina y el metronidazol), que favorecerían el sobrecrecimiento de los enterococos al actuar sobre el resto de la flora

bacteriana, b) pacientes con enfermedad de base grave: trasplante, cáncer, diabetes mellitus, etc., c) la hospitalización en una unidad quirúrgica, oncohematológica o de cuidados intensivos, d) una prolongada estancia hospitalaria, e) la yatrogenia no invasiva, como la inmunosupresión, o invasiva, como la cateterización, y f) la proximidad a pacientes colonizados o infectados por ERV (Merrett GLB, 2016). En los brotes intrahospitalarios estas cepas pueden aislarse en pacientes o portadores sanitarios con colonización rectal, aunque en estos últimos con muy baja frecuencia. Asimismo, pueden cultivarse de muestras ambientales, donde es difícil todavía valorar si se trata de un reservorio o es la consecuencia de la liberación de ERV por el paciente colonizado o infectado (Pfaffenbach G, 2013).

Discusión

Las enfermedades infecciosas fueron la principal causa de mortalidad antes de la aparición de los antibióticos. Sin embargo, el advenimiento de nuevas cepas resistentes, algunas inclusive a antibióticos de último recurso, genera la preocupación de si las enfermedades infecciosas volverán a ser la causa primordial de muerte a nivel global. La búsqueda de compuestos para reducir la incidencia de infecciones, potenciar la acción farmacológica de los antibióticos y aumentar la susceptibilidad bacteriana, es imperante. Las vacunas y probióticos han demostrado ser buenos agentes profilácticos, que disminuyen la incidencia de infecciones, implicando un ahorro futuro en el uso de antibióticos. Pocos PAM han sido aprobados por la FDA, algunos solo para uso veterinario. La inmunoterapia parece ofrecer buenos resultados, pero aún con inquietudes a confirmar.

La inmunoterapia, los PAB, inhibidores del sistema QS, IBE y bacteriófagos son agentes con gran promesa a futuro, que aún se encuentran en investigación y ninguno se encuentra disponible en el mercado. Por los momentos, se debe evitar la prescripción innecesaria de antibióticos y limitar su venta sin prescripción médica a nivel legislativo. La población debe estar concientizada y evitar la automedicación con antibióticos. De igual forma, es menester promover la investigación acerca de terapias alternas a la antibioticoterapia convencional. Este trabajo enfatiza la promoción de esfuerzos a favor de evitar la resistencia microbiana. El crecimiento en el número de infecciones causadas por bacterias multirresistentes supera a la aparición de nuevos antibióticos, lo cual apunta hacia un futuro estremecedor. El desarrollo exitoso de estos métodos terapéuticos y profilácticos supone un alto gasto para el sistema de salud, pero representa una inversión necesaria, en dinero y tiempo, con el fin de emprender y mantener la lucha contra la resistencia bacteriana.

Conclusiones

En conclusión, arribamos a lo señalado por diversos autores en múltiples referencias; y que ha sido sintetizado por la Organización Mundial de la Salud en un importante documento emitido hace algunos años, pero que no pierde vigencia: “El uso racional de los medicamentos (en este caso los antibióticos) requiere que los pacientes reciban medicamentos que sean apropiados para sus necesidades clínicas, en las dosis apropiadas para sus requerimientos individuales; durante periodos adecuados de tiempo y con el menor costo tanto para ellos como para sus comunidades”.

Los antibióticos, anteriormente considerados como una suerte de ‘balas mágicas’ han representado y representan un enorme avance en la medicina. Su descubrimiento determinó una nueva era en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y en la calidad de vida. Sin embargo, el uso irracional de los antibióticos, en sus diversas facetas, ha dado como resultado el surgimiento de las bacterias multirresistentes – las denominadas “superbacterias” según algunos autores y las infecciones causadas por tales microorganismos requieren de acción urgente, puesto que tienden a tener una mayor duración, pueden aumentar el riesgo de complicaciones y aun llevar a la muerte a los pacientes.

En consecuencia, es esencial el uso óptimo de los antibióticos, a fin de evitar este creciente problema. La mejor (y tal vez la única) forma de evitar la diseminación de este fenómeno de la multidrogorresistencia es el uso racional de los antibióticos. Su empleo deberá hacerse solo cuando sea estrictamente necesario.

Referencias

- Abera B, K. M. (2014). Knowledge and beliefs on antimicrobial resistance among physicians and nurses in hospitals in Amhara Region, Ethiopia. *BMC Pharmacol Toxicol*, 11- 12.
- Adisa R, O. O. (2018). Evaluation of antibiotic prescriptions and use in under-five children in Ibadan, SouthWestern Nigeria. *Afr Health Sci*, 13 - 33.
- Al-Homaidan HT, B. I. (2018). Physicians’ knowledge, expectations, and practice regarding antibiotic use in primary health care. *Int J Health Sci (Qassim)*, 18 - 24.
- Aslam B, W. W. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.*, 1645-58.
- Awad A, E. I. (2015). Self-medication with antibiotics and antimalarials in the community of Khartoum State, Sudan. *J Pharm Pharm Sci*, 326 - 31.
- Awad AI, A. E. (2015). Knowledge, attitude and practice towards antibiotic use among the public in Kuwait. *PLoS One*, 10 - 12.
- Burnham C-AD, L. J. (2015). Diagnosing antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol*, 697 - 703.
- Cascioferro S, S. D. (2014). The future of antibiotic: from the magic bullet to the smart bullet. *J Microb Biochem Technol.*, 18.
- Chang Q, W. W.-Y. (2015). Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evol Appl*, 210 - 77.
- Chem ED, A. D.-F. (2018). Prescribing patterns and associated factors of antibiotic prescription in primary health care facilities of Kumbo East and Kumbo West Health Districts, North West Cameroon. *PLoS One*, 12.
- Clemente JC, P. E. (2015). The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*, 33- 35.
- Davies J, D. D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic resistance. *. Microbiol Mol Biol Rev*, 13 - 22.
- Ecuador, O. P. (22 de Octubre de 2015). *Cada año, las enfermedades no transmisibles provocan 16 millones de defunciones prematuras, por lo que la OMS insta a redoblar esfuerzos*. Obtenido de OMS:

https://www.paho.org/per.../index.php?option=com_content&view=article&id=2840:cadaano-las-enfermedades-no-transmisibles-provocan-16-millones-de-defunciones-prematuras-por-lo-que-la-oms-insta-a-redoblar-esfuerzos&Itemid=900

- F., I. (201). Infectious diseases burden and surveillance: an epidemiological survey. *Epidemiology*, 33 - 55.
- Javier R. Garzón, S. C. (2011). Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos. *Rev. chil. infectol*, 537-545.
- Kaki R, E. M. (2011). Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*, 1223-30.
- Kourkouta L, K. C. (2017). The rational use of antibiotics medicine. *J Health Commun*, 36.
- L., B. (2018). A brief history of antibiotic resistance: how a medical miracle turned into the biggest public health danger of our time. *Medical Daily LLC*, 5 - 6.
- M, G.-P. F. (2017). *Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el uso de antibióticos y la resistencia antimicrobiana en pacientes y médicos de centros de salud de atención primaria de Lima norte*. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- McNulty CAM, B. P. (2007). Don't wear me out--the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use. *J Antimicrob Chemother.*, 727 - 38.
- Merrett GLB, B. G. (2016). Towards the just and sustainable use of antibiotics. *J Pharm Policy Pract*, 6 - 10.
- N, R.-F. (2009). The Landscape of Antibiotic Resistance. *Environ Health Perspect*, 13 - 15.
- N., F. (2016). Bacterial resistance. A global public health problem with difficult solution. *Mem Inst Investig Cienc Salud*, 6 - 7.
- Organization, W. H. (2022). The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences. Geneva. *WHO*, 12 - 15.
- Pfaffenbach G, T. F. (2013). Self-medication among children and adolescents. *Curr Drug Saf.*, 12 - 14.
- Standiford HC, C. S. (2012). Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 338 - 45.
- Tangcharoensathien V, C. S. (2018). Complex determinants of inappropriate use of antibiotics. *Bull World Health Organ*, 12 - 14.
- Väänänen MH, P. K. (2016). Self-medication with antibiotics--does it really happen in Europe? . *Health Policy*, 166 - 71.
- Zaman SB, H. M. (2017). A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. *Cureus*, 630 - 33.