

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**INVESTIGAR ACERCA DE LAS OPCIONES ACTUALES DE  
TRATAMIENTO PARA LAS INFECCIONES CAUSADAS POR  
BACTERIAS RESISTENTES MEDIANTE UNA REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA EN EL PERÍODO DE FEBRERO DE 2012 A  
FEBRERO DE 2017**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**AUTOR: EMILIA ALEJANDRA UREÑA MORALES**

**TUTOR: DRA. MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ**

**LECTOR: DR. MARCO MEJÍA SOTO**

**ARANJUEZ, ABRIL, 2017**

## Tabla de Contenido

RESUMEN .....	1
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	2
Planteamiento del Problema .....	2
Objetivos .....	5
Objetivo general .....	5
Objetivos Específicos .....	5
Justificación .....	6
Antecedentes .....	8
CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL.....	15
Clasificación de las bacterias .....	15
Bacterias gram positivas.....	15
Bacterias gram negativas.....	16
Infecciones bacterianas.....	18
Antibióticos .....	20
Clasificación de los antibióticos.....	21
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.....	21
Antibióticos que bloquean mecanismos de resistencia. ....	24
Antibióticos activos en la membrana citoplásmica. ....	25
Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica. ....	25
Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos. .	27
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos. ....	27
Resistencia a los Antibióticos .....	30
Mecanismos de Resistencia.....	33
Resistencia por cambios en la permeabilidad al fármaco.....	34
Resistencia causada por expulsión del fármaco. ....	34
Resistencia por destrucción del antibiótico. ....	35

Resistencia como consecuencia de la menor afinidad del fármaco por estructuras blanco. ....	35
Incorporación del fármaco y resistencia por intensificación de su expulsión. ....	35
Resistencia a los principales antibióticos .....	36
Betalactámicos. ....	36
Aminoglucósidos.....	37
Quinolonas. ....	38
Tetraciclinas. ....	38
Macrólidos y Lincosaminas. ....	39
Causas del aumento de casos de resistencia.....	40
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	42
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	45
Nuevas opciones de tratamiento.....	46
Ceftolozano-Tazobactam (Zerbaxa®).....	46
Ceftazidima-Avibactam (Avycaz®).....	48
Oritavancina y Dalvabancina .....	49
Tedizolid.....	50
Antibióticos en desarrollo .....	51
Eravaciclina.....	51
Plazomicina .....	52
Fosfomicina.....	52
Resurgimiento de los antibióticos .....	54
Fosfomicina.....	54
Colistina (polimixina E) y Polimixina B (PMB).....	55
Cloranfenicol.....	56
Minociclina.....	57
Octapeptinas .....	57
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	59

Conclusiones .....	59
Recomendaciones .....	61
REFERENCIAS .....	62

## **Tablas**

Tabla 1. Clasificación del género bacteriano según las características de la Tinción de Gram .....	17
Tabla 2. Antimicrobianos que actúan como inhibidores de la síntesis de la pared celular. ....	23
Tabla 3. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica.....	26
Tabla 4. Principales grupos antimicrobianos y los medicamentos más representativos. ....	28
Tabla 5. Cuadro de variables.....	44

## **Figuras**

Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos y excluidos de la revisión bibliográfica realizada.....	43
--	----

## RESUMEN

En vista al aumento de casos de bacterias resistentes a nivel mundial y el poco avance de antimicrobianos que se ha dado en las últimas décadas, se han creado estrategias que incentiven a laboratorios farmacéuticos a investigar y desarrollar nuevos antibióticos que ayuden en el tratamiento de las frecuentes infecciones causadas por estos patógenos. Como resultado se han creado nuevos fármacos en los últimos años, por lo que se debe estar actualizado y conocer todos ellos.

El objetivo de esta investigación es identificar los antibióticos utilizados en la actualidad para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes, para así actualizar a profesionales de la salud o personas que se interesen por el tema..

Este estudio se realizó mediante una revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa, se analizaron artículos científicos de no más de 5 años de antigüedad en los que se hicieron análisis de los tratamientos o revisiones de ellos, los artículos incluidos fueron los realizados en el continente americano.

Se encontraron nuevas opciones de tratamiento que se han sintetizado a partir de moléculas conocidas pero con cambios estructurales que mejoran su actividad o espectro de acción, también medicamentos que al administrarse juntos actúan con mayor potencia. Además, como estrategia ante el poco desarrollo de nuevos antibióticos, se están analizando los que estaban en desuso y están resurgiendo como tratamiento. Existen pocos fármacos en etapa de desarrollo para los que se espera su próxima aprobación para comercialización y uso.

Se recomienda a los farmacéuticos y profesionales de la salud, estar en constante actualización. También, educar a la población acerca del uso responsable de los antibióticos para aminorar la problemática a la que nos enfrentamos mundialmente.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **Planteamiento del Problema**

Desde que los antibióticos comenzaron a utilizarse para tratar infecciones demostraron su eficacia curando a millones de personas en el mundo; sin embargo, en esta época nos encontramos frente a un problema de salud pública, se trata del aumento de casos de bacterias resistentes a los tratamientos antimicrobianos. Según estudios realizados por organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de Salud (OPS) esto será en unos años la principal causa de muerte en el mundo. (Kukso, 2016)

El uso de los antibióticos ha permitido a través del tiempo, aumentar la esperanza de vida en al menos 20 años, se han salvado a millones de personas en el mundo y en este momento son medicamentos de alto consumo en muchos países. Sin embargo, es este uso y abuso que se les ha dado, lo que ha acrecentado los casos de resistencia a nivel mundial, causando por ende un aumento en el problema al que nos enfrentamos.

Se estima que durante el año 2013 se produjeron 700 000 muertes debido a casos de resistencia a los antibióticos y para el 2050 se espera que esta cifra aumente a 10 000 000, lo cual se debe a la aparición de superbacterias más potentes. Además, bacterias que antes eran solo encontradas en hospitales se localizan también en aguas y lugares habituales de las comunidades, lo que es indicativo del aumento en la capacidad de resistir a condiciones naturales y también a los tratamientos usuales, los que cada vez son menos efectivos por lo que aumentan los costos de hospitalización y disminuyen la esperanza de vida. (Kukso, 2016)

Esta situación no respeta fronteras, posición social ni razas; afecta a todas las personas por igual, países de diferentes continentes se pueden ver afectados por las consecuencias del mal uso

que se les da a los antibióticos. La mayor desventaja existente es que las bacterias crean resistencia a una velocidad mayor de la que se producen los nuevos antibióticos, eso sin contar que las empresas farmacéuticas no ven rentable invertir en la investigación de nuevos tratamientos para tratar las infecciones.

Con el aumento de las bacterias resistentes podrían originarse varios problemas como la imposibilidad de seguir utilizando tratamientos que ayudan a salvar vidas, incremento del costo de los mismos, especialmente si requiere hospitalización, aumento en la tasa de mortalidad y disminución de la esperanza de vida. Para evitar esto se debe controlar el consumo de antibióticos, así como concientizar a la población en general sobre los peligros a que está expuesta por utilizarlos indebidamente.

En respuesta a ese problema se desarrolló esta investigación que pretende unificar conocimientos actualizados sobre los microorganismos resistentes y los antibióticos utilizados para combatirlos. El propósito es ofrecer un medio de consulta que permita informarse acerca de los tipos de bacterias y el mejor tratamiento a seguir, el cual será útil para farmacéuticos y demás profesionales del área de salud que tengan interés en el tema.

Se sabe que cada día aumentan los casos de resistencia; sin embargo, y a pesar del esfuerzo que se realiza, no somos totalmente conscientes y realistas de ello. Se cuenta con información y estudios que respaldan dicha problemática, que demuestran el gran problema que representa el aumento de las bacterias resistentes o también llamadas superbacterias, pero la dificultad que representa la falta de tiempo para acceder a esta información de manera oportuna, es una de las adversidades que se pretende afrontar.(Alós, 2015)

Para lograr los objetivos planteados, se realizará una revisión bibliográfica de artículos de no más de 5 años de antigüedad, para asegurar así la información actual, se analizarán bases de datos que cuenten con revistas indexadas, lo cual va a asegurar datos veraces y confiables. Esta

investigación se basará en otras investigaciones realizadas por profesionales del área de salud u organismos interesados en velar por el bienestar de la población, por lo tanto, será una recopilación de datos científicos.

Se utilizarán sistemas de información computarizada como Internet, así se tendrá acceso a las bases de datos como Ebsco, PubMed, Medline, entre otras; además se consultará a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la CCSS, para así lograr tener la mejor información posible. Con la información obtenida se elaborará un manual, que sea claro y conciso sobre los tratamientos con los que se cuenta en el continente Americano para combatir las infecciones causadas por las bacterias resistentes, este servirá para que profesionales de salud, tengan fácil acceso a información actualizada.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Investigar acerca de las opciones actuales de tratamiento para las infecciones causadas por bacterias resistentes mediante una revisión bibliográfica.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar los tratamientos actuales para eliminar los microorganismos que son resistentes a algún antibiótico.
- Conocer los antibióticos que están siendo reutilizados en el tratamiento de infecciones por bacterias resistentes.
- Identificar los tratamientos que están en desarrollo para infecciones causadas por bacterias resistentes.

## Justificación

El gran aumento de los casos de resistencia microbiana en los últimos años, además de no contar con nuevos tratamientos para atacar las infecciones que ocasionan las bacterias resistentes, han dado paso al gran problema al que hoy se enfrenta la población mundial. Muchos autores hablan de la era post-antibiótica, donde se cuenta con tratamientos no eficaces para eliminar dichas infecciones y que por lo tanto aumentan la tasa de mortalidad a números cercanos a los que se tenían antes del descubrimiento de los antibióticos. (Rocha *et al*, 2015)

Otra desventaja que se tiene es que el proceso para desarrollar un nuevo medicamento conlleva mucho tiempo, esfuerzo y dinero; por lo que las casas farmacéuticas no ven rentable invertir en investigación de nuevos antibióticos. Es por ello que se deben usar racionalmente y de la mejor manera los que ya se tienen, para así evitar la sobre exposición de los antibióticos a las bacterias y prevenir el aumento de la velocidad con la que generan resistencia.

Un medio para que se de ese uso racional es contando con información actualizada que permita la toma de mejores decisiones en cuanto al tratamiento que se pueda brindar en casos de infección. En el caso de Costa Rica, el Inciensa elabora informes de vigilancia en los cuales se analizan diferentes temas relacionados con la salud del país, dichos informes son elaborados por el Centro Nacional de Referencia; sin embargo, el último informe acerca de Resistencia a los Antibióticos se elaboró en el 2010.

También han realizados estudios acerca de la creciente ola de resistencia antimicrobiana en el país, donde queda demostrado que para las bacterias comunes se tienen cepas resistentes; lo que demuestra la necesidad de elaborar esta investigación para actualizar, sintetizar y divulgar la información disponible sobre el tema señalado.

Esta investigación es de interés académico, científico y social; es útil para estudiantes y profesionales de la carrera de farmacia, que deben valorar el uso adecuado de los medicamentos, especialmente cuando son un riesgo para la salud y también para otros profesionales de salud interesados. Sirve de base para el desarrollo de otras investigaciones, además, es aplicable a programas preventivos orientados a concientizar a la población en general sobre el peligro del uso indiscriminado de antibióticos y se puede utilizar como guía para la selección de los tratamientos más eficaces.

Se trata de lograr un aporte a ésta situación tan preocupante como lo es el aumento de casos de resistencia bacteriana y esa temida era post-antibiótica, donde a pesar de conocer que existen tratamientos, ya no sean efectivos contra las infecciones. Además, se quiere concientizar a la población en general de la importancia del uso adecuado de los antibióticos y más aún al sector de los profesionales en salud, para colaborar en la reducción de este gran problema.

## **Antecedentes**

En los últimos 50 años, se han descubierto y aplicado diferentes agentes antimicrobianos; lo cual ha contribuido a controlar las enfermedades infecciosas y así, reducir la mortalidad y morbilidad. En 1927, cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina marcó el inicio de la era antibiótica; después de ello el farmacéutico Howard Florey y sus colaboradores publicaron en 1940 acerca de experimentos con el hongo, demostrando que la penicilina podía combatir una variedad de patógenos. (Koniff, 2013)

La aparición de este, alentó a la comunidad investigadora que en pocos años descubrió numerosos antibióticos como la estreptomicina, la tetraciclina y las quinolonas, descubriendo luego los primeros antituberculosos, antiparasitarios y antivíricos, con los cuales se trató las que en ese momento eran enfermedades mortales. Todos estos descubrimientos hicieron pensar que era el principio del fin de las enfermedades infecciosas. (Errecalde, 2014)

En las décadas siguientes se fueron descubriendo diferentes antibióticos de importancia; en los años 40 se descubrió Estreptomicina, Cloranfenicol y Clortetraciclina, en los 50 Eritromicina y Vancomicina y así se han ido estudiando diferentes antibióticos que han marcado la salud de la población en el mundo por sus efectos en las enfermedades infecciosas. (Errecalde, 2014)

Aunque, como indica Errecalde, con la aparición de los nuevos antibióticos, también se inician los casos de resistencia microbiana, en 1940 se observa que los pacientes tuberculosos tratados con un solo fármaco recaían rápidamente debido a la aparición de resistencias al mismo. Para prevenir ésta situación, se propone utilizar dos fármacos a la vez, con la creencia que ningún microorganismo sería resistente a dos fármacos al mismo tiempo.

Se cuenta con datos en los que se demuestra que de la fecha del uso clínico del antibiótico a la generación de resistencia por ese antibiótico han pasado muy pocos años. Por ejemplo, la Penicilina, se descubrió en 1928, su uso clínico fue en 1943 y se comunicó la resistencia en 1954. De la misma forma se tienen datos para Eritromicina, que se descubrió en 1952, su uso clínico fue en 1955 y se comunicó la existencia de cepas resistentes en 1956, tan solo 1 año después. (Errecalde, 2014)

Esto demuestra la gran capacidad que poseen las bacterias de evolucionar, en 1947 ya se detectan resistencias en los tuberculosos a la Estreptomina, donde el 80% decayeron después de 3 meses por la formación de bacilos resistentes a éste antibiótico. También desde los años 60 se tiene registro de estafilococos meticilino-resistentes y *Pseudomonas* gentamicino-resistentes, por lo que desde mucho antes se tiene conocimiento de la gravedad del problema.

Además en esta década se tiene constancia de una amplia población de meningococos que se hace resistente a sulfamidas; los microorganismos gram-negativos adquieren resistencia a la kanamicina y se describe por primera vez un caso en Australia de la aparición de neumococos resistentes a la penicilina. (Rodríguez, 2012)

En 1970 la resistencia de los microorganismos gram negativos se extiende a la gentamicina y *Haemophilus influenzae* desarrolla resistencia a ampicilina, probablemente por adquisición de  $\beta$ -lactamasas de las enterobacterias. En 1980 los neumococos resistentes a penicilina llegan a África y España y los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) comienzan a suponer un grave problema en los hospitales. (Cervantes, 2014)

En 1990 los neumococos resistentes a penicilina son habituales en un gran número de países y aparecen cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Se detectan enterococos con resistencia de alto nivel a aminoglucósidos y vancomicina; aparecen los

primeros estafilococos con resistencia moderada a la vancomicina y las micobacterias multirresistentes se hacen comunes en algunos grupos de población. (Bernabé, 2014)

Actualmente se estima que más de 2 millones de personas en Estados Unidos se enferman cada año con infecciones resistentes y que al menos 23000 mueren por causa de ellas. Cuando se incluye Europa en esta estadística las muertes aumentan a 50000 personas anualmente, si se agregara el resto del mundo ésta cifra aumentaría a cientos de miles. (Millman, 2016)

La Organización Mundial de la Salud en el 2016, publicó una nota descriptiva dónde hace énfasis de la problemática a la que se enfrenta la población mundial con el aumento de los mecanismos de resistencia que se propagan por todo el planeta y que ponen en peligro la capacidad de enfrentar las enfermedades infecciosas comunes. Además hace énfasis en la importancia de cambiar la forma de utilizar los antibióticos, ya que aunque se desarrollen nuevos medicamentos, si no se cambian los comportamientos actuales se va a continuar en amenaza.

La doctora Monique Eloit, Directora General de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), comenta en un centro de prensa el 21 de septiembre de 2016, que el mundo se enfrenta a una emergencia de salud pública diferente pero igualmente alarmante. Menciona que la resistencia a los antimicrobianos puede amenazar no sólo la esperanza de vida, sino también la economía mundial y la sostenibilidad de la producción de alimentos.

Se han realizado estudios, en los cuales se comprueba la velocidad con la que una bacteria crea resistencia, esto queda demostrado en el artículo “Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad”, escrito por Cervantes, E. et al. De la Universidad Nacional Autónoma de México, en el año 2014. Menciona como después de introducir el antibiótico Meticilina se reportan los primeros casos de resistencia pocos meses después de dicha introducción, causado por elementos genéticos móviles.

En la publicación “Resistencia a los antibióticos: la evolución en acción”, escrito por Joaquín Rodríguez, para la Revista de Humanidades en Madrid, en el año 2011. Queda claro como el proceso de resistencia es parte de la evolución de los seres, los cuales han dado sus indicios desde los años 40, cuando se registró la resistencia a las Sulfonamidas, la Penicilina y a la Estreptomicina. (Rodríguez, 2011)

En la Revista de Quimioterapia Antimicrobiana (Journal of Antimicrobial Chemotherapy), se publicó un artículo llamado “Indirect resistance to several clases of antibiotics in cocultures with resistant bacteria expressing antibiotic-modifying or –degrading enzymes” en el 2015, escrito por Nicoloff Hervé. En él se confirma la presencia de resistencia a los antibióticos de diferentes familias, según la expresión de diversos genes en las bacterias; que confirma una vez más los distintos mecanismos para crear resistencia y la evolución de las bacterias. (Hervé, 2015)

En el trabajo publicado en el 2014 “El problema de Helicobacter pylori resistente a antibióticos: una revisión en América Latina”, escrito por Constanza Camargo y sus colaboradores; se evalúa la prevalencia de la resistencia de H. pylori a los antibióticos. Se establece la gran resistencia que tienen las poblaciones de Latinoamérica a los antibióticos de primera línea como Claritomicina y Tetraciclina, lo cual es señal de alarma para la población de esta zona geográfica. (Camargo, 2014)

En el 2013, se realizó una Tesis en la Universidad Nacional Autónoma de México llamada “Frecuencia de Bacterias Patógenas su Patrón de Sensibilidad Antibiótica en el HGR N° 25 en Relación con el Cuadro Básico de Medicamentos” por María de Lourdes López Galván, en la cual utiliza el estudio de sensibilidad bacteriana para realizar una comparación del patrón de sensibilidad con los antibióticos encontrados en el cuadro básico de tratamiento del Hospital Regional de la Zona N° 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En dicha Tesis se pretendía realizar una comparación del patrón de sensibilidad con el cuadro básico de medicamentos utilizado en ese Hospital y determinar la frecuencia bacteriana en las muestras analizadas por el área de microbiología. Se encontró la presencia de bacterias gram negativas con frecuencia igual a la de países desarrollados, además de la resistencia creada por dichas bacterias a varios medicamentos que se maneja en ese sistema de salud. (Galván, 2013)

A nivel nacional, tanto el Colegio de Farmacéuticos como el Colegio de Médicos, hacen especial énfasis en el uso adecuado y responsable de los antibióticos para prevenir la resistencia bacteriana. Además, recalcan la importancia de la educación que se les debe brindar a los pacientes, especialmente para la culminación del tratamiento como ha sido prescrito para mejora de la salud y evitar el aumento de los casos de resistencia.

El ColFar cuenta con boletines en los cuales pone en manifiesto la importancia del uso adecuado de los antibióticos, se han realizado campañas educativas en las cuales se habla sobre qué es la resistencia y cómo prevenirla. Además, la COIMEP, de la Caja Costarricense de Seguro Social, pretende también crear consciencia sobre el compromiso con la salud que conlleva el uso adecuado de antibióticos.

La Revista Médica de la Universidad de Costa Rica publicó un artículo llamado “Resistencia antimicrobiana de aislamientos clínicos de bacterias anaerobias de un hospital regional de Costa Rica”, elaborado por Diego Rivera, Carlos Quesada y Evelyn Rodríguez del Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, en el 2010. En este estudio se aislaron 31 cepas de bacterias anaerobias de 28 muestras clínicas de hospitales regionales de Costa Rica para identificar y determinar la susceptibilidad a los antimicrobianos.

En el estudio se comprueba la presencia de multiresistencia antimicrobiana en diferentes cepas, una alta resistencia a Clindamicina en el grupo de *B. fragilis*, además se encontraron altas Concentraciones Mínimas Inhibitorias según las pruebas realizadas, lo que brinda datos de

importancia para el uso que se le da a los antibióticos, especialmente a la Clindamicina que es muy utilizada para tratamiento de infecciones por bacterias anaerobias, se recalca también la importancia de realizar pruebas de sensibilidad a las cepas aisladas. (Rivera *et al*, 2010)

El Inciensa realiza un Informe de Resistencia basado en Laboratorio, en el cual se analizan las Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, realizado en el 2011 por el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB). En dicho informe se analizan las boletas de las cepas que se refieren al CNRB por los laboratorios de la Red Nacional, se investigan las cepas que sean resistentes y se identifican por medio de técnicas comunes. (Tijerino *et al*, 2011)

Los datos obtenidos se analizaron por medio de tablas y gráficos, dejando en evidencia el gran problema de salud pública que representa el aumento de casos de resistencia y las implicaciones que conlleva como lo son el aumento de costos en los tratamientos de los pacientes, ya que muchos requieren inclusive hospitalización. También, enfatizan en la necesidad de tomar estos datos en cuenta al elegir un tratamiento.

En nuestro país, tomando en cuenta las cinco universidades que ofrecen la carrera de Licenciatura en Farmacia, se realizó una recolección de datos acerca de las tesis realizadas, tesinas o informes de investigación. Se logró recolectar la siguiente información:

En la Universidad de Costa Rica no se encuentran investigaciones relacionadas con el tema en cuestión.

En la Universidad de Iberoamérica (UNIBE) tampoco se han encontrado investigaciones relacionadas con el tratamiento que se le brinda a las infecciones que son antibiótico resistentes.

En la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) no se ha realizado alguna investigación sobre el tratamiento brindado a pacientes con infecciones por bacterias resistentes.

En la Universidad Internacional de las Américas (UIA), no se han encontrado temas específicamente relacionados, sin embargo se encuentra una tesis realizada en el 2014, llamada “Evaluación de la dispensación y despacho de antibióticos tópicos, así como el conocimiento y aplicación de los decretos de Ley N° 35460-S y el N° 28496-S de la legislación costarricense por parte de los regentes de las farmacias de comunidad del cantón central de Alajuela en el período agosto - diciembre 2014”, elaborada por Gabriela Morera Méndez.

En éste trabajo de investigación se evaluó la dispensación y despacho de antibióticos tópicos, así como el conocimiento y aplicación de los decretos de Ley N° 35460-S y el N° 28496-S de la legislación costarricense por parte de los regentes de las farmacias de comunidad del cantón central de Alajuela. Se encontró que la mayoría de profesionales farmacéuticos no conocen dicha ley y pocos conocen los antibióticos tópicos que pertenecen a la lista de medicamentos de venta libre. (Morera, 2014)

También se realizó otra Tesis en el año 2009, bajo el tema “Estudio de la resistencia a los antibióticos según pruebas de sensibilidad, basado en el reporte de los urocultivos de pacientes que asisten a la Clínica de Esparza de julio a diciembre del 2008”, de la Universidad Internacional de las Américas, cuya autora Zeudy Lidiette Araya Mojica quería determinar los patrones de resistencia a agentes antibacterianos en los tratamientos para infecciones urinarias. (Araya, 2008)

En suma, la revisión de estudios científicos realizados fuera y dentro del país demuestra la necesidad de unificar, incrementar y difundir conocimientos sobre la resistencia a los antibióticos y el uso responsable de estos. Lo que motivó la realización de ésta investigación.

## **CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

### **Clasificación de las bacterias**

En general, las bacterias pueden tener varias clasificaciones que se basan en criterios útiles de identificación que permiten agrupar los tipos e identificarlas, por ejemplo por su producción de esporas, pero se toman en cuenta características aún más importantes para lograr una clasificación más eficaz. La respiración celular nos brinda una diferenciación en bacterias aerobias o anaerobias, existen también algunas que obtienen su energía del sol y se denominan cianobacterias, según su forma se pueden clasificar en cocos o bacilos, sin embargo, una de las clasificaciones más importantes y que agrupa a la mayoría de las bacterias es la brindada según la Tinción de Gram.

Las bacterias van a responder a muchas diferentes pruebas de identificación, pero la respuesta a la Tinción de Gram va a brindar una característica taxonómica importante. Para ésta técnica se utiliza un colorante básico: violeta genciana, luego se aplica una solución de yodo, las bacterias se van a teñir de color azul en éste punto, luego se trata la célula con alcohol y por último se agrega otro colorante; por ejemplo, rojo se safranina, es después de este paso dónde se va a observar una diferenciación entre ellas, usado como fundamento para la siguiente clasificación. (Brooks, Butell, Carrol, Mietzner, Morse, 2014, pp. 22-28)

#### **Bacterias gram positivas**

En este tipo de bacterias la pared celular resulta relativamente simple, su componente principal será el peptidoglucano, el cual constituye un 50% de ella, los ácidos teicoico y teicurónico van a constituir también un alto porcentaje: de 40-45% y el 5-10% restante serán proteínas y polisacáridos. La gran cantidad de peptidoglucano va a conferir a la pared celular la

rigidez estructural y la capacidad de resistir la presión osmótica del interior de la célula bacteriana, el contenido ácido de la estructura hace que la superficie celular sea muy polar y de carga negativa lo que va a influir en el paso de moléculas ionizadas, por ejemplo, facilita el paso de moléculas cargadas positivamente. (Schneewind y Missiakas, 2012)

Por la estructura de su pared celular, estas bacterias van a tener la capacidad de retener los cristales de color violeta al realizar la Tinción de Gram, así que se va a obtener como resultado un color rojo violáceo y se clasifican en gram positivas. Este tipo de microorganismos, al poseer la gran capa de peptidoglucano van a ser más sensibles a penicilinas, lisozimas y sus derivados, ya que estos antibióticos van a inhibir la formación de enlaces peptídicos en el peptidoglucano. (López, 2013)

### **Bacterias gram negativas**

Estas bacterias van a poseer ciertas características en su pared celular que la hacen muy compleja; desde la membrana plasmática hacia el exterior va a estar conformada por un espacio periplásmico que contiene enzimas y otros, una capa de peptidoglucanos fuera de la cual van a encontrarse lipoproteínas, una membrana externa y lipopolisacáridos. La membrana externa es una bicapa lipídica, la cual en su capa exterior contiene los lipopolisacáridos, lo que le otorga cierta asimetría; otra característica de ésta membrana es la capacidad de excluir moléculas hidrófobas que sirve para proteger la célula de sustancias nocivas, como las sales biliares, también por la naturaleza lipídica la membrana va a excluir moléculas hidrofílicas. (López, 2013)

Esta membrana cuenta con estructuras llamadas porinas, las cuales forman canales transmembranales que permiten la difusión pasiva de compuestos hidrofílicos de bajo peso molecular, los antibióticos con moléculas grandes penetran la membrana muy lentamente, lo que explica la elevada resistencia a los antibióticos por éstas bacterias. Por todas estas características de la pared celular, al realizar la prueba de la Tinción de Gram se va a obtener como resultado un color rosáceo, y por ello su clasificación como gram negativas. (Brooks *et al.*, 2014)

En la tabla siguiente se muestran las bacterias más comunes encontradas y se clasifican según el resultado obtenido en la Tinción de Gram.

**Tabla 1. Clasificación del género bacteriano según las características de la Tinción de Gram**

Gram positivas	Gram negativas
<p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Streptococcus β hemolítico (A,B,C,G)</i></p> <p><i>Streptococcus Grupo viridans</i></p> <p><i>Streptococcus bovis</i></p> <p><i>Streptococcus pneumonia</i></p> <p><i>Bacillus anthracis</i></p> <p><i>Corynebacterium diptheriae</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Enterococcus sp.</i></p>	<p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Acinetobacter sp.</i></p> <p><i>Bordetella pertussis</i></p> <p><i>Brucella sp.</i></p> <p><i>Campylobacter fetus</i></p> <p><i>Haemophilus influenza</i></p> <p><i>Klebsiella pneumonia</i></p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Salmonella typhi</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Shigella sp.</i></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Yersinia pestis</i></p>

Fuente: López. (2013). p.5.

## **Infecciones bacterianas**

Las bacterias constituyen una de las formas de vida más extensa del planeta, convivimos con ellas en todo momento y sacamos provecho de muchas especies, ya que se pueden generar relaciones simbióticas entre bacterias y otras formas de vida superiores. Por su gran capacidad metabólica, pueden descomponer materia orgánica del ambiente y sintetizar compuestos que contribuyen a la nutrición de otros seres vivos. (Ryan, 2011, p4)

La flora bacteriana normal está conformada por microorganismos que se encuentran en el cuerpo de individuos saludables, pueden variar según la edad y estado fisiológico; por las características pueden colonizar y replicar en sitios específicos en donde existen las condiciones adecuadas para su proliferación. Así, cada área accesible del cuerpo puede representar un nicho ecológico para colonización, en el cual se tienen variados integrantes y en diferente número pertenecientes a la flora microbiana normal. (Ryan, 2011, p6)

El crecimiento de los microorganismos se puede decir que es balanceado, se da la replicación celular pero también se da muerte celular ya que las bacterias se mantienen en una lucha constante por nutrientes que restringe su crecimiento. Según la cepa y el ambiente en el que se desarrolle aumenta o disminuye la proliferación, una bacteria según el medio y la disponibilidad de nutrientes puede ingresar a un estado de latencia en el cual se da la adaptación al ambiente nuevo o por el contrario, si tiene a su disposición el entorno idóneo se va a dar una sobrepoblación del microorganismo. (Brooks et al, 2014, pp55-58)

Según las condiciones que se tengan así será la naturaleza de la flora, éstas pueden ser muy complejas y variar según la edad; también se pueden influenciar por los nutrientes disponibles y pH del medio. En cada lugar del cuerpo se va a tener una flora natural diferente, según cada condición pueden predominar distintas cepas y éstas van a variar con cambios en el medio que dependerán de las condiciones del hospedero. (Ryan, 2011, p8)

Cuando la flora normal invade otras áreas protegidas del organismo se dan infecciones oportunistas, un ejemplo es cuando *E. coli* asciende a vías urinarias y causa infección aguda. También, cuando se compromete el sistema de defensa del cuerpo por disminución de los mecanismos de defensa que mantienen el límite de las bacterias en un margen adecuado y se aumenta la proliferación, ocasionando enfermedad en el sitio. (Brooks et al, 2014, p 165)

Un microorganismo causante de enfermedad es denominado patógeno, estos pueden tener distintos grados de patogenicidad según la potencia de virulencia. Se pueden propagar por medio de aguas contaminadas, comida en mal estado, contacto sexual, aire o animales; algunos agentes se encuentran por todo el mundo y otros están localizados solo en ciertas áreas, aunque el estilo de vida actual facilita la dispersión. (Ryan, 2011, p 11)

Al adherirse las bacterias a las células epiteliales del hospedador, pueden establecer un sitio primario de infección donde se multiplican y diseminan a través de tejido o el sistema linfático hasta el torrente sanguíneo (bacteriemia). Esto permite que las bacterias lleguen hasta los tejidos que son adecuados para la multiplicación, por ejemplo la neumonía neumocócica; donde se aspiran neumococos hacia los pulmones causando infección primaria la cual deriva en neumonía y si los neumococos pasan a torrente sanguíneo pueden ocasionar problemas serios como meningitis o endocarditis séptica. (Brooks et al, 2014, p 152)

De forma general, se puede decir que la infección implica la multiplicación del organismo dentro o sobre el hospedador y que puede no ser evidente. Como resultado, se da la enfermedad la cual representa un daño clínicamente manifiesto. Es muy común que un individuo presente infección sin mostrar signos de enfermedad, en este caso se denomina infección subclínica y el sujeto se denomina portador, ésta es una forma importante de propagación. (Ryan, 2011, pp 75-76)

## **Antibióticos**

Los antibióticos o también llamados antimicrobianos se han utilizado desde su descubrimiento para tratar las infecciones causadas por bacterias patógenas, éste grupo constituye un gran número de compuestos diferentes en su estructura y mecanismos de acción contra bacterias. Cada grupo posee diversas propiedades bioquímicas, es con base en estas cualidades que se dan las reacciones e interacciones con los microorganismos que inhiben la proliferación de los mismos y sus procesos fisiológicos resultando en su eliminación.

Los antibióticos pueden actuar mediante diferentes mecanismos de acción, como inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana o membranas, o la síntesis de subunidades ribosómicas 30s y 50s, también el metabolismo de ácidos nucleicos, función de topoisomerasas, proteasas y otras proteínas de función básica. La clasificación de los antimicrobianos va a depender de los microorganismos que destruye, la vía fisiológica de la bacteria que interfiere y la estructura química de su sitio activo.

Todas estas acciones van resultar principalmente en dos efectos y por ende dos clasificaciones de antimicrobianos según su resultado, si la bacteria muere el antibiótico se denomina bactericida; en cambio, un antibiótico bacteriostático sólo inhibe el crecimiento, desarrollo y reproducción del germen. Sin embargo, un antibiótico puede actuar como bacteriostático y bactericida al mismo tiempo, según la concentración que alcance en la diana o su afinidad por ella, por lo que ésta clasificación es un tanto difusa. (Molina, 2015)

De manera general, un bactericida es aquel que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular alterando la membrana citoplasmática o interfiriendo en el metabolismo del ADN. Por otro lado, son bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos. Ambos grupos van a actuar para eliminar las infecciones o para prevenir su diseminación en el organismo. (Calvo, Martínez, 2009, p45)

Para determinar la sensibilidad a los antibióticos se utiliza el término concentración mínima inhibitoria (MIC), la cual es la cantidad de antimicrobiano que es capaz de evitar el crecimiento de un microorganismo en condiciones normales. Se basa en cepas de control y los resultados brindan información sobre la probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento en dosis habitual. En el caso de bacterias resistentes, este dato sería mayor a la dosis máxima permitida, lo que imposibilita el tratamiento e indica que no hay sensibilidad. (Brooks et al, 2014)

### **Clasificación de los antibióticos**

Calvo y Martínez (2009) contemplan los antibióticos en seis grupos principales según su mecanismo de acción, por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, alteración de la membrana citoplasmática, inhibición de la síntesis proteica, alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos, bloqueo de la síntesis de factores metabólicos e inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas. Cada antimicrobiano actúa de manera diferente, pero se clasifican de forma general en esos grupos.

#### **Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.**

La integridad bacteriana está protegida por una pared celular, su ausencia condiciona la destrucción del microorganismo por el alto gradiente de osmolaridad que existe entre el medio y el citoplasma bacteriano. Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular, requieren que la bacteria esté en crecimiento activo, además, para su acción bactericida necesitan que el medio en el que se encuentra la bacteria sea isotónico o hipotónico, lo cual va a favorecer la salida del citoplasma cuando la pared se desestabilice. (Calvo, Martínez, 2009, pp.45-47)

La pared celular se puede formar en tres etapas, la primera es la citoplásmica en la cual se sintetizan los precursores de peptidoglucano, la segunda es el transporte a través de la membrana citoplasmática y la última es la organización final de la estructura del peptidoglucano, que se

desarrolla en la parte más externa de la pared. Los diferentes antibióticos que se tienen van a actuar en alguna de esas etapas, resultando en la formación de una pared inestable que permite la salida del contenido bacteriano. (Menza, Cobos y Stersik, 2010)

El peptidoglucano es una capa esencial en la formación de la pared y supervivencia de las bacterias, brinda la rigidez y por lo tanto la forma bacteriana; es un exoesqueleto con forma de malla que rodea la pared celular. Es una estructura lo suficientemente porosa como para permitir el paso de metabolitos a la membrana plasmática. (Molina, 2015)

Los inhibidores de la primera etapa, la fase citoplásmica, van a actuar sobre diferentes precursores de la formación de peptidoglucano; los inhibidores de la fase de transporte de precursores, actúan en la membrana citoplasmática donde se desarrolla el proceso de transporte, aquí un transportador lipídico tomará al precursor y lo hará atravesar la membrana donde se terminará de formar; también, los inhibidores de la organización estructural del peptidoglucano van a actuar sobre el ensamble de los precursores de dicha molécula. (Calvo, Martínez, 2009, p47)

A continuación en la Tabla 2, se presentan los antibióticos de las familias de penicilinas y cefalosporinas que van a actuar sobre alguna de éstas tres etapas inhibiendo la síntesis de la pared celular.

**Tabla 2. Antimicrobianos que actúan como inhibidores de la síntesis de la pared celular.**

Penicilinas	Cefalosporinas
<p><b>Penicilinas Naturales</b></p> <p>Penicilina G (bencil)</p> <p>Penicilina G procaína</p> <p>Penicilina G benzatina</p>	<p><b>Primera generación (espectro estrecho)</b></p> <p>Cefadroxil</p> <p>Cefazolina</p> <p>Cefalexina</p> <p>Cefaloridina</p> <p>Cefalotina</p> <p>Cefapirina</p> <p>Cefadrina</p> <p>Cefminox</p>
<p><b>Penicilinas orales</b></p> <p>Penicilina V</p> <p>Fenitilina</p> <p>Propicilina</p>	<p><b>Segunda generación (espectro aumentado)</b></p> <p>Cefaclor</p> <p>Cefamandol</p> <p>Defonicid</p> <p>Ceforanide</p> <p>Cefuroxima</p> <p>Loracarbef</p> <p>Cefotetan</p> <p>Cefoxitin</p> <p>Cefprozil</p> <p>Cefonicida</p>
<p><b>Semisintéticas</b></p> <p>• Resistentes a penicilinasa</p> <p>Meticilina</p> <p>Nafcilina</p> <p>Cloxacilina</p> <p>Dicloxacilina</p> <p>Oxacilina</p> <p>Flucloxacilina</p>	<p><b>Tercera generación (amplio espectro)</b></p> <p>Cefdinir</p> <p>Cefixime</p> <p>Cefoperazona</p> <p>Cefotaxima</p> <p>Ceftazidima</p> <p>Ceftriaxona</p> <p>Cefpodoxima</p>
	<p>Cefditoren pivoxilo</p> <p>Ceftibuteno</p>

<p><b>Amplio espectro</b></p> <p>Ampicilina Amoxicilina Bacampicilina Pivampicilina Carbenicilina Ticarcilina Azlocilina Mezlocilina Piperacilina Apalcilina</p>	<p>Tazicef Cefpiramida Cefsulodin</p>
<p><b>Aminopenicilinas</b></p> <p>Hetacilina Epicilina Metampicilina Talampicilina Ciclacilina</p>	<p><b>Cuarta generación (espectro mejorado)</b></p> <p>Cefepime Cefetecol Cefquinone Flomoxef Cefoselis Cefozopran Cefpirome Ceflaprenam</p>
<p><b>Amidinopenicilinas</b></p> <p>Mecilinam Pivmecilinam</p>	

Fuente: Molina. (2015). *Drogas antibacterianas*, p.2

### **Antibióticos que bloquean mecanismos de resistencia.**

En este grupo se encuentran los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, como por ejemplo el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas encargadas de romper el anillo  $\beta$ -lactámico presente en algunos antibióticos, por lo tanto, son responsables de mecanismos de resistencia importantes en las bacterias; estos antimicrobianos van a unirse irreversiblemente a las  $\beta$ -lactamasas protegiendo de su acción a los  $\beta$ -lactámicos. (Percival, 2017, p.55)

### **Antibióticos activos en la membrana citoplasmática.**

La membrana citoplasmática va a intervenir en procesos de difusión y transporte activo, de esta manera influye en la composición del medio interno celular; los agentes que pueden causar desorganización de esta estructura pueden ser catiónicos o aniónicos, van a modificar la permeabilidad y provocan la salida de iones de potasio y otros cationes importantes para la bacteria o la entrada de otros que a altas concentraciones alteran el metabolismo bacteriano normal. (Molina, 2015)

Estos antimicrobianos van a ser bactericidas y a tener alta toxicidad también en las células humanas pues comparten algunos componentes de la membrana citoplasmática. Los antibióticos de este grupo son las polimixinas B y E, estas no se usan de forma sistémica por su afinidad a ligandos de células del tejido corporal; otro antibiótico de esta clase es la gramicidina, que produce desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la formación de poros por donde puede perderse material citoplasmático de la bacteria; también se encuentran los antibióticos poliénicos y los lipopéptidos. (Calvo, Martínez, 2009)

### **Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica.**

La síntesis proteica es uno de los procesos donde actúan más frecuentemente los antibióticos, la inhibición selectiva se da gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y los eucariotas, los primeros están conformados por las subunidades 30S y 50S, en ellas se localizan proteínas específicas a las que se unen los medicamentos, por ejemplo, determinados nucleótidos para las oxazolidinas. Los antibióticos de este grupo poseen principalmente actividad bacteriostática, aunque los aminoglucósidos se comportan como bactericidas.

Este proceso se lleva a cabo en diferentes fases y cada antibiótico va a actuar en una diferente; existen los inhibidores de la fase de activación, en la que los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica en formación por medio del ARNt, el cual al ser inhibido libera cadenas incompletas; también hay inhibidores de la fase de inicio de la síntesis proteica, como los aminoglucósidos y oxazolidinonas; otros son los que actúan durante la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma, ellos intervienen sobre la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena, esta fase se bloquea por antibióticos bacteriostáticos como las tetraciclinas y glicilclinas. En la Tabla 2 se presenta una lista de los antibióticos que actúan inhibiendo cada subunidad.

**Tabla 3. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica**

Inhiben la subunidad ribosomal 30S	Inhiben la subunidad ribosomal 50S
<p>Estreptomina Gentamicina Sisomicina Netilmicina Neomicina Kanamicina Tobramicina Paromomicina Amikacina Dibekacina Isepamicina Espectinomina Tetraciclinas</p>	<p>Eritromicina Oleandomicina Espiramicina Josamicina Claritromicina Diritromicina Azitromicina Roxitromicina Tilosina Miocamicina Lincomicina Clindamicina Cloranfenicol</p>

Fuente: Molina. (2015). *Drogas antibacterianas*, p.3.

### **Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos.**

Los antimicrobianos pueden interferir en diferentes fases de la síntesis de ácidos nucleicos, en cada fase van a participar diversas enzimas y sustratos, además del ADN molde; cada uno de ellos puede ser diana para los distintos antibióticos. Por ejemplo, se podría inhibir la síntesis de los nucleótidos o causar una interconversión de ellos, es posible que interfieran con polimerasas involucradas en la replicación y transcripción de ADN, causando alteraciones en el proceso.

En este grupo tenemos las rifampicinas y quinolonas que actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación, se tiene también los nitroimidazoles y nitrofuranos que van a actuar sobre el ADN directamente. Normalmente, este grupo de antibióticos no es tan selectivo en su acción y poseen cierta toxicidad para las células eucariotas; por su acción sobre el ADN van a ser bactericidas bastante rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano. (Calvo, Martínez, 2009, p.51.)

### **Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos.**

Las bacterias requieren de diversos elementos esenciales como aminoácidos o bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos para que se den diversas reacciones, para sintetizarlos se va a necesitar de folatos, que a diferencia de los organismos eucariotas, algunas bacterias son incapaces de obtenerlos del medio. Es por esto que lo deben fabricar ellas mismas a partir de sustratos y conversiones enzimáticas mediante las cuales se va a obtener un producto final: ácido folínico que es equivalente al ácido fólico obtenido de la dieta por las células eucariotas. (Brooks, 2014)

Los antibióticos de éste grupo van a actuar como inhibidores competitivos de las enzimas necesarias para la formación de compuestos intermediarios y sustratos de la cadena de reacción

para la formación del ácido fólico. En ésta clasificación se incluye a las sulfamidas, como el sulfametoxazol, sulfisoxazol, suladiazina, sulfacetamida, entre otros; también se tiene a las diaminopiridinas, como la trimetoprima y la pirimetamina que son utilizadas solas o en combinación con otros antibióticos para distintos tratamientos. (Goodman y Gilman, 2011)

Se presenta en la siguiente tabla, un resumen de los principales grupos antimicrobianos y los medicamentos más representativos.

**Tabla 4. Principales grupos antimicrobianos y los medicamentos más representativos.**

Mecanismo de acción	Grupos		Antimicrobianos representativos
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	β-lactámicos	Penicilinas	<u>Naturales:</u> Penicilina G, Penicilina V <u>Resistentes a penicilinasas:</u> Cloxacilina, Oxacilina, Meticilina <u>Aminopenicilinas:</u> Ampicilina, Amoxicilina <u>Carboxipenicilinas:</u> Carbenicilina, Ticarcilina <u>Ureidopenicilinas:</u> Piperacilina, Mezclocilina
		Cefalosporinas	<u>1° generación:</u> Cefazolina, Cefalotina <u>2° generación:</u> Cefuroxima, Cefoxitina, Ceftazidima, Cefixima, Cefpodoxima
		Monobactams	Aztreonam
		Carbapenems	Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem
	Glucopéptidos	Vancomicina, Teicoplanina	

	Bacitracina		Bacitracina	
	Isoxazolidinonas		Cicloserina	
	Fosfonopéptidos		Fosfomicina	
Alteración de la membrana citoplasmática	Polimixinas		Polimixina B y E	
	Lipopéptidos		Daptomicina	
	Ionóforos		Tirocidinas	
	Formadores de poros		Gramicidinas	
Inhibición de la síntesis proteica	Acidofusídico		Acidofusídico	
	Aminoglucósidos		Gentamicina, Tobramicina, Amicacina, Netilmicina	
	Anfenicoles		Cloranfenicol, Tiamfenicol	
	Estreptograminas		Quinupristina-Dalfopristina	
	Lincosamidas		Clindamicina, Lincomicina	
	Macrólidos			<u>14 átomos de Carbono:</u> Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina
				<u>15 átomos de Carbono:</u> Azitromicina
				<u>16 átomos de Carbono:</u> Espiramicina, Josamicina, Midecamicina
				<u>Cetólidos:</u> telitromicina
		Mupirocina		Mupirocina
	Oxazolidinonas		Linezolid	
	Tetraciclinas		Tetraciclina, Doxiciclina, Minociclina	
	Glicilciclinas		Tigeciclina	
Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Quinolonas		<u>1° generación:</u> Acido Nalidíxico, Acido pipemídico <u>2° generación:</u> Norfloxacino <u>3° generación:</u> Ciprofloxacino <u>4° generación:</u> Moxifloxacino,	

			Gemifloxacino
	Rifampicinas		Rifampicina
	Nitroimidazoles		Metronidazol, Ornidazol, Tinidazol
	Nitrofuranos		Nitrofurantoína, Furazolidona
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Sulfonamidas, Diaminopirimidinas	Trimetoprima Sulfametoxazol	Cotrimoxazol
Inhibidores de $\beta$ -lactamasas		Acidoclavulánico, Sulbactam, Tazobactam	

Fuente: Martínez (2010) *Agentes anti infecciosos*, p.3275-3276

### Resistencia a los Antibióticos

Las bacterias, desde el descubrimiento de los antibióticos, han desarrollado mecanismos de defensa. Después de su uso extenso durante la Segunda Guerra Mundial, se registró según (Rocha *et al*, 2015) del desarrollo de resistencia del *Staphylococcus* a la Penicilina. Desde aquí se tiene el surgimiento de la resistencia como tal y en las décadas siguientes se tuvo un gran desarrollo de la misma.

Las bacterias, como todos los organismos vivos, son capaces de evolucionar y adaptarse al medio que los rodea y a las condiciones en que habitan, por esta característica, desde la aparición de los primeros antibióticos, se inició la evolución para combatirlos. La resistencia bacteriana no es un asunto nuevo, pues como se indicó, desde la introducción de los primeros antibióticos, las sulfamidas, se inició la lucha de las bacterias y los antimicrobianos.

La resistencia, según la forma en la que fue desarrollada por la bacteria, puede ser natural o adquirida. En cuanto a la primera, se tiene que son características establecidas de cada bacteria

que la hacen resistente a los diferentes antibióticos, ésta resistencia es constante y está muy bien definida. Por ejemplo, muchos antibióticos no pueden penetrar la pared celular de algunas bacterias y otros aunque la penetren, no van a encontrar diana sobre la cual actuar. (Rodríguez J, 2011)

Lo interesante es la resistencia adquirida, ésta es imprevisible y afecta sólo a ciertas cepas de bacterias, son mutaciones que realizan de forma selectiva, mediante diversos mecanismos como: impidiendo el acceso del antibiótico a la diana, alterando la diana en sí o produciendo enzimas que inactivan al antibiótico. Sin embargo, puede suceder que una misma bacteria acumule diferentes mecanismos. (Rodríguez J, 2011)

Éste es también un motivo por el cual se encuentran bacterias multiresistentes, ya que dichas mutaciones pueden acumularse en ellas y hacer que así sean resistentes por diferentes vías que bloquean la acción del antibiótico. Estos son estimulados por el uso extendido que se le da a estos medicamentos, que no sólo se utilizan en el tratamiento de enfermedades humanas, se usan además en tratamientos preventivos de animales de consumo y en tratamientos de aguas y suelos, lo que aumenta considerablemente la exposición a ellos.

Se ha demostrado la capacidad que tienen las bacterias de compartir su material genético, es por eso que cuando una mutación de éstas ocurre, si la bacteria no es aniquilada por el antibiótico inmediatamente o durante el tratamiento, puede compartir el nuevo gen con otras bacterias mediante selección aleatoria. Esto lo hacen por los llamados elementos genéticos móviles, como son los plásmidos, transposones, integrones; por medio de ellos los genes de resistencia migran entre las bacterias.

Esta migración se puede dar de dos maneras: de forma vertical u horizontal; cuando en los microorganismos la transmisión de elementos genéticos es de células madres a hijas, se denomina transferencia vertical, ésta generaría resistencia siempre y cuando la mutación no sea letal, ni

modifique de forma importante la replicación. Además, para que se dé la resistencia las células hijas deben tener las mismas capacidades de la célula original, así no se pierde la mutación.(Brooks, Carroll, Butel, Morse, Mietzner, 2014)

La transferencia horizontal es el mecanismo de migración genética más común, ésta se da entre una célula donadora, que puede ser de otra especie bacteriana y otra célula que recibe el material genético, esta transmisión se produce de forma rápida por propagación clonal de la cepa resistente a otras cepas; lo cual es ventajoso para los microorganismos porque evita la mutación letal de un gen esencial, brinda un nivel de resistencia mayor y el gen que se puede transferir, se moviliza y amplifica, pero también se eliminaría cuando ya no es ventaja selectiva.(Brooks *et al*, 2014)

La aparición de cepas resistentes se puede dar localmente en una determinada especie y ubicación geográfica, pero ésta capacidad de compartir sus elementos móviles con la información genética ayuda en la diseminación de la resistencia, además la movilidad que tiene actualmente la población disemina las cepas a nivel mundial. Es por esto que no se habla de resistencia microbiana como un factor aislado, sino que más bien incluye a toda la población sin importar lugar de residencia o raza.

El gen que muta y da origen a una bacteria resistente se denomina gen de resistencia y es el que confiere la capacidad de resistir a un tratamiento antibiótico a la bacteria que lo posee. Dicho gen puede aparecer por dos mecanismos: por mutación de un gen que posee una actividad diferente o por medio de las propias bacterias que producen antibióticos, las cuales van a ser resistentes a los antibióticos que generan y que en la convivencia natural con otras bacterias transfieran esa resistencia. (Flórez, 2008)

Los microorganismos se clasifican según su nivel de resistencia en multi drogorresistentes (MDR) los cuales son los que presentan resistencia a dos o más antibióticos, también se encuentran los extremadamente resistentes (XDR) cuya resistencia se presenta a tres o más

antibióticos y en el peor de los casos los organismos panresistentes los cuales son resistentes a cualquier régimen de tratamiento actual, inclusive los combinados. (Rocha, et. al., 2015)

Dentro de las bacterias resistentes más comunes y que causan más hospitalizaciones se tienen *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* resistentes a  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasa, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* multiresistentes, todas ellas agrupadas por la IDSA bajo el término ESKAPE. (García, Castillo y Salazar, 2014)

### **Mecanismos de Resistencia**

Para generar la resistencia, los microorganismos van a utilizar diferentes mecanismos, cada uno se basa en la evolución de los mismos para enfrentarse a la guerra química a la que están sometidos, dicha resistencia se presentaría en las diversas etapas de los procesos que involucra al microorganismo y al fármaco, existen diversas causas por las que esto se daría. Podría ser por una disminución de la penetración del fármaco al interior del patógeno, una mayor expulsión del antibiótico desde la célula, liberación de enzimas del microbio, alteración de proteínas microbianas que transforman los profármacos o creación de vías distintas a las inhibidas con el antibiótico. (Rodríguez, 2011)

Estos mecanismos se manifestarían por la adquisición de elementos genéticos que codifican el mecanismo de resistencia, mutaciones que aparecen con la presión ejercida por la exposición continua a los antibióticos e inducción constitutiva. A continuación se describirán las formas y causas de resistencia, según la clasificación brindada por Goodman & Gilman en su libro Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, publicado en el año 2014.

### **Resistencia por cambios en la permeabilidad al fármaco.**

Las células poseen una barrera permeable que impide o permite el paso de sustancias al interior, lo mismo sucede con los microorganismos gramnegativos con su membrana externa que impide el paso de grandes moléculas y sólo permitir el de pequeñas moléculas polares, como las de muchos antibióticos. Este paso se da a través de las porinas, por lo tanto es de esperar que la ausencia, mutación o desaparición de un canal de estos resulte en la disminución del ritmo con el que el fármaco va a penetrar al microorganismo. (Martínez, 2010)

Martínez menciona que al alterar los canales de entrada del antibiótico al interior del patógeno, se da consecuentemente una disminución de la concentración del fármaco en el sitio de acción, aún más si el fármaco necesita transporte activo para atravesar la membrana celular, al modificar dicho mecanismo de transporte se confiere resistencia al patógeno por no poder ingresar a su sitio de acción. Por ejemplo, en el caso de las tetraciclinas que se acumulan en las bacterias sensibles pero no en las resistentes, este mecanismo confiere bajo nivel de resistencia pero unido a otros mecanismos se ve un notable aumento.

### **Resistencia causada por expulsión del fármaco.**

Para la expulsión de compuestos, los microorganismos expresan bombas que se pueden encargar de sacar toxinas de la célula y múltiples fármacos, también se tienen los transportadores mayores de la súper familia de facilitadores, el sistema pequeño de resistencia a múltiples fármacos, los exportadores de la división de modulación de resistencia y los transportadores del casete de unión a ATP. Mutaciones en estos mecanismos de igual manera van a generar resistencia ya que se puede aumentar la expulsión de los fármacos presentes en el patógeno. (Goodman & Gilman, 2014)

### **Resistencia por destrucción del antibiótico.**

Este es un mecanismo frecuente donde el microorganismo va a producir enzimas modificadoras del antibiótico, por ejemplo los aminoglucósidos o  $\beta$ -lactámicos; al darse esa producción de compuestos que participan en reacciones y generan la inactivación del fármaco creando la resistencia. Se conoce el caso de la enzima acetiltransferasa AAC, la cual va a modificar la actividad de la kanamicina, tobramicina y netilmicina; se tiene también el ejemplo de las cefotaximasas que hidrolizan a la cefotaxima. (Suarez, Hart, Espinosa, Salazar, Llanes, 2014)

### **Resistencia como consecuencia de la menor afinidad del fármaco por estructuras blanco.**

Al cambiar la composición de aminoácidos y la conformación de la proteína blanco, se tiene como resultado la disminución de la afinidad del fármaco por el sitio de acción o de un profármaco por la enzima que lo transforma en fármaco activo. Estos cambios o alteraciones pueden modificar diferentes zonas como el sitio de destino natural, el lugar de acción o forma de la célula blanco susceptible; por ejemplo se puede dar inhibición de proteasas e integrasas que causan resistencia a los tratamientos como en el VIH, otro ejemplo sería la mutación del gen de tubulina B que causa mutaciones en la tubulina de parásitos, esto produciría resistencia a los benzimidazoles que son utilizados en el tratamiento de los mismos. (Goodman & Gilman, 2014)

### **Incorporación del fármaco y resistencia por intensificación de su expulsión.**

Los casos de incorporación de un fármaco no son comunes, suceden cuando el microorganismo después de una exposición prolongada al antibiótico, además de crear resistencia crea una necesidad a él y lo requiere después para proliferar. Tal es el caso de los enterococos que

presentan con facilidad resistencia a la vancomicina y después desarrollan cepas que necesitan de la vancomicina. (Brooks *et al*, 2014)

Con la incorporación del fármaco a la cadena de ADN, se va a tener en los microorganismos un análogo nucleosídico, que va a competir con los nucleótidos naturales y cuya función es terminar la cadena. Si la resistencia surge por mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa, se va a intensificar la expulsión fosforolítica de ese análogo incorporado y se intensifica la eliminación del fármaco.

## **Resistencia a los principales antibióticos**

### **Betalactámicos.**

Esta resistencia es de las más preocupantes, ya que este grupo es uno de los más utilizados, se puede desarrollar resistencia a los  $\beta$ -lactámicos por al menos tres mecanismos, los cuales son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente y potenciar la resistencia: pueden producir enzimas inactivantes como betalactamasas, por alteración de la membrana externa o por alteración de las enzimas diana (PBPs). Se cuenta con reportes en donde se analizaron heces de niños saludables en Bolivia y Perú demostrando la presencia de genes responsables de la actividad de las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, de igual manera según programas de vigilancia en América Latina, 46% de los pacientes hospitalizados por infección urinaria contaban con BLEE. (Sader, H. *et al*, 2007)

Esto nos da a conocer que la presencia de resistencia a éste grupo de antibióticos es de alta prevalencia en infecciones frecuentes, en la Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, se publicó un artículo en donde Moreno (2014) explica el mecanismo de resistencia que desarrollan las bacterias a los antibióticos carbapenémicos, los cuales son el tratamiento de elección cuando se sospecha de un patógeno multirresistente. Estos mecanismos van a incluir:

cambios en proteínas de membrana, bombas de eflujo, producción de enzimas como  $\beta$ -lactamasas y modificaciones de la diana.

La presencia conjunta de estos mecanismos originan resistencias cruzadas, sin embargo, existen casos en los que un microorganismo puede ser sensible a un antibiótico pero resistente a otro del mismo grupo; por ejemplo en el caso de *P. aeruginosa* que son sensibles a Imipenem y resistentes a Meropenem y Doripenem. Por esto la importancia de desarrollar protocolos que ayuden al uso adecuado de los antibióticos, para prevenir la hiperproducción de enzimas de las bacterias y la creciente resistencia.(Moreno, 2013)

### **Aminoglucósidos.**

La resistencia a estos antibióticos se da principalmente por inactivación enzimática mediada por plásmidos, pero también se puede dar por alteraciones en la permeabilidad de la membrana o mutaciones cromosómicas, las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural ya que no tienen sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos. Según González & Nieves (2016) la resistencia a aminoglucósidos se reporta ligada a la de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, esto debido a que las enzimas modificadoras suelen estar codificadas en plásmidos que portan genes codificadores de  $\beta$ -lactamasas.

En resumen, la resistencia a los aminoglucósidos se puede dar principalmente por tres mecanismos: resistencia ribosómica, transporte insuficiente y modificación enzimática del antibiótico, siendo este último el mecanismo principal. En esta resistencia se tienen diferentes enzimas involucradas, tales como acetilasas, adenilasas y fosfatasas, éstas van a modificar los grupos hidroxilos o aminos en los residuos de ampicilina del antibiótico dando como resultado un compuesto con baja afinidad por el ribosoma bacteriano. (González & Gómez, 2016)

Otro mecanismo descrito por González y Gómez (2016) es mediante genes que son responsables de realizar una metilación post transcripcional del ARN ribosómico con una prevalencia moderada y geográficamente dependiente.

### **Quinolonas.**

La resistencia a estos antibióticos se ha descrito principalmente en aislamientos nosocomiales, se han definido mecanismos de resistencia de origen plasmídico, como alteraciones y protección de la diana por proteínas, modificación de las quinolonas por la acetiltransferasa, disminución en la acumulación del antibiótico en el interior bacteriano por impermeabilización de la membrana al destruirse o expresión de sistemas de expulsión activa. (López, 2013)

Se han descrito tres genes involucrados en la resistencia mediada por plásmidos: genes de resistencia a quinolonas determinantes *qnr*, gen variante de la aminoglucósido transferasa y genes codificadores de bombas de eflujo. Los genes *qnr* son transferibles y confieren resistencia a quinolonas y fluoroquinolonas, en cuanto al segundo gen, se conoce que es responsable de resistencia en cepas de enterobacterias hacia amikacina, kanamicina y tobramicina y el último gen codifica para formar una bomba de eflujo que va a dar resistencia a quinolonas hidrofílicas como norfloxacin, ciprofloxacina y enrofloxacin. (Álvarez, Garza y Vázquez, 2015)

### **Tetraciclinas.**

Para estos antibióticos también se pueden encontrar diferentes mecanismos de resistencia y es común la resistencia cruzada e inducible; se basa en tres mecanismos principales: la expulsión activa del fármaco por medio de una vía dependiente de energía, la producción de proteínas citoplásmicas que impiden la unión de la molécula al ribosoma bacteriano y le confieren una protección o una modificación enzimática codificada por transposones que logra

que la enzima metabolice al antibiótico. (Goodman y Gilman, 2011) Los primeros dos mecanismos se encuentran tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas y se han relacionado más de 39 tipos de genes con el desarrollo de la misma, los cuales se transfieren en elementos móviles. (Embí, 2011)

### **Macrólidos y Lincosaminas.**

Como menciona Jalinas (2016) en su trabajo de investigación sobre resistencia bacteriana, las bacterias gramnegativas presentan resistencia natural a estos antibióticos ya que por su estructura hidrofóbica no pueden atravesar la membrana externa, sin embargo, a los antibióticos se les realizan modificaciones para disminuir dicha hidrofobicidad, como en el caso de la Azitromicina. No obstante, para los microorganismos grampositivos la resistencia es adquirida, por ejemplo el *Streptococcus*, que posee resistencia mediada por diferentes genes.

Bajo la presión selectiva por el gran uso que se le da a este tipo de antibióticos se han desarrollado diversos mecanismos, uno de los principales en este caso es la modificación de la diana de acción de los macrólidos. Este ocurre en los ribosomas donde se da una metilación que provoca un cambio conformacional en el ribosoma y genera una menor afinidad por los macrólidos y lincosamidas. (Goodman y Gilman, 2011)

Otro mecanismo de resistencia que presentan las bacterias frente a los antibióticos de éste grupo es la expulsión activa del antibiótico, debido a la existencia de bombas que van a eliminar al antibiótico fuera de la célula; presentan resistencia por este la eritromicina y azitromicina y van a presentar sensibilidad josamicina o midecamicina y a lincosamidas y estreptograminas. Además, la hidrólisis de macrólidos por esterases producidos por *Enterobacteriaceae* y mutaciones cromosómicas que alteran la proteína ribosómica 50S representan también mecanismos encontrados. (Goodman y Gilman, 2011)

## **Causas del aumento de casos de resistencia**

La Organización Mundial de la Salud publica un boletín en el 2015, en el cual deja en manifiesto que una de las causas principales de la farmacoresistencia es el uso inadecuado de los antimicrobianos, sea excesivo, insuficiente o inapropiado. Se recalca la importancia de informar a la población acerca de la forma adecuada de consumir los tratamientos y el papel fundamental del farmacéutico en ésta educación.

Otra causa que se menciona es la debilidad de los sistemas de garantía de la calidad de los medicamentos, esta situación puede hacer que los tratamientos sean de baja calidad por lo que los pacientes se exponen a concentraciones subterapéuticas de ellos, lo que facilita las condiciones para la aparición de la resistencia microbiana. También en muchos países se da que el paciente no tiene fácil acceso a los antibióticos, por lo que toman tratamientos incompletos o buscan opciones de bajo costo donde se pueden encontrar los productos de baja calidad.

Los animales de consumo son fuente de resistencia a los antibióticos, estos medicamentos son utilizados como prevención de enfermedades o para fomentar el crecimiento, lo que conlleva a la aparición de microorganismos resistentes que se podrían transmitir al ser humano. En un estudio realizado por Millman (2016), en el 2011 los ciudadanos Estadounidenses utilizaron 7.7 millones de libras de antibióticos, mientras que en las granjas se consumieron 29.9 millones de libras, estos datos reflejan la cantidad de antimicrobianos a la que se expone la población por este medio, por lo que es muy importante regular ésta área.

Otra causa en la que se hace énfasis es el deficiente control y prevención de las infecciones, lo que puede facilitar la propagación de bacterias resistentes, los pacientes hospitalizados son portadores importantes de estos microorganismos y uno de los principales reservorios. Es por esto que al tener poco control y vigilancia se aumenta la diseminación de los

mismos, son pocas las redes bien establecidas que recopilen y comuniquen periódicamente datos relevantes sobre este tema.

Hay una escasez en el desarrollo de nuevos instrumentos para la lucha contra la fármacorresistencia, los antibióticos existentes están perdiendo su efecto; no se tienen suficientes inversiones en el desarrollo de nuevos antimicrobianos, las pruebas diagnósticas para detección de bacterias resistentes también son insuficientes. Todo esto se suma a las causas del aumento de este problema, por lo que esta amenaza es cada vez mayor.

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

Esta investigación se basa en una revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa, ésta metodología consta en brindar conceptos útiles de temas que están en un cambio constante por lo cual representa gran utilidad en la enseñanza y en la actualización de las personas interesadas en el tema. (Guirao, 2015) Para éste caso se analizaron artículos científicos publicados en revistas indexadas desde febrero del 2012 hasta febrero del 2017.

La revisión bibliográfica se realizó en diferentes bases de datos, se utilizó el acceso de la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas para consultar las bases como MedicLatina y Medline; además, se revisaron también las bases como PubMed, SciELO, LILACS. Además se solicitaron artículos científicos a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS), en la cual colaboraron con algunos artículos científicos a los que no se tenía acceso al texto completo.

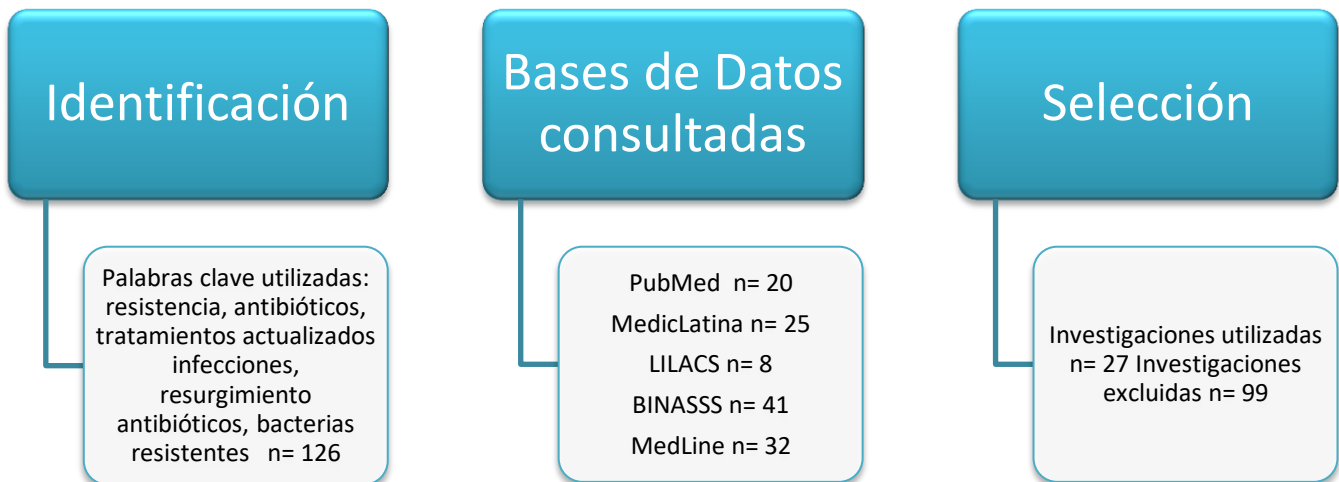
Se consideraron principalmente dos criterios de selección: que los tratamientos fueran dirigidos a infecciones por bacterias resistentes, ya fuera intrahospitalarias o comunitarias y que los estudios fueran realizados en América. Se excluyeron artículos cuyo idioma no fuera español o inglés y que el tema central no fuera tratamiento en infecciones por bacterias resistentes,

Al analizar los artículos encontrados, se realiza un sondeo revisando el título de los mismos, en los cuales se buscaron palabras como: resistencia antimicrobiana, actualización del tratamiento antimicrobiano, bacterias resistentes, multirresistencia, antibióticos, resurgimiento de los antibióticos. Se excluyeron de ésta un total de 32 artículos ya que no cumplían con éste primer requisito.

Una segunda selección se realizó con base en el resumen de las investigaciones, para ello se buscaron datos que indicaran nuevos medicamentos que se iban a utilizar para el tratamiento

de infecciones causadas por bacterias resistentes o antibióticos que están resurgiendo y además, que el estudio realizado fuera en el continente Americano. En ella se descartaron 6 artículos que no incluían la información buscada y 13 artículos que a pesar de contener los datos requeridos, sus estudios fueron realizados en Europa o Asia.

**Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos y excluidos de la revisión bibliográfica realizada.**



**Tabla 5. Cuadro de variables**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>
Antimicrobiano	Cualquier sustancia con suficiente actividad antimicrobiana que se puede emplear para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. (Ryan, 2011, p.325)
Antibiótico	Sustancias químicas producidas por diferentes tipos de microorganismos, pueden ser hongos, bacterias o actinomicetos; o pueden ser sintetizados por métodos de laboratorio. Su acción será sobre otros microorganismos, sea suprimiendo el crecimiento o eliminándolos por lo general a una concentración reducida. (Brooks <i>et al</i> , 2014, p.62)
Resistencia bacteriana	Según la Organización Mundial de la Salud, se define como un proceso biológico natural en el cual los microorganismos pueden reproducirse en presencia de concentraciones mayores de fármaco de las que se administra a las personas en dosis terapéuticas. (2001, p15)
Bacteria resistente	Organismo que no se inhibe por las concentraciones clínicamente posibles de un agente antimicrobiano. (Ryan, 2011, p325)

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En las últimas décadas las casas farmacéuticas han dejado de lado la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos por enfocarse en otros más lucrativos, lo que ha ocasionado una deficiencia en cuanto a los tratamientos disponibles para pacientes con infecciones. Sin embargo, por la alerta a nivel mundial que representa la resistencia antibacteriana, instituciones se han preocupado por estimular la formulación de nuevos tratamientos.

En Estados Unidos la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) propuso una nueva estrategia para que los laboratorios farmacéuticos se interesen en desarrollar nuevos antibióticos, esta consiste en dar incentivos económicos a las empresas que desarrollen novedosos medicamentos antimicrobianos y es conocida como GAIN Act. Además, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) les da prioridad al hacer la revisión para aprobar su comercialización, el fin de estas iniciativas es cumplir con la meta propuesta por el gobierno de ese país de lograr 10 antibióticos nuevos para el 2020. (Woodcock, 2014)

Para enfrentar esta problemática, las opciones de tratamiento son limitadas, es por eso que se buscan nuevas opciones o se acude a los que ya se conocían pero con nuevas indicaciones y pautas de dosificación. También se toman en cuenta los tratamientos que están resurgiendo, es decir, antibióticos que estaban en desuso pero que se han retomado como opciones para las infecciones causadas por las mismas; Bush y Page (2017) realizaron un estudio donde se encontró que actualmente existen 43 moléculas pequeñas en vías de desarrollo, de las cuales la mayoría representan a clases de antibióticos establecidos que se modifican para solucionar los problemas de resistencia.

## Nuevas opciones de tratamiento

Anderson *et al* (2016) presentan un estudio en el cual se analizan medicamentos aprobados por la FDA con indicaciones distintas a la antimicrobiana, pero que en su mecanismo de acción representan opciones terapéuticas ante las infecciones causadas por patógenos. La investigación se enfoca principalmente en la bacteria causante de la enfermedad La Plaga, *Yersinia pestis*; se realiza una selección de moléculas que podrían actuar sobre los macrófagos asociados a la infección por éste microorganismo, después de ello se obtuvo una lista de medicamentos que incluían antineoplásicos, antihistamínicos, antihipertensivos y más.

Este tipo de estudio representa las acciones que se están tomando para encontrar fármacos alternativos para el tratamiento de infecciones, se buscan moléculas registradas en las bibliotecas virtuales disponibles. Se analiza la estructura y posibles interacciones que se puedan dar con la diana terapéutica y que por su mecanismo de acción puedan actuar de alguna forma como antimicrobiano, o se hacen uniones de tratamientos de manera que se potencie la acción farmacológica, dentro de los nuevos antibióticos utilizados se tienen:

### **Ceftolozano-Tazobactam (Zerbaxa®)**

Este antibiótico fue aprobado para comercialización en Estados Unidos en diciembre del 2014, clasificado como una cefalosporina semisintética, se trata de una combinación de Ceftolozano y Tazobactam, el primero es un potente medicamento utilizado para tratar las infecciones por pseudomonas y el segundo se utiliza como inhibidor de  $\beta$ -lactamasas. Dicha combinación inhibe la producción de las penicilinasas más comunes y enzimas que representan las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) más comunes. (Bush y Page, 2017)

En el 2015, se realizó una revisión clínica de este medicamento, se analizaron datos disponibles acerca de la química, espectro de actividad, propiedades farmacocinéticas y

farmacodinámicas. Se encontró que al unir éstos dos fármacos, se logra una eficacia clínica importante, ya que mostró actividad contra muchos organismos gram negativos, pero especialmente sobre *P. aeruginosa* y enterobacterias con fenotipos de resistencia; para las cuales presentó una MIC<sub>90</sub> menor que los antibióticos con los que se comparó: Ceftazidime, Cefepime y Meropenem. (Cluck, Lewis, Stayer, Spivey y Moorman, 2015, p.2137)

Bush y Page (2017) Mencionan que el Ceftolozano puede ser hidrolizado por las  $\beta$ -lactamasas, pero el Tazobactam por ser un inhibidor de este tipo de enzimas, le confiere protección al anillo  $\beta$ -lactámico; por lo cual se mejora la actividad contra enterobacterias, incluidas las BLEEs y anaerobios. La acción bactericida se va a dar al inhibir el entrecruzamiento del peptidoglucano, que genera la interrupción de la síntesis de la pared celular y la eventual lisis celular.

Estudios de fase III han comparado su actividad con el Meropenem al administrarlo unirlo con Metronidazol, éste estudio denominado ASPECT-cIAI se llevó a cabo en 196 centros alrededor del mundo, se evaluó la terapia en 993 pacientes adultos con Infección Intraabdominal complicada y se obtuvieron tasas de cura semejantes y comparables entre los dos tratamientos. Otraprueba realizada ha comparado su efectividad con levofloxacino, ésta se denomina ASPECT-cUTI en esta se evaluaron 1083 pacientes con Infección complicada del Tracto Urinario de 209 lugares a nivel mundial, se demostró que la terapia con Ceftolozano/Tazobactam no es inferior al Levofloxacino con tasas de cura de 76,9% y 68,4% respectivamente. (Liscio, Mahoney y Hirsch, 2015)

Zerbaxa® fue desarrollado por la Farmacéutica Cubist, pero actualmente está siendo comercializado por Merck para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis; además, para tratar infecciones intraabdominales de difícil abordaje farmacológico se usa en conjunto con Metronidazol. Cluck *et al*, mencionan en su análisis que según el fabricante la dosis recomendada es de 1.5 g cada 8 horas por infusión intravenosa durante una

hora en mayores de 18 años, con función renal normal o un aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  mL/min, la duración de tratamiento será de 4-14 días en infecciones intraabdominales y de 7 días o más en pacientes con infección del tracto urinario.

### **Ceftazidima-Avibactam (Avycaz®)**

Ceftazidima es un antibiótico  $\beta$ -lactámico que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, se une a las proteínas PBPs para disminuir la unión de las cadenas de peptidoglucano. Se ha utilizado desde mediados de la década de los 80 para tratamiento de infecciones causadas por bacterias entéricas y *P. aeruginosa*, por el amplio uso que se le ha dado la resistencia a éste antibiótico es muy común, la cual se da por la producción de BLEEs, carbapenemasas o inhibición de las cefalosporinasas AmpC. (Page, Bush, 2017)

El Avibactam es un fármaco que forma parte de una nueva clase de antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas ya que se une covalentemente a esta enzima por una acilación reversible. Por su mecanismo de acción, al unirse con Ceftazidima se aumenta considerablemente su espectro de actividad ya que brinda protección al anillo  $\beta$ -lactámico, con lo que su susceptibilidad a ser inactivado por las enzimas disminuye y por ende la resistencia a esas bacterias. (Lagacé, Walkty y Karlowsky, 2014)

Sharma, Park y Moy (2016) realizaron una revisión acerca de los datos disponibles de este nuevo medicamento como opción para el tratamiento de bacterias resistentes gram negativas, ya que aunque Ceftazidima presentaba resistencia a una múltiple variedad de bacterias, al agregar el Avibactam se restaura la actividad y se amplía el espectro de acción contra organismos MDR como Enterobacterias productoras de BLEEs, *P. aeruginosa* y *K. pneumonia*. Sin embargo, la acción se reduce contra metalo- $\beta$ -lactamasas.

En esa revisión se menciona que aunque no se cuenta con suficientes datos en el manejo de bacteriemia con éste tratamiento, en los pacientes en que se ha utilizado han tenido respuesta

favorable. La actividad contra los microorganismos altamente resistentes ha sido demostrada *in vitro*, por lo que este agente antimicrobiano ofrece una buena alternativa en las infecciones de difícil tratamiento, pero se debe dejar como última opción para evitar que se pierda la susceptibilidad a él.

La dosis recomendada para pacientes con función renal normal es 2.5 g (Ceftazidime 2 g y Avibactam 0.5g), cada 8 horas mediante infusión intravenosa por 2 horas, la dosis se ajusta según el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, se requieren más estudios y datos para establecer una dosis óptima para cada tipo de infección y lograr definir adecuadamente los efectos adversos y complicaciones del mismo. (Lagacé, Walkty y Karlowsky, 2014)

### **Oritavancina y Dalvabancina**

Estos se clasifican como lipogluco péptidos, los cuales son antibióticos que poseen la misma capacidad de los gluco péptidos de inhibir la síntesis de la pared celular pero que poseen modificaciones específicas que les confieren un aumento en el espectro de acción. Estos poseen una cadena lateral lipídica que permiten la unión de la molécula del antibiótico con la membrana celular, aumentando así la concentración en el sitio de acción.

Un estudio realizado por McCurdy *et al* (2015) evaluó la actividad *in vitro* de la Dalvabancina contra *S. aureus* resistente, en esta investigación se encontró que este antibiótico posee una potente actividad contra estos cultivos de cepas MDR que no muestran susceptibilidad ante los tratamientos comúnmente utilizados. Por lo tanto, este se considera una opción viable en pacientes con infecciones causadas por dicho patógeno.

Oritavancina se utiliza principalmente para bacteriemia e infecciones complicadas de piel, Karaoui, Lababidi y Chahine (2013) compararon los estudios realizados hasta ese momento y establecieron en su revisión clínica la eficacia contra *MRSA*, *Streptococcus* y *C. Difficile*. En el

2014 éste medicamento fue aprobado por la FDA para el tratamiento de dichas enfermedades vía intravenosa.

Estos antibióticos representan nuevas oportunidades para enfrentar infecciones de difícil tratamiento y que representan una amenaza para la salud, es importante seguir las recomendaciones en cuanto su uso y administrarlas sólo cuando sea estrictamente necesario. Además, manejarlos como última opción para así no disminuir la susceptibilidad que tienen los microorganismos a ellos.

### **Tedizolid**

Kisgen, Mansour, Unger y Childs (2014) analizaron la información disponible de este medicamento, en este artículo se establecieron características farmacológicas, espectro de actividad y eficacia. Se encontró que el Tedizolid se administra como un profármaco el cual es activado químicamente por fosfatasas, presenta actividad contra microorganismos gram positivos; además, se ha demostrado que el Tedizolid presenta una potencia al menos cuatro veces mayor que el Linezolid y en estudios *in vitro* realizados se obtuvo que el Tidezolid es activo inclusive en bacterias resistentes al Linezolid.

Fue aprobada en Junio del 2014 para administración oral e intravenosa, se clasifica como una oxazolidinona de segunda generación, actúa como bacteriostático de organismos gram positivos inhibiendo la síntesis proteica; posee una unión más fuerte que el Linezolid ya que contiene un anillo D (tetrazol) en su estructura que aumenta la formación de puentes de hidrógeno, lo que explica su mayor potencia. Presenta una buena biodisponibilidad oral, se administra una vez al día, es efectivo ante los aislados de *S. aureus* resistente a Linezolid y presenta un mejor perfil de efectos adversos que ese medicamento. (Burdette y Trotman, 2015)

Es comercializado por la compañía farmacéutica Cubist bajo el nombre de Sivextro®, según el fabricante su esquema de dosificación es de 200 mg una vez al día sea oral o IV, la

infusión IV sería durante 1 hora y para ambas vías de administración el tratamiento se recomienda por 6 días. Además, no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, está indicado únicamente para pacientes adultos a los que se les diagnostique infecciones agudas de la piel y estructuras de la piel; de igual manera que con los otros tratamientos analizados, se recomienda su uso como última opción de tratamiento para evitar generar casos de resistencia y mantener la susceptibilidad a él. (Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA], 2014)

## **Antibióticos en desarrollo**

### **Eravaciclina**

Este medicamento se clasifica como una tetraciclina fluorociclina, es desarrollado por la farmacéutica Tetrphase, en estudios *in vitro* realizados por Grossman et al (2012) mostró actividad cuatro veces más potente contra bacterias resistentes a Tetraciclina y en sepsas de *E. coli*. También Anim y Deruelle (2015) detectaron actividad contra *A. baumannii*, *H. influenzae* y enterobacterias, inclusive aislados productores de BLEEs, lo cual le da un gran espectro de actividad a éste nuevo antibiótico y se espera sea una buena opción contra bacterias multiresistentes gram negativas, gram positivas y anaerobias (excepto *P. aeruginosa*).

Solomkin *et al* (2016) en el estudio llamado IGNITE 1, de fase III, aleatorio, doble ciego, evaluaron la eficacia y seguridad de Eravaciclina en comparación con Ertapenem en pacientes con Infecciones Intraabdominales complicadas (cIAI); se analizaron 541 pacientes de los cuales se les administró a 270 el primer antibiótico y a 271 el segundo. La muestra se conformó por personas mayores de 18 años, hospitalizadas en 66 diferentes países y diagnosticadas con cIAI; el esquema de tratamiento recibido de Eravaciclina fue de 1.0 mg/kg cada 12 horas y de Ertapenem fue 1.0 g cada 24 horas por un mínimo de cuatro días, además, se evaluaron durante 25-31 días post-tratamiento.

En esta investigación se encontró la presencia de múltiples microorganismos, en el 82% de los pacientes se aislaron cultivos de bacterias gram negativas facultativas o aeróbicas de los cuales 9% presentó expresión de BLEEs, en los cuales obtuvieron altas tasas de éxito a pesar de la resistencia. Se demostró que la Eravaciclina brinda resultados semejantes al Ertapenem, por lo tanto puede representar una opción viable como alternativa en tratamiento de infecciones de difícil tratamiento; sin embargo, aún faltan estudios por realizar, se espera la aprobación para la comercialización en el 2018.

### **Plazomicina**

Este antibiótico es un derivado del aminoglucósido Sisomicina, los estudios in vitro realizados muestran que posee actividad contra *E.coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, contra las cepas de *Enterobacter spp.* productoras de BLEEs, ha mostrado actividad similar. (Galani et al, 2012) Su cambio en la estructura química al agregar la cola hidroxietílica y el grupo amino, evita que sea sustrato de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos y que le confieren resistencia a los patógenos, lo que le da un amplio espectro de acción.

Amin y Deruelle (2015) mencionan que en los estudios realizados no se ha encontrado evidencia de ototoxicidad ni nefrotoxicidad, el cual ha sido un gran problema de los aminoglucósidos anteriores. Además, establecen que en los estudios de fase II realizados, se obtiene una eficacia comparable con levofloxacina en pacientes con Infecciones del tracto Urinario complicadas; los estudios de fase III han dado resultados positivos, por lo que se espera su aprobación en el año 2018.

### **Fosfomicina**

Este es un antibiótico sintético, inorgánico, desarrollado por Hubick *et al* (2017) en Canadá; ellos mencionan que para los antibióticos orgánicos existentes se tiene al menos un mecanismo de resistencia establecido en el ambiente. Como estrategia proponen crear nuevos

antibióticos sintéticos que no posean su estructura posible naturalmente y que sea desconocido para las bacterias, en este caso se basan en derivados de fosfina.

La fosfina es una molécula que consta de un átomo de fósforo con tres hidrógenos como sustituyentes, ha sido poco estudiada como antimicrobiano, sus derivados proporcionan una gran reserva de moléculas con potente actividad biológica y una vasta diversidad estructural. Poseen facilidad para ser modificadas químicamente y proporcionan un medio sencillo para introducir complejos metálicos en las moléculas biológicamente activas. (Hubick *et al*, 2017)

Los autores establecen que analizando los antibióticos convencionales utilizados y tomando en cuenta los grupos funcionales que contienen fósforo, se podrían producir compuestos con mayor afinidad por ciertas enzimas que en sus análogos de carbono o nitrógeno. Esto gracias a la electronegatividad semejante del carbono y el fósforo que permite la formación de enlaces de forma equivalente.

Para la selección de la molécula se basaron en las bibliotecas de moléculas existentes en la cuales analizaron capacidades de unión a las diferentes enzimas bacterianas y estructuras. Se realizaron sustituciones de grupos funcionales que aumentarían la potencia y se evaluaron las capacidades antimicrobianas, como resultado obtuvieron un compuesto con propiedades bactericidas que denominaron fosfopiricina.

Este compuesto mostró actividad frente a las bacterias resistentes más comunes, se demostró su capacidad bactericida al no encontrar recuperación de las cepas expuestas a él, también se encontró que es fotosensible, ya que al mantenerse expuesto a la luz ultra violeta se pierde dicha actividad. Al evaluar la toxicidad en ratones, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a características observables, ningún ratón murió durante el estudio y tampoco se encontraron señales clínicas de daños internos, por lo tanto, se establece baja toxicidad en ratones.

Los autores demostraron que los compuestos derivados de fosfina, pueden representar una herramienta importante para tratar las infecciones y disminuir la resistencia bacteriana, se tiene la ventaja de que no existen naturalmente lo que disminuye considerablemente la exposición a ellos. Estos compuestos tiene el potencial de crear impacto en futuras investigaciones y tratamientos, además, da un panorama de que hay áreas sin explorar y que pueden ser fuente importante de próximos descubrimientos.

### **Resurgimiento de los antibióticos**

#### **Fosfomicina**

Este fármaco surgió en la década de los 60, su uso estaba discontinuado, pero la escasez de nuevos antimicrobianos incentivó la investigación de moléculas antiguas. Como resultado, Falagas, Vouloumanou, Samonis, Vardakas (2016) analizaron diversos estudios realizados en varios países, incluidos de América Latina, en los que se ha encontrado susceptibilidad a bacterias como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacteriaceae* en porcentajes de hasta 99%, por lo que se analiza como posible opción de tratamiento.

Se evalúa también la capacidad sinérgica, un análisis realizado in vitro por Descourouez, Jorgenson, Wergin y Rose (2013) demostró que al unirse con Amoxicilina o Daptomicina aumenta considerablemente la actividad comparada con la fosfomicina sola frente a *Enterococcus* resistente a vancomicina. Por lo tanto se podría considerar para tratamiento de infecciones del tracto urinario y para futuras investigaciones de tratamientos combinados como buena opción terapéutica. (pp 1518-1520)

## **Colistina (polimixina E) y Polimixina B (PMB)**

Estos medicamentos fueron aprobados en 1950, pero en 1970 su uso disminuyó debido a la nefrotoxicidad y neurotoxicidad; sin embargo, han retomado importancia por el aumento de casos de resistencia. Ambos antibióticos se consideran como última línea de defensa contra microorganismos multiresistentes como Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, su actividad microbiológica *in vitro* es similar pero se diferencian en su forma química para administración parenteral, ya que la Colistina es un profármaco y la PMB se administra en su forma activa. (Tran et al, 2016)

En una investigación realizada por Barth, Ribeiro y Zavascki en el 2015, se estudió la sinergia que se puede dar al unir la PMB con Imipenem, Meropenem o Tigeciclina; se realizaron análisis *in vitro* y se encontró que se aumentó a actividad frente a *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *S. marcescens* al combinarla con Imipenem y Meropenem. Con la Tigeciclina se dio menor aumento de actividad, sin embargo, demostró actividad para las cepas de *S. marcescens*. Además, mencionan que estudios realizados con Colistina y Carbapenemasas han mostrado un aumento en la potencia al evaluar *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Ese mecanismo de sinergia parece darse por un aumento en la permeabilidad de la membrana por parte de la colistina, que permite la entrada de glicopéptidos a la diana; se ha visto que la sinergia aumenta en una tasa mayor al mezclarla con antibióticos que posean actividad exclusiva contra gram positivos. No obstante, a nivel mundial se han reportado casos de resistencia a polimixinas, así que se recalca la importancia de utilizarlos en casos estrictamente necesarios. (Ortíz, Arias y Garay, 2016)

Ortíz et al, mencionan además, que en Colombia en el 2016 se alerta de la primera identificación de genes que le confiere resistencia a colistina a bacterias como *E. coli*, *Salmonella entérica serovar thyphimurium*, este gen se encontró en plásmidos. Esta situación es de

importancia ya que por la capacidad de transmitir estos genes a otras bacterias y la movilidad de la población, se podría diseminar la resistencia con mucha facilidad.

## **Cloranfenicol**

Este antiguo antibiótico ha despertado interés para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, su uso estaba discontinuado por los efectos adversos que presenta, como la aplasia medular, la cual es reversible. El Instituto de Estándares Clínicos y Laboratorio (CLSI) recomienda contemplar el Cloranfenicol sólo en caso de resistencia a medicamentos de primera línea, en pacientes alérgicos o para microorganismos poco comunes. Es un antibiótico de amplio espectro que era utilizado para el tratamiento de infecciones como meningitis, fiebre tifoidea y tratamiento de infecciones oculares y de piel. (Soto et al, 2014)

Este estudio realizado por Soto et al en Venezuela, demostró una sensibilidad de 100% al exponerse los cultivos de éste patógeno al Cloranfenicol, comparable con los resultados obtenidos para Linezolid y Tigeciclina. La investigación se realizó a nivel hospitalario y se analizó la respuesta de las muestras ante diferentes antibióticos, los cuales mostraron distintos niveles de sensibilidad. De igual forma el autor comenta que se han realizado valoraciones en diferentes países como China, Pakistán, Irán, en los cuales más del 90% de los aislados de MRSA fueron susceptibles a él.

En ese estudio se reportó características de susceptibilidad del cloranfenicol al *Staphylococcus aureus* muy favorables, con la experiencia de uso anterior y bajo monitorización de los efectos adversos lo convierte en un antibiótico que puede ser eficaz en el manejo de infecciones asociadas a MRSA. Recomiendan también evaluar este antibiótico en los aislamientos de *S. aureus* a nivel de laboratorio, para así tener más datos que evidencien que es una buena alternativa para uso clínico.

## **Minociclina**

Colton, McConeghy, Schreckengerger y Dazinger (2016) mencionan que este es un derivado semi sintético de la tetraciclina se describió inicialmente en la década de los sesentas, lo que la hace diferente es el grupo dimetilamino en el C-7 y la ausencia de sustituyente en el C-6. Posee una mejorada lipofilicidad, vida media más alta, mejor absorción oral y penetración a los tejidos comparada con otras tetraciclinas; actúa por inhibición de la síntesis proteica bacteriana y es un bacteriostático.

Colton *et al* realizan una revisión clínica de los datos y estudios disponibles, establecen que al utilizar minociclina intravenosa como tratamiento de infecciones por MRSA y microorganismos gram negativos, se reporta 100% de efectividad para todas ellas. Mencionan que este tratamiento se ha utilizado principalmente para infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones del tracto respiratorio, de los cuales la mitad de los casos reportados fueron meticilina resistentes.

Los principales datos publicados demuestran que esta es una buena opción como terapia alternativa para infecciones estafilocócicas meticilina resistentes. Ha mostrado actividad *in vitro* frente a *A. baumannii* en monoterapia o combinado, puede ser utilizado en el tratamiento de otros organismos gram negativos multirresistentes pero por la falta de estudios en ellos, se debe dejar como última opción en estos casos. (Castanheira *et al*, 2014)

## **Octapeptinas**

Esta familia se está reutilizando en vista de casos reportados de resistencia a las Polimixinas, existe muy poca información acerca de las octapeptinas, a pesar de que se descubrieron hace 40 años, no se cuenta con tantos estudios sobre ellas. Se está enfatizando en este grupo como una nueva generación más potente de antibióticos lipopéptidos para atacar a los microorganismos resistentes a la polimixina; esto debido a que posee una mayor hidrofobicidad y

también que las diferencias estructurales le confieren mayor potencia y mayor espectro de acción que incluye además de bacterias gram negativas, las gram positivas e inclusive hongos y levaduras. (Velkov, Roberts y Li, 2016)

Se conoce de su mecanismo de acción que pueden provocar lisis de la membrana citoplasmática, la octapeptina B5 ha mostrado buena actividad contra organismos MDR y XDR, con una MIC de 2-4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Dentro de los cultivos analizados se encuentra *E. coli* y *P. aeruginosa*, se ha encontrado también que posee una baja citotoxicidad y baja actividad hemolítica por lo tanto, se estima que su toxicidad es 3 veces menor que la polimixina B con una actividad comparable. Es por esto que este grupo se considera como opción cuando la toxicidad a las polimixinas representa un riesgo o cuando se tiene resistencia a ellas. (Cochrane y Vederas, 2014)

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- Una de las formas de innovar en el tratamiento de BLEEs es agregar a un antibiótico  $\beta$ -lactámico un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas con lo que se aumenta considerablemente el espectro de acción.
- La unión de Ceftolozano/Tazobactam es opción terapéutica para tratar principalmente Infecciones Intraabdominales complicadas e Infecciones del Tracto Urinario complicadas.
- Ceftazidime/Avibactam se considera como opción terapéutica para casos de bacteriemia e infecciones causadas por Enterobacterias productoras de BLEEs, *P. aereginosa* y *K. pneumonia*.
- Los lipoglucopeptidos poseen modificaciones estructurales que aumentan su potencia y los hacen más eficaces que los glucopepticos contra organismos resistentes.
- Dalbavancina se considera como buena opción terapéutica para *S. aureus* MDR y Oritavancina muestra sensibilidad ante MRSA, *Streptococcus* y *C. difficile*.
- La adición del tetrazol en la estructura del Tedizolid le confiere una potencia mucho mayor que el Linezolid y lo hace opción para tratamiento farmacológico cuando no hay sensibilidad al Linezolid.
- Eravaciclina es una tetraciclina en vías de desarrollo que ha presentado eficacia semejante al Ertapenem, por lo que se espera sea una buena opción para *A. baumannii*, *H. influenzae* y enterobacterias productoras de BLEEs.
- Plazomicina ha presentado menos toxicidad, más potencia y un espectro de acción más amplio que los aminoglucósidos encontrados en el mercado.

- Los compuestos orgánicos con fósforo se consideran como opción alternativa para la creación de nuevos antibióticos, la Fosfopiricina es una molécula que ha presentado capacidad antimicrobiana, baja toxicidad y alta potencia ante bacterias resistentes.
- Ante el poco desarrollo de nuevos antibióticos que se ha dado en las últimas décadas, una estrategia para tener más opciones terapéuticas es la reutilización de los que estaban en desuso.
- Bacterias como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacteriaceae* han presentado hasta 99% de susceptibilidad a la Fosfomicina, la cual ha mostrado un aumento en su potencia al unirse con Amoxicilina o Daptomicina contra *Enterococcus* resistente a Vancomicina.
- La Polimixina B muestra sinergia al unirla al Imipenem y al Meropenem contra *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *S. marcescens*, al unirla con Tigeciclina mostró actividad contra *S. marcescens* y la Colistina al ser unida con carbapenemasas mostró actividad contra *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.
- Aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina han presentado sensibilidad al Cloranfenicol de hasta 90% por lo que se podría considerar como alternativa clínica para estas cepas, su eficacia es comparable al Linezolid y Tigeciclina.
- La Minociclina presenta mejores características como lipofilicidad, vida media y absorción vía oral que otras tetraciclinas, también presenta 100% de efectividad frente a microorganismo gram negativos y cepas de MRSA.
- Las Octapeptinas representan una opción ante bacterias resistentes a las Polimixinas ya que presentan mayor potencia y mayor espectro de acción.

## **Recomendaciones**

- Realizar un estudio basado en nuevas alternativas terapéuticas como fitofármacos, sobre las propiedades microbianas de extractos de origen vegetal.
- Analizar las alternativas terapéuticas que hay en Europa para así poder comparar con las existentes en nuestro continente, pues esta investigación se basó en resultados obtenidos en América.
- Incrementar la información y mantenerse actualizados, por parte de los farmacéuticos y profesionales de la salud, acerca de los nuevos tratamientos disponibles, en este caso antibióticos, para así ayudar de mejor manera a los pacientes que lo requieran.
- Concientizar a la población en general acerca del uso responsable de los antibióticos y de las consecuencias que se pueden llegar a tener en el caso de no acatar las indicaciones; además, incentivar a restringir el uso de estos medicamentos en la agroindustria para disminuir la exposición hacia ellos.

## REFERENCIAS

Alós, J. (2015) Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 33(10) Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>

Álvarez, D., Garza, S., Vázquez, R. (2015) Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Revista Chilena de Infectología*. 32(5) pp 716-1018 Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002>

Anderson, J., Fitts, E., Kirtley, M., Ponnusamy, D., Peniche, A., Dann, S., Motin, V., Chauhan, S., Rosenzweig, J., Sha, J., Chopra, A. (Junio, 2016) New Role for FDA-Approved Drugs in Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. *Antimicrob Agents Chemoter* (60).pp. 3717-3729. Doi:10.1128/AAC.00326-16.

Araya, Z. (2008) Estudio de la resistencia a los antibióticos según pruebas de sensibilidad, basado en el reporte de los urocultivos de pacientes que asisten a la Clínica de Esparza de julio a diciembre del 2008. (Tesis de Grado) Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

Barth, N., Ribeiro, V., Zavascki, A. (2015) *In vitro* Activity of Polymyxin B plus Imipenem, Meropenem, or Tigecycline against KPC-2-Producing Enterobacteriaceae with high MICs for These Antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemoter*. 59(6) pp 3596-3597

Bernabé, E. (2014) Intervención educativa para mejorar la adherencia de los pacientes que usan antibióticos durante la dispensación en una oficina de farmacia. (Tesis Doctoral). Universidad de Granada, Granada, España.

Burdette, S., Trotman, R. (Junio, 2015) Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. *Clinical Infectious Diseases* (61)8.Pp. 1315-1321 Doi: 10.1093/cid/civ501

Bush, K., Page, M. (Enero, 2017) What we may expect from novel antibacterial agents in the pipeline with respect to resistance and pharmacodynamic principles. *Springer Science+Business Media*.Doi: 10.1007/s10928-017-9506-4

Brooks, G., Butel, J., Carroll, K., Mietzner, T., & Morse, S. (2014). *Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología Médica*. USA: Mc Graw Hill.

Calvo, J. & Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27, pp.44-51.

Castanheira, M., Mendes, J. Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary in vitro activity of minicycline and other treatment options. *Clin Infect Dis*. 59(6) pp 367-373 doi: 10.1093/cid/ciu706.

Cervantes, E., Garcia, R., & Salazar, P. (2014, mayo 22). Importancia de *Stahylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 61 pp.198-202. 2017, enero 20, De Ebsco Host Base de datos.

Cluck, D., Lewis, P., Stayer, B., Spivey, J., Moorman, J. (Diciembre, 2015) Ceftolozane-Tazobactam: A new-generation cephalosporin. *Am J Health-Syst Pharm*, 72.2135-2146. Doi:10.2146/ajhp150049

Cochrane, S., Vederas, J. (2014) Lipopeptides from *Bacillus* and *Paenibacillus* spp.: A Gold Mine of Antibiotic Candidates. *Medicinal Research Reviews*. 36(1) pp 4-31 doi: 10.1002/med.21321

Colton, B., McConeghy, K., Schreckenberger., Danzinger, L. (2016) I. V. minocycline revisited for infections caused by multidrug-resistant organisms. *AM J Health Syst Pharm* 73(5) pp 279-285 doi: 10.2146/ajhp150290

Descourouez JL, Jorgenson MR, Wergin JE, Rose WE. (2013). Fosfomycin synergy in vitro with amoxicillin, daptomycin, and linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from renal transplant patients with infected urinary stents. *Antimicrob Agents Chemother*. 57 pp 1518–1520. doi:10.1128/AAC.02099-12.

Eloit, M. (21 de septiembre de 2016). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/superbugs-action-now/es/>

Embid, A. (2011). Resistencia de las bacterias a los antibióticos. *Revista de Medicinas Complementarias*, N° 53, pp.45-50.

Errecalde, J. (2014). Uso de antimicrobianos en animales de consumo. *Depósito de documentos de la FAO*, 162, capítulo 2. 2016, enero 18, De Scielo Base de datos.

Falagas, M., Vouloumanou, E., Samonis, G., Vardakas, K. (2016) Fosfomycin. *Rev. clin. Microbiol.* 29(2) pp 321-347 doi: 10.1128/CMR.00068-15

Fayyaz, M., Mirza, I., Ahmed, Z., Abbasi, I., Hussain, A., Ali, S. In vitro Susceptibility of Chloramphenicol against methicilin-resistan *Staphylococcus aureus*. *J Coll Physicians Sug Pak*. 23(9) pp 637-640

Food and Drug Administration.(2014). Highlights of Prescribing Information.(3529436). Recuperado de [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205435s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205435s000lbl.pdf)

Guirao, S. (2015). *Utilidad y tipos de revisión de literatura*. Marzo 09, 2017, de ENE, Revista de Enfermería Sitio web: <http://ene-enfermeria.org/ojs/index.php/ENE/article/view/495/guirao>

Grossman, T., Starosta, A., Fyfe, C., O'Brien, W., Rothstein, D., Mikolajka, A., Wilson, D., Sutcliffe, J. (Mayo, 2012) Target and Resistance-based mechanistic studies with TP-434, a novel fluorocycline antibiotics. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*.56(5). Pp 2559-2564

Hubick, S., Jayaraman, A., McKeen, A., Reid, S., Alcorn, J., Stavridides, J., Sterenberg, B. (2017) A potent synthetic inorganic antibiotic with activity against drug-resistant pathogens. *Nature, Scientific Reports*.Doi: 10.1038/srep41999

Karaoui, L., Lababidi, R., Chahine, B. (Enero, 2013) Oritavancin: An investigational lipoglycopeptide antibiotic. *Am J Health-Syst Pharm* (70),pp. 23-33 Doi: 10.2146/ajhp110572

Kisgen, J., Mansour, H., Unger, N., Childs, L. (Abril, 2014) Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health-Syst Pharm* (71) pp. 621-633 Doi: 10.2146/ajhp130482

Lagacé, P., Walkty, A., Karlowsky, J. (Enero, 2014) Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evidence*.(9) pp.13-25 Doi: [dx.doi.org/10.2147/CE.S40698](http://dx.doi.org/10.2147/CE.S40698)

Liscio, J., Mahoney, M., Hirsch, E. (2015) Ceftolozane/Tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 46 pp 266-271 Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003>

López, ML (2013). *Frecuencia de Bacterias Patógenas su Patrón de Sensibilidad Antibiótica en el HGR N° 25 en Relación con el Cuadro Básico de Medicamentos* (Tesis de Grado). Recuperado de [http://condor.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis\\_lopez\\_galvan.pdf](http://condor.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_lopez_galvan.pdf)

Millman, C. (2016). Antibiotic Resistance. *Discover Magazine*. Julio/Agosto 2016, De Medline base de datos.

Molina, J. (2015). *Drogas Antibacterianas*. Febrero 24, 2017, de Universidad Nacional Autónoma de México Sitio web: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/terapeutica.html>

McCurdy, S., Jones, R., Mendes, R., Puttagunta, S., Dunne, M. (Mayo, 2015) *In Vitro* Activity of Dalbavancin against Drug-Resistant Staphylococcus aureus Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. (59)8. Doi: 10.1128/AAC.00274-15

Ortíz, G., Arias, G., Garay, M. (2016) Uso adecuado de polimixinas para infecciones por microorganismos multirresistentes. *Acta Colomb Cuid Intensivo* (16)4 pp277-282 recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2016.07.004> 0122-7262/

Percival, K. (2017, Enero). Antibiotic Classification and Indication Review for the Infusion Nurse. *The Art and Science of Infusion Nursing*, 40, pp.55-57.

Portillo, A., Lantero, M., Zarazaga, M., Gastañares, M., Olarte, I., Undabeitia, E., Ruiz, F., & Torres, C. (2008). Resistencia a Antibióticos Macrólidos-Lincosamidas-Estreptograminas y mecanismos implicados en cepas clínicas de Streptococcus spp. en La Rioja. Febrero 03, 2017, de Zubía Monográfico Sitio web: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/298124.pdf>

Richard Coniff. (2013). Penicilin Wonder Drug of WWII. enero 18, 2016, de Military History Sitio web: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=9&sid=93410fe1-ab85-48a4-8dfd-81607ca08968%40sessionmgr107&hid=125>

Rivera, D. Carlos, Q. Rodríguez, E. (marzo de 2010) Antimicrobial resistance of clinical isolates of anaerobic bacteria from a regional hospital in Costa Rica. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, K, 4(1), 79-84.

Rocha, C., Reynolds, N., Simons, M. (2015, febrero 11). Resistencia Emergente a los Antibióticos: Una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015, 32(1) pp117-23

Rodríguez, J. (2011, octubre 12). Resistencia a los antibióticos: La evolución en acción. *Revista de Humanidades*, N° 10, pp.56-64

Ryan, K. (2011). Microbiología médica. (5a. ed.) McGraw-Hill Interamericana. Tomado de <http://www.ebooks7-24.com>

Sader, H. Gales, A. Pfaller, M. Mendes, R. Zoccoli, C. Barth, A. (2001, Agosto) Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis*. 5(4). pp. 200-214

Schneewind, O., & Missiakas, D. M. (2012). Protein secretion and surface display in Gram-positive bacteria. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1592), 1123–1139. <http://doi.org/10.1098/rstb.2011.0210>

Sharma, R., Eun, T., Moy, S. (Enero, 2016) Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clinical Therapeutics*, (38)3, pp.431-444.

Solomkin, J., Evans, D., Slepavicius, A., Lee, P., Marsh, A., Tsai, L., Sutcliffe, J., Horn, P. (Noviembre, 2016) Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial. *JAMA Surgery*. Doi:10.1001/jamasurg.2016.4237

Soto, J., Zerpa, E., Moreno, R., Colmenares, R., Perez, M., Leal, K., Parra, K. (2015) Susceptibilidad *in vitro* del *Staphylococcus aureus* al cloranfenicol aislado en muestras de secreciones. Hospital “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz” IVSS. *Bol Venez Infectol*. 26(1). pp 40-44  
Recuperado de <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/914/05-franco-j-40-45.pdf>

Tijerino, A. Jiménez, A. Bolaños, H. Chanto, G. Acuña, MT. Vargas, J. Sánchez, LM. Chávez, E. Cordero, E. Oropeza, G. Campos, E. Red Nacional de Laboratorios de Bacteriología. (2011) *Informe de vigilancia: Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos*. INCIENSA.

Tran, T., Velkov, T., Nation, R., Forrest, A., Tsuji, B., Bergen, P., Li, J. (2016) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymixin B: are we yet? *International Journal of Antimicrobial Agents*. Pp 1-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010

Velkov, T., Roberts, K., Li, J. (2016) Rediscovering the octapeptins. *The Royal Society of Chemistry*. Doi: 10.1039/c6np00113k