

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

**APOCALIPSIS ANTIBIÓTICO. SITUACIÓN DE LA
RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y LA
POSIBILIDAD DE REVERSIÓN**

YANINA ZUMBADO CAMPOS

TUTOR: EDGAR HERNANDEZ MORA

SAN JOSE, DICIEMBRE, 2018

Contenido

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| Planteamiento del problema..... | 8 |
| Objetivos..... | 9 |
| Objetivo general..... | 9 |
| Objetivos específicos..... | 9 |
| Justificación..... | 9 |
| Antecedentes..... | 12 |
| CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL..... | 18 |
| Bacteriología..... | 18 |
| Estructura..... | 19 |
| Clasificación bacteriana..... | 20 |
| Crecimiento bacteriano..... | 22 |
| Requerimientos nutritivos..... | 22 |
| Requerimientos físicos..... | 23 |
| Patogenia de la infección bacteriana..... | 24 |
| Identificación de las bacterias patógenas..... | 25 |
| Transmisión de la infección..... | 26 |
| Proceso infeccioso..... | 27 |
| Farmacoterapia de las enfermedades bacterianas..... | 27 |
| Reseña histórica..... | 28 |
| Antibioticoterapia..... | 28 |
| Selección del antibiótico..... | 29 |
| Prueba de sensibilidad microbiana a los antibióticos..... | 30 |
| Factores farmacocinéticos..... | 31 |
| Tratamiento con antibióticos combinados..... | 32 |
| Clasificación por mecanismo de acción..... | 33 |
| Sustancias que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana..... | 33 |
| Sustancias que actúan directamente sobre la membrana celular del organismo..... | 33 |
| Sustancias que inhiben la síntesis proteica..... | 34 |
| Sustancias que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos..... | 34 |

| | |
|---|----|
| Sustancias que bloquean la síntesis de factores metabólicos. | 35 |
| Familias de antibióticos..... | 35 |
| Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. | 35 |
| Penicilinas..... | 36 |
| Cefalosporinas y cefamicinas. | 38 |
| Monobactámicos..... | 40 |
| Carbapenémicos..... | 40 |
| Inhibidores de la β -lactamasa. | 41 |
| Antibióticos glucopeptídicos. | 41 |
| Vancomicina..... | 42 |
| Teicoplanina. | 42 |
| Telavancina..... | 43 |
| Dalbavancina. | 43 |
| Antibióticos lipopéptidos..... | 43 |
| Fosfonopéptidos..... | 43 |
| Bacitracina. | 44 |
| Isoxazolidinonas. | 44 |
| Tetraciclinas..... | 44 |
| Macrólidos. | 45 |
| Eritromicina..... | 46 |
| Claritromicina..... | 46 |
| Azitromicina..... | 47 |
| Cetólidos..... | 47 |
| Lincosamidas..... | 47 |
| Streptograminas. | 48 |
| Anfenicoles..... | 48 |
| Oxazolidinonas. | 48 |
| Aminoglucósidos..... | 49 |
| Sulfonamidas. | 50 |
| Quinolonas y fluoroquinolonas. | 50 |
| Uso apropiado de los antibióticos | 52 |
| Resistencia a los antibióticos | 54 |

| | |
|---|----|
| Origen de la farmacorresistencia..... | 57 |
| Origen no genético..... | 58 |
| Origen genético..... | 59 |
| Mecanismos genéticos básicos de transferencia horizontal de genes de resistencia..... | 61 |
| Mecanismos bioquímicos de resistencia bacteriana..... | 63 |
| Inactivación del antibiótico. | 65 |
| Alteración del sitio diana del antibiótico..... | 66 |
| Alteración en las barreras de permeabilidad..... | 67 |
| Formación de <i>biofilms</i> o biopelículas..... | 68 |
| Causas de la resistencia..... | 70 |
| Uso excesivo..... | 70 |
| Prescripción indebida. | 71 |
| Uso excesivo de antibióticos en la industria agropecuaria. | 72 |
| Falta de desarrollo de nuevos antibióticos..... | 73 |
| Barreras en la regulación..... | 77 |
| Carga clínica y económica de la resistencia antimicrobiana..... | 78 |
| Prevalencia de la resistencia..... | 79 |
| Grupo ESKAPE..... | 83 |
| Medidas de acción en respuesta a la problemática..... | 83 |
| A nivel mundial..... | 84 |
| Organización Mundial de la Salud. | 84 |
| Unión Europea..... | 88 |
| Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades. | 90 |
| Centers for Disease Control..... | 90 |
| A nivel nacional..... | 90 |
| Reversión de la resistencia a antibióticos..... | 91 |
| Tipos de reversión..... | 93 |
| Reversión isogénica por recrecimiento o reinvasión..... | 93 |
| Reversión isogénica por mutación..... | 94 |
| Reversión isogénica por pérdida de genes de resistencia..... | 95 |
| Reversión paragenética por mutación..... | 96 |
| Reversión paragenética mediante la modulación de la expresión génica..... | 96 |

| | |
|--|------------|
| Reversión alogénica dentro de los huéspedes..... | 97 |
| Reversión alogénica en la escala entre hospederos. | 98 |
| Coselección..... | 98 |
| CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO..... | 100 |
| Tipo de investigación..... | 100 |
| Enfoque de la investigación..... | 101 |
| Criterios de inclusión y exclusión..... | 101 |
| Fuentes de información..... | 101 |
| Categorías de análisis..... | 107 |
| Categoría 1. Resistencia a los antibióticos..... | 107 |
| Categoría 2. Propagación mundial de la resistencia antimicrobiana..... | 108 |
| Categoría 3. Costa Rica y la resistencia antimicrobiana..... | 108 |
| Categoría 4. Estrategias para la reversión de la resistencia a los antibióticos..... | 108 |
| CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 110 |
| Situación mundial de la resistencia a los antibióticos..... | 110 |
| Situación de la resistencia a los antibióticos en Costa Rica..... | 114 |
| Estrategias para la reversión de la resistencia a los antibióticos..... | 122 |
| CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 133 |
| Conclusiones..... | 133 |
| Recomendaciones..... | 135 |
| REFERENCIAS..... | 137 |
| APÉNDICES..... | 146 |
| Apéndice A: Instrumento para la redacción de conclusiones y recomendaciones..... | 146 |

Tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Principios para establecer las causas de las infecciones..... | 26 |
| Tabla 2. Ejemplos de resistencia codificada por mutaciones bacterianas | 60 |
| Tabla 3. Principales mecanismos de resistencia codificados por plásmidos | 62 |
| Tabla 4. Mecanismos bioquímicos de resistencia a los antimicrobianos | 64 |
| Tabla 5. Estrategia global de la OMS para el control de la resistencia antimicrobiana. | 86 |
| Tabla 6. Fuentes de información | 101 |
| Tabla 7. Nuevas moléculas para combatir bacterias resistentes y multiresistentes..... | 122 |
| Tabla 8. Nuevas técnicas de tratamiento con los antibióticos ya existentes..... | 126 |
| Tabla 9. Reversión de la resistencia a antibióticos..... | 127 |

Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Estructura de las bacterias | 19 |
| Figura 2. Estructura química de las penicilinas | 37 |
| Figura 3. Estructura química de las cefalosporinas | 39 |
| Figura 4. Estructura química de los monobactámicos..... | 40 |
| Figura 5. Estructura química de los carbapenémicos | 40 |
| Figura 6. Estructura química de la vancomicina..... | 42 |
| Figura 7. Estructura química de las tetraciclinas | 45 |
| Figura 8. Estructura química de los macrólidos | 46 |
| Figura 9. Estructura química del ácido nalidíxico y algunas fluoroquinolonas | 51 |
| Figura 10. Cronología de la introducción de antibióticos y la aparición de resistencias | 56 |
| Figura 11. Mecanismo por el cual plasmidos, transposones e integrón confieren resistencia bacteriana..... | 59 |
| Figura 12. Número de fármacos antibacterianos aprobados a través de los años | 74 |
| Figura 13. Fechas de descubrimiento de distintas clases de fármacos antibacterianos | 75 |
| Figura 14. Estado de inscripción de países al GLASS, hasta enero, 2018 | 88 |
| Figura 15. Resistencia a los antibióticos en <i>Salmonella</i> spp. de origen humano, 2010 N: 186 | 114 |
| Figura 16. Resistencia a los antibióticos en <i>Salmonella</i> spp. de origen no humano, 2010 N: 166 | 115 |
| Figura 17. Resistencia a los antibióticos en <i>Shigella</i> , 2010..... | 116 |
| Figura 18. Resistencia a los antibióticos en <i>Haemofilus influenzae</i> no invasivos, 2010. N: 107 | 117 |
| Figura 19. Resistencia a los antibióticos en <i>Streptococcus pneumoniae</i> invasivos, 2010 N: 64 | 118 |
| Figura 20. Resistencia a los antibióticos en <i>Streptococcus pneumoniae</i> no invasivos, 2010. N: 71 | 119 |
| Figura 21. Resistencia a los antibióticos en <i>Escherichia coli</i> de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, del 14 febrero, 2013 al 31 de diciembre, 2014..... | 120 |

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En los últimos años, se ha reportado un creciente número de microorganismos que generan resistencia a los antibióticos. El uso excesivo o inadecuado de estos medicamentos y la falla en la implementación de medidas de control para prevenir la propagación de bacterias resistentes en el entorno sanitario han llevado a un aumento alarmante en el número de infecciones causadas por bacterias resistentes. El desarrollo de los antibióticos hizo un aporte de gran importancia en temas de salud pública, ya que llegaron a revolucionar la capacidad de tratar enfermedades infecciosas; sin embargo, el surgimiento de la resistencia amenaza con limitar la posibilidad de utilizar estos fármacos de una manera efectiva y muchas enfermedades infecciosas podrían volverse incurables. (Fernández, Bert y Nicolas, 2016; Hershberg, 2017)

Este escenario se ha convertido en un importante problema mundial de seguridad en la salud pública, siendo necesarias acciones a nivel regional, nacional e internacional para detener, revertir y prevenir la resistencia antimicrobiana. Se puede percibir la magnitud de este fenómeno al analizar los números expresados por Sabtu, Enoch y Brown (2015):

Las infecciones debidas a microorganismos resistentes causaron 25 000 muertes y costó €1,5 mil millones por año en costos hospitalarios y sociales en un informe de la Unión Europea, Islandia y Noruega. Otro informe sugirió que casi 23 000 personas mueren cada año como un resultado directo de infecciones debido a microorganismos resistentes adquiridos en hospitales de Estados Unidos, con costos de atención médica asociados de >\$20 mil millones. (pp. 1-2)

Como consecuencia, por un lado, las organizaciones mundiales, regionales y nacionales de la salud han dedicado sus esfuerzos a crear e implementar planes de acción, sistemas de vigilancia, campañas de información, entre otras acciones. Esto para fomentar el uso adecuado de los antibióticos y concientizar a la población acerca de los peligros que conlleva esta problemática, a los cuales todos estamos expuestos; no obstante, estas medidas no han sido suficientes o al menos no se ha observado el efecto deseado. Por otro lado, la

investigación juega un papel importante al contribuir a la comprensión cada vez mejor de los mecanismos mediante los cuales las bacterias desarrollan la resistencia y los factores que la condicionan. Idealmente, estos estudios y sus contribuciones ayudan a encontrar las mejores formas de controlar, prevenir y hasta revertir la farmacoresistencia generada por las bacterias. En los últimos años, se ha comenzado a indagar en la posibilidad de revertir la resistencia antimicrobiana y encontrar las técnicas efectivas para lograr una reversión de la situación.

Se espera que, al poder examinar la situación actual de la resistencia a los antibióticos y analizar los estudios cuyo objetivo ha sido encontrar formas de revertir la resistencia, se logre analizar a futuro cómo seguirá evolucionando esta situación y encontrar respuesta a la inquietud que dio origen a este trabajo; la incógnita de saber ¿Cuál será el escenario real de la resistencia antimicrobiana y de la posibilidad de una reversión?

Objetivos

Objetivo general

Analizar el escenario de la resistencia antimicrobiana y la posibilidad de su reversión.

Objetivos específicos

Determinar la situación actual de la resistencia a los antibióticos a nivel mundial.

Exponer la situación de la resistencia a los antibióticos en Costa Rica.

Describir las estrategias descubiertas como posibles medios de alcanzar la reversión de la resistencia generada por las bacterias hacia los antibióticos.

Justificación

La resistencia a los antibióticos desarrollada por los agentes causantes de infecciones ha ido aumentando de forma preocupante en los últimos años, hasta llegar a ser una problemática de interés mundial, debido a que no existen nuevas opciones de tratamiento y las existentes están perdiendo su efectividad. Furusawa, Horinouchi y Maeda (2018) resaltan que:

La aparición de bacterias multirresistentes es un problema creciente de salud pública en todo el mundo. (...) Establecer estrategias para suprimir la aparición de bacterias resistentes es una tarea urgente; por lo tanto, una mayor comprensión de la evolución de la resistencia a los medicamentos es necesaria. (p.45)

En este escenario es de suma importancia la implementación de protocolos, estrategias y guías que busquen dirigir a los profesionales en salud y a los pacientes a optimizar el uso de estos medicamentos y así mejorar el panorama. La investigación juega un papel muy importante, pues ayuda a comprender los mecanismos de resistencia, sus causas, sus características genéticas y predecir en muchos casos su comportamiento. Este conocimiento ha permitido el desarrollo de herramientas muy importantes en la lucha contra la resistencia antimicrobiana, las cuales son las estrategias de reversión. Se podría dar un cambio de rumbo total a la situación al encontrar una forma, o formas, de revertir la resistencia que ya han generado las bacterias; la prevención puede ayudar solo hasta cierto punto, lo más favorable sería poder revertir estos mecanismos de resistencia y así no solo contener su propagación, sino también disminuir los casos hasta conseguir idealmente su erradicación.

Actualmente, todos los esfuerzos del área de la salud deberían estar dirigidos no solo a prevenir esta situación, sino también a revertir estas resistencias generadas. La creciente resistencia a antibióticos representa un elevado costo agregado para los establecimientos de salud, puesto que provoca un aumento en el tiempo de estadía de los pacientes en los hospitales y aumenta el costo del tratamiento farmacológico al requerir cada vez un abordaje más y más específico y agresivo, sin mencionar que constituye una amenaza importante contra las vidas humanas. Tal como lo ejemplifican Imamovic y Sommer (2013):

El rápido desarrollo de resistencia a los medicamentos es una gran amenaza para el manejo exitoso de las enfermedades infecciosas y el cáncer, que colectivamente son responsables de más de la mitad de las muertes relacionadas con enfermedades a nivel mundial.(...) En particular, el fracaso del tratamiento está aumentando rápidamente como resultado del alarmante desarrollo de resistencia a múltiples

fármacos en patógenos bacterianos Gram-negativos, como *Escherichia coli* y *Klebsiella*, que contribuyen a la mayoría de las muertes causadas por infecciones adquiridas en el hospital. (p.1)

Si se logran desarrollar las acciones necesarias para revertir la resistencia antimicrobiana y comprobar su efectividad, y a su vez lograr implementarlas mundialmente, el impacto alcanzado sería enorme y el beneficio aún mayor. No hay nuevos fármacos disponibles, ni existen proyecciones que se desarrollen en un futuro próximo, por lo que no se puede depender de nuevos tratamientos para resolver esta problemática. Así lo afirma García et al. (2016):

Existe una preocupación mundial y es que nos enfrentamos a la era post-antibiótica causada por este uso imprudente de los antimicrobianos. La incidencia de infecciones por microorganismos resistentes va en aumento tanto a nivel mundial como en nuestro medio mientras que el desarrollo de nuevos fármacos sigue estancado. (p.3)

Las esperanzas para lograr una mejoría ante este grave problema, que es real, están en descifrar la forma de revertir este proceso y, por supuesto, establecer pautas estrictas de prevención. Así, una vez controlada la situación, se logrará manejar las enfermedades de forma exitosa al acudir a tratamientos de primera línea sin necesidad de opciones secundarias que implican un mayor gasto y hasta mayores reacciones adversas o mayores riesgos.

Es claro que el desarrollo de estos estudios no es sencillo debido a la complejidad de los microorganismos y las variables, por esto es que no existe aún una técnica sólida que se esté aplicando ampliamente. Tal como lo destacan Yoshida et al. (2017): “A pesar de una serie de estudios clínicos, de laboratorio y teóricos con varias combinaciones de antibióticos, mostraron resultados mixtos en parte debido a la falta de procedimientos estándar para realizar experimentos.” (p.2) De ahí la importancia de realizar revisiones y conocer los distintos estudios para alcanzar esa estandarización y poder también comparar entre ellos e incluso contribuir a mejorías y adaptaciones. Ante esta preocupación, lo principal es lograr determinar las herramientas con las que se cuenta y la existencia o no de una posibilidad de

reversión, para así recolectar todos los aportes e invertir todos los esfuerzos en direccionar las investigaciones por el mejor rumbo.

La comprensión de la resistencia antimicrobiana ayuda a hacer conciencia de la importancia de tomar medidas y acciones para combatirla. En los últimos años, ya se han llevado a cabo investigaciones, tales como las de Sarkar, Chowdhury y Ghosh (2010), Murillo et al. (2011), Park et al. (2016), Reva et al. (2016), Blondiaux et al. (2017) entre otras, acerca de posibles maneras de revertir la resistencia a antibióticos, situación que da luz y esperanza en este sentido; por lo que se promueve el continuar aportando al tema mediante nuevos estudios para descubrir nuevas formas o mejorar las ya existentes. “Sin embargo, hasta ahora, la evidencia clínica de reversibilidad es limitada” (p.143), menciona Sundqvist (2014). El solo hecho de que ya se haya documentado la posibilidad de una reversión invita al campo científico a extender estos análisis y la aplicación clínica de ellos, para lograr llegar a una solución o una mejoría significativa de la complicación que estamos manejando actualmente sin tener las herramientas más ideales.

Antecedentes

El primer antibiótico ampliamente comercializado en los Estados Unidos fue la penicilina a mediados de la década de 1940 y poco después se documentó el aislamiento de una bacteria resistente a esta. A partir de ahí y hasta la década de 1960, se crearon 20 nuevas clases de antibióticos y, de igual forma, aparecieron cepas resistentes luego de cinco años de sus lanzamientos. (Smith, Mikanatha y Read, 2015)

La resistencia a los antibióticos comenzó a surgir poco después de que estos fueran introducidos en la medicina; sin embargo, el impacto fue amortiguado por el desarrollo y lanzamiento de nuevas moléculas y nuevas opciones de tratamiento. La amenaza mundial ante esta situación se amplifica debido a la disminución del número de nuevos antibióticos descubiertos. (Sabtu, Enoch y Brown, 2015) Desde 1962, solo dos nuevas clases de antibióticos han salido al mercado, mientras que su uso y distribución continúa aumentando. (Smith, Mikanatha y Read, 2015)

La relevancia de esta situación y su creciente avance han llevado a científicos de todo el mundo a indagar en estos temas en busca de respuestas y soluciones. A continuación, se

mencionan algunos de los estudios llevados a cabo internacionalmente considerados como los más relevantes.

Murillo, Muñoz, Marín, Ánguas y Contreras (2012) desarrollaron el “Estudio del Potencial de Aplicación Biomédica y Ambiental de Algas del Género *Sargassum* y *Enteromorpha* Colectadas en el Golfo de California”, en México, para determinar el beneficio de la aplicación de estas algas en la reversión de la resistencia antimicrobiana. Gracias a este, se logró determinar que los extractos de estas algas fueron capaces de revertir la resistencia de ciertas bacterias a algunos antibióticos; además de presentar actividad inhibitoria frente ciertas bacterias.

En el estudio *Use of collateral sensibility networks to design drug cycling protocols that avoid resistance development*, de Imamovic y Sommer (2013), se analizaron la sensibilidad colateral y los perfiles de resistencia en cepas de *E. coli*, en Dinamarca. En este, descubren la existencia de una compleja red de sensibilidad colateral y con base en esto propusieron una modalidad de tratamiento basada en la aplicación cíclica de fármacos con perfiles de sensibilidad colateral compatibles secuencialmente para tratar las infecciones. El propósito de esto fue diseñar protocolos de ciclos de drogas que eviten el desarrollo de resistencia y aumenten la sensibilidad.

Martínez y Baquero (2014) en España publicaron *Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space*, donde analizan la aparición y propagación de la resistencia antimicrobiana desde un espacio multiparamétrico. Proponen que la medición del efecto que tienen ciertos parámetros sobre la resistencia a antibióticos para diferentes genes y microorganismos, que crecen bajo distintas condiciones, permitirá predecir la evolución de esa resistencia en una manera más eficaz y así será posible plantear intervenciones focalizadas.

El autor Sundqvist (2014) en su investigación, en Suecia, “Reversibilidad de la resistencia a antibióticos”, explica como, según estudios *in vitro* del avance de la resistencia antimicrobiana, se ha demostrado que las mutaciones que conllevan a la resistencia antimicrobiana tienen un costo sobre el desarrollo de la bacteria, medido en una tasa de crecimiento significativamente disminuida. Este costo ha contribuido a la elaboración de

modelos matemáticos para el desarrollo de la resistencia a antibióticos. Estos han llegado a la teoría de que una reducción en el uso de los antibióticos contrarrestaría la propagación de organismos que han generado resistencia y se permitiría la expansión de cepas más susceptibles, a la vez que se perderían los genes que codifican la resistencia. Por lo tanto, se analizan ciertas intervenciones puntuales, principalmente a nivel hospitalario, pero también en distintas comunidades, para observar esa posibilidad de una reversión de la resistencia mediante la restricción del uso de antibióticos.

En el artículo *Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes*, Baym et al. (2016) desarrollan en Estados Unidos, un instrumento experimental para el estudio de la mutación, evolución y crecimiento de las bacterias. Este consiste en una placa llamada MEGA-placa, en la cual se esparce la bacteria y esta crecerá en un medio que contiene el antibiótico, donde se puede observar la mutación y selección de un frente bacteriano migratorio. La MEGA-placa proporciona una plataforma versátil para estudiar la adaptación microbiana y visualizar la dinámica evolutiva, siendo esto una herramienta clave en el desarrollo de técnicas para lograr la reversión de la resistencia antimicrobiana.

En Suiza, Zampieri et al. (2017), en su estudio *Metabolic constraints on the evolution of antibiotic resistance*, han analizado el papel que juega el metabolismo bacteriano en disminuir la evolución de la resistencia a antibióticos. Para esto, se cultivó *Escherichia coli* en fuentes de carbón glicolítico o gluconeogénico, bajo la acción de tres diferentes antibióticos. Al analizar más de 500 metabolitos, se descubre que el metabolismo del carbono y la energía restringió la evolución de las bacterias, tanto en términos de velocidad y modo de adquisición de dicha resistencia.

García et al. (2017), en la tesis desarrollada en España, *Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study*, realizan una evaluación del impacto sobre el perfil de resistencias de la aplicación de un programa de optimización de utilización de antimicrobianos. Esto se llevó a cabo específicamente en el caso de resistencia de grampositivos hacia el antibiótico linezolid. Se efectúan estudios antes y después de la intervención para evaluar los resultados sobre la reversión de la resistencia antimicrobiana.

Se ha demostrado, mediante estudios *in vitro* por parte de Yoshida et al. (2017) en su publicación *Time-programmable drug dosing allows the manipulation, suppression and reversal of antibiotic drug resistance in vitro*, que se puede manipular la evolución de *Escherichia coli* multiresistente. Esto se lleva a cabo mediante la administración de dos diferentes antibióticos en forma alterna, descubriéndose que ese cambio entre ciertas combinaciones de antibióticos llega a resultar en la supresión del desarrollo de la resistencia de, por lo menos, uno de los antibióticos. Con estos datos se logra desarrollar, en Japón, un modelo simple que permita predecir el progreso de la evolución de las bacterias y, de acuerdo con eso, lograr llegar a revertir la resistencia.

En la actualidad, existen estudios con información valiosa que han demostrado la existencia de obstáculos evolutivos en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana, lo que indica que esta evolución puede llegar a ser predecible. En el estudio *Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution*, Furusawa, Horinouchi y Maeda (2018), en Japón, se enfocan en la posibilidad de predecir y controlar dicha evolución de la resistencia antibiótica, basándose en un análisis cuantitativo de los cambios fenotípicos y genotípicos observados en la evolución de las bacterias controladas en el laboratorio.

De igual manera, nuestro país no se ha quedado atrás en la investigación sobre el tema de la resistencia a antibióticos; sin embargo, aún no se ha logrado encontrar publicaciones específicamente sobre la reversión de esta resistencia. A continuación, se mencionan estudios efectuados relacionados en forma general con la resistencia antimicrobiana.

Rivera, Quesada, y Rodríguez (2010), en su publicación “Resistencia antimicrobiana de aislados clínicos de bacterias anaerobias de un hospital regional en Costa Rica”, evidencian uno de los primeros reportes, en Costa Rica, de resistencia antimicrobiana usando métodos estandarizados. Se tomaron muestras a lo largo de todo el 2006 y se aislaron 31 cepas de 4 distintas bacterias anaerobias, para determinar la sensibilidad a los antibióticos de todas ellas. Para esto se utilizaron 3 técnicas estandarizadas: el método de referencia de dilución en agar, el sistema ATB-ANA (bioMérieux) y el E-test (AB Biodisk). Los resultados más relevantes que generan preocupación fueron la obtención de altas concentraciones inhibitorias mínimas, la multirresistencia de algunas cepas y la alta resistencia a la clindamicina en ciertas cepas.

En la investigación “Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de aislamientos de *Clostridium perfringens* de diferentes orígenes en Costa Rica”, Gamboa, Mau-Inchaustegui y Rodríguez (2011) analizaron 81 cepas de *C. perfringens* aisladas de muestras de suelos, de origen animal, origen humano y de alimentos cocidos. Se encontraron con que casi la mitad de las cepas presentaron resistencia a algún antibiótico y en general las cepas que provenían de muestras de suelo presentaron los mayores porcentajes de resistencia y multirresistencia. Se especula que esto podría ser causado por el amplio uso de antibióticos como promotores de crecimiento de plantas y animales, y se resalta la preocupación de que estas cepas resistentes puedan actuar como reservorio de genes de resistencia que pueden ser transferibles.

Tijerino et al. (2011) realizaron un informe de vigilancia que lleva el nombre de “Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos”, el cual reunió toda la información sobre la resistencia antimicrobiana obtenida por los laboratorios de la red durante el 2010, además de realizar una comparación con los dos años previos a este. Los datos recopilados son para bacterias de importancia en salud pública como causantes de infecciones en la comunidad y se construyeron cuadros con información de tipificación y sensibilidad a antibióticos de los diferentes microorganismos; además, para cada microorganismo se determinan los porcentajes de cepas resistentes, aislamientos con sensibilidad intermedia y aislamientos sensibles. Toda esta información se pretende sea utilizada para la elaboración de normas que controlen el abordaje terapéutico de las infecciones.

En la investigación de Alvarado, Mora, Arias, Rojas y Chaves (2011), “Resistencia antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus aureus*, Costa Rica”, lograron determinar y comparar los perfiles de resistencia de cepas de esta bacteria aisladas de quesos producidos en la Zona Sur del país y del Hospital de San Vito de Coto Brus, recolectadas durante setiembre y octubre del 2010. Se obtuvieron resultados positivos de resistencia antibióticos en cepas de ambos orígenes, además de presentarse multirresistencia en ambos casos también. En general concluyen que existe mayor prevalencia de la resistencia en las muestras de origen clínico, como era de esperarse.

Moreno (2013) elabora una revisión “Carbapenémicos: tipos y mecanismo de resistencia bacterianos”, donde analiza los mecanismos de resistencia adquiridos por las bacterias contra este tipo de antibióticos β -lactámicos, considerados de amplio espectro. Se buscó informar acerca de las cepas que han generado resistencia y a la vez incentivar a establecer protocolos para el adecuado manejo de los antibióticos.

El autor Varela (2014) realizó una “Actualización de la resistencia antimicrobiana de los *Staphylococcus sp* coagulasa negativos (SNC) en hemocultivos del Hospital Max Peralta de Cartago en el año 2012”. Esta fue la especie que se encontró mayoritariamente en los cultivos y es una importante causante de infecciones nosocomiales. Los resultados indican una alta resistencia a la mayoría de antibióticos, excepto a la vancomicina, la cual se recomienda como la única opción terapéutica en estos casos. Este estudio resalta la importancia de realizar hemocultivos y pruebas de sensibilidad a antibióticos como parte del protocolo de manejo de patologías infecciosas para llevar a cabo el abordaje terapéutico de la mejor manera y no contribuir a que la resistencia se siga propagando.

En el artículo “Resistencia antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad”, Calderón y Aguilar (2016) realizaron una amplia revisión para determinar cuáles son los agentes infecciosos que presentan una mayor resistencia a diferentes antibióticos o grupos de antibióticos. Todo esto para poder aplicarlo al dar recomendaciones generales para optimizar el uso de estos medicamentos y así prevenir que esta situación continúe empeorando.

Se toman estas publicaciones como antecedentes de esta tesis, debido a que ayudan a determinar cuál ha sido la situación de la resistencia antibiótica en los últimos años alrededor del mundo y en el país. Además de que demuestran las acciones que se han tomado en la búsqueda de una solución a esta problemática, específicamente analizando la posibilidad de reversión.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

En este segundo capítulo, definido como marco referencial, se contempla información de diferentes autores que aportan a la investigación su respectiva relevancia y ayudan a comprender con mayor amplitud la situación y problemática del uso inadecuado de los antibióticos y el creciente desarrollo de la resistencia hacia los antimicrobianos, por parte de los microorganismos patógenos. Por lo tanto, se abarcan los siguientes temas principales: bacteriología, farmacoterapia de las enfermedades bacterianas, resistencia a los antibióticos y reversión de la resistencia a los antibióticos.

Bacteriología

El tema de las bacterias se abordará mayoritariamente según el autor Romero (2007), quien en su libro, “Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias”, expone las generalidades bacterianas de una forma muy precisa:

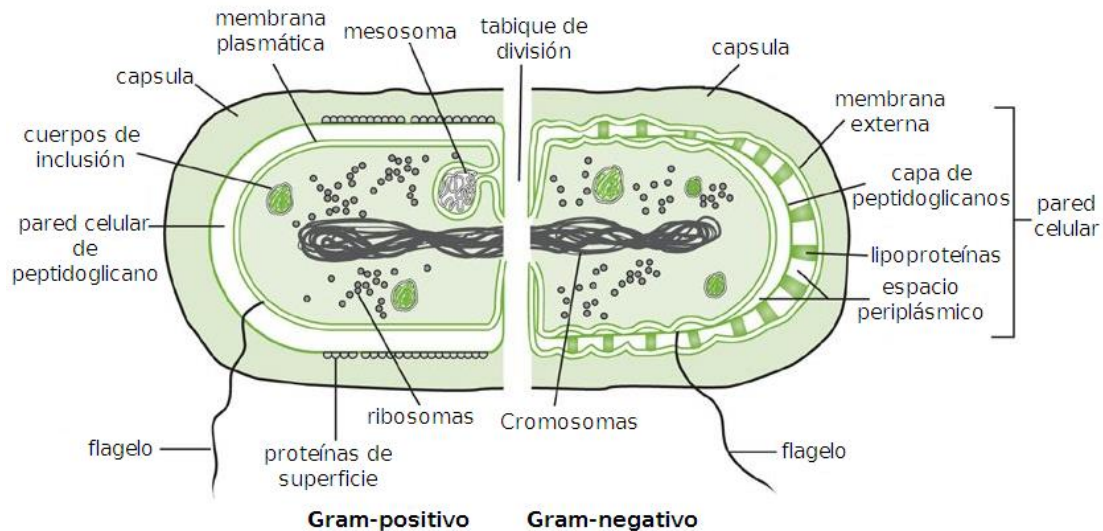
En la escala biológica universal, según lo propuesto por Ernest Haeckel en 1886, los organismos unicelulares han sido agrupados en dos tipos, según las características del núcleo celular: los Procariotas, con núcleo primitivo por la ausencia de membrana celular, entre los que se incluyen a las bacterias, y los Eucariotas, con núcleo más evolucionado definido por una membrana celular. (Romero, 2007, p.625)

Las bacterias son organismos unicelulares cuyo material genético no está envuelto por una membrana nuclear, no tiene nucléolo y no tiene organelas celulares diferenciadas. El genoma de estos microorganismos está formado por ADN de doble cadena conformado de forma circular, situado en un lecho de proteínas del citoplasma. La reproducción de este genoma durante la división celular se hace en forma directa, duplicando su número en cada generación. La gran mayoría son de vida libre y solo algunas pocas especies son parásitas, pudiendo causar lesiones que se traducen en enfermedades. (Romero, 2007, p.625)

Estructura

Las estructuras de las células bacterianas son: la capsula, la pared, la membrana citoplásmica, el periplasma, el mesosoma, los flagelos, los *pilis* y las fimbrias, el citoplasma, el núcleo, los plasmidos, las inclusiones, las vacuolas y las esporas. (Romero, 2007)

Figura 1. Estructura de las bacterias



Nota: Rapid Review Microbiology and Immunology. (Rosenthal y Tan, 2010)

Es importante resaltar que no todas las bacterias poseen todas las mismas estructuras; sin embargo, hay ciertas de estas estructuras que son de naturaleza vital. Solamente la membrana citoplasmática, el citoplasma, con todas sus actividades metabólicas, y el núcleo son las estructuras vitales para la célula. Adicionalmente, otras estructuras como la capsula, flagelos, los *pilis* y las esporas no son producidas por todas las especies. La pared es una estructura que se encuentra en todas las bacterias, a excepción de los micoplasmas. (Romero, 2007)

A grandes rasgos, se mencionan las funciones de las estructuras de la célula bacteriana: la capsula tiene un efecto fagocitario, los flagelos proporcionan movilidad, las fimbrias facilitan la adherencia, los *pilis* permiten la conjugación genética, la pared concede forma a la célula, la membrana citoplásmica consiste en una barrera osmótica, el núcleo

alberga el material genético y las esporas confieren protección contra efectos ambientales. (Romero, 2007)

Clasificación bacteriana

Anton Van Leuwenhoeck, mencionado por Romero (2007, p.635), empezó a describir las primeras formas de las bacterias, en 1676, y desde ahí se comenzó a agruparlas. Según la semejanza en su morfología, se establecieron cuatro grupos:

- Los cocos, que tienen forma esférica;
- Los bacilos, con una figura de pequeños bastones;
- Los espirilos, en forma de espiral con un eje helicoidal;
- Los vibrios, ligeramente curvados y generalmente de gran movilidad.

Adicional a la forma, se observó que en algunos casos las bacterias tienden a aglomerarse de forma particular, y así se definieron otros grupos:

- Los estreptococos, cocos en forma de cadena;
- Los diplococos, cocos en pares;
- Las tétradas, cocos en grupos de cuatro;
- Las sarcinas, cocos agrupados en forma de cubos;
- Las estafilococos, cocos aglomerados en forma de racimos;
- Los diplobacilos, bacilos en pares;
- Los estreptobacilos, bacilos unidos en forma de cadenas;
- Las empalizadas o formación de letras chinas, porque los bacilos giran sobre las células dando este aspecto.

Más adelante, se desarrollaron técnicas de tinción para analizar las bacterias con mayor facilidad, por lo que surge otro criterio de agrupación, por su afinidad a los colorantes. Entre los métodos más comúnmente utilizados está la tinción de Gram, la cual formó dos grandes grupos bacterianos: los grampositivos, que se tiñen de color violeta; y los gramnegativos, que se tiñen de color rojo. Además, la tinción de Ziehl-Neelsen formó otros

dos grandes grupos: las bacterias ácido-alcohol resistentes (AAR), que se tiñen de color rojo; y las no ácido-alcohol resistentes (NAAR), que se tiñen de color azul.

También, por la forma de respiración de cada bacteria, se establecen cuatro grupos, según Romero (2007, p.635):

- Bacterias aerobias estrictas, aquellas que requieren del oxígeno como último aceptor de electrones;
- Bacterias anaerobias estrictas, que utilizan sales inorgánicas en lugar de oxígeno para transferir electrones y que además la presencia de oxígeno es nociva para formar compuestos tóxicos para la bacteria;
- Las aerobias y anaerobias facultativas, que pueden respirar en presencia y en ausencia de oxígeno, ya que cuentan con sistemas enzimáticos que pueden activarse en cualquiera de estas situaciones;
- Bacterias microaerófilas, que requieren de menor concentración de oxígeno en el medio para realizar la respiración.

Otros criterios de clasificación menos utilizados son: por análisis antigénico, por sus características metabólicas, por su ácido nucleico, por su grado de hibridación, por su porcentaje de bases puricas o pirimidicas, entre otros. (Romero, 2007)

Desde el punto de vista de las relaciones interespecíficas, las bacterias pueden ser parásitos; cuando viven dentro de un huésped, adquieren su alimento de él y le causan un daño o son comensales en las mismas condiciones, pero sin causar daño. Las bacterias también constituyen la flora normal cuando habitan en sitios particulares del cuerpo humano, en individuos sanos y varían de acuerdo con los diferentes sitios anatómicos, la edad y el sexo. Esta flora normal puede pertenecer a dos categorías: se les llama simbioses o mutualistas cuando están aportando algún beneficio al huésped, o comensales si su relación es neutral. Asimismo, se pueden clasificar en flora transitoria si se establece y coloniza, pero tiende a ser excluida por factores de competencia o inmunológicos; en contraste con la flora residente, la que está presente de manera invariable en un sitio anatómico específico. (Romero, 2007)

Crecimiento bacteriano

El crecimiento bacteriano se puede considerar de dos formas, una de ellas es el aumento de volumen de la célula bacteriana antes de la división, pero el crecimiento de mayor trascendencia es el aumento de la población. Este crecimiento se puede medir mediante la concentración bacteriana, es decir, el número de células que se encuentran en un volumen determinado del medio de cultivo; o mediante la densidad bacteriana que es la masa total del conjunto de la población, sin que importe el número de bacterias. (Romero, 2007)

Requerimientos nutritivos.

Las bacterias autótrofas son de vida libre; necesitan agua, sales inorgánicas y CO₂ para su metabolismo. Las bacterias heterótrofas requieren de compuestos orgánicos, como fuente de carbono; estos los obtienen de materiales orgánicos en descomposición o de organismos superiores sobre los cuales se sitúan. (Romero, 2007)

Las bacterias toman el nitrógeno de la atmósfera y con hidrógeno forman el amonio que utilizan para transferir nitrógeno a los aminoácidos por la vía glutamato-glutamina. Por supuesto, el oxígeno es un elemento muy importante para el crecimiento bacteriano, para el cual cada bacteria, según sus características, va a tener un requerimiento distinto de este. Como se mencionó anteriormente, las bacterias se pueden clasificar en función de la necesidad de oxígeno. Asimismo, precisan de ciertos elementos necesarios para su metabolismo, los cuales son: azufre, fósforo, potasio, magnesio, calcio, hierro, manganeso, zinc, cobre, cobalto, selenio y molibdeno. Adicional a esto, hay algunas sustancias que se encuentran íntimamente ligadas a las funciones de multiplicación bacteriana, que se les llama factores de crecimiento: vitaminas del complejo B, aminoácidos, purinas y pirimidinas. (Romero, 2007)

Todas las bacterias organótrofas, además de las enzimas propias de su metabolismo, poseen exoenzimas que utilizan para degradar material orgánico de su entorno y así obtener nutrientes. Entre ellas existen exoenzimas para polisacáridos, celulosa, almidón y pectinas, mucopolisacáridos como la quitina, ácido hialurónico y el condroitinsulfato, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Algunas de estas enzimas son constitutivas, pero para la mayoría

su producción es inducida cuando el sustrato se encuentra presente. Estos nutrientes se transportan por la membrana hacia el citoplasma de forma activa por translocación. La introducción se hace también por difusión facilitada y por gradiente de concentración de solutos. (Romero, 2007)

Requerimientos físicos.

Las bacterias necesitan que los elementos nutritivos estén disueltos en agua para ellas alimentarse; por lo que la ausencia total de humedad impide su crecimiento. Asimismo, la temperatura es un factor importante en el crecimiento de las bacterias, según sus propiedades ciertos grupos bacterianos pueden crecer mejor a diferentes temperaturas. Además, cuando aumentan demasiado las reacciones químicas y enzimáticas de la célula, se aceleran, y las proteínas y ácidos nucleicos pueden quedar inactivados. Según Romero (2007, p.643), por su comportamiento ante la temperatura, se pueden definir tres grupos:

- Criófilas, las bacterias que crecen mejor a temperaturas bajas;
- Mesófilas, bacterias que se desarrollan a temperaturas medias;
- Termófilas, las bacterias que necesitan de altas temperaturas para crecer.

El metabolismo y la reproducción de las bacterias también se ven afectados por el pH. Las bacterias acidófilas crecen a un pH menor a 7, las neutrófilas a un pH alrededor de 7 y las alcalófilas o basófilas a un pH mayor a 7.8. (Romero, 2007)

Por una parte, el citoplasma tiene una concentración de solutos mayor que el medio, de manera que el agua tiende a ingresar a la célula por presión osmótica. Al hallarse en un medio más concentrado, los organismos se desecan y mueren por el fenómeno llamado plasmólisis. En el caso contrario de situarse en un medio más diluido, el agua puede penetrar hasta reventar la célula, proceso llamado plasmoptisis. (Romero, 2007)

Por otra parte, el metabolismo es esencial para el crecimiento de la bacteria, ya que por medio de este se transforman los nutrientes en energía y sustancias aprovechables para la bacteria. Entre ellos se resaltan el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de las proteínas y metabolismo de los lípidos. (Romero, 2007)

Patogenia de la infección bacteriana

Este apartado se desarrolla de igual manera con las ideas de Romero (2007), pero se complementa con los autores Brooks, Carroll, Butel, Morse, y Mietzner (2011).

La patogenicidad de un microorganismo consiste en su capacidad de producir un daño o una enfermedad en huéspedes susceptibles; el grado de patogenicidad se llama virulencia. Los factores de virulencia bacterianos hacen más o menos virulenta a una bacteria y le ayudan a invadir al huésped, causar daño y evadir sus mecanismos de defensa. Un microorganismo causa un daño mediante tres mecanismos generales: adhesividad, invasividad y toxigenicidad. (Romero, 2007)

Las características de las bacterias patógenas son el potencial de provocar una enfermedad infecciosa, su adherencia a las células del hospedador, la invasión de las células y tejidos del hospedador, su toxigenicidad y su capacidad para evadir el sistema inmunitario. Muchas infecciones producidas por bacterias, consideradas patógenas, permanecen ocultas o son asintomáticas. La enfermedad ocurre cuando la bacteria o las reacciones inmunitarias desencadenadas por su presencia dañan lo suficiente el cuerpo. (Brooks, Carroll, Butel, Morse, y Mietzner, 2011)

Algunas bacterias patógenas colonizan sitios de la mucosa mediante *pilis* o fimbrias que utilizan para adherirse a las superficies o a las células, estos se consideran factores de adherencia. Los factores de invasión son los componentes de superficie que permiten invadir las células huésped e incluyen la secreción de múltiples enzimas. (Romero, 2007)

También son importantes los factores toxigénicos, algunos productos bacterianos entre los cuales se pueden mencionar: citosinas, neurotoxinas y enterotoxinas, además de las endotoxinas y el lipopolisacárido de las endotoxinas de las bacterias gramnegativas causan fiebre, cambios en la presión sanguínea, inflamación, choque y algunas otras manifestaciones tóxicas. Sumado a estas están las exotoxinas que incluyen diversos tipos de proteínas. (Romero, 2007)

Otros factores de virulencia se asocian con la capacidad de evasión del sistema inmune por múltiples mecanismos, como penetración de barreras anatómicas, bacteriocinas,

penetración directa de la piel, invasividad de las mucosas, enzimas que alteran el tejido conectivo, inactivación o anulación de los factores humorales por medio de enzimas que degradan anticuerpos y otros factores humorales, y anulación o inactivación de las células fagocíticas. (Romero, 2007)

Identificación de las bacterias patógenas.

Los humanos y animales poseen flora normal abundante que no suele causar enfermedades en condiciones normales, sino que logra un equilibrio que garantiza la supervivencia, crecimiento y multiplicación tanto de las bacterias como del hospedador. Sin embargo, algunas de estas bacterias que pertenecen a la flora normal del organismo también son causantes importantes de diversas enfermedades. Algunas veces existen bacterias que son claramente patógenas, pero la infección permanece latente o subclínica y el hospedador es simplemente portador de la bacteria. (Brooks et al., 2011)

Usualmente es complicado demostrar que una especie bacteriana específica constituye la causa de determinada enfermedad. Para esto se han propuesto ciertos postulados que se aplican con el fin de vincular una serie de especies con determinadas enfermedades. Los primeros en desarrollarse fueron los postulados de Koch y estos han ido evolucionando con los estudios y se han establecido otros dos postulados que complementan a los iniciales en sus carencias. Estos criterios se resumen y enumeran en la Tabla 1. (Brooks et al., 2011)

El análisis de la enfermedad, aplicando una serie de normas como los expuestos en la Tabla 1, permite clasificar a las bacterias en patógenas, patógenas oportunistas o apatógenas. Algunas especies de bacterias se consideran en definitivo como patógenas y su presencia siempre es anormal; estas cumplen fácilmente los postulados de Koch. Otras especies forman parte de la flora normal de los seres humanos, pero a menudo también se pueden encontrar causando enfermedades, dependiendo del sitio anatómico donde se encuentren y las distintas cepas que existan. De igual manera, hay bacterias que solo causan enfermedad en personas inmunodeprimidas y débiles, estas son patógenos oportunistas. (Brooks et al., 2011)

Tabla 1. Principios para establecer las causas de las infecciones

| Postulados de Koch | Postulados moleculares de Koch | Postulados moleculares para establecer la causa microbiana de una enfermedad |
|---|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. El microorganismo se debe encontrar en todos los casos de la enfermedad en cuestión y su distribución en el organismo debe concordar con las lesiones observadas 2. El microorganismo se debe cultivar <i>in vitro</i> (o fuera del cuerpo del hospedador) durante varias generaciones 3. Cuando este tipo de cultivo puro se inocula en un animal susceptible, debe causar la enfermedad típica 4. El microorganismo se debe aislar de nuevo a partir de las lesiones de las enfermedades producidas en forma experimental | <ol style="list-style-type: none"> 1. El fenotipo o propiedad investigada debe tener una relación estrecha con las cepas patógenas de la especie y no con las cepas no patógenas 2. La inactivación específica del gen o genes vinculados con el rasgo de virulencia sospechado debe provocar una reducción medible de la patogenicidad o virulencia 3. La inversión o sustitución del gen mutado con un gen natural debe restablecer la patogenicidad o virulencia | <ol style="list-style-type: none"> 1. En la mayoría de los casos de una infección debe existir una secuencia de ácidos nucleicos del supuesto microorganismo patógeno y de preferencia en los sitios anatómicos donde son evidentes los datos patológicos 2. La secuencia de ácidos nucleicos del supuesto microorganismo patógeno debe estar ausente en la mayoría de los controles sanos. Si se identifica la secuencia en controles sanos, su prevalencia debe ser menor que en los pacientes con la infección y con un menor número de copias 3. El número de copias de la secuencia de ácido nucleico del supuesto microorganismo patógeno debe disminuir o ser indetectable una vez que se resuelve la enfermedad (p. ej., con tratamiento efectivo) y debe aumentar cuando la infección recurre o se produce una recaída 4. La presencia de una secuencia de ácidos nucleicos vinculada a un microorganismo patógeno en personas sanas debe ayudar a pronosticar la aparición ulterior de la enfermedad 5. La naturaleza del microorganismo patógeno inferida a partir del análisis de la secuencia de ácidos nucleicos debe concordar con las características biológicas conocidas de otros microorganismos afines y con la naturaleza de la enfermedad. La importancia de una secuencia microbiana detectada aumenta cuando el genotipo microbiano pronostica la morfología microbiana, patología, características clínicas de la enfermedad y respuesta del hospedador |

Nota: Jawetz, Melnick y Adelberg, Microbiología Médica. (Brooks et al., 2011)

Transmisión de la infección.

Las bacterias se adaptan al medioambiente u hospedero donde normalmente viven y subsisten. Al hacer esto, aseguran su supervivencia y aumentan la probabilidad de transmisión. Al producir una infección asintomática o enfermedad leve, en lugar de llevar al hospedador a la muerte, los microorganismos que habitan normalmente en los humanos aumentan la probabilidad de transmisión de una persona a otra. (Brooks et al., 2011)

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades producidas por los microorganismos a menudo facilitan su transmisión. Algunos ejemplos de síndromes clínicos y la manera como facilitan la transmisión de la bacteria causal serían: los cuadros infecciosos que provocan diarreas abundantes que contaminan el agua salada y el agua dulce; como consecuencia, el agua potable y los mariscos se contaminan y al ingerirlos las personas se infectan. Otro ejemplo son los cuadros que afectan el sistema respiratorio generando tos, estornudos y producción abundante de moco; esto facilita la transmisión de persona a persona. (Brooks et al., 2011)

Las vías de entrada de bacterias patógenas al cuerpo son más frecuentes en los sitios donde las mucosas se unen con la piel: aparato respiratorio, tubo digestivo, aparato genital y urinario. Las áreas expuestas de la mucosa y la piel también constituyen sitios frecuentes de entrada. La piel y las mucosas íntegras proporcionan la defensa principal contra la infección, y son las primeras barreras que deben vencer los microorganismos patógenos para producir una enfermedad. (Brooks et al., 2011)

La resistencia inicial interpuesta por el cuerpo ante una infección bacteriana es debida a mecanismos no específicos; la inmunidad específica se va a desarrollar con el tiempo. Los pacientes de muy temprana edad, los adultos mayores y los inmunocomprometidos van a presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones. Mientras que una persona sana va a poseer numerosos atributos físicos y químicos que protegen al cuerpo ante la amenaza de una infección bacteriana. Entre estas defensas se incluyen secreciones que cubren las superficies de las mucosas y el rápido recambio de las células de la piel y de la mucosa epitelial. (Romero, 2007)

Proceso infeccioso.

Una vez dentro del cuerpo, las bacterias se deben unir o adherir a las células hospedadoras, casi siempre lo hacen a células epiteliales. Una vez que se ha establecido un sitio primario de infección, las bacterias se multiplican y diseminan directamente a través de los tejidos o por el sistema linfático hasta el torrente sanguíneo, causando bacteriemia. Alcanzar el torrente sanguíneo permite la diseminación de las bacterias en el organismo hasta llegar a los tejidos, que son especialmente adecuados para su multiplicación. (Brooks et al., 2011)

Farmacoterapia de las enfermedades bacterianas

Desde su aparición, los antibióticos han sido y son una importante arma para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, algunas de las cuales causaban gran mortalidad, y su uso permitió disminuir en forma importante y notable la morbimortalidad de algunos de estos males. (Maguiña, Ugarte y Montiel, 2006)

Reseña histórica

El empleo de agentes farmacológicos en el tratamiento de infecciones comienza cuando los chinos, hace más de 2 500 años, utilizaron la cáscara enmohecida de la soya en el tratamiento de carbuncos, forúnculos e infecciones similares. En 1877, Louis Pasteur y Jules Francois Joubert reconocen las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos. Paul Ehrlich fue el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los medicamentos, el desarrollo de resistencia a medicamentos en los parásitos y el papel de la terapéutica combinada para combatir dicha resistencia. Los experimentos de Ehrlich, en 1901, condujeron al descubrimiento de las arsfenaminas el primer tratamiento medicinal eficaz contra la sífilis, primer triunfo importante de la quimioterapia planeada. (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998, p.13)

La era moderna de la terapéutica antimicrobiana se inicia en 1934 con la descripción de Gerhard Dogmak de la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos. La llamada “Edad de Oro” de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y su utilización con buenos resultados en ensayos clínicos. (Cordiés et al., 1998)

El descubrimiento de la penicilina en 1929 y su posterior introducción en clínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de la patología infecciosa. Desde entonces, se han incorporado a la práctica clínica, decenas de familias de antimicrobianos, con actividad frente a bacterias, hongos, parásitos y virus. (Calvo y Martínez, 2009)

Antibioticoterapia

Para presentar los siguientes temas secundarios, se tomó como base lo que exhiben Brunton, Lazo y Parker (2007).

Los antibióticos son sustancias antimicrobianas producidas por diversas especies de microorganismos, entre ellos bacterias, hongos y actinomicetos, que suprimen el crecimiento de otros microorganismos. Conforme ha ido avanzando la medicina, este término abarca también a los antibióticos sintéticos. Los antibióticos difieren en cuanto a sus propiedades

físicas, químicas y farmacológicas, su espectro antimicrobiano y su mecanismo de acción. (Brunton et al., 2007)

Por un lado, el tratamiento satisfactorio de una infección con antibióticos depende finalmente de la concentración del antibiótico en el sitio de infección. Esta concentración debe ser suficiente como para inhibir el crecimiento del agente causal; si las defensas del hospedador se encuentran intactas y activas, basta con un efecto inhibitorio mínimo, como el que proporcionan los bacteriostáticos; los antibióticos bacteriostáticos son aquellas sustancias que interfieren con el crecimiento o la multiplicación bacteriana sin aniquilarlo. Por otro lado, cuando las defensas del organismo son deficientes o insuficientes, se necesita un antibiótico bactericida, es decir, con efecto aniquilador, para erradicar la infección. (Brunton et al., 2007)

Es importante que la concentración del fármaco en el sitio de infección no solo debe inhibir al microorganismo, sino también permanecer por debajo de las concentraciones tóxicas para las células humanas. Si esto se logra, se considera que el microorganismo es sensible al antibiótico. Por el contrario, si la concentración inhibitoria o bactericida es mayor de la que se puede utilizar *in vivo* con cierto margen de seguridad, se considera que el microorganismo es resistente a ese fármaco. (Brunton et al., 2007)

Selección del antibiótico

La selección correcta y acertada del antibiótico para el tratamiento de una infección exige discernimiento clínico y el conocimiento detallado de un grupo de factores farmacológicos y microbiológicos. Brunton et al. (2007) especifica que: “los antibióticos tienen tres aplicaciones generales: tratamiento empírico, tratamiento definitivo y tratamiento profiláctico o preventivo.” (p. 1099)

La primera consideración imprescindible al seleccionar un antibiótico es establecer si realmente está indicado para el cuadro que se quiera tratar. Los antibióticos son potencialmente tóxicos y además fomentan la selección de microorganismos resistentes. (Brunton et al., 2007)

Cuando se utiliza como tratamiento empírico o inicial, debe abarcar a todos los microorganismos patógenos probables, puesto que se da en el instante que aún no se define el agente causal. Se puede utilizar una combinación de varios medicamentos o, de preferencia, un solo antibiótico de amplio espectro. No obstante, una vez identificado el agente causal, debe establecerse el tratamiento definitivo con un antibiótico poco tóxico de espectro reducido durante el tiempo necesario para terminar el esquema terapéutico. (Brunton et al., 2007)

Para seleccionar el esquema antibiótico, se debe tomar en cuenta el cuadro clínico que sugiere al microorganismo específico y adicional, además, es importante conocer los microorganismos más probables en el tipo de infección que padece el hospedador. Asimismo, existen técnicas de laboratorio sencillas y rápidas para examinar el tejido infectado. El método más valioso y rápido para identificar inmediatamente una bacteria consiste en examinar la secreción infectada o el líquido corporal, por medio de la tinción de Gram. Esta prueba ayuda a reducir el número de microorganismos posibles y permite seleccionar de manera más racional el antibiótico inicial. No obstante, en muchas ocasiones no es posible identificar lo suficiente las características del agente causal o reducir significativamente el número de posibilidades; en estas situaciones se aplican antibióticos de amplio espectro, pero es primordial seguir el proceso de identificación para luego cambiar a un antibiótico más específico y de un espectro más reducido. (Brunton et al., 2007)

Prueba de sensibilidad microbiana a los antibióticos.

La sensibilidad antimicrobiana de las cepas bacterianas, incluso dentro de una misma especie, varían en grado considerable. Por lo tanto, es importante conocer la sensibilidad del agente causal ante los antimicrobianos, para seleccionar el tratamiento ideal. (Brunton et al., 2007)

Al mismo tiempo, estos mismos autores mencionan que “existen varias pruebas para definir la sensibilidad bacteriana a los antibióticos. Las que se utilizan con mayor frecuencia son las pruebas de difusión en disco, pruebas de dilución en agar o caldo y pruebas automatizadas.” (p. 1099)

La técnica de difusión en disco ofrece información cualitativa y semicuantitativa. Esta se realiza aplicando discos de papel filtro impregnados con una cantidad específica del fármaco en una superficie de agar, sobre la cual se encuentra un cultivo del microorganismo. Después de 18 - 24 horas de incubación, se mide la zona transparente de inhibición alrededor del disco. (Brunton et al., 2007)

En las pruebas de dilución se utilizan antibióticos diluidos en agar sólido o caldo que contiene un cultivo del microorganismo. La menor concentración del fármaco que impide el crecimiento visible después de 18 - 24 horas de incubación se denomina concentración inhibitoria mínima (CIM). (Brunton et al., 2007)

Los sistemas automatizados también utilizan el método de dilución en caldo, solo que adicionalmente miden la densidad óptica del cultivo en caldo en presencia del fármaco. (Brunton et al., 2007)

Factores farmacocinéticos.

Para que el tratamiento sea satisfactorio, es necesario alcanzar una concentración farmacológica suficiente como para inhibir o aniquilar a las bacterias en el sitio de infección sin dañar al paciente. Para lograr este objetivo terapéutico es fundamental evaluar un grupo de factores farmacocinéticos del hospedador. (Brunton et al., 2007)

El tipo de antibiótico y la vía de administración dependen, en gran parte, de la ubicación de la infección. La concentración mínima del fármaco alcanzada en el sitio de infección debe ser muy parecida a la CIM para el agente causal, aunque en la mayor parte de los casos se recomienda alcanzar una concentración mayor si es posible. (Brunton et al., 2007)

La penetración del antibiótico hasta el sitio de infección depende de varios factores. Por ejemplo, si la infección se ubica en el líquido cefalorraquídeo, el medicamento debe atravesar la barrera hematoencefálica. Los antibióticos que son polares, a un pH fisiológico, no penetran lo suficiente; algunos son transportados de manera activa hacia el exterior del líquido cefalorraquídeo por medio de un mecanismo de transporte aniónico. Sin embargo, la integridad de la barrera hematoencefálica disminuye durante las infecciones bacterianas,

aumentando en grado importante la penetración incluso de los fármacos polares. (Brunton et al., 2007)

La penetración de los antibióticos en los sitios de la infección casi siempre depende de la difusión pasiva. Por consiguiente, la velocidad de penetración es directamente proporcional a la concentración de fármaco libre en plasma o en líquido extracelular. Asimismo, los fármacos que se fijan fácilmente a las proteínas no penetraran igual que los que tienen una fijación menor, puesto que solo la fracción libre puede actuar sobre su objetivo. (Brunton et al., 2007)

Usualmente, la dosis y frecuencia de administración de los antibióticos se selecciona para tener actividad antibacteriana específicamente en el sitio de infección durante la mayor parte del intervalo de administración. No obstante, aún no está del todo claro si el efecto terapéutico logrado con una actividad antibacteriana relativamente constante es mejor que el de una concentración máxima seguida de un periodo de actividad subinhibidora. Hasta cierto grado, esto depende del tipo de inhibición originada por el antibiótico, es decir, si la inhibición depende de la concentración o del tiempo. (Brunton et al., 2007)

Tratamiento con antibióticos combinados

Se recomienda combinar dos o más antibióticos únicamente en ciertas situaciones puntuales y con una base farmacológica. No obstante, para seleccionar la combinación adecuada es necesario conocer las interacciones potenciales que se pueden dar entre los fármacos. Estas interacciones repercuten en el microorganismo o el paciente. Los antibióticos que actúan en distintos objetivos fomentan o reducen la actividad antimicrobiana global. Otras combinaciones de fármacos tienen efectos adversos aditivos o superaditivos. (Brunton et al., 2007)

La combinación de varios antibióticos está justificada en los siguientes cuatro escenarios: el tratamiento empírico de una infección grave cuya causa se desconoce, en el tratamiento de infecciones polimicrobianas, para reforzar la actividad antimicrobiana mediante el sinergismo y para prevenir la resistencia. (Brunton et al., 2007)

Clasificación por mecanismo de acción

La clasificación basada en el mecanismo de acción de los antibióticos resulta de gran utilidad, sobre todo si es necesario utilizar simultáneamente varios agentes. Según su mecanismo de acción, los antibióticos se clasifican de la siguiente manera, principalmente según lo expuesto por Calvo y Martínez (2009).

Sustancias que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana.

La inhibición de la síntesis de la pared bacteriana tiene habitualmente un efecto bactericida. La pared celular protege la integridad anatomofisiológica de la bacteria y soporta su gran presión osmótica interna que suele ser mayor en las bacterias grampositivas. La ausencia de esta estructura condicionaría la destrucción del microorganismo, inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que suele existir entre el medio y el citoplasma bacteriano. La estructura de la pared celular es un polímero denominado peptidoglicano, cuya síntesis se desarrolla en 3 etapas, sobre cada una de las cuales pueden actuar diferentes fármacos: la etapa citoplásmica, donde se sintetizan los precursores del peptidoglucano; el transporte a través de la membrana citoplasmática; y la organización final de la estructura del peptidoglucano, que se desarrolla en la parte más externa de la pared. (Cordiés et al., 1998; Calvo y Martínez, 2009)

Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared necesitan que la bacteria se encuentre en fase de crecimiento para ejercer su acción, y requieren que el medio donde se encuentre la bacteria sea isotónico o hipotónico, lo que favorecerá el estallido celular cuando la pared celular se pierda o se desestructure. Estos suelen ser más activos sobre las bacterias grampositivas, debido a la mayor cantidad de peptidoglucano presente. En general, son poco tóxicos por actuar selectivamente en una estructura que no está presente en las células humanas. (Calvo y Martínez, 2009)

Sustancias que actúan directamente sobre la membrana celular del organismo.

Es sabido que la membrana citoplasmática es vital para todas las células, ya que interviene activamente en los procesos de difusión y transporte activo; de esta forma, se controla la composición del medio interno celular. Los fármacos que alteran esta estructura

modificando la permeabilidad provocan la salida de iones potasio y elementos esenciales para la vida bacteriana, o la entrada de otros que a altas concentraciones alteran el metabolismo bacteriano normal. (Calvo y Martínez, 2009)

Los antibióticos que actúan en esta estructura se comportan como bactericidas, incluso cuando la bacteria está en reposo, y además pueden tener alta toxicidad sobre las células humanas, debido a que compartimos algunos componentes de la membrana citoplasmática. (Calvo y Martínez, 2009)

Sustancias que inhiben la síntesis proteica.

La síntesis proteica es uno de los objetivos más frecuentes de la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y humanos. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S) que contienen ARN ribosómico y diversas proteínas llamadas S o L. En esta estructura, diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos. (Calvo y Martínez, 2009)

La mayoría de los antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática, aunque algunos se comportan como bactericidas. La acción bactericida o bacteriostática va a depender también de las concentraciones del antimicrobiano, y del microorganismo afectado. (Calvo y Martínez, 2009)

Sustancias que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos.

El genoma bacteriano contiene información que, mediante el proceso de transcripción, se transmite a través del ARN mensajero producido a partir del molde de ADN para la síntesis de proteínas, y para la síntesis de ARN ribosómico que formará parte de los ribosomas bacterianos. La información del ADN debe duplicarse, por el proceso de replicación, cuando la bacteria se divide, para transmitir esta información a la descendencia. (Calvo y Martínez, 2009)

Calvo y Martínez (2009) explican como “la replicación y la transcripción del ADN se realizan en varias fases con la participación de diferentes enzimas y sustratos, además del ADN molde, que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos.” (p.51)

Sustancias que bloquean la síntesis de factores metabólicos.

Para obtener determinados elementos esenciales como los aminoácidos o las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos, se requiere de la síntesis de folatos, que algunas bacterias son incapaces de obtener del medio, a diferencia de las células eucariotas. Calvo y Martínez (2007) detallan el proceso:

La síntesis de ácido tetrahidrofólico se obtiene a partir de una molécula de pteridina y de ácido paraaminobenzoico (PABA), y mediante la enzima dihidropteroatosintetasa se forma el ácido dihidropteroico. Posteriormente, por adición de ácido glutámico se forma el ácido dihidrofólico (ácido fólico), que reducido por la dihidrofolato reductasa forma el ácido tetrahidrofólico (ácido folínico). (p.51)

Algunos antibióticos ejercen su acción al competir por las enzimas del proceso antes descrito, impidiendo la continuación o conclusión de dicho proceso y por ende impidiendo el aprovechamiento de los folatos. (Calvo y Martínez, 2009)

Familias de antibióticos

Para el desarrollo de este apartado se consideró la clasificación definida por Brunton, Katzung y Chávez (2016) y se tomaron mayoritariamente las ideas expuestas por estos autores. Adicionalmente, se complementa con la información exhibida por Calvo y Martínez (2009) y también aspectos del libro de Brunton et al. (2007).

Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos representan el grupo más numeroso y de mayor uso en clínica. Su nombre deriva de la presencia de un anillo lactámico en su estructura, con un

oxígeno en posición β con respecto a un nitrógeno. En función de los radicales que se unen a este anillo, se distinguen varios subgrupos. (Calvo y Martínez, 2009)

Los betalactámicos son compuestos bactericidas que inhiben las fases finales de la síntesis del peptidoglucano, en la que intervienen activamente las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). La actividad de estas proteínas les permite entrelazar los componentes del peptidoglucano. Los β -lactámicos bloquean estas enzimas porque el anillo β -lactámico tiene una estructura espacial similar a la del residuo acil-D-alanin-D-alanina de las cadenas del peptidoglucano, que es el sustrato natural de las PBP. (Calvo y Martínez, 2009)

A pesar de que los betalactámicos tienen el mismo mecanismo de acción, hay diferencias en la actividad de los distintos subgrupos, y esto se debe principalmente a los siguientes factores: rapidez en la difusión de los antibióticos al espacio periplásmico, resistencia a las β -lactamasas, capacidad para escapar a los sistemas de expulsión activa y afinidad variable por las distintas PBP. (Calvo y Martínez, 2009)

La acción bactericida de los β -lactámicos no está relacionada directamente con la inhibición de la síntesis de peptidoglucano, ya que este es un efecto bacteriostático, al impedir el crecimiento de la bacteria, sino con la activación de un sistema de enzimas líticas llamadas autolisinas, que están implicadas en la degradación del peptidoglucano. El peptidoglucano está en continua renovación, resultante del equilibrio entre los procesos de síntesis e hidrólisis; la rotura de este equilibrio por la acción de los β -lactámicos (inhibición de las PBP y activación de las autolisinas) provoca la muerte bacteriana y de ahí su efecto bactericida. (Calvo y Martínez, 2009)

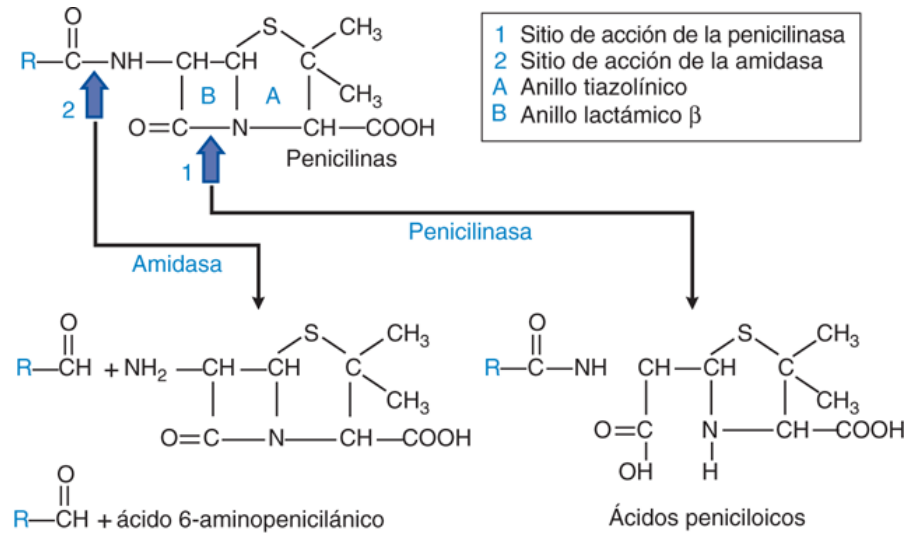
Penicilinas.

A pesar de ser una de las primeras moléculas antibióticas descubiertas, sigue siendo uno de los fármacos antimicrobianos más importantes y de mayor uso. (Brunton et al., 2007)

La estructura básica de las penicilinas, tal como se observa en la figura 2, incluye un anillo de tiazolidina unido a un anillo β lactámico que está conectado con una cadena lateral. Este núcleo, ácido 6-aminopenicilánico, es el elemento estructural fundamental de actividad

biológica; la transformación metabólica o alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda la acción antibacteriana. (Brunton et al., 2007)

Figura 2. Estructura química de las penicilinas



Nota: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (Brunton et al., 2007)

Los radicales en la cadena lateral determinan las propiedades farmacológicas y antibacterianas esenciales de cada tipo particular de penicilina. Brunton et al. (2016) asignan las penicilinas a uno de tres grupos (pp.1117-1118):

1. Penicilinas: penicilina G y penicilina V. Tienen la máxima actividad contra los microorganismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios no productores de β-lactamasa. Sin embargo, poseen poca actividad contra los bacilos gramnegativos y son susceptibles a la hidrólisis por las β-lactamasas (o penicilinasas)
2. Penicilinas antiestafilocócicas o resistentes a la β-lactamasa de estafilococos: meticilina, nafcilina e isoxazolilpenicilina. Estas penicilinas semisintéticas son resistentes a las β-lactamasas de los estafilococos. Ejercen su actividad contra estafilococos y estreptococos, bacterias anaerobias, cocos y bacilos gramnegativos.
3. Penicilinas de amplio espectro: aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilin y ticarcilina) y ureidopenicilinas (piperacilina, mezlocilina y azlocilina). Estos antimicrobianos conservan el espectro de la penicilina y tienen mejor actividad contra patógenos gramnegativos por su mayor

capacidad de penetrar su membrana externa. Al igual que la penicilina, son relativamente susceptibles a la hidrólisis por β -lactamasas.

Las penicilinas, como todos los fármacos betalactámicos, inhiben la proliferación bacteriana por interferencia con la reacción de transpeptidación en la síntesis de la pared celular. La pared celular, como ya se ha mencionado anteriormente, está constituida por un complejo polímero de polisacáridos y polipéptidos con enlaces cruzados, el peptidoglucano. La proteína de unión de penicilina retira la alanina terminal en el proceso de formación del enlace cruzado con un péptido cercano; los enlaces cruzados confieren a la pared su rigidez estructural. Los antibióticos betalactámicos se unen de forma covalente al sitio activo de la proteína de unión de penicilina, lo que inhibe la reacción de transpeptidación y detiene la síntesis de peptidoglucanos, resultando en la muerte de la célula. (Brunton et al., 2016)

Cefalosporinas y cefamicinas.

Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero más estables ante muchas β -lactamasas bacterianas y, por lo tanto, tienen un espectro de actividad más amplio. Sin embargo, existen cepas de *E. coli* y *Klebsiella* sp. que expresan β -lactamasas de amplio espectro que hidrolizan a la mayor parte de las cefalosporinas que representan una preocupación clínica cada vez mayor. (Brunton et al., 2016)

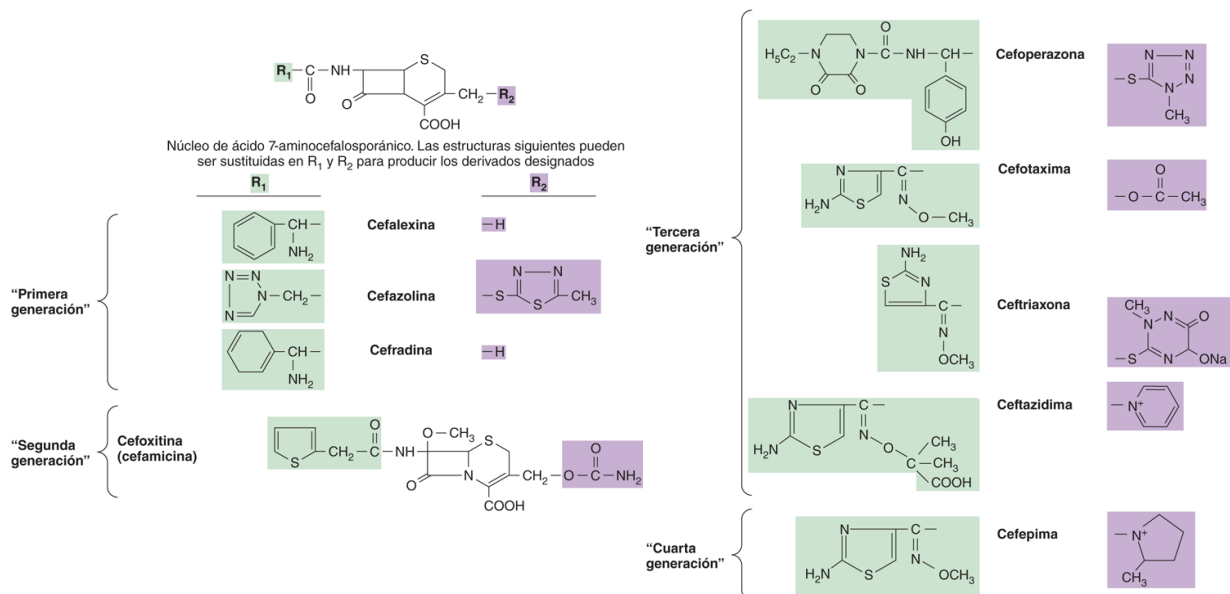
El núcleo de las cefalosporinas, ácido 7-aminocefalosporánico, mostrado en la figura 3, tiene amplia similitud con el ácido 6-aminopenicilánico. La actividad antimicrobiana intrínseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la unión de diversos grupos R_1 y R_2 ha originado cientos de compuestos potentes de baja toxicidad. Las cefamicinas son semejantes a las cefalosporinas, pero poseen un grupo metoxi en la posición 7 del anillo β -lactámico en el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. (Brunton et al., 2016)

Las cefalosporinas se pueden clasificar en cuatro generaciones, según sea su principal espectro de actividad antimicrobiana, así lo desglosan Brunton et al. (2016, pp. 1125-1128):

1. Cefalosporinas de primera generación: cefazolina, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina. Son fármacos muy activos contra cocos grampositivos, como neumococos, estreptococos y estafilococos.

2. Cefalosporinas de segunda generación: cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefuroxima, cefprozilo, loracarbef y ceforanida; y las cefamicinas: cefoxitina, cefmetazol y cefotetán. Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos con notorias diferencias individuales en actividad, farmacocinética y toxicidad. En general, son activos contra microorganismos inhibidos por las cefalosporinas de primera generación, pero además tienen una cobertura ampliada para gramnegativos. Las cefamicinas tienen actividad también contra anaerobios.
3. Cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefdinir, cefditoreón pivoxilo, ceftibutén y moxalactam. En comparación con los fármacos de segunda generación, estas moléculas tienen mayor cobertura de gramnegativos y algunas pueden atravesar la barrera hematoencefálica.
4. Cefalosporinas de cuarta generación: cefepima. Es más resistente a la hidrólisis por β -lactamasas cromosómicas. Muestra acción contra muchas Enterobacteriaceae resistentes a otras cefalosporinas, pero sigue siendo sensible a hidrolizarse por β -lactamasas de espectro ampliado. Además, existen fármacos en desarrollo con actividad contra estafilococos resistentes a la meticilina; la ceftarolina es la primera de estas moléculas en aprobarse.

Figura 3. Estructura química de las cefalosporinas



Nota: Microbiología Médica. (Brooks et al., 2011)

Monobactámicos.

Los monobactámicos son fármacos con un anillo β -lactámico monocíclico que se puede observar en la figura 4. Su espectro de actividad se limita a bacilos aeróbicos gramnegativos. A diferencia de los otros β -lactámicos, no tienen actividad contra bacterias grampositivas o microorganismos anaerobios. (Brunton et al., 2016)

Figura 4. Estructura química de los monobactámicos



Nota: Antibióticos betalactámicos. (Suárez y Gudiol, 2009)

El aztreonam es el único monobactámico disponible en el mercado. Tiene similitudes estructurales con la ceftazidima, por lo tanto, su espectro contra microorganismos gramnegativos es similar al de las cefalosporinas de tercera generación. (Brunton et al., 2016)

Carbapenémicos.

Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos que contienen un anillo β -lactámico fusionado y un sistema de anillos de cinco átomos que difiere de las penicilinas en que están insaturados y contiene un carbono en lugar del azufre, tal como se aprecia en la figura 5. (Brunton et al., 2007)

Figura 5. Estructura química de los carbapenémicos



Nota: Antibióticos betalactámicos. (Suárez y Gudiol, 2009)

El imipenen, el primer fármaco de esta clase, tiene un espectro amplio de actividad contra muchos bacilos gramnegativos, patógenos grampositivos y anaerobios. Es resistente a la mayoría de las β -lactamasas, pero no a las carbapenemasas ni a las β -metololactamasas.

El doripenem y el meropenem son similares al imipenem, pero tienen una actividad ligeramente mayor contra microorganismos aerobios gramnegativos y un poco menor contra los grampositivos. Por su lado, el ertapenem es menos activo comparado con los otros carbapenémicos. (Brunton et al., 2016)

Inhibidores de la β -lactamasa.

Estas sustancias poseen similitud estructural con los β -lactámicos, pero ejercen una muy leve acción antibacteriana por sí solas. Son inhibidores potentes de muchas β -lactamasas bacterianas, aunque no todas, y pueden proteger a las penicilinas hidrolizables de la inactivación por parte de estas enzimas. (Brunton et al., 2016)

Existen tres inhibidores: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam; estos difieren ligeramente en sus aspectos farmacológicos, estabilidad, potencia y actividad; pero estas diferencias son de poca importancia en la terapéutica. Estos fármacos están disponibles únicamente en combinaciones fijas con penicilinas específicas; de esta forma, el espectro antibacteriano de la combinación es determinado por la penicilina. Un inhibidor de la β -lactamasa amplía el espectro de una penicilina siempre y cuando la inactividad de esta se deba a la destrucción por la β -lactamasa y que el inhibidor sea activo contra la lactamasa que produce el microorganismo. (Brunton et al., 2016)

Antibióticos glucopeptídicos.

Los glucopéptidos actúan en un paso previo al de los β -lactámicos. Impiden la transferencia del disacárido pentapéptido, unido al transportador lipídico de la membrana citoplásmica, al aceptor de la pared celular. Esto se debe a que estos compuestos recubren el extremo D-alanin-D-alanina del disacárido-pentapéptido, evitando así la acción de las glucosiltransferasas y transpeptidasas, y en consecuencia evitando la elongación del peptidoglucano. (Calvo y Martínez, 2009)

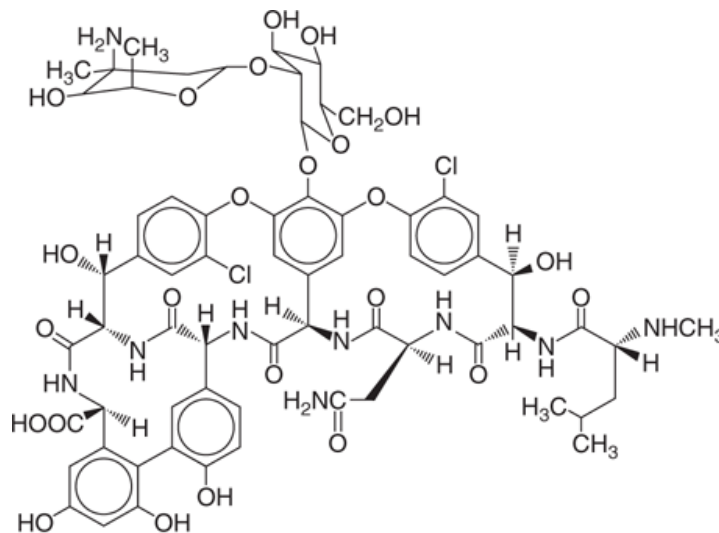
Estas moléculas tienen un gran tamaño, característica que impide su paso a través de la pared de las bacterias gramnegativas, de forma que solo presentan actividad frente a grampositivas. (Calvo y Martínez, 2009)

Vancomicina.

La vancomicina es un antibiótico producido por *Streptococcus orinetalis* y *Amycolatopsis orientalis*; un glucopeptido tricíclico, como se puede apreciar en la figura 6. Este es activo fundamentalmente contra bacterias grampositivas. (Brunton et al., 2016; Brunton et al., 2007)

La vancomicina, como antibiótico glucopeptídico, inhibe la síntesis de la pared celular, evitando la mayor elongación del péptidoglucano y sus enlaces cruzados; las células se hacen susceptibles a la lisis. (Brunton et al., 2016)

Figura 6. Estructura química de la vancomicina



Nota: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (Brunto et al., 2007)

Teicoplanina.

Antibiótico glucopeptídico producido por *Actinoplanes teichomyetius*, muy similar a la vancomicina en su mecanismo de acción y espectro antibacteriano. Con la diferencia de que se puede administrar tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa. (Brunton et al., 2016)

Telavancina.

La telavancina es un lipoglucopeptido semisintético derivado de la vancomicina, activo contra bacterias grampositivas, incluidas las cepas con menor susceptibilidad a la vancomicina. Este fármaco tiene dos mecanismos de acción; al igual que la vancomicina, inhibe la síntesis de la pared celular; además, altera el potencial de membrana de la célula bacteriana y aumenta la permeabilidad de la membrana. (Brunton et al., 2016)

Dalbavancina.

La dalbavancina es un lipoglucopeptido semisintético derivado de la teicoplanina. Este comparte el mismo mecanismo de acción que la vancomicina y la teicoplanina, pero tiene mayor actividad contra muchas bacterias grampositivas, incluidos *S. aureus* resistente a la meticilina y *S. aureus* resistente a la vancomicina. (Brunton et al., 2016)

Antibióticos lipopéptidos.

En este grupo se encuentra únicamente la daptomicina, la cual es un lipopéptido cíclico producto de la fermentación por parte de *Streptomyces roseosporus*. Su espectro de actividad es similar al de la vancomicina, es un antibiótico bactericida activo de manera selectiva contra bacterias aerobias, facultativas y anaerobias grampositivas. (Brunton et al., 2016; Calvo y Martínez, 2009)

Actúan en la membrana citoplásmica de las bacterias grampositivas, sin entrar en la célula, y se produce una rápida despolarización de la membrana con alteración del potencial eléctrico y ocasionando la salida de iones potasio. Como consecuencia de esto, se produce un bloqueo de la síntesis proteica y de ácidos nucleicos, lo que provoca la muerte de la bacteria. (Calvo y Martínez, 2009)

Fosfonopéptidos.

En este grupo se encuentra la fosfomicina, la cual es un antibiótico de amplio espectro que es activo contra bacilos gramnegativos y grampositivos. (Brunton et al., 2016)

La fosfomicina también inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, pero en una etapa muy temprana. Esta molécula es un análogo del fosfoenolpiruvato e inhibe a la enzima citoplásmica enolpiruvato transferasa por unión covalente con la porción cisteína del sitio activo y bloqueo de la adición del fosfoenolpiruvato a la UDP-*N*-acetilglucosamida. El fármaco se transporta al interior de la célula bacteriana por medio de los sistemas de transporte del glucos-6-fosfato. (Brunton et al., 2016)

Bacitracina.

La bacitracina es una mezcla cíclica de péptidos que se obtuvo de la cepa Tracy de *Bacillus subtilis*. Es un antibiótico con actividad contra microorganismos grampositivos, mediante la inhibición de la formación de la pared celular. Su mecanismo de acción incluye la interferencia de la desfosforilación en el ciclo del transportador de lípidos, que transfiere subunidades de peptidoglucanos a la pared celular en crecimiento. (Brunton et al., 2016)

Isoxazolidinonas.

La cicloserina inhibe a muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero se utiliza casi de modo exclusivo para el tratamiento de la tuberculosis por cepas *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los fármacos de primera línea. (Brunton et al., 2016)

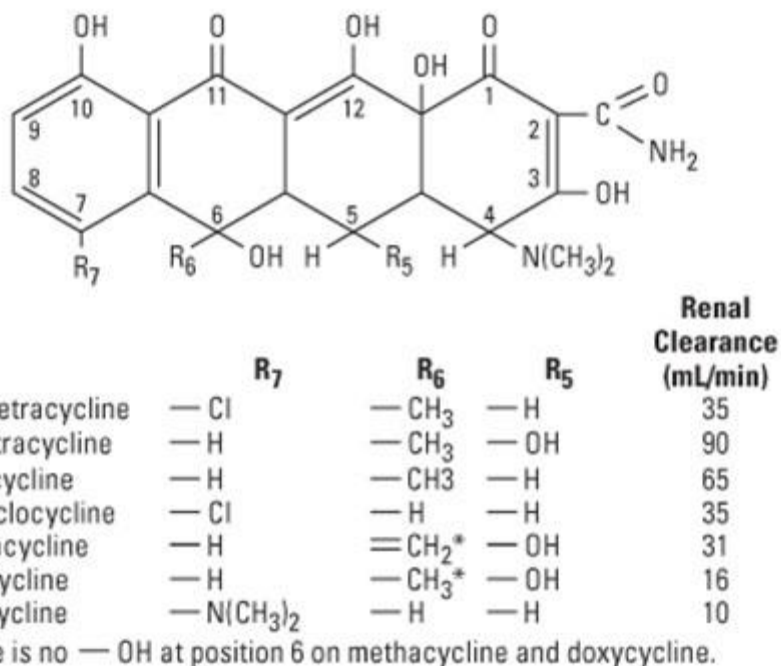
Este antibiótico es un análogo estructural de la D-alanina e inhibe la incorporación de D-alanina al pentapéptido peptidoglucano por inhibición de la racemasa de alanina, que convierte la L-alanina en D-alanina, y la ligasa de D-alanil-D-alanina. (Brunton et al., 2016)

Tetraciclinas.

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que suprimen la síntesis de proteínas. Estos entran a los microorganismos en parte por difusión pasiva y en parte por un proceso de transporte activo dependiente de energía. Los organismos susceptibles concentran el fármaco en su interior; una vez dentro de las células, las tetraciclinas se unen en forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, donde bloquean la unión de aminoacil-tRNA con el sitio receptor del complejo mRNA-ribosoma.

Este proceso impide la adición de aminoácidos al péptido de crecimiento. (Brunton et al., 2016)

Figura 7. Estructura química de las tetraciclinas



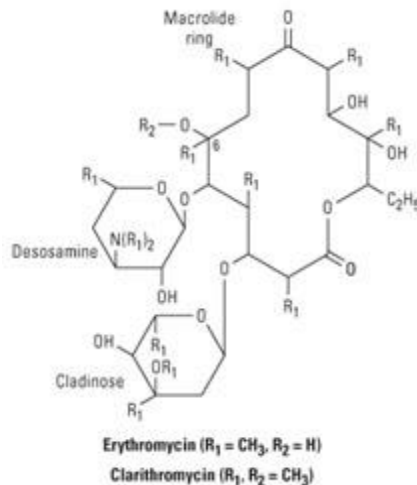
Nota: Farmacología General. (Brunton et al., 2016)

Las tetraciclinas tienen actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas ciertas anaerobias, rickettsias, clamidias y micoplasmas; la actividad antibacteriana de casi todas las tetraciclinas es similar, con excepción de las cepas resistentes. Su estructura básica se muestra en la figura 7. (Brunton et al., 2016)

Macrólidos.

Los macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados caracterizados por un anillo macrocíclico de lactona (normalmente conteniendo de 14 o 16 átomos) al que se le unen desoxiazúcares, como se ilustra en la figura 8. El fármaco modelo, la eritromicina, consiste de dos sitios de azúcar unido a un anillo de lactona de 14 átomos. Claritromicina y azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina. (Brunton et al., 2016)

Figura 8. Estructura química de los macrólidos



Nota: Farmacología General. (Brunton et al., 2016)

El mecanismo de acción de los macrólidos consiste en la inhibición de la síntesis proteica producida al unirse de manera reversible a las subunidades ribosómicas 50S de los microorganismos sensibles. (Brunton et al., 2016)

Eritromicina.

La actividad antibacteriana de la eritromicina y otros macrólidos puede ser bacteriostática o bactericida, sobretodo en concentraciones altas y para los organismos susceptibles. La eritromicina tiene actividad contra cepas susceptibles de patógenos grampositivos, en especial neumococos, estreptococos, estafilococos y corinebacterias. (Brunton et al., 2016)

Clarithromicina.

La claritromicina se deriva de la eritromicina por adición de un grupo metilo. El mecanismo de acción mediante el cual es el mismo que el de la eritromicina. Ambos tienen una actividad antibacteriana similar, pero la claritromicina ejerce mayor actividad contra el complejo *Mycobacterium avium*. (Brunton et al., 2016)

Azitromicina.

Este fármaco se deriva de la eritromicina por la adición de un nitrógeno metilado en el anillo de lactona. Su espectro de actividad, mecanismo de acción y aplicaciones clínicas son similares a las de la claritromicina. (Brunton et al., 2016)

La azitromizina es un poco menos activa que la eritromicina y la claritromicina contra los estafilococos y estreptococos, y ligeramente más activa contra *H. influenzae*. Este antibiótico tiene actividad elevada contra especies de *Clamidia*. (Brunton et al., 2016)

Cetólidos.

Los cetólidos son macrólidos semisintéticos con anillos de 14 elementos que difieren de la eritromicina por la sustitución de un grupo 3 ceto en lugar del azúcar neutro, L-cladinoso. La telitromicina es el fármaco aprobado para uso clínico que pertenece a esta familia. (Brunton et al., 2016)

Muchas cepas grampositivas resistentes a los macrólidos son susceptibles a los cetólidos por la modificación estructural de estos compuestos que burla la resistencia generada hacia los macrólidos; y en general tienen propiedades antibacterianas muy similares a los macrólidos. (Brunton et al., 2016)

Lincosamidas.

La principal lincosamida es la clindamicina, un derivado semisintético de la lincomicina, un aminoácido unido a un aminoazúcar, sintetizado por *Streptomyces lincolnensis*. Generalmente se consideran bacteriostáticos, pero pueden también actuar como bactericidas dependiendo de su concentración y del microorganismo considerado. Es activa frente a bacterias grampositivas, excepto enterococos y microorganismos anaerobios, incluido el grupo de *B. fragilis*. Del mismo modo, es activa frente a algunos protozoarios. (Calvo y Martínez, 2009)

Actúa inhibiendo la síntesis proteica al unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma, en un lugar próximo al de los macrólidos, impidiendo la acción de la peptidiltransferasa. (Calvo y Martínez, 2009)

Estreptograminas.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de una estreptogramina B quinupristina, con una estreptogramina A, dalfopristina, en una proporción 30:70. Las estreptograminas comparten el mismo sitio de unión ribosómico que los macrólidos y la clindamicina, por lo que inhiben la síntesis de proteínas de la misma manera. (Brunton et al., 2016)

Por separado son solo bacteriostáticos, pero en combinación son bactericidas muy rápidos para casi todos los microorganismos, excepto *Enterococcus faecium*, que se elimina con lentitud. La combinación quinupristina-dalfopristina es activa contra cocos grampositivos, incluidas las cepas de estreptococos multiresistentes, las de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, de estafilococos susceptibles y resistentes a la meticilina y de *E. faecium*, pero no *Enterococcus faecalis*. (Brunton et al., 2016)

Anfenicoles.

El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático que bloquea la síntesis proteica bacteriana uniéndose reversiblemente a la proteína L16, localizada en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano; adicionalmente, inhibe la formación del enlace peptídico. (Calvo y Martínez, 2009)

Este es un antibacteriano de amplio espectro con actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, aeróbicas y anaeróbicas; es activo también contra rickettsias, pero no contra clamidias. (Brunton et al., 2016)

Oxazolidinonas.

Las oxazolidinonas representan una de las últimas familias de antimicrobianos incorporadas a la práctica clínica. Son compuestos obtenidos por síntesis, y su representante en uso es el linezolid. Inhibe la síntesis de proteínas al evitar la formación del complejo ribosómico de iniciación. Se une a un sitio P de unión exclusivo, localizado en el RNA ribosómico 23S de la subunidad 50S; debido a esto, no tiene resistencia cruzada con otras clases de antibióticos. (Calvo y Martínez, 2009; Brunton et al., 2016)

El linezolid tiene actividad contra a bacterias grampositivas, como estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaeróbios grampositivos y bacilos grampositivos. En general, es bacteriostático frente enterococos y estafilococos, y bactericida frente estreptococos. (Brunton et al., 2016; Brunton et al., 2007)

Aminoglucósidos.

El grupo de los aminoglucósidos incluye a los siguientes fármacos: estreptomina, neomicina, amikacina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina, entre otros. Estos son compuestos naturales obtenidos de actinomicetos del suelo o productos semisintéticos derivados de ellos. Se utilizan con mayor frecuencia combinados con algún antibiótico betalactámico en las infecciones graves por bacterias gramnegativas, combinados con vancomicina o algún betalactámico contra endocarditis por grampositivos y para el tratamiento de la tuberculosis. (Calvo y Martínez, 2009; Brunton et al., 2016)

Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de proteínas, pero se desconoce el mecanismo exacto de su actividad bactericida. El paso inicial es la difusión pasiva a través de conductos de porina de la membrana externa. El fármaco se transporta después en forma activa a través de la membrana celular hacia el citoplasma por un proceso dependiente de oxígeno; el gradiente electroquímico transmembrana provee energía para dicho proceso y el transporte está acoplado con una bomba de protones. El transporte se puede estimular mediante fármacos activos sobre la pared celular, como la penicilina o la vancomicina; esto puede ser la base del sinergismo de estos antibióticos con los aminoglucósidos. (Brunton et al., 2016)

Una vez dentro de la célula, los aminoglucósidos se unen a proteínas específicas de la subunidad 30S del ribosoma. Brunton et al. (2016, p.1149) explica cómo los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica en al menos tres formas:

1. Interferencia con el inicio complejo de la formación de péptidos;
2. Lectura errónea del mRNA que causa la incorporación de aminoácidos incorrectos al péptido y da origen a una proteína no funcional o toxica;
3. Disgregación de polisomas en monosomas no funcionales.

Los aminoglucósidos tienen un efecto bactericida dependiente de su concentración y poseen un importante efecto postantibiótico, es decir que una breve exposición de la bacteria a estos compuestos induce una supresión de su crecimiento, aun cuando el antimicrobiano no alcance ya concentraciones que inhiban o maten al microorganismo. Son activos frente a un amplio número de especies bacterianas, especialmente frente a microorganismos gramnegativos aerobios. (Calvo y Martínez, 2009)

Sulfonamidas.

Las sulfonamidas son análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA) y, por lo tanto, compiten por la enzima dihidropteroatosintetasa, impidiendo así la formación de ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico. Los microorganismos susceptibles a las sulfonamidas no pueden usar el folato exógeno, sino que deben sintetizarlo a partir del PABA; por tal razón, esta vía es indispensable para la producción de purinas y la síntesis de ácidos nucleicos. (Calvo y Martínez, 2009; Brunton et al., 2016)

De este grupo se usa en clínica el sulfametoxazol (asociado a trimetoprima), sulfisoxazol, suladiazina, sulfacetamida, entre otros. Las diaminopirimidinas, como la trimetoprima y la pirimetamina, compiten por la enzima dihidrofolatoreductasa que cataliza la conversión de ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico. El trimetoprima tiene mucha menos afinidad por la dihidrofolatoreductasa humana. La combinación más utilizada es la de trimetoprima y sulfametoxazol en proporción 1:5; por tanto, estos actúan en dos etapas de la síntesis de ácido folínico, pudiendo llegar a tener efecto bactericida por la sinergia entre sus 2 componentes. (Calvo y Martínez, 2009)

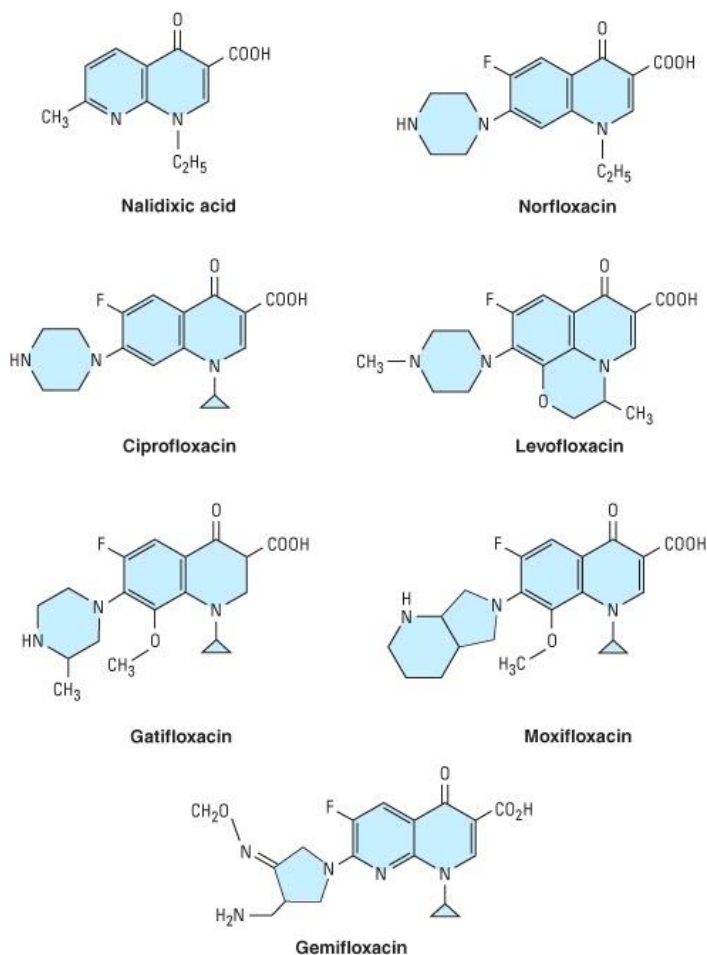
Las sulfonamidas inhiben a las bacterias tanto gramnegativas como grampositivas y algunos protozoarios, también inhiben algunas bacterias entéricas; mientras que su actividad es deficiente contra las bacterias anaerobias. Cabe resaltar que las rickettsias no son inhibidas por este grupo de antibióticos, sino que su crecimiento se estimula. (Brunton et al., 2016)

Quinolonas y fluoroquinolonas.

La primera quinolona, el ácido nalidíxico, se obtuvo en forma de producto intermedio de la síntesis de la cloroquina. La introducción de las 4-quinolonas fluoradas (análogos

fluorados del ácido nalidíxico), como ciprofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, levofloxacina y gemifloxacina, constituye un avance terapéutico de particular importancia, dado que estos fármacos poseen actividad antimicrobiana de amplio espectro y son eficaces por vía oral para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades infecciosas. La estructura química de estas moléculas se ilustra en la figura 9. (Brunton et al., 2007)

Figura 9. Estructura química del ácido nalidíxico y algunas fluoroquinolonas



Nota: Farmacología General. (Brunton et al., 2016)

Las quinolonas bloquean la síntesis de ADN bacteriano por inhibición de la topoisomerasa II bacteriana (ADN girasa) y la topoisomerasa IV. La inhibición de la ADN girasa previene la relajación del ADN superenrollado necesario para la transcripción y la replicación normales. La inhibición de la topoisomerasa IV interfiere con la separación del

ADN cromosómico replicado en las células hijas respectivas durante el proceso de la división celular. (Brunton et al., 2016)

Las quinolonas iniciales, como el ácido nalidíxico, alcanzan concentraciones antibacterianas sistémicas y solo fueron útiles para el tratamiento de infecciones urinarias bajas. Los derivados fluorados tienen una actividad antibacteriana mucho mejor y sí se alcanzan concentraciones bactericidas en sangre y tejidos. Las fluoroquinolonas originalmente se desarrollaron por su excelente actividad contra las bacterias aerobias gramnegativas; su actividad contra microorganismos grampositivos era limitada. Sin embargo, en varios fármacos más recientes se ha mejorado su actividad contra cocos grampositivos. (Brunton et al., 2016)

Uso apropiado de los antibióticos

La Estrategia Mundial de la OMS (2001) define como uso apropiado de los antimicrobianos “el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana.”

El uso prudente de antibióticos requiere una participación interdisciplinar en la que la farmacia, tanto hospitalaria como comunitaria, desempeña un papel fundamental, que ha sido reconocido en publicaciones y en documentos institucionales, los cuales definen al farmacéutico como un miembro clave para establecer políticas de control de antibióticos, junto con los médicos y con la colaboración de microbiólogos clínicos, epidemiólogos y especialistas en sistemas de información y en el control de la infección. (Delgado, Bautista, Sora y Moranta, 2010)

Un elemento importante del cual se debe estar conscientes, del uso apropiado de los antimicrobianos, es que el tratamiento individual puede repercutir en la salud de la sociedad, como resultado de la presión selectiva ejercida por todos los usos de estos fármacos. Además, el fracaso terapéutico debido a agentes patógenos farmacorresistentes o a superinfecciones aumentan el potencial de diseminación de tales microorganismos en los hospitales o en la comunidad. A pesar de que este es un riesgo que se corre incluso con el uso apropiado de los

antimicrobianos, su uso incorrecto aumenta la presión selectiva total en beneficio de los microorganismos farmacorresistentes. (OMS, 2001)

Los antibióticos son un elemento clave para combatir las enfermedades infecciosas, y desde su aparición han permitido disminuir la morbimortalidad asociada a estas patologías de forma muy significativa. Para esto, es importante realizar un diagnóstico diferencial entre enfermedades inflamatorias no infecciosas, enfermedades infecciosas de origen viral, fúngico, parasitario y bacteriano para aportar un tratamiento adecuado, con el fin de mejorar la salud del paciente y lograr un uso racional de antibióticos. El hecho de diagnosticar una enfermedad infecciosa bacteriana no es necesariamente sinónimo de tratamiento antibiótico. De hecho, en algunos países se indica la observación activa de algunas enfermedades infecciosas agudas comunes que son habitualmente autolimitadas y solo tratan casos de pacientes vulnerables, evoluciones atípicas o súbitas o en presencia de complicaciones. Todo esto con el fin de disminuir la aparición de resistencia a agentes antimicrobianos. (Alvo, Téllez, Sedano y Fica, 2016)

Cordiés et al. (1998, p.21) hacen mención de los aspectos más importantes por considerar a la hora de seleccionar el antibiótico adecuado:

- Identificación y sensibilidad del germen para seleccionar el antibiótico;
- Reconocimiento de los factores que dependen del huésped y que son capaces de modificar la eficacia terapéutica;
- Vías de administración, dosis, costos y complicaciones del tratamiento antimicrobiano.

Adicional a esto, Cordiés et al. (1998, p.25) enumeran algunas recomendaciones para el uso de los antibióticos:

1. Siempre que sea posible utilizar un solo antibiótico;
2. No usar antibióticos de la misma familia;
3. En casos de sepsis graves, usar bactericidas;
4. Trabajar en estrecha y activa colaboración con el laboratorio de microbiología;
5. No utilizar antibióticos sin conocer su toxicidad;

6. No utilizar antibióticos de alta toxicidad en pacientes ambulatorios;
7. Si en el cultivo el germen es sensible a una droga específica que hemos utilizado ya y la respuesta clínica es satisfactoria, puede valorarse con el mismo régimen de tratamiento;
8. El último antibiótico que aparece en el mercado no es necesariamente el mejor

Resistencia a los antibióticos

La Organización Mundial de la Salud (2016), en su Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, expone que:

La resistencia a los antimicrobianos supone una amenaza a la esencia misma de la medicina moderna y a la sostenibilidad de una respuesta de salud pública mundial eficaz ante la amenaza persistente de las enfermedades infecciosas. Los antimicrobianos eficaces son imprescindibles para las medidas preventivas y curativas, para proteger a los pacientes frente a enfermedades potencialmente mortales y para garantizar que se puedan llevar a cabo procedimientos complejos, como la cirugía y la quimioterapia, con escasos riesgos. Sin embargo, el mal uso y el abuso sistemático de estos fármacos en la medicina y la producción de alimentos han puesto en riesgo a todas las naciones. Hay pocos productos de recambio en fase de investigación y desarrollo. Sin medidas armonizadas e inmediatas a escala mundial avanzamos hacia una era posantibiótica en la que infecciones comunes podrían volver a ser mortales. (p. VII)

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial con implicaciones microbiológicas, terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública. Por desgracia, las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, circunstancia que es independiente de que se usen o no antibióticos. En términos generales, los antimicrobianos actúan seleccionando esas poblaciones naturales, o los microorganismos que mediante

ciertos eventos genéticos hayan adquirido genes que causan resistencia a dichos agentes. En este sentido, la selección y la diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia, casi ineludible, del empleo de los antimicrobianos. (Martínez y Calvo, 2010)

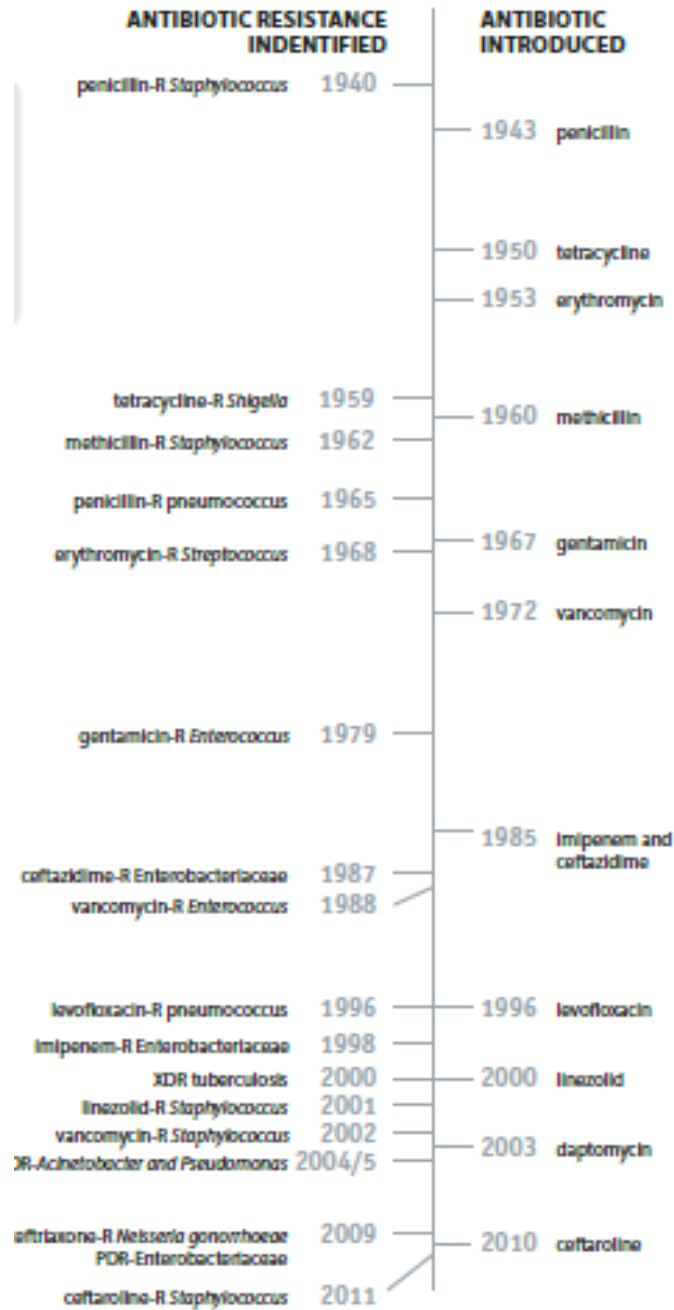
Los antibióticos son los fármacos de uso más frecuente y erróneo. La consecuencia inevitable de su administración tan extendida ha sido el surgimiento de microorganismos resistentes, lo que ha obligado a crear fármacos nuevos. Sin embargo, la velocidad con que se descubren nuevos antibióticos se ha reducido en forma dramática. (Brunton et al., 2007)

La resistencia a los antimicrobianos se reconoció al poco tiempo de que estos fármacos comenzasen a emplearse clínicamente. El desarrollo de decenas de nuevos compuestos y sus posteriores modificaciones desde 1950 hasta la década de los años ochenta hizo pensar, falsamente, que el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas bacterianas había quedado resuelto. Desde entonces, el incremento de cepas resistentes y de los problemas clínicos causados por estas ha sido creciente. (Martínez y Calvo, 2010)

La relación entre el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencias se sustenta en varios hechos. Los datos de tendencia histórica de variaciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a lo largo del tiempo indican que, en general, los valores de CMI₉₀ (que inhiben al 90 % de una especie o grupo bacteriano) son mayores en la actualidad que en el momento cuando se descubrió el compuesto considerado. El patrón de uso de antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona habitualmente con el de las resistencias existentes en este (un buen ejemplo es el medio hospitalario y, en su situación extrema, las unidades de cuidados intensivos). (Martínez y Calvo, 2010)

La figura 10 muestra las fechas cuando se descubrieron los antibióticos y también la fecha posterior en la que surgen las resistencias a cada uno de estos fármacos o a familias completas. Aquí se evidencia la preocupación y la gravedad de la situación, ya que cada vez más rápido las bacterias adquieren resistencia a los nuevos antibióticos, sumado a que el descubrimiento de nuevas moléculas está estancado.

Figura 10. Cronología de la introducción de antibióticos y la aparición de resistencias



Nota: Antibiotic resistance threats in the United States. (*Centers for Disease Control and Prevention, 2013*)

La resistencia a los antibióticos se presenta cuando las bacterias se adaptan y crecen en presencia de antibióticos; la aparición de esta va directamente ligada a la frecuencia de

uso de los antibióticos. La resistencia manifestada en un organismo o ubicación puede propagarse de forma rápida e impredecible; por ejemplo, mediante el intercambio de material genético entre diferentes bacterias, y puede afectar el abordaje terapéutico de un amplio número de infecciones y enfermedades. Las bacterias farmacorresistentes pueden circular en poblaciones de seres humanos y animales a través de los alimentos, el agua y el medio ambiente, y en la transmisión influyen el comercio, los viajes, la migración humana y la trashumancia. Puede haber bacterias resistentes en los animales destinados a la alimentación y en los productos alimentarios destinados al consumo humano. (OMS, 2016)

Se piensa que la mejor forma de reducir la resistencia es disminuyendo el uso inadecuado de los antibióticos. Cada vez se conocen mejor las consecuencias del uso incorrecto de los antibióticos, pero los médicos continúan prescribiéndolos excesivamente, en gran parte por solicitud de los pacientes, por la presión del tiempo y por el diagnóstico incierto. Para que sus beneficios en el tratamiento de las enfermedades infecciosas persistan es necesario que los médicos sean más prudentes y selectivos al utilizar estos medicamentos. (Brunton et al., 2007)

Algunos microorganismos que son resistentes a cierto fármaco también lo son a otros que comparten un mecanismo de acción. Este tipo de relación existe principalmente entre fármacos con similitud química o que tienen un modo similar de enlace o acción. En determinadas clases de fármacos, el núcleo activo de la sustancia química es tan similar entre distintas moléculas de la misma familia que la resistencia cruzada es extensa. (Brooks et al., 2011)

Origen de la farmacorresistencia

El surgimiento de la resistencia hacia los antibióticos tiene tanto un origen genético como un origen no genético, esto se explica con base en las ideas expuestas por Brooks et al. (2011). En otras palabras, Pérez y Robles (2013) mencionan de igual forma que la resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida.

Con independencia de la resistencia natural expresada por un microorganismo concreto, este podrá hacerse resistente cuando surjan mutaciones en algunos de sus propios

genes o tras adquirir uno o más genes procedentes de otra bacteria resistente. Hablamos en este caso de resistencia adquirida, que supone probablemente la de mayor importancia clínica. Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las 2 últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos. (Martínez y Calvo, 2010)

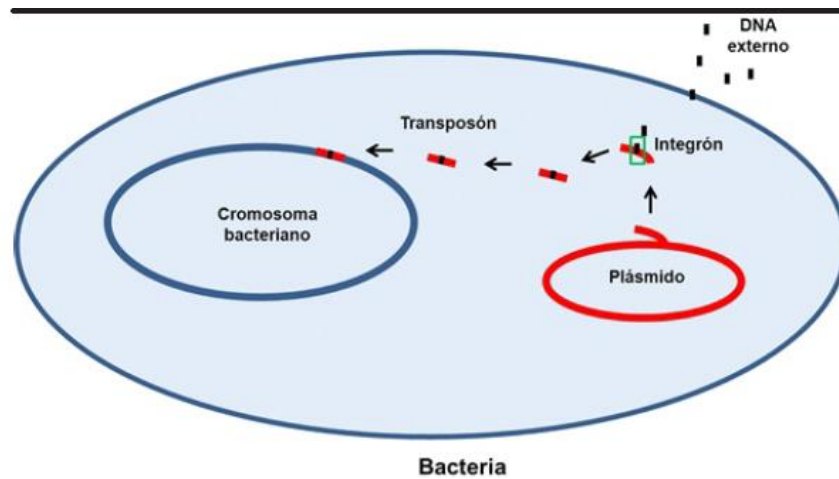
Origen no genético.

Para que la mayoría de los antibióticos puedan ejercer su acción, se requiere que la bacteria esté en replicación. Por lo tanto, los microorganismos que carecen de actividad metabólica, que no se multiplican, son fenotípicamente resistentes a estos fármacos. Sin embargo, en el momento cuando empiecen a multiplicarse se reanuda su sensibilidad a los mismos antibióticos. (Brooks et al., 2011)

La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana que por naturaleza es sensible a un antibiótico, pero que ha sido modificada genéticamente, ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos. (Pérez y Robles, 2013)

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de ADN bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula. Los transposones son secuencias de ADN de doble cadena que pueden ser traslocados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia. Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente. Esto se describe mejor en la figura 11 a continuación. (Pérez y Robles, 2013)

Figura 11. Mecanismo por el cual plásmidos, transposones e integrón confieren resistencia bacteriana



Nota: Aspectos básicos de los mecanismos de la resistencia bacteriana. (Pérez y Robles, 2013)

Origen genético.

La mayor parte de los microorganismos resistentes a fármacos emergen como resultado de algún cambio genético y una serie de procesos de selección posteriores a la exposición a los antimicrobianos. (Brooks et al., 2011)

La secuenciación de los genomas de decenas de bacterias ha contribuido a aclarar el origen de la resistencia natural en diferentes especies, demostrando la presencia de genes de resistencia o la ausencia de genes que codificarían las dianas para algunos antimicrobianos. No se conoce con precisión cuál es el papel real de estos genes intrínsecos, pues algunos de ellos podrían estar relacionados con procesos metabólicos, de expulsión de sustancias nocivas o de señalización, y solo indirectamente con la resistencia. Cuando la expresión de los mecanismos naturales de resistencia permite al microorganismo sobrevivir en presencia de concentraciones de antimicrobiano que se pueden alcanzar *in vivo*, el hecho alcanzará importancia clínica. Incluso si la resistencia natural no implicase esta resistencia clínica, sí que podría favorecer la adquisición de nuevos mecanismos más eficaces, que una vez expresados conducirían de igual forma a un problema clínico. (Martínez y Calvo, 2010)

La resistencia cromosómica surge como resultado de una mutación espontánea en el locus que regula la sensibilidad a determinado antimicrobiano. La exposición al antimicrobiano sirve como mecanismo de selección para suprimir a los microorganismos sensibles y fomentar la proliferación de los que desarrollaron la mutación y, en consecuencia, la resistencia. Esta mutación ocurre con poca frecuencia; sin embargo, en algunas familias o tipos de antibióticos son más frecuentes. (Brooks et al., 2011)

La Tabla 2 resume ejemplos importantes de resistencia causada por mutaciones en genes de bacterias inicialmente sensibles.

Tabla 2. Ejemplos de resistencia codificada por mutaciones bacterianas

| Antimicrobiano | Genes | Mecanismo |
|---|-------------------------------|--|
| Rifampicina | <i>rpoB</i> | Alteración de la subunidad beta de la ARN polimerasa |
| Estreptomicina | <i>rpsL</i> | Alteración en proteína del ribosoma |
| Quinolonas | <i>gyrA, gyrB, parC, parE</i> | Alteraciones en las topoisomerasas de tipo II |
| Quinolonas, β -lactámicos y otros | <i>acrR, mexR</i> | Hiperexpresión de bombas de expulsión (AcrAB-Tolc, MexAB-OprM) |
| Penicilinas, cefalosporinas | <i>ampC</i> | Hiperproducción de la β -lactamasa AmpC |
| Carbapenémicos | <i>oprD</i> | Pérdida de la porina OprD |
| Oxazolidinonas | Rrn | Alteración del 23SARN |

Nota: Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. (Martínez y Calvo, 2010)

Por otro lado, con frecuencia, las bacterias contienen elementos genéticos extracromosómicos llamados plásmidos, los cuales transportan genes de resistencia a uno y, con frecuencia, a varios antimicrobianos. Los genes de los plásmidos para resistencia antimicrobiana suelen codificar la formación de enzimas que pueden destruir a los fármacos. (Brooks et al., 2011)

Mecanismos genéticos básicos de transferencia horizontal de genes de resistencia.

Se conocen 3 mecanismos genéticos básicos de transferencia horizontal de genes de resistencia: conjugación, transformación o transducción. De todos ellos, el más importante, por su frecuencia y sus consecuencias epidemiológicas, es la conjugación. El proceso depende de la adquisición por una bacteria inicialmente sensible de uno o más plásmidos que contienen genes de resistencia. Los denominados plásmidos conjugativos contienen genes responsables de la codificación de proteínas que permiten su transferencia desde bacterias que los poseen hasta bacterias que carecen de ellos. Los genes plasmídicos de resistencia pueden luego diseminarse a otros elementos genéticos (transposones, integrones) o integrarse en el cromosoma de la bacteria receptora, asegurando su estabilidad. (Martínez y Calvo, 2010)

Algunos otros plásmidos no conjugativos (porque carecen de los genes que permiten su transmisión por conjugación) pueden aprovechar la maquinaria puesta en marcha por un plásmido conjugativo del mismo microorganismo donante para diseminarse a una cepa receptora. La conjugación puede tener lugar entre individuos de la misma especie o de especies diferentes, con lo que la capacidad de dispersión de los genes de resistencia plasmídicos es enorme. (Martínez y Calvo, 2010)

Los transposones (elementos incapaces de replicarse) codifican una transposasa que les permite transferirse entre diferentes componentes del genoma bacteriano. Al integrarse en plásmidos transferibles, logran su diseminación entre microorganismos. Algunos transposones son también capaces de llevar a cabo un proceso conjugativo. Otros elementos relevantes en la diseminación de la resistencia son los integrones. Existen varios tipos de ellos, pero el más habitual se caracteriza por poseer dos regiones constantes, correspondientes

a los extremos 5' (donde se localiza el gen *int*, que codifica una integrasa) y 3', entre los cuales se insertan uno o más genes de resistencia precedidos por un elemento denominado *59 bp*. Los integrones pueden formar parte de transposones o plásmidos, elementos que aseguran su movilidad. (Martínez y Calvo, 2010)

En la Tabla 3 se mencionan algunos ejemplos de mecanismos de resistencia codificados por plásmidos.

Tabla 3. Principales mecanismos de resistencia codificados por plásmidos

| Antimicrobiano | Mecanismo | Especies |
|-----------------------|--|---|
| β-lactámicos | β-lactamasas | Gramnegativos, grampositivos |
| Aminoglucósidos | Acetilación, adenilación, fosforilación | Gramnegativos, grampositivos |
| Aminoglucósidos | Metilación | Gramnegativos |
| Quinolonas | Protección de la diana | Enterobacterias, grampositivos |
| Quinolonas | Acetilación | Gramnegativos |
| Glucopéptidos | Cambio en la diana | <i>Enterococcus sp.</i> , otros grampositivos |
| Macrólidos | Metilación del ARN ribosómico | Grampositivos |
| Tetraciclinas | Expulsión activa | Gramnegativos, grampositivos |
| Trimetoprim | Alteración de la dihidrofolato reductasa | Gramnegativos, grampositivos |

Nota: Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. (Martínez y Calvo, 2010)

La transformación es el proceso por el que algunas bacterias pueden captar ADN de su entorno y mediante recombinación homóloga incorporarlo a su genoma. En comparación con otros procesos, este tiene un relativo bajo impacto clínico, pues hay pocas bacterias capaces de llevar a cabo transformación natural. Uno de los ejemplos de mayor importancia clínica es la resistencia a β -lactámicos en *Streptococcus pneumoniae*, ocasionada por la recombinación entre genes que codifican proteínas fijadoras de penicilina (PBP, *penicillin binding protein*), propios y genes de otros clones (incluso de otros *Streptococcus*) que codifican PBP de baja afinidad. La adquisición de mecanismos de resistencia por transducción está mediada por bacteriófagos. Estos virus pueden incorporar fragmentos de ADN procedentes de un microorganismo que hayan parasitado previamente. Al infectar una nueva bacteria, pueden transferir (además de sus propios genes) el ADN bacteriano. Este mecanismo se ha relacionado con la diseminación de algunas β -lactamasas, sobre todo en *Staphylococcus aureus*. (Martínez y Calvo, 2010)

La adquisición de genes de resistencia por un microorganismo inicialmente sensible permitirá a este alcanzar niveles de resistencia mayores si los genes adquiridos sufren una o más mutaciones. Probablemente, la infinidad de β -lactamasas plasmídicas existentes tiene su origen en las mutaciones de los genes que codifican formas más sencillas de estas enzimas. (Martínez y Calvo, 2010)

Mecanismos bioquímicos de resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana, tanto natural como adquirida, se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico; de tal forma que se pueden determinar tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos de acuerdo con el mecanismo expresado y el mecanismo de acción del antibiótico; cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente. Así los describen Pérez y Robles (2013) en su artículo.

La Tabla 4 menciona de manera puntual estos mecanismos bioquímicos de resistencia bacteriana y ejemplos de cada uno.

Tabla 4. Mecanismos bioquímicos de resistencia a los antimicrobianos

| Tipo de mecanismo | Ejemplos |
|---------------------------------|---|
| Disminución de la permeabilidad | Pérdida de porinas Alteración estructural de porinas Alteración del lipopolisacárido |
| Modificación del antimicrobiano | β -lactamasas Enzimas modificadoras de aminoglucósidos Acetiltransferasa de cloranfenicol Acetilasa de quinolonas |
| Expulsión activa | Bombas de expulsión activa de corto plazo Bombas de expulsión activa multidroga |
| Alteración de la diana | Expresión de PBP2a en <i>S. aureus</i> PBPs en mosaico de <i>S. pneumoniae</i> Alteraciones de las topoisomerasas Alteración del peptidoglucano en <i>Enterococcus</i> resistente a glucopéptidos Metilasas ribosómicas |
| Nuevas vías metabólicas | Auxotrofismo de timina |
| Protección de la diana | Proteína de las familias Qnr |
| Hiperproducción de la diana | Hiperproducción de dihidrofolato sintetasa |

Nota: Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. (Martínez y Calvo, 2010)

Inactivación del antibiótico.

El mecanismo de resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química del fármaco es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función. Las enzimas pueden tener codificación cromosómica o plasmídica, y producirse de forma constitutiva o inducible. Muchos microorganismos, en especial los gramnegativos, poseen genes intrínsecos que codifican enzimas de este tipo. La cantidad y la naturaleza de la enzima producida influyen en el fenotipo de resistencia observado. (Pérez y Robles, 2013; Martínez y Calvo, 2010)

Las enzimas que destruyen la estructura química, más conocidas, son las β -lactamasas, caracterizadas por hidrolizar el núcleo β -lactámico rompiendo el enlace amida, y se conocen cientos de variables de esta; otra enzima es la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Mientras que entre las enzimas encargadas de la modificación de la estructura podemos mencionar a la cloranfenicol acetiltransferasa y también a las enzimas que modifican a los aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas (acetilasas, adenilasas y fosfatasas). (Pérez y Robles, 2013)

Algunas enzimas tienen un corto espectro de actividad, mientras que otras (β -lactamasas de espectro extendido, cefamicinasas tipo AmpC, carbapenemasas, etc.) hidrolizan muchos o prácticamente la totalidad de los β -lactámicos actualmente disponibles. (Martínez y Calvo, 2010)

Algunas β -lactamasas se inhiben por compuestos específicos (como el ácido clavulánico, el tazobactam, etc.), por lo que las combinaciones de ciertos β -lactámicos con dichos inhibidores permiten una acción antibacteriana clínicamente útil. Por desgracia, muchas bacterias tienen resistencia natural a dichas combinaciones, mientras que otras se han hecho resistentes a estas. (Martínez y Calvo, 2010)

Se conocen varias decenas de enzimas modificadoras de aminoglucósidos que constituyen el principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos. Estas llevan a cabo procesos de O-nucleotidilación, O-fosforilización o N-acetilación y, al modificar la estructura del aminoglucósido, generan un nuevo compuesto incapaz de inhibir al

microorganismo. Una misma enzima puede modificar varios compuestos, y un mismo compuesto puede ser modificado por varias enzimas, por lo que las consecuencias fenotípicas de este mecanismo no son fáciles de inferir. (Martínez y Calvo, 2010)

Otras enzimas que poseen menos relevancia clínica y que modifican o hidrolizan sustratos incluyen la acetiltransferasa de cloranfenicol y las que inactivan macrólidos o lincosamidas. Recientemente, se ha descrito también una acetilasa que puede inactivar algunas quinolonas. (Martínez y Calvo, 2010)

Alteración del sitio diana del antibiótico.

Las modificaciones de la diana de los antimicrobianos son clínicamente relevantes, tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas. Este mecanismo se expresa como una alteración, protección o hiperproducción del sitio blanco. (Martínez y Calvo, 2010)

La resistencia bacteriana conferida por la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico consiste en la modificación de algunos sitios específicos de la célula bacteriana, como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras. Por ejemplo, la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB, que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas. (Pérez y Robles, 2013)

En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal, podemos mencionar los cambios ocurridos en las subunidades 30S y 50S, los cuales son los sitios de acción de aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del ARN ribosomal de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S. (Pérez y Robles, 2013)

La resistencia a meticilina en *S. aureus* (SARM) es uno de los principales problemas de resistencia bacteriana a nivel mundial. Está causada por la producción de una PBP nueva que no existe en las cepas sensibles y tiene muy poca afinidad por los β -lactámicos (PBP2a).

El gen que codifica esta proteína es *mecA* y constituye uno de los integrantes de un casete cromosómico denominado SCC (*staphylococcal chromosomal cassette*), que también puede incluir otros genes de resistencia, lo cual explica la multirresistencia habitual de los SARM. Ciertas cepas de *Streptococcus* (incluyendo *S. pneumoniae*), *Neisseria* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) y *Haemophilus influenzae* poseen estas PBP nuevas, híbridos resultantes de la recombinación de segmentos de otros genes adquiridos por transformación, procedentes de bacterias resistentes. (Martínez y Calvo, 2010)

Otros ejemplos de alteraciones de la diana incluyen las modificaciones del peptidoglucano que resulta en la resistencia a glucopéptidos por parte de *Enterococcus*, y las alteraciones de la ARN polimerasa que disminuyen la afinidad del antimicrobiano por la enzima debidas a mutaciones puntuales en el gen *rpoB*. (Martínez y Calvo, 2010)

La resistencia a quinolonas mediada por plásmidos que codifican proteínas de las familias Qnr (A, B, C, D, E, S) constituye el ejemplo mejor conocido de resistencia causada por protección de la diana. Estas proteínas protegen ante la inhibición, por parte del fármaco, a la ADN-girasa y a la topoisomerasa IV, las cuales constituyen la diana de las quinolonas. Esta protección es proporcional a la concentración de Qnr e inversamente proporcional a la concentración de antibiótico. (Martínez y Calvo, 2010)

Adicionalmente, como ejemplos de la hiperproducción de la diana como causa de resistencia, cabe citar el de la resistencia a sulfamidas por hiperproducción de dihidropteroatosintetasa y el de resistencia a trimetoprim por hiperproducción de dihidrofolatoreductasa. (Martínez y Calvo, 2010)

Alteración en las barreras de permeabilidad.

Este mecanismo se debe a los cambios dados en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana, que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo, las cuales se activan en el momento cuando el antibiótico se introduce a la célula bacteriana. (Pérez y Robles, 2013)

La membrana celular de las bacterias Gram negativas contiene un alto contenido de lípidos con respecto a las Gram positivas; presenta una membrana externa con un 40 % de lipopolisacárido, lo cual le proporciona una barrera efectiva contra la entrada de antibióticos, dependiendo de la composición química de estos. La internalización de compuestos hidrófilos se lleva a cabo por canales hidrófilos denominados porinas, que se encuentran en la membrana interna; estos canales están llenos de agua por lo que la penetración de los antibacterianos en este caso dependerá del tamaño de la molécula, hidrofobicidad y carga eléctrica. (Pérez y Robles, 2013)

En resumen, por un lado, la penetración de antimicrobianos a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas puede tener lugar a través del lipopolisacárido o a través de las porinas. La pérdida de una o más porinas o su modificación estructural haciéndolas más estrechas disminuye la penetración de los antimicrobianos. Estas alteraciones pueden afectar a varios grupos de antimicrobianos hidrófilos, como en el caso de la pérdida de porinas en enterobacterias o a un grupo concreto de compuestos, como en el caso de la pérdida de OprD en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. Por otro lado, también se han descrito modificaciones del lipopolisacárido como causa de la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de bacterias gramnegativas. (Martínez y Calvo, 2010)

La disminución aislada de la permeabilidad usualmente causa un bajo nivel de resistencia, pero asociada en el mismo microorganismo a otros mecanismos contribuye a un notable aumento del nivel de resistencia. (Martínez y Calvo, 2010)

Formación de *biofilms* o biopelículas.

Las biopelículas son comunidades microbianas complejas que viven como una capa delgada sobre superficies vivas o inertes, implantadas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares creadas por las propias bacterias que componen la biopelícula. Los microorganismos dentro de la biopelícula pueden interactuar entre sí, así como con el medioambiente también. El componente principal de la matriz son sustancias poliméricas extracelulares secretadas que consisten principalmente en polisacáridos, proteínas, lípidos y ADN extracelular de los microbios. (Santajit y Indrawattana, 2016)

La formación de *biofilms* consta de tres pasos clave. El primer paso es la adhesión, que ocurre cuando las células alcanzan una superficie y se anclan al sitio. El segundo paso es el crecimiento y la maduración, que ocurre cuando los microbios comienzan a generar el exopolisacárido que establece la matriz y luego maduran desde las microcolonias hasta los racimos de células de múltiples capas. El último paso es el desapego, que se puede dividir en dos tipos: activo y pasivo. El desprendimiento activo es iniciado por las propias bacterias, por ejemplo, mediante detección de quórum y degradación enzimática de la matriz de biopelícula. Por el contrario, el desprendimiento pasivo es causado por fuerzas externas, como cortes de fluido, raspado e intervención humana. (Santajit y Indrawattana, 2016)

Es probable que la matriz de *biofilms* proporcione un escudo mecánico y bioquímico que facilite las condiciones necesarias para atenuar la actividad de los fármacos (por ejemplo, bajo O₂, pH bajo, alto nivel de CO₂ y baja disponibilidad de agua). Bajo estas condiciones, es difícil eliminar bacterias usando antibióticos convencionales. Los *biofilms* otorgan a las bacterias que las producen, ventajas micro-medioambientales significativas que les confiere además protección frente a los antimicrobianos. Las bacterias-biofilms hacen resistencia a los antibióticos por mecanismos convencionales e inusuales, conducen al retardo en la cicatrización de heridas, al incremento de infecciones recurrentes, crónicas e intrahospitalarias por contaminación de dispositivos médicos. (Santajit y Indrawattana, 2016; Caldas, 2015)

El *biofilm* puede formarse en agua, sangre o cualquier ambiente, pero su adhesión a una superficie húmeda finalmente es de carácter irreversible. Además, las bacterias en condición *biofilm* de múltiples microorganismos se pueden beneficiar de los polímeros producidos por otras especies, mejorando así su supervivencia en condiciones tóxicas, como por ejemplo en ambientes con tratamientos con antimicrobianos o desinfectantes. Al mismo tiempo, las bacterias-biofilms tienen una tasa de mutación mucho mayor, hasta 100 veces mayor, que conduce a un desarrollo más rápido de mutantes resistente a los antibióticos. De igual forma, la proximidad de los organismos microbianos dentro del *biofilm* y la abundancia de ADN exógeno facilitan la transferencia horizontal de genes y la adquisición y propagación de determinantes de resistencia. De hecho, se ha demostrado que las bacterias-*biofilms* pueden constituir focos específicos de la adaptación y la evolución genética, que conduce a

la selección de subpoblaciones con una mayor capacidad para adquirir resistencia a los antibióticos. (Caldas, 2015)

Causas de la resistencia

El autor Ventola (2015) comenta las causas principales que han llevado al desarrollo de esta crisis.

Uso excesivo.

El uso excesivo de antibióticos ha sido claramente un promotor de la evolución de la resistencia. Estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre el consumo de antibióticos y la aparición y diseminación de cepas de bacterias resistentes. A pesar de las advertencias sobre el uso excesivo, los antibióticos se recetan en exceso en todo el mundo. (Ventola, 2015)

En los EE. UU., la gran cantidad de antibióticos recetados indica que aún se tiene mucho trabajo por delante para lograr reducir el uso de estos medicamentos. Un análisis de la base de datos IMS Health Midas, que estima el consumo de antibióticos basado en el volumen de antibióticos vendidos en farmacias de comunidad y de hospitales, indicó que, en el 2010, 22.0 unidades estándar (una unidad equivale a una dosis, es decir, un comprimido, cápsula o ampolla) de antibióticos fueron recetados por persona en este país. El número de prescripciones de antibióticos varía según el estado; en algunos estados, el número de tratamientos prescritos con antibióticos por año excede a la población, lo que indicaría más de un tratamiento por persona por año. (Ventola, 2015)

En otros países, los antibióticos no están regulados y pueden obtenerse sin receta médica. Esta falta de regulación da como resultado que los antibióticos sean fácilmente accesibles, abundantes y baratos, lo que promueve, obviamente, el uso excesivo, y por lo tanto, la resistencia. La posibilidad de comprar dichos productos en línea también los ha hecho accesibles incluso en países donde están regulados. (Ventola, 2015)

En términos generales, se produce una mutación en un gen concreto en aproximadamente 1 de cada 10⁸ bacterias de una población. Si el gen mutado proporciona

una ventaja competitiva en términos de supervivencia cuando exista un antimicrobiano, la población natural (con el gen sensible) morirá o se inhibirá, pero la población mutante sobrevivirá y podrá reemplazar a la población original. Este es el principio básico que explica la capacidad de los antibióticos para seleccionar bacterias resistentes. Aun así, es interesante resaltar el hallazgo reciente de que algunos antimicrobianos (como las quinolonas), al activar la respuesta SOS, aumentan la tasa de mutación y, de ese modo, más bien indirecto, favorecen la aparición de mutantes resistentes, tanto a sí mismos como incluso a otros compuestos. Además, esta respuesta favorece la diseminación horizontal de genes de resistencia; y esto se favorece con el uso indiscriminado y desmedido de los antibióticos. (Martínez y Calvo, 2010)

Prescripción indebida.

Los antibióticos prescritos incorrectamente también contribuyen al desarrollo de bacterias resistentes. Los estudios han demostrado que la indicación del tratamiento, la elección del agente o la duración de la terapia con antibióticos son incorrectos en 30 % - 50 % de los casos. Un estudio en EE. UU. explica que se determinó un patógeno presente solo en el 7.6 % de los 17.435 pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad. En comparación, los investigadores del Instituto Karolinska en Suecia pudieron identificar el probable patógeno en el 89 % de los pacientes con la misma patología, mediante el uso de técnicas de diagnóstico molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y PCR semicuantitativa). Además, se ha descubierto que entre el 30 % y el 60 % de los antibióticos prescritos en unidades de cuidados intensivos son innecesarios, inapropiados o no óptimos. (Ventola, 2015)

Los antibióticos prescritos incorrectamente tienen, claramente, un beneficio terapéutico cuestionable y exponen a los pacientes a las complicaciones potenciales de la terapia con antibióticos. Las concentraciones subinhibitorias y subterapéuticas de antibióticos pueden promover el desarrollo de resistencia en los microorganismos patógenos mediante la promoción de las alteraciones genéticas, como cambios en la expresión génica, HGT y mutagénesis. Los cambios en la expresión génica inducida por antibióticos pueden aumentar la virulencia, mientras que el aumento de la mutagénesis y la HGT promueven la resistencia y su diseminación. (Ventola, 2015)

Uso excesivo de antibióticos en la industria agropecuaria.

Tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, los antibióticos son ampliamente utilizados como suplementos de crecimiento para el ganado. Se estima que el 80 % de los antibióticos vendidos en los EE. UU. se usan en animales, principalmente para promover el crecimiento y prevenir las infecciones. Se cree que el tratamiento del ganado con antimicrobianos mejora la salud general de los animales, produciendo mayores rendimientos y como resultado un producto de mayor calidad. El gran problema es que estos antibióticos son luego ingeridos por los humanos cuando consumen alimentos de origen animal. (Ventola, 2015)

La transferencia de bacterias resistentes desde los animales de granja hacia los humanos se observó por primera vez hace más de 35 años, cuando se encontraron altas tasas de resistencia a los antibióticos en la flora intestinal de los animales de granja y los agricultores. Más recientemente, los métodos de detección molecular han demostrado que las bacterias resistentes en los animales de granja llegan a los consumidores a través de productos elaborados a partir de ellos. Ventola (2015) explica cómo esto ocurre mediante de la siguiente secuencia de eventos:

- 1) el uso de antibióticos en animales productores de alimentos mata o suprime las bacterias susceptibles, permitiendo que las bacterias resistentes a los antibióticos prosperen;
- 2) las bacterias resistentes se transmiten a los humanos a través del suministro de alimentos;
- 3) estas bacterias pueden causar infecciones en humanos que pueden llevar a consecuencias adversas para la salud.

El uso de antibióticos en la agricultura también afecta el microbioma ambiental. Hasta el 90 % de los antibióticos administrados al ganado se excretan en orina y heces, que luego se dispersan ampliamente a través de fertilizantes, aguas subterráneas y aguas superficiales. Además, las tetraciclinas y la estreptomycinina se pulverizan en los árboles frutales para actuar como pesticidas en el oeste y el sur de los Estados Unidos. Si bien esta aplicación representa una proporción mucho menor del uso general de antibióticos, la dispersión geográfica

resultante puede ser considerable. Esta práctica también contribuye a la exposición de microorganismos en el medioambiente a agentes inhibidores del crecimiento, alterando la ecología ambiental al aumentar la proporción de microorganismos resistentes frente a microorganismos susceptibles. (Ventola, 2015)

Los productos antibacterianos vendidos con fines higiénicos o de limpieza también pueden contribuir a este problema, ya que pueden limitar el desarrollo de inmunidades a los antígenos del medioambiente tanto en niños como en adultos. En consecuencia, la versatilidad del sistema inmune puede verse comprometida, posiblemente aumentando la morbilidad y la mortalidad debido a infecciones que normalmente no serían virulentas. (Ventola, 2015)

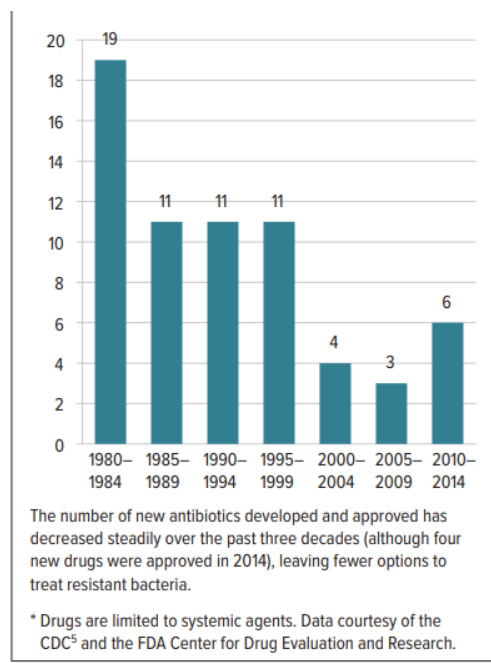
Falta de desarrollo de nuevos antibióticos.

Casi nunca se tiene en cuenta el papel de la industria farmacéutica en la lucha contra la resistencia bacteriana, cuando es uno de los agentes más importantes en esta dinámica, pues su esfuerzo ha dependido hasta ahora de poder disponer de un arsenal renovado de moléculas con las que enfrentar la inevitable evolución de las nuevas resistencias bajo la presión antibiótica que se ejerce diariamente. La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo, que está dedicada al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal y, a pesar de ello, su reputación social está seriamente dañada. (García, 2010)

El escaso o nulo interés social y político en el problema de las resistencias a antibióticos, la dificultad en la identificación de moléculas activas frente a nuevas dianas, pero sobre todo su baja rentabilidad relativa frente a otras clases de fármacos, así como la incertidumbre y arbitrariedad por parte de las autoridades regulatorias a la hora de evaluar su eficacia, están en la base de la enorme reducción en el ritmo de comercialización de nuevos antibióticos. Las condiciones actuales no favorecen la inversión en nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica, que tiene a su disposición áreas terapéuticas con mucha mayor rentabilidad potencial y otros problemas propios de los que ocuparse. (García, 2010)

Además, se ha estancado esencialmente debido a obstáculos económicos y regulatorios (figura 12). De las 18 compañías farmacéuticas más grandes, 15 abandonaron el campo de los antibióticos. Las fusiones entre compañías farmacéuticas también han reducido sustancialmente el número y la diversidad de los equipos de investigación. El estudio sobre antibióticos realizado en universidades también se ha reducido, debido a los recortes de fondos, por la crisis económica. (Ventola, 2015)

Figura 12. Numero de fármacos antibacterianos aprobados a través de los años

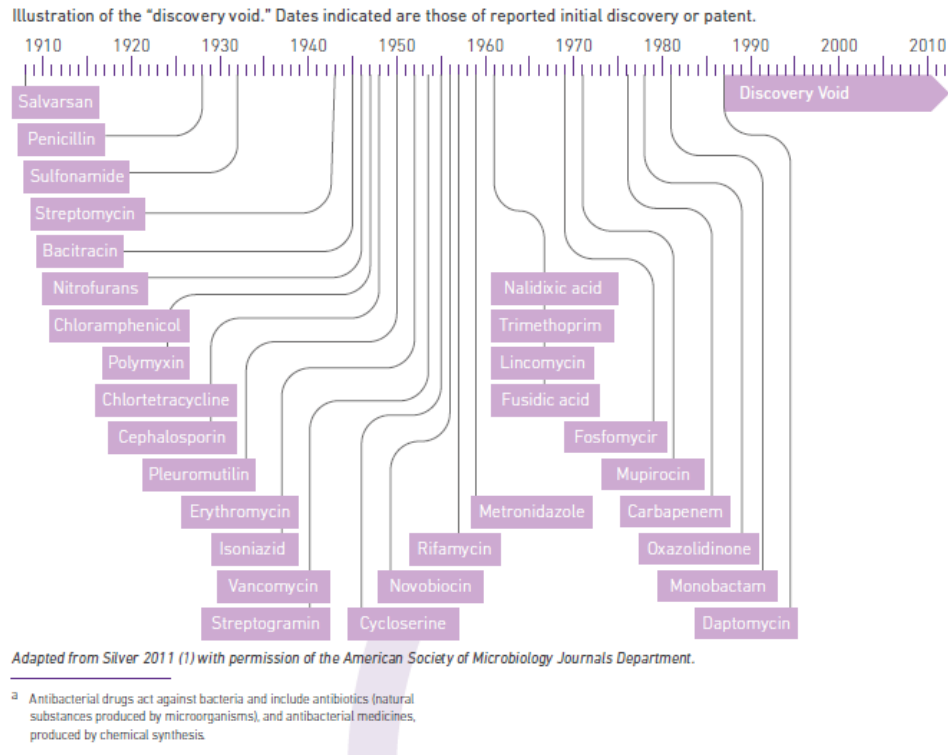


Nota: The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. (Ventola, 2015)

El desarrollo de antibióticos ya no es considerado una inversión económicamente inteligente para la industria farmacéutica, puesto que los antibióticos se usan por periodos relativamente cortos y a menudo son curativos; los antibióticos no son tan rentables como los que tratan enfermedades crónicas, como la diabetes, los trastornos psiquiátricos, el asma o el reflujo gastroesofágico. Un análisis de costo-beneficio de la Oficina de Economía de la Salud de Londres calculó que el valor presente neto de un nuevo antibiótico es de solo \$50 millones, en comparación con aproximadamente \$1 mil millones para un medicamento utilizado para tratar una enfermedad neuromuscular. Debido a que los medicamentos para enfermedades crónicas son más rentables, las compañías farmacéuticas prefieren invertir en

estos. Esta situación ha llevado a un *discovery void*, representado en la figura 13; esto corresponde a un vacío en la continuidad del descubrimiento de nuevos antimicrobianos (Ventola, 2015)

Figura 13. Fechas de descubrimiento de distintas clases de fármacos antibacterianos



Nota: Antimicrobial resistance global report on surveillance. (OMS, 2014)

Otro factor que causa que el desarrollo de antibióticos carezca de atractivo económico es el costo relativamente bajo de los antibióticos. Los antibióticos más nuevos generalmente tienen un precio máximo de \$1000 a \$ 3000 por tratamiento en comparación con la quimioterapia para el cáncer que cuesta decenas de miles de dólares. La disponibilidad, la facilidad de uso y, en general, el bajo costo de los antibióticos también han llevado a una percepción de bajo valor entre los contribuyentes y el público. (Ventola, 2015)

Además, los microbiólogos y especialistas en enfermedades infecciosas han aconsejado moderación con respecto al uso de antibióticos. Por lo tanto, una vez comercializado un nuevo antibiótico, los médicos, en lugar de prescribirlo inmediatamente, a menudo mantienen este nuevo agente en reserva solo para los peores casos por temor a

promover la resistencia a los medicamentos, y continúan prescribiendo agentes más antiguos que hayan demostrado una eficacia comparable. Así las cosas, los nuevos antibióticos a menudo se tratan como medicamentos de "última línea" para combatir enfermedades graves. Esta práctica conduce a la reducción del uso de nuevos antibióticos y un menor retorno de la inversión. (Ventola, 2015)

Cuando finalmente se utilizan nuevos agentes, la aparición de la resistencia es casi inevitable. Sin embargo, dado que la evolución bacteriana es incierta, la línea de tiempo para el desarrollo de la resistencia es impredecible. Un fabricante que invierte grandes sumas de dinero en el desarrollo de antibióticos puede por lo tanto descubrir que las ganancias se reducen prematuramente cuando se desarrolla la resistencia a un nuevo antibiótico. (Ventola, 2015)

La incertidumbre económica relacionada con la Gran Recesión también ha tenido un efecto restrictivo en los usuarios finales de antibióticos. Los países desarrollados con sistemas de atención de la salud bien financiados han aplicado medidas de austeridad, mientras que los países en desarrollo como China e India todavía tienen un gran sector de la población que no puede pagar costosos medicamentos nuevos. Como una complicación adicional, la mayoría de los antibióticos actualmente no están disponibles y son suministrados por fabricantes de medicamentos genéricos. El resultado ha sido el acceder a medicamentos baratos y generalmente efectivos, lo que es bueno para el público; sin embargo, la desventaja es que muchas personas esperan que todos los antibióticos tengan un precio similar, incluso nuevos agentes que se dirigen a patógenos resistentes a múltiples fármacos. (Ventola, 2015)

Debido a estos factores, muchas de las grandes compañías farmacéuticas temen una posible falta de rendimiento de los millones de dólares que se necesitarían para desarrollar un nuevo antibiótico. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) informó que, a partir del 2013, pocos compuestos antibacterianos estaban en fase 2 o 3 de desarrollo. En particular, la IDSA señaló que se estaban desarrollando inaceptablemente pocos agentes con actividad contra bacterias gramnegativas emergentes y ampliamente resistentes, tales como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Las compañías farmacéuticas también han tomado un interés más activo en el desarrollo de antibióticos para el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), en lugar de los

patógenos gramnegativos. La explicación más probable de este desequilibrio es que el SARM es un problema importante en todo el mundo, mientras que el mercado para tratar organismos gramnegativos es más pequeño y algo más impredecible, dado que la resistencia se adquiere rápidamente. (Ventola, 2015)

Barreras en la regulación.

Incluso para aquellas empresas que están comprometidas con la búsqueda del descubrimiento de nuevos antibióticos, obtener aprobación regulatoria a menudo es un obstáculo. Entre 1983 y 2007, se produjo una reducción importante en el número de nuevas aprobaciones de antibióticos. Las dificultades para obtener la aprobación regulatoria que se han observado incluyen: burocracia, ausencia de claridad, diferencias en los requisitos de ensayos clínicos entre países, cambios en las normas reguladoras y de licencia, y canales de comunicación ineficaces. (Ventola, 2015)

Durante las últimas dos décadas, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE. UU. ha realizado cambios en los estándares para el diseño de ensayos clínicos, esto ha ocasionado que los ensayos clínicos con antibióticos sean particularmente desafiantes. Los estudios que comparan antibióticos con placebo se consideran no éticos; por lo tanto, los ensayos están diseñados para demostrar la no inferioridad de los nuevos agentes en comparación con los medicamentos existentes, dentro de un margen estadístico variable. Esto requiere una gran muestra de población y, en consecuencia, altos costos, por lo que el desarrollo de antibióticos no es económico ni atractivo. Si bien las pequeñas empresas han intervenido para llenar el vacío en el descubrimiento y desarrollo de antibióticos anteriormente ocupados por grandes compañías farmacéuticas, la complejidad y el alto costo de los ensayos clínicos de fase 3 pueden exceder los medios financieros de estas compañías. Sin embargo, en diciembre de 2014, Merck adquirió la pequeña compañía de investigación de antibióticos *Cubist Pharmaceuticals*, la cual se espera que acelere el estudio y la aprobación regulatoria de nuevos agentes antibióticos en el futuro. (Ventola, 2015)

Se necesitan nuevos enfoques reglamentarios para garantizar el desarrollo continuo y la disponibilidad de medicamentos antibióticos. La IDSA ha propuesto una nueva vía de aprobación regulatoria de medicamentos antibióticos para poblaciones limitadas que ha

obtenido comentarios públicos positivos de los funcionarios de la FDA. Este modelo permitiría ensayos clínicos sustancialmente más pequeños, menos costosos y más rápidos. A cambio de la aprobación regulatoria basada en ensayos clínicos más pequeños, el antibiótico recibiría una indicación muy limitada centrada solo en los pacientes de alto riesgo para quienes los beneficios superaban los riesgos. Estas aprobaciones limitadas ya existen en otras situaciones, como medicamentos huérfanos para el tratamiento de enfermedades raras. (Ventola, 2015)

Carga clínica y económica de la resistencia antimicrobiana

Las consecuencias indirectas de la resistencia a los antimicrobianos, sin embargo, van más allá del aumento de los riesgos para la salud, pues repercuten en gran medida en la salud pública y tienen amplios efectos, por ejemplo, en el desarrollo. La resistencia a los antimicrobianos erosiona la economía mundial con pérdidas económicas debidas a la menor productividad a causa de la enfermedad, de los seres humanos e incluso de los animales también, y al incremento de los costos de tratamiento. Para combatirla, se requieren inversiones a largo plazo, por ejemplo apoyo financiero y técnico a los países en desarrollo, en la creación de nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones, y en el fortalecimiento de los sistemas de salud para utilizar los agentes antimicrobianos, y acceder a ellos de forma más adecuada. (OMS, 2016)

Las infecciones resistentes a los antibióticos son una carga sustancial para la salud y la economía del sistema de atención de la salud, así como para los pacientes y sus familias. Suelen presentarse en hospitales debido a la agrupación de pacientes altamente vulnerables, el uso extensivo de procedimientos invasivos y las altas tasas de uso de antibióticos en este entorno. Casi dos millones de estadounidenses por año desarrollan infecciones asociadas a los servicios de salud, lo que resulta en 99.000 muertes, la mayoría debido a patógenos resistentes a los antibacterianos. En 2006, se encontraron dos de estas infecciones comunes (sepsis y neumonía) responsables de la muerte de casi 50.000 estadounidenses y le costó al sistema de atención de la salud de los EE. UU. más de \$8 mil millones. (Ventola, 2015)

Las infecciones resistentes a los antibióticos añaden costos considerables al ya sobrecargado sistema de salud de los países. Cuando las opciones de tratamiento con

antibióticos de primera línea y de segunda línea son limitadas o no están disponibles, los profesionales de la salud pueden verse obligados a usar antibióticos que son más tóxicos o con mayores efectos adversos para el paciente y, con frecuencia, más costosos. Incluso cuando existen tratamientos efectivos, los datos muestran que, en la mayoría de los casos, los pacientes con infecciones resistentes requieren estancias hospitalarias significativamente más largas, más consultas médicas y una recuperación más prolongada, y experimentan una mayor incidencia de discapacidad a largo plazo. Se encontró que la duración de la estadía en el hospital para pacientes con infecciones resistentes a los antibióticos se prolongó entre 6,4 y 12,7 días, sumando colectivamente ocho millones adicionales de costos hospitalarios. (Ventola, 2015)

Las estimaciones con respecto al costo médico por paciente con infecciones resistentes a antibióticos varían de \$18.588 a \$29.069. Se estima que la carga económica total impuesta a la economía de EE. UU. por las infecciones resistentes a los antibióticos es de hasta \$20 mil millones en costos de atención médica y \$35 mil millones al año en productividad perdida. Las infecciones resistentes a los antibióticos también afectan a las familias y las comunidades debido a la pérdida de salarios y los costos de la atención médica. (Ventola, 2015)

Prevalencia de la resistencia

A continuación, se detalla la información compartida por parte de la Organización Mundial de la Salud, mediante un comunicado de prensa, referente al primer informe realizado por el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, denominado GLASS por sus siglas en inglés. (Lindmeier, 2018)

Los primeros datos publicados por la Organización Mundial de la Salud sobre la vigilancia de la resistencia a los antibióticos indican que los niveles de resistencia a algunas infecciones bacterianas graves son elevados tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos. El nuevo sistema mundial de vigilancia de la OMS ha revelado la presencia generalizada de resistencia a los antibióticos en muestras de 500.000 personas de 22 países, de quienes se sospechaban infecciones bacterianas. Las bacterias

resistentes más frecuentes eran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella* spp. (Lindmeier, 2018)

En los pacientes en los que se sospechó una infección sanguínea se observó una amplia variación entre países en la proporción de los que presentaban resistencias bacterianas al menos a uno de los antibióticos más utilizados, desde un 0 % hasta un 82 %. La resistencia a la penicilina osciló entre un 0 % y un 51 % en los países estudiados. Además, entre un 8 % y un 65 % de las muestras de *E. coli*, una bacteria que causa infecciones de las vías urinarias, presentaban resistencia al ciprofloxacino, un antibiótico utilizado habitualmente para tratar estas infecciones. (Lindmeier, 2018)

El Dr. Marc Sprenger, director de la Secretaría para la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS, señala que el informe viene a confirmar la grave situación representada por la resistencia a los antibióticos en todo el mundo. El Dr. Sprenger explica que se está comprobando que algunas de las infecciones más frecuentes y peligrosas son farmacorresistentes. Lo que resulta más preocupante es que estos patógenos no respetan las fronteras nacionales. (Lindmeier, 2018)

El GLASS de la OMS incluye actualmente a 52 países (25 de ingresos altos, 20 de ingresos medianos y siete de ingresos bajos). Para este primer informe, 40 países proporcionaron información sobre sus sistemas nacionales de vigilancia y 22 naciones facilitaron también datos sobre sus niveles de resistencia a los antibióticos. (Lindmeier, 2018)

Los datos presentados en este primer informe GLASS varían mucho tanto en calidad como en integralidad. Algunos países encuentran problemas importantes para establecer su sistema nacional de vigilancia, entre ellos la falta de personal, presupuestos e infraestructuras. Sin embargo, la OMS está ayudando a muchos territorios a poner en marcha sus sistemas nacionales de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos con el fin de obtener datos útiles y fiables. El Sistema GLASS está colaborando a armonizar la recogida de datos en todos los países, con el fin de trazar un panorama más completo sobre los patrones y las tendencias de la resistencia a los antimicrobianos. (Lindmeier, 2018)

A finales de febrero, en el 2017, la OMS publica su primera lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos en la que se incluyen las 12 familias de bacterias que representan el mayor peligro para la salud humana. La lista se ha elaborado para tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, como parte de las actividades de la OMS para combatir el creciente problema mundial de la resistencia a los antimicrobianos. (Kieny, 2017)

En la lista resalta especialmente la amenaza supuestas por las bacterias gramnegativas resistentes a múltiples antibióticos. Estas tienen la capacidad innata de encontrar nuevas formas de evadir los tratamientos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias hacerse farmacorresistentes. (Kieny, 2017)

Esta lista se elabora como una nueva herramienta para garantizar que la investigación y desarrollo responda a necesidades urgentes de salud pública y permita lograr nuevos antibióticos. La resistencia a los antibióticos va en aumento y se están agotando muy deprisa las opciones terapéuticas. Si dejamos el problema a merced de las fuerzas de mercado exclusivamente, los nuevos antibióticos que con mayor urgencia necesitamos no estarán listos a tiempo. (Kieny, 2017)

La Lista OMS de patógenos prioritarios se elaboró en colaboración con la División de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Tübingen en Alemania, mediante una técnica de análisis de decisiones de múltiples criterios, desarrollada por un grupo de expertos internacionales. Los criterios para incluir patógenos en la lista fueron los siguientes: el grado de letalidad de las infecciones que provocan; el hecho de que el tratamiento requiera o no una hospitalización larga; la frecuencia con que presentan resistencia a los antibióticos existentes cuando infectan a las personas de las comunidades; la facilidad con la que se transmiten entre animales, de animales a personas y entre personas; si las infecciones que provocan pueden o no prevenirse (por ejemplo, mediante una buena higiene y vacunación); cuántas opciones terapéuticas quedan; y si se están investigando y desarrollando nuevos antibióticos para tratar las infecciones que causan. (Kieny, 2017)

Kieny (2017) expone que esta lista se divide en tres categorías según la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media.

El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Son bacterias que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como infecciones de la corriente sanguínea y neumonías. Su posicionamiento en esta categoría se debe a que estas bacterias han adquirido resistencia a los mejores antibióticos disponibles para tratar las bacterias multirresistentes. (Kieny, 2017)

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
- *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL

Las categorías de prioridad alta y media incluyen otras bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimenticias por salmonela. (Kieny, 2017)

Prioridad elevada:

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

Prioridad media:

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina

- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas

Grupo ESKAPE.

Anterior a la publicación de la lista de patógenos prioritarios por parte de la OMS, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos había destacado una fracción de bacterias resistentes a los antibióticos reportadas como los patógenos ESKAPE. En este grupo se incluyen: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacteriaceas* (entre ellas: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* sp, *Proteus* sp y *Serratia* sp. (Pendleton, Gorman y Gilmore, 2014; Camacho, 2013)

Los patógenos ESKAPE han sido denominados súperbacterias por su multiresistencia; son responsables de un porcentaje importante de las infecciones nosocomiales a nivel hospitalario y constituyen la gran mayoría de los aislados cuya resistencia a los agentes antimicrobianos presenta graves dilemas terapéuticos para los médicos. Las opciones terapéuticas contra estos patógenos son tan extremadamente limitadas y que los médicos se ven obligados a utilizar medicamentos que han sido descartados anteriormente, que están asociados con toxicidad significativa y para los cuales no hay datos sólidos que guíen la selección del régimen de dosificación o la duración de terapia, tales como la vancomicina, la colistina, la polimixina B y la fosfomicina. (Rice, 2015; Boucher, 2009; Camacho, 2013)

Medidas de acción en respuesta a la problemática

Instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud, la Unión Europea (UE), el Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades y los Centros para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades de Estados Unidos han elaborado distintas estrategias para combatir la crisis y diseminación de la resistencia antimicrobiana. Entre ellas se encuentran la vigilancia de la resistencia y el consumo, la reducción de la carga de la enfermedad mediante vacunación, las medidas de control de la infección y la educación de ciudadanos y profesionales sanitarios. (Campos, Pérez y Oteo, 2010)

El conocimiento de la población acerca de los antibióticos suele ser pobre, por lo que las actuaciones educativas dirigidas al público y a los profesionales de la salud forman parte de la mayoría de campañas para reducir el uso inapropiado de antibióticos. La UE y la OMS recomiendan la creación de grupos de trabajo intersectoriales, apoyados por las autoridades, para proponer el desarrollo de planes de acción y estrategias nacionales para afrontar la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Para ser más efectivas, las campañas nacionales para el uso prudente de los antibióticos deberían continuarse en el tiempo y realizarse dentro de una estrategia nacional para mejorar el uso de los antimicrobianos. (Campos et al., 2010)

A nivel mundial.

La amenaza representada por la creciente resistencia de las bacterias hacia los antimicrobianos viene siendo un problema mundial del cual ninguna nación se puede excluir. Dado esto, es muy importante la concientización mundial y todas las campañas se hacen invitando a todos los países a formar parte de la lucha. Tal como lo exponen Camou, Zunino y Hortal (2017):

La creciente resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un problema apremiante que de no combatirse a tiempo puede comprometer la salud de las generaciones futuras, con un retorno a la era preantibiótica. Frente a esa amenaza, los organismos sanitarios internacionales convocaron a todos los países para coordinar renovadas estrategias de lucha contra la RAM, promoviendo el enfoque de “una salud” con la participación de diferentes actores e instituciones. (...) explicando que la RAM no es más un dilema médico sino un fenómeno complejo que además afecta la producción agroveterinaria, el desarrollo y la economía de los países. (p. 277)

Organización Mundial de la Salud.

Ante esta crisis, en la 68^o Asamblea Mundial de la salud, realizada en Washington, D.C del 28 de setiembre al 2 de octubre del 2015, la OMS (2016) adoptó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos en el que se establecen cinco objetivos:

Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas; reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de las infecciones; utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal; preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones. (p. VII)

En setiembre del 2001, la OMS presentó la primera estrategia mundial para combatir la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana. Conocida como *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*, se basa en que la resistencia antimicrobiana es un problema global que se debe abordar en todos los países. Ningún territorio individual, no importa lo efectivo que sea en la contención de la resistencia dentro de sus fronteras, puede protegerse de la importación de patógenos resistentes. (Campos et al., 2010)

La estrategia de la OMS propone varias áreas de actuación, estas áreas son resumidas por Campos et al. (2010, p.51) en la Tabla 5. En cada área definida se proponen intervenciones y actuaciones prioritarias para su implementación en programas nacionales. Se formulan 67 recomendaciones, de las cuales se identifican 14 de especial prioridad. Por ejemplo, una de las prioridades considerada fundamental propone que el control de la resistencia antimicrobiana se considere una prioridad nacional de los gobiernos. Esta incluye la creación de grupos de trabajo nacionales interdisciplinarios, es decir, formados por miembros de los sectores afectados por los antibióticos, y el establecimiento de una estrategia nacional de acción contra la resistencia antimicrobiana. En una reunión celebrada en la OMS en Ginebra en 2002 para el seguimiento de la puesta en práctica de las recomendaciones, se observó que la implementación de estas medidas era compleja y tenía limitaciones importantes. (Campos et al., 2010)

Tabla 5. Estrategia global de la OMS para el control de la resistencia antimicrobiana

| Áreas de prioridad de acción | Medidas de acción |
|--|---|
| Pacientes y la comunidad en general | Medidas educativas |
| Prescriptores y dispensadores de antimicrobianos, para médicos y farmacéuticos y otros profesionales | Medidas educativas, guías clínicas, medidas regulatorias |
| Hospitales | Programas de control de la infección, guías, comités, control del uso |
| Uso de antimicrobianos en animales de producción de carne | Guías, prescripción, sistemas de vigilancia de uso y resistencias |
| Gobiernos nacionales y sistemas de salud | Hacer de la resistencias a antimicrobianos una prioridad nacional, crear grupos nacionales intersectoriales de trabajo, regulaciones legales, sistemas de vigilancia, guías, normativas y educación |
| Desarrollo de nuevos antimicrobianos y vacunas | Incentivos para la cooperación |
| Aspectos internacionales para la contención de la resistencia | Cooperación internacional, sistemas de vigilancia y alertas internacionales |

Nota: Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y usuarios. (Campos et al., 2010)

Las intervenciones propuestas por la OMS se organizan mediante la cooperación entre grupos (consumidores, médicos prescriptores, dispensadores, veterinarios, dirigentes de hospitales y laboratorios de diagnóstico, gobiernos nacionales, la industria farmacéutica, sociedades profesionales y otros) capaces de influir en la resistencia a antimicrobianos y en los cuales los cambios propuestos es probable que tengan un impacto significativo. (Campos et al., 2010)

En la resolución WHA67.25, en mayo de 2014, la Asamblea Mundial de la Salud solicita la elaboración de un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. En este plan, lanzado en el 2016, se plasma el consenso general de que la resistencia a los antimicrobianos representa una grave amenaza para la salud humana. Asimismo, se recogen las aportaciones recibidas hasta la fecha de amplias consultas multisectoriales y con los Estados Miembros. (OMS, 2016)

El plan de acción mundial tiene por objeto asegurar la continuidad, mientras sea posible, del tratamiento y la prevención satisfactorios de enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces, seguros y de calidad garantizada, que se usen de modo responsable y sean accesibles a todas las personas que los necesiten. Cabe esperar que los países elaboren sus respectivos planes de acción nacionales sobre la resistencia a los antimicrobianos en consonancia con el plan mundial. (OMS, 2016)

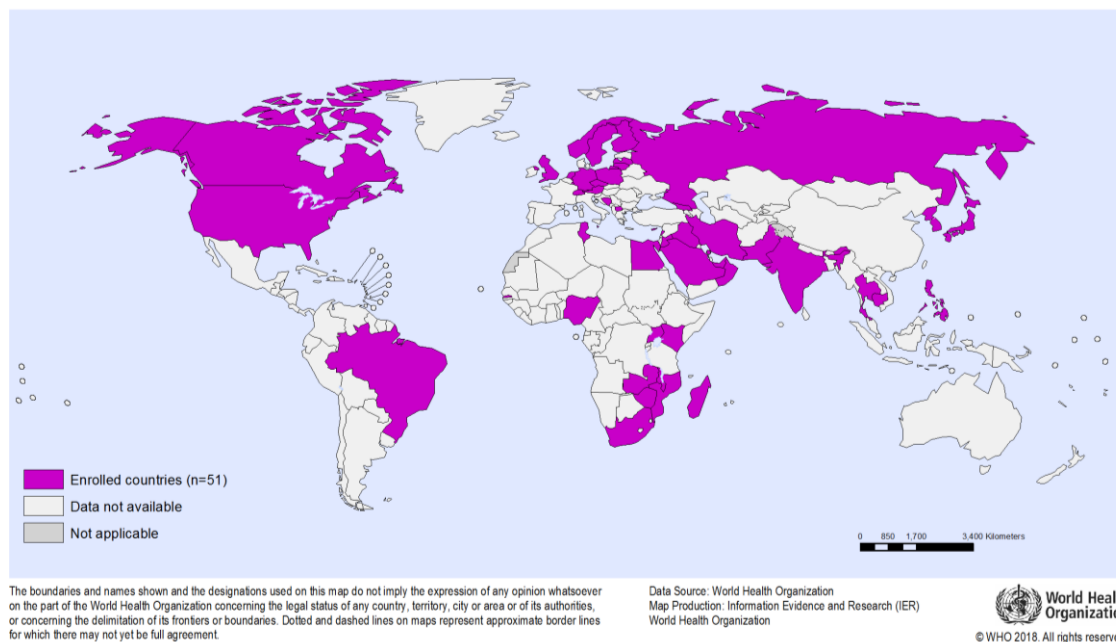
Este plan de acción ofrece a los planes de acción nacionales un marco para combatir la resistencia a los antimicrobianos. En él se establecen las principales medidas que deben adoptar los diferentes agentes participantes, partiendo de un enfoque gradual que abarca los próximos 5 a 10 años para combatir la resistencia a los antimicrobianos. Las medidas se estructuran en torno a los cinco objetivos estratégicos establecidos que se mencionaron al inicio de este punto. (OMS, 2016)

Lanzado en octubre de 2015, el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, GLASS (por sus siglas en inglés), se está desarrollando para apoyar el plan de acción mundial de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos, en la figura 14 se pueden observar los países que forman parte del GLASS para enero del 2018. El objetivo es apoyar la vigilancia e investigación global para fortalecer la base de evidencia sobre la resistencia a los antimicrobianos y ayudar a informar la toma de decisiones e impulsar acciones nacionales, regionales y mundiales. (OMS, 2018)

El GLASS promueve y apoya un enfoque estandarizado para la recopilación, el análisis y el intercambio de datos de resistencia antimicrobiana a nivel global, alentando y facilitando el establecimiento de sistemas nacionales de vigilancia que sean capaces de

monitorear las tendencias de la resistencia y producir datos confiables y comparables. (OMS, 2018)

Figura 14. Estado de inscripción de países al GLASS, hasta enero 2018



Nota: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (OMS, 2018)

Unión Europea.

En setiembre de 1998, se celebró en Copenhague la conferencia Europea *The Microbial Threat*, que reunió a profesionales de la salud, veterinaria, alimentación, autoridades, industria, universidad y consumidores de los estados miembros de la Unión Europea; de esta reunión salieron las conocidas como recomendaciones de Copenhague. La conferencia se organizó en torno a grupos de trabajo multisectoriales sobre los siguientes aspectos: implicaciones para la salud humana del aumento de la resistencia a los antimicrobianos; vigilancia de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos; medición del uso de los antimicrobianos; buenas prácticas del uso de los antimicrobianos, y desarrollo de programas de investigación en resistencia a antimicrobianos. (Campos et al., 2010)

Campos et al. (2010, p.51) enlista las recomendaciones esenciales de Copenhague, derivadas de la conferencia “La Amenaza Microbiana”:

- La UE y los estados miembros deben reconocer que la resistencia antimicrobiana es un problema europeo y global de la mayor importancia;
- Las compañías farmacéuticas deben desarrollar nuevos agentes antimicrobianos;
- La UE y los estados miembros deben establecer un sistema europeo de vigilancia de la resistencia a antimicrobianos;
- La UE y los estados miembros deben recoger datos acerca de la disponibilidad y el consumo de los agentes antimicrobianos;
- La UE y los estados miembros deben adoptar una amplia variedad de medidas para promover el uso prudente de los antimicrobianos;
- La UE, los estados miembros y los organismos de investigación nacionales deben considerar como una elevada prioridad la investigación coordinada en resistencia a antimicrobianos.

Desde Copenhague se han celebrado otras conferencias europeas similares, la última de las cuales es la “V Conferencia Internacional de Seguridad del Paciente: Infección relacionada con la atención sanitaria y resistencia antimicrobiana”, organizada por la Presidencia Española de la UE en junio de 2010. (Campos et al., 2010)

En noviembre del 2001, el Consejo de la UE publicó las recomendaciones para el uso prudente de los antimicrobianos en medicina humana, un documento importante en el que se proponen acciones a todos los países miembros para implementar medidas de uso prudente de antimicrobianos en medicina. En junio del 2008, el Consejo de la UE publicó un nuevo documento de conclusiones acerca de la resistencia a antimicrobianos en Europa. (Campos et al., 2010)

En junio del 2009, el Consejo de la UE publicó sus recomendaciones sobre la seguridad del paciente, incluyendo la prevención y el control de las infecciones asociadas a los centros de salud, otro documento importante con recomendaciones para la prevención de las infecciones, incluyendo las infecciones por bacterias resistentes. (Campos et al., 2010)

Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades.

Desde la creación del Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades (ECDC) en 2005, la resistencia a los antimicrobianos es una de sus actuaciones prioritarias. Desde enero de 2010, el Programa Europeo de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos depende del ECDC; asimismo, en 2011, el programa Europeo de Vigilancia del Consumo de los Antibióticos se incorporará al ECDC. (Campos et al., 2010)

Centers for Disease Control.

Desde hace años, *los Centers for Disease Control* (CDC) de Estados Unidos tienen como una de sus prioridades de actuación la resistencia y el uso prudente de los antibióticos. Han desarrollado guías, folletos, campañas, etc., en español y en inglés, acerca de la resistencia antimicrobiana y el uso prudente de los antibióticos. La campaña *Get Smart* es una de sus actuaciones más conocidas. (Campos et al., 2010)

A nivel nacional.

Amador (2018), en la presentación de El Plan de Acción Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2015, explica como: “En la 68° Asamblea Mundial de la salud, (...), los Estados miembros estuvieron de acuerdo con la importancia de desarrollar planes de acción nacionales que fueran compatibles con el plan mundial e incorporar los mismo cinco objetivos estratégicos.” (párr. 2)

Dada la magnitud del problema actual de la resistencia a los antimicrobianos, la Organización Mundial de la Salud, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) han considerado esta situación como una emergencia mundial que requiere de la implementación de medidas intersectoriales urgentes. (MINSa, 2018)

En el marco de un enfoque tripartito, la FAO, la OIE y la OMS reconocen que para hacer frente a los riesgos sanitarios que plantea la interrelación de los ecosistemas humano, animal y vegetal, se requieren alianzas sólidas entre entidades que puedan tener diferentes perspectivas y diferentes niveles de recursos. Las instituciones y las alianzas a las que

concierna la salud vegetal, animal y humana deberán comprometerse en la implementación del Plan Nacional, así como en el cumplimiento y seguimiento del mismo. (MINSA, 2018)

Considerando la gravedad del impacto de la resistencia a los antimicrobianos sobre la salud humana, salud animal, salud vegetal, medioambiente, entre otros, y la complejidad del problema, El Ministerio de Salud conformo La Comisión Nacional de Lucha contra la resistencia Antimicrobiana. Uno de los objetivos de esta comisión ha sido realizar el plan nacional de lucha contra la resistencia antimicrobiana, el cual se elaboró de forma integral, bajo el concepto de “una salud”, con intervención multisectorial del sector público y privado involucradas en el uso de antimicrobianos, además el plan se realizó siguiendo las recomendaciones realizadas por la OMS, FAO y OIE. (MINSA, 2018)

El objetivo general planteado para este plan nacional es: vigilar, contener y controlar de forma integrada la resistencia a los antimicrobianos que abarque salud humana, salud animal y salud vegetal; para asegurar en la medida de lo posible la capacidad de tratar y prevenir enfermedades infecciosas a través del uso responsable y racional de medicamentos eficaces, seguros, accesibles y asequibles, que sean de calidad; proporcionando los lineamientos para la contención y la disminución del impacto de la resistencia a los antimicrobianos y asegurando en la medida de lo posible, la continuación del tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas con medicamentos seguros y efectivos, con garantía de calidad, empleados de manera responsable y accesibles a quienes los necesitan. (MINSA, 2018)

Adicional al objetivo general, el plan de acción por aplicar en Costa Rica se enfoca en cinco objetivos específicos para combatir la resistencia a antibióticos, estos son los mismos objetivos estratégicos que plantea el plan mundial de la OMS. (MINSA, 2018; OMS, 2016)

Reversión de la resistencia a antibióticos

Con respecto a la reversión de la resistencia a los antibióticos, Allen, Engelstädter, Bonhoeffer, McDonald y Hall (2017) explican:

La resistencia a un biocida dado, como un antibiótico o fungicida, puede disminuir en frecuencia en poblaciones que ya no están expuestas a ella, pero a menudo no lo hace. Comprender qué impulsa o previene el declive de la resistencia ayudaría a predecir el resultado de intervenciones como la restricción del consumo de antibióticos o estrategias multidrogas dirigidas a minimizar la resistencia. Se han identificado algunos procesos evolutivos y factores genéticos que alteran la probabilidad de reversión (...) y se estudian los mecanismos de resistencia específicos en experimentos controlados.

(p.1)

Se han estudiado varios mecanismos para minimizar o invertir la ventaja selectiva de la resistencia a los antibióticos. El enfoque más establecido hasta ahora es administrar antibióticos con moléculas que inhiben un mecanismo de resistencia particular, neutralizando así la ventaja evolutiva de las cepas resistentes. Trabajos más recientes han desarrollado estrategias que van más allá de neutralizar la resistencia hacia la selección activa en contra de ella, utilizando interacciones evolutivas y fisiológicas entre las drogas. (Baym et al., 2016)

Las mutaciones de resistencia a antibióticos suelen ir acompañadas de un costo en aptitud, expresado en términos de capacidad competitiva reducida, velocidad de transmisión y virulencia en relación con las cepas sensibles. Hay dos posibles respuestas evolutivas a este costo de resistencia cuando las poblaciones de bacterias resistentes encuentran un ambiente libre de antibióticos, como ocurre durante la transmisión entre huéspedes o cuando se interrumpe el uso de antibióticos. En primer lugar, las poblaciones bacterianas pueden eliminar el costo de la resistencia volviendo a la sensibilidad a los antibióticos. En segundo lugar, las poblaciones bacterianas pueden adaptarse al costo de la resistencia mediante la fijación de mutaciones compensatorias en el segundo sitio y recuperan total o parcialmente el costo de resistencia sin comprometer la tolerancia a los antibióticos. (Gifford y MacLean, 2013)

Tres factores clave probablemente limitan la reversión. En primer lugar, las mutaciones de reversión son poco frecuentes en relación con las mutaciones compensatorias; se ha estimado que hay un promedio de 11-12 mutaciones compensatorias por mutación de

resistencia, aunque algunas pueden tener hasta 35 o más. Es probable que la abundancia de mutaciones compensatorias imponga una restricción especialmente importante a la reversión porque las mutaciones compensatorias muestran interacciones epistáticas con mutaciones de resistencia, de modo que las mutaciones de reversión incurren en un costo de adecuación una vez que las poblaciones bacterianas han adquirido mutaciones compensatorias. En segundo lugar, la deriva genética conducirá a la extinción estocástica de las mutaciones de reversión cuando están en una frecuencia baja. (Gifford y MacLean, 2013)

Finalmente, la competencia entre las mutaciones de reversión y las mutaciones compensatorias puede limitar la reversión a través de dos mecanismos. Se espera que las mutaciones compensatorias que no recuperan completamente el costo de la resistencia retrasen, no impidan la fijación de las mutaciones de reversión. Sin embargo, se espera que las mutaciones que recuperan la aptitud a niveles más altos, eviten la fijación de mutaciones de reversión. (Gifford y MacLean, 2013)

Tipos de reversión

Allen et al. (2017) identifican y describen algunos tipos comunes de reversión entre sistemas donde se ha observado que la resistencia antimicrobiana disminuye. Se basan en ejemplos de varios taxones que incluyen bacterias, protistas, virus y hongos. Se distingue entre tres tipos de reversión, reflejando los diferentes tipos de variación genética involucrada:

- Isogenética: el resurgimiento del genotipo ancestral y sensible que prevaleció antes de la evolución de la resistencia;
- Paragenética: adquisición de alelos adicionales por el linaje resistente que disminuye la resistencia sin restaurar el genotipo ancestral;
- Alogenética: reemplazo de genotipos resistentes por genotipos menos resistentes de la misma especie o cepa que no se derivan de la población ancestral.

Reversión isogenética por recrecimiento o reinvasión.

El genotipo sensible ancestral puede sobrevivir al tratamiento si permanece viable a pesar de la exposición a biocidas, lo que posteriormente permite la reversión por rebrote, o porque las concentraciones de biocida son espacialmente heterogéneas, lo que genera la

reversión por reinvasión de parches no tratados. En el primer caso, existen al menos tres procesos que permiten la supervivencia durante la exposición: los biocidas inhiben el crecimiento de genotipos susceptibles, pero no son letales, como los compuestos bacteriostáticos o fungistáticos; segundo, los individuos susceptibles entran en un estado fenotípico que permite la supervivencia a dosis que en otros casos serían letales, tales como biopelículas, o también, los individuos resistentes están presentes en cantidades suficientes y la resistencia está codificada por un mecanismo externo de desintoxicación, como enzimas desactivadoras secretadas o fosfolípidos que reducen la concentración efectiva experimentada por algunos individuos susceptibles. (Allen et al., 2017)

A diferencia del recrecimiento, la reinvasión puede ocurrir incluso cuando todos los individuos susceptibles expuestos a altas concentraciones de biocidas mueren. Esto requiere suficiente heterogeneidad espacial de las concentraciones de biocida durante el tratamiento para el genotipo ancestral poder persistir en algunos hospedadores o parches y suficiente migración de patógenos para que recolonicen hospederos o parches donde los genotipos resistentes se hayan diseminado durante el tratamiento. Esto podría ocurrir en la escala interna del huésped para los biocidas con mala penetración, como el fungicida anfotericina B. La reversión por reinvasión es más común para los patógenos de las plantas porque los cultivos generalmente se siembran en un patrón donde los campos tratados con fungicida pueden estar adyacentes a los campos no tratados. (Allen et al., 2017)

Reversión isogenética por mutación.

Si el genotipo ancestral y sensible que prevaleció antes de la evolución de la resistencia se perdió de la población, puede recuperarse por la reversión de la mutación(es) que confiere resistencia, como se ha documentado para una amplia gama de organismos, incluidos patógenos bacterianos *in vitro* y para VIH-1 en pacientes. La probabilidad de reversión a través de una mutación hacia atrás depende de la tasa de suministro de mutaciones que restauran el genotipo ancestral y sus efectos selectivos en relación con mutaciones alternativas en otros loci o migración de patógenos. La probabilidad de que la mutación vuelva al genotipo ancestral se reducirá en gran medida cuando la resistencia resulte de múltiples mutaciones, como la resistencia a fluoroquinolonas en niveles altos en bacterias patógenas, o cuando la tasa de mutación genómica sea baja. (Allen et al., 2017)

Incluso cuando la reversión requiere una única mutación hacia atrás, puede haber múltiples mutaciones beneficiosas en otros loci que tienen beneficios de aptitud física similares, pero que no revierten la resistencia. Los experimentos con bacterias patógenas sugieren que la adquisición de tales mutaciones compensatorias es más probable que la reversión tanto in vitro como in vivo. (Allen et al., 2017)

Reversión isogenética por pérdida de genes de resistencia.

La velocidad a la que se generan los genotipos de reversión es probable que sea considerablemente más alta para algunos mecanismos de resistencia en elementos transferidos horizontalmente que la mutación hacia atrás de la resistencia codificada cromosómicamente. Por ejemplo, los plásmidos se pueden perder a través de la segregación a altas tasas y esto puede reducir rápidamente la frecuencia de plásmidos en ausencia de selección positiva. (Allen et al., 2017)

Al igual que con las mutaciones cromosómicas, la velocidad a la que los genotipos de reversión desplazan a los resistentes también depende del costo de la resistencia codificada por el plásmido (que puede ser compensada por mutaciones adicionales). Por lo tanto, la tasa general de disminución dependerá del saldo de la pérdida segregacional, los costos de aptitud física y la transferencia conjugativa; estos parámetros pueden cambiar rápidamente. Los alelos de resistencia horizontalmente transmisibles también se pueden mantener mediante mecanismos de destrucción postsegregación, como los sistemas de toxina-antitoxina que hacen que su pérdida sea perjudicial para la célula huésped. Esto podría prevenir la reversión isogenética y explicar la prevalencia de tales plásmidos en poblaciones que no están constantemente expuestas a altas concentraciones de antibióticos. (Allen et al., 2017)

Cuando los genes de resistencia codificados por el plásmido se pierden a través de la segregación, pueden mantenerse en el "resistoma" local de la comunidad microbiana y, por lo tanto, pueden recuperarse rápidamente mediante transferencia horizontal de genes si se reintroducen los antibióticos seleccionados. Esto podría ocurrir si el tratamiento promueve la diseminación de la resistencia tanto en las especies de patógenos focales como en los linajes relacionados y, después del final del tratamiento, los alelos de resistencia se pierden a diferentes velocidades en diferentes linajes. Por lo tanto, aunque la resistencia disminuyó en las especies de patógenos focales, la probabilidad de que la resistencia vuelva a evolucionar

después de la reexposición dependerá de si ha disminuido en un grado similar en otros linajes que potencialmente constituyen una reserva de genes de resistencia. (Allen et al., 2017)

Reversión paragenética por mutación.

Algunos cambios genéticos que disminuyen los costos de aptitud física pueden reducir la resistencia sin revertir el alelo de resistencia original. Por lo tanto, después de la eliminación del genotipo ancestral y sin una afluencia de genotipos susceptibles a través de la transmisión desde otras regiones, la reversión solo fue posible por cambios genéticos en el mismo linaje que evolucionó la resistencia. (Allen et al., 2017)

En general, el tamaño del objetivo mutacional para la reversión paragenética es probablemente mayor que el de la reversión isogenética. Estas mutaciones aumentan la aptitud física en ausencia de antibióticos, pero reducen la resistencia; en algunos casos restauran completamente la susceptibilidad. La reversión paragenética también es distinta de la reversión isogenética porque el genotipo revertido derivado es diferente del antecesor de la evolución anterior a la resistencia. Esto es importante porque potencialmente podría alterar la propensión a reevolucionar la resistencia. (Allen et al., 2017)

Este tipo de reversión es más probable para genes de resistencia dedicados que pueden desactivarse a un bajo costo. Esto se debe a que cuando la resistencia resulta de mutaciones en enzimas esenciales, como la ARN polimerasa o el ribosoma, eliminar o desactivar estos genes es letal para las bacterias. (Allen et al., 2017)

Reversión paragenética mediante la modulación de la expresión génica.

La resistencia también puede reducirse sin restaurar la secuencia ancestral mediante cambios genéticos que no alteran los genes de resistencia en sí, sino que alteran su nivel de expresión. Por lo tanto, este mecanismo de reversión paragenética está asociado con una propensión relativamente alta a reevolucionar la resistencia tras la reexposición a la selección de biocidas. Las mutaciones de silenciamiento que restauran la susceptibilidad, pero dejan a las bacterias capaces de recuperar rápidamente la resistencia, también se han detectado en especies portadoras de plásmidos. (Allen et al., 2017)

La expresión alterada de los genes de resistencia también podría ocurrir por la reorganización de los integrones. Los integrones son dispositivos de captura de genes que se encuentran en muchas bacterias que pueden mediar en la adquisición y expresión de nuevos genes. Su papel en la evolución de la resistencia a los antibióticos está bien establecido: en muchas bacterias gramnegativas, los genes de resistencia a los antibióticos se han adquirido horizontalmente de otras bacterias, se han incorporado a un integrón y luego se han propagado selectivamente durante el tratamiento. Sin embargo, los integrones también podrían desempeñar un papel importante, pero hasta ahora inexplorado durante la reversión una vez que el tratamiento haya cesado. Esto se debe a que la integrasa, una recombinasa que forma el núcleo de un integrón, no solo puede incorporar nuevo material genético, sino que también elimina y reorganiza los casetes genéticos que forman el integrón. (Allen et al., 2017)

Reversión alogénica dentro de los huéspedes.

Tanto en la reversión isogénica como en la paragénica, la población derivada de patógenos o plagas desciende directamente del genotipo ancestral que estaba presente antes de la evolución de la resistencia. Sin embargo, también es importante tener en cuenta las interacciones entre diferentes linajes de la misma especie o cepa, porque en muchos patógenos circulan múltiples genotipos dentro de las comunidades de hospedadores o dentro de hospedadores individuales. Se debe tener en cuenta que la reversión alogénica es diferente del aclaramiento, pues este se define por un cambio en el tamaño absoluto de la población de patógenos o plagas, mientras que la reversión se define por una disminución en la resistencia promedio en la población. Sin embargo, si un linaje patógeno y resistente es reemplazado por un linaje sensible no patogénico, se podría considerar esto como reversión y eliminación simultáneas. (Allen et al., 2017)

Al igual que con otros tipos de reversión, la reversión alogénica es más probable cuando los patógenos resistentes incurren en grandes costos de aptitud física. Sin embargo, la reversión alogénica también es muy sensible al grado de adaptación local en la población resistente, incluso si la resistencia en sí es costosa, los genotipos resistentes pueden ser más adaptables que inmigrantes susceptibles si también tienen mutaciones beneficiosas que afectan otras características relevantes en el entorno. Esto podría resultar, por ejemplo, de

que los patógenos se adapten a los factores del huésped o interacciones con otros microorganismos durante una infección crónica. (Allen et al., 2017)

Debido a que la reversión alogénica en la escala interna del huésped es menos probable cuando la transmisión es demasiado baja para que estén presentes múltiples genotipos en el mismo hospedador, se puede especular que la adaptación local es más propensa a que evite la reversión en infecciones crónicas o poblaciones altamente estructuradas espacialmente, a diferencia de los escenarios con alto flujo de genes entre parches u hospedadores tratados heterogéneamente, como en entornos agrícolas. (Allen et al., 2017)

Reversión alogénica en la escala entre hospederos.

La reversión alogénica dentro de los hospederos o parches se basa en un suministro de susceptibles y su ventaja competitiva sobre los genotipos resistentes en el mismo hospedero o parche. Sin embargo, la reversión alogénica también puede ser impulsada por genotipos resistentes y susceptibles que colonizan nuevos hospedadores o parches a diferentes velocidades. Suponiendo un suministro de hospedadores no infectados o recuperados, los genotipos de patógenos con tasas de transmisión más altas colonizarán los parches u hospedadores vacíos con mayor frecuencia y, en consecuencia, aumentarán su frecuencia a través de la metapoblación del patógeno (en todos los hospedadores o parches). (Allen et al., 2017)

En general, podemos predecir que este tipo de reversión es más probable para los patógenos que se transmiten rápida o ampliamente en relación con la duración o escala del tratamiento, proporcionando un suministro de susceptibles a través de diferentes parches u hospedadores. Esto es particularmente relevante para los fungicidas utilizados contra patógenos de plantas, donde la cobertura de biocidas espacialmente heterogénea es común. (Allen et al., 2017)

Coselección.

Todos los mecanismos de reversión anteriores dependen de los efectos selectivos de los alelos de resistencia, que pueden modificarse mediante la selección simultánea. Sin embargo, si la resistencia a un biocida está correlacionada positiva o negativamente con uno

o más rasgos, la selección de esos rasgos puede alterar la frecuencia de la resistencia a biocidas. La selección positiva de los mecanismos de resistencia a múltiples biocidas (resistencia cruzada) es común y puede resultar de un solo mecanismo que confiere resistencia a múltiples biocidas, o de dos o más genes de resistencia que ocurren en el mismo elemento genético, como un plásmido de resistencia múltiple o integrón. (Allen et al., 2017)

La coselección también puede ser impulsada por la resistencia que está asociada con rasgos distintos a la resistencia a biocidas adicionales. Por ejemplo, las vacunas dirigidas a neumococos resistentes llevaron a una reducción en la prevalencia de las cepas incluidas en la vacuna, que también tenía una alta resistencia, lo que indica que una asociación entre la susceptibilidad de la vacuna y la resistencia a los medicamentos puede promover la reversión. La coselección impulsada por asociaciones con otros rasgos es particularmente relevante para la reversión alogénica, donde, por definición, los genotipos resistentes y sensibles difieren en otros loci más allá de los que codifican la resistencia. (Allen et al., 2017)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se detallan los aspectos de la metodología que se va a seguir para este proyecto.

Tipo de investigación

Con respecto a los tipos de investigación, por un lado, Peña (2010) establece que:

(...) la tarea de escribir una revisión bibliográfica supone hacer una investigación documental, condensar un volumen considerable de información procedente de fuentes diversas –y en ocasiones divergentes– establecer relaciones intertextuales, comparar las diferentes posturas frente a un problema y, finalmente, escribir un texto coherente que sintetice los resultados y las conclusiones (p.1)

Por otro lado, Hernández, Fernández y Baptista (2014) definen que: “Los diseños de investigación transeccional o transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado.” (p. 154) Además de explicar que:

Los diseños transeccionales descriptivos tienen como objetivo indagar la incidencia de las modalidades o niveles de una o más variables en una población. El procedimiento consiste en ubicar en una o diversas variables a un grupo de personas u otros seres vivos, objetos, situaciones, contextos, fenómenos, comunidades, etc., y proporcionar su descripción. Son, por tanto, estudios puramente descriptivos y cuando establecen hipótesis, éstas son también descriptivas... (p.155)

Las definiciones anteriores permiten catalogar este trabajo como una investigación documental o revisión bibliográfica con un diseño transversal descriptivo.

Enfoque de la investigación

Se determina que la presente investigación tiene un enfoque cualitativo con base en el libro de Hernández, Fernández y Baptista (2014, p. 3), quienes definen las características de un enfoque cualitativo de investigación de la siguiente manera:

- Planteamientos más abiertos que van enfocándose;
- Se conduce básicamente en ambientes naturales;
- Los significados se extraen de los datos;
- No se fundamenta en la estadística;
- El proceso es inductivo, recurrente, analiza múltiples realidades subjetivas y no tiene secuencia lineal.

Criterios de inclusión y exclusión

Para el presente estudio, se realiza una revisión bibliografía para la cual se seleccionaron un total de 24 artículos, en inglés y en español solamente. Los temas de los artículos son específicamente sobre la resistencia a antibióticos y su situación tanto mundial como nacional, planes de acción para combatir la resistencia antimicrobiana, además de la reversión de esta resistencia, en estudios de todo el mundo. Se excluyeron todos los demás artículos que no abarquen el tema de la investigación o aquellos que tengan más de 10 años de haber sido publicados.

Fuentes de información

En este apartado se enumeran los artículos científicos que se tomaron en cuenta para la realización de la revisión bibliográfica.

Tabla 6. Fuentes de información

| Artículo | Resumen |
|---|---|
| Año: 2010 Autores: Sarkar, Chowdhury y Ghosh | Para determinar el efecto de la proteína de unión a penicilina 5 en la susceptibilidad a los antibióticos β -lactámicos, se eliminó esta PBP redundante de determinadas cepas de <i>E. coli</i> |

| | |
|---|--|
| <p>Título: Deletion of penicillin-binding protein 5 (PBP5) sensitizes <i>Escherichia coli</i> cells to β-lactam agents.</p> <p>Lugar: India</p> | |
| <p>Año: 2011</p> <p>Autores: Tijerino et al.</p> <p>Título: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica, 2010.</p> <p>Lugar: Costa Rica</p> | <p>El Centro Nacional de Referencia en Bacteriología del INCIENSA (CNRB), al igual que en años anteriores, consolidó la información sobre la resistencia a los antimicrobianos generada por los laboratorios de la red durante el período 2010.</p> |
| <p>Año: 2011</p> <p>Autores: Murillo, Muñoz, Marín, Ánguas y Contreras</p> <p>Título: "Estudio del Potencial de Aplicación Biomédica y Ambiental de Algas del Género <i>Sargassum</i> y <i>Enteromorpha</i> Colectadas en el Golfo de California"</p> <p>Lugar: México</p> | <p>Se logró determinar que los extractos de dos especies de algas fueron capaces de revertir la resistencia de ciertas bacterias a algunos antibióticos; además de presentar actividad inhibitoria frente ciertas bacterias.</p> |
| <p>Año: 2013</p> <p>Autores: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC)</p> <p>Título: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.</p> <p>Lugar: Estados Unidos</p> | <p>Da una observación general del complejo problema de la resistencia a los antibióticos en los Estados Unidos y las consecuencias potencialmente catastróficas de la inacción. El propósito primordial de este informe es aumentar la conciencia de la amenaza que representa la resistencia a los antibióticos y alentar la acción inmediata para hacer frente a la amenaza.</p> |
| <p>Año: 2013</p> <p>Autores: Imamovic y Sommer</p> | <p>Analizaron la sensibilidad colateral y los perfiles de resistencia en cepas de <i>E. coli</i>. Descubren la existencia de una compleja red</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Título: Use of colateral sensibility networks to design drug cycling protocols that avoid resistance development</p> <p>Lugar: Dinamarca.</p> | <p>de sensibilidad colateral y en base a esto propusieron protocolos de aplicación cíclica de fármacos con perfiles de sensibilidad colateral que eviten el desarrollo de resistencia y aumenten la sensibilidad.</p> |
| <p>Año: 2013</p> <p>Autores: Laxminarayan et al.</p> <p>Título: Antibiotic resistance—the need for global solutions</p> <p>Lugar: realizado por una Comisión global con fuentes de todo el mundo</p> | <p>Describen la situación global de la resistencia a los antibióticos, sus principales causas y consecuencias, e identifican áreas clave en las que se necesita con urgencia actuar.</p> |
| <p>Año: 2013</p> <p>Autores: Gifford y McLean</p> <p>Título: Evolutionary reversals of antibiotic resistance in experimental populations of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Lugar: Reino Unido</p> | <p>Estudian directamente la dinámica evolutiva de la reversión imitando experimentalmente mutaciones de reversión en poblaciones de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a la rifampicina.</p> |
| <p>Año: 2013</p> <p>Autores: INCIENSA</p> <p>Título: Alerta: Detección de enterobacterias con carbapenemasas de tipo Metallo-β-lactamasa IMP en Costa Rica</p> <p>Lugar: Costa Rica</p> | <p>Alerta emitida, pues, en el primer semestre de 2013, se confirmaron un aislamiento de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y dos de <i>Enterobacter cloacae</i> como portadoras de carbapenemasa tipo metalo-β-lactamasa IMP.</p> |
| <p>Año: 2015</p> <p>Autores: Grupo de Trabajo Hospital Nacional de Niños – INCIENSA</p> <p>Título: Resistencia a los antibióticos en bacilos Gram negativos aislados de orina en el HNN</p> <p>Lugar: Costa Rica</p> | <p>El informe resume la información de resistencia a los antibióticos en bacilos gramnegativos aislados de muestras de orina, entre el 14 de febrero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Año: 2016</p> <p>Autores: Park et al.</p> <p>Título: Discovery of cahuitamycins as biofilm inhibitors derived from a convergent biosynthetic pathway</p> <p>Lugar: Estados Unidos</p> | <p>Se analizan extractos de <i>Streptomyces gandocaensis</i> resultando en el descubrimiento de tres metabolitos peptídicos llamados cahuitamicinas, que exhiben actividad inhibitoria ante los <i>biofilms</i>.</p> |
| <p>Año: 2016</p> <p>Autores: Reva et al.</p> <p>Título: Genomic study of reversion of antibiotic resistance reversion in multidrug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> SCAID 187.0 by a new drug FS-1</p> <p>Lugar: Kazakhstan</p> | <p>Un nuevo medicamento nanomolecular contra la tuberculosis FS-1 se ha registrado recientemente en Kazajstán. Se encontró en estudios clínicos e <i>in vitro</i> que el FS-1 causó una reversión de la sensibilidad a los antibióticos tradicionales en aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> multiresistentes.</p> |
| <p>Año: 2016</p> <p>Autores: Naciones Unidas</p> <p>Título: PRESS RELEASE: High-Level Meeting on Antimicrobial Resistance</p> <p>Lugar: Nueva York, Estados Unidos</p> | <p>Los líderes mundiales señalaron en esta Asamblea General un nivel de atención sin precedentes para frenar la propagación de infecciones resistentes a los medicamentos antimicrobianos.</p> |
| <p>Año: 2016</p> <p>Autores: O'Neill</p> <p>Título: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antibiotic resistance</p> <p>Lugar: Inglaterra</p> | <p>Informe que presenta las recomendaciones finales de la revisión realizada por un economista sobre la resistencia a los antimicrobianos para abordarla de manera global</p> |
| <p>Año: 2016</p> <p>Autores: Lam et al.</p> <p>Título: Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers</p> | <p>Exponen el descubrimiento de una clase de agentes antimicrobianos, denominados "polímeros de péptidos antimicrobianos estructuralmente nanoingenierizados" (SNAPPs) que exhiben actividad sub-μM contra todas las bacterias resistentes y multiresistentes</p> |

| | |
|--|---|
| Lugar: Australia | |
| <p>Año: 2016</p> <p>Autores: <i>European Medicines Agency</i></p> <p>Título: European public assessment report (EPAR) for Zavicefta</p> <p>Lugar: Europa</p> | <p>El reporte realizado por la EMA para Zavicefta®, el último antibiótico lanzado al mercado por el laboratorio Pfizer, explica cómo la agencia evaluó el medicamento para recomendar su autorización en la Unión Europea y sus condiciones de uso.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: García et al.</p> <p>Título: Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study</p> <p>Lugar: España</p> | <p>Se realiza una evaluación del impacto sobre el perfil de resistencias, de la aplicación de un Programa de Optimización de Utilización de Antimicrobianos; específicamente en el caso de resistencia de grampositivos hacia el antibiótico linezolid.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: <i>World Bank Group</i></p> <p>Título: Final Report. DRUG-RESISTANT INFECTIONS: A Threat to Our Economic Future</p> <p>Lugar: Estados Unidos</p> | <p>Este informe examina las consecuencias económicas y de desarrollo de la resistencia antimicrobiana. El informe utiliza las herramientas de simulación económica para poner precio a los impactos destructivos de la resistencia antimicrobiana en la economía global desde 2017 hasta 2050, si no se toman las medidas adecuadas para contener la amenaza.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: Organización Mundial de la Salud</p> <p>Título: Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics</p> <p>Lugar: Estados Unidos</p> | <p>Los Estados miembros solicitaron a la OMS que desarrollara una lista global de patógenos prioritarios de bacterias resistentes a los antibióticos para ayudar a priorizar la investigación y el desarrollo de tratamientos antibióticos nuevos y eficaces.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: Moura et al.</p> | <p>Desarrollan microcristales que contienen nanopartículas de Ag que reportan</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Título: β-Ag₂MoO₄ microcrystals: Characterization, antibacterial properties and modulation analysis of antibiotic activity</p> <p>Lugar: Brasil</p> | <p>propiedades antibacterianas y actividad moduladora de la actividad antibiótica.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: Yoshida et al.</p> <p>Título: Time-programmable drug dosing allows the manipulation, suppression and reversal of antibiotic drug resistance <i>in vitro</i></p> <p>Lugar: Japón</p> | <p>Se ha demostrado mediante estudios <i>in vitro</i> que la administración de dos diferentes antibióticos en forma alterna llega a resultar en la supresión del desarrollo de la resistencia a por lo menos uno de los antibióticos.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: Blondiaux et al.</p> <p>Título: Reversion of antibiotic resistance in <i>Mycobacterium tuberculosis</i> by spiroisoxazoline SMART-420</p> <p>Lugar: Francia</p> | <p>Desarrollaron moléculas similares a fármacos que activan una vía de bioactivación alternativa críptica de la etionamida en <i>M. tuberculosis</i>, evitando la vía de activación clásica en la que ahora se han observado mutaciones de resistencia.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: Zampieri et al.</p> <p>Título: Metabolic constraints on the evolution of antibiotic resistance</p> <p>Lugar: Suiza</p> | <p>Analizan el papel que juega el metabolismo bacteriano en disminuir la evolución de la resistencia a antibióticos. Para esto se cultivó <i>Escherichia coli</i> en fuentes de carbón glicolítico o gluconeogénico, bajo la acción de tres diferentes antibióticos.</p> |
| <p>Año: 2017</p> <p>Autores: Iling et al.</p> <p>Título: Genomic insight into mechanisms of reversion of antibiotic resistance in multidrug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> induced by a nanomolecular iodine-containing complex FS-1</p> <p>Lugar: Kazakhstan</p> | <p>Se ha informado la inducción de la reversión de la resistencia a los antibióticos por un nuevo medicamento contra la tuberculosis. FS-1 se utilizó en este trabajo en combinación con antibióticos antituberculosos estándar en un experimento contra una cepa de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ampliamente resistente a los medicamentos.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Año: 2018</p> <p>Autores: Goss et al.</p> <p>Título: Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections</p> <p>Lugar: Estados Unidos</p> | <p>Se analiza una estrategia antibiótica no convencional de apuntar a la nutrición bacteriana y al metabolismo, aprovechando el hecho de que metal galio puede alterar el metabolismo bacteriano del hierro porque sustituye al hierro cuando es absorbido por las bacterias.</p> |
|---|---|

Categorías de análisis

Seguidamente, se expondrán las categorías de análisis para la investigación:

Categoría 1. Resistencia a los antibióticos

La Organización Mundial de la Salud (2016), en su Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, expone que:

La resistencia a los antimicrobianos supone una amenaza a la esencia misma de la medicina moderna y a la sostenibilidad de una respuesta de salud pública mundial eficaz ante la amenaza persistente de las enfermedades infecciosas. Los antimicrobianos eficaces son imprescindibles para las medidas preventivas y curativas, para proteger a los pacientes frente a enfermedades potencialmente mortales y para garantizar que se puedan llevar a cabo procedimientos complejos, como la cirugía y la quimioterapia, con escasos riesgos. Sin embargo, el mal uso y el abuso sistemático de estos fármacos en la medicina y la producción de alimentos han puesto en riesgo a todas las naciones. Hay pocos productos de recambio en fase de investigación y desarrollo. Sin medidas armonizadas e inmediatas a escala mundial avanzamos hacia una era posantibiótica en la que infecciones comunes podrían volver a ser mortales. (p. VII)

Categoría 2. Propagación mundial de la resistencia antimicrobiana

La existencia de la resistencia a los antibióticos es un problema mundial que requiere de preocupación y acción global, tal como lo exponen Camou, Zunino y Hortal (2017):

La creciente resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un problema apremiante que de no combatirse a tiempo puede comprometer la salud de las generaciones futuras, con un retorno a la era preantibiótica. Frente a esa amenaza, los organismos sanitarios internacionales convocaron a todos los países para coordinar renovadas estrategias de lucha contra la RAM, promoviendo el enfoque de “una salud” con la participación de diferentes actores e instituciones. (...) explicando que la RAM no es más un dilema médico sino un fenómeno complejo que además afecta la producción agroveterinaria, el desarrollo y la economía de los países. (p. 277)

Categoría 3. Costa Rica y la resistencia antimicrobiana

Amador (2018), en la presentación de El Plan de Acción Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2015, manifiesta:

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un fenómeno global, de la que Costa Rica no se escapa, la RAM es un problema de salud pública, salud animal, sanidad vegetal y medio ambiente entre otros, por lo que se requiere trabajar de manera integrada en un enfoque de “Una salud” lo que incluye a diferentes sectores, como la medicina humana, animal, vegetal, medio ambiente y consumidores. (párr. 1)

Categoría 4. Estrategias para la reversión de la resistencia a los antibióticos

Así como lo explican Allen, Engelstädter, Bonhoeffer, McDonald y Hall (2017):

La resistencia a un biocida dado, como un antibiótico o fungicida, puede disminuir en frecuencia en poblaciones que ya no están expuestas a ella, pero a menudo no lo hace. Comprender qué impulsa

o previene el declive de la resistencia ayudaría a predecir el resultado de intervenciones como la restricción del consumo de antibióticos o estrategias multidrogas dirigidas a minimizar la resistencia. Se han identificado algunos procesos evolutivos y factores genéticos que alteran la probabilidad de reversión (...) y se estudian los mecanismos de resistencia específicos en experimentos controlados.

(p.1)

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el capítulo siguiente, se expondrán los resultados de la presente investigación, los cuales comprenden un análisis de la situación mundial y nacional de la resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias, además de un recuento de los descubrimientos y estrategias surgidos a raíz de la problemática para lograr combatir la resistencia antimicrobiana y alcanzar una posible reversión de esta.

Con base en artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado anterior, encontrados en las bases de datos NCBI, BINASS, entre otras.

Situación mundial de la resistencia a los antibióticos

Datos del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2013) confirman que en Estados Unidos la resistencia a los antibióticos es responsable de 2 millones de infecciones, con 23.000 muertes al año. Además, en el análisis realizado por Laxminarayan et al. (2013) se señala que, en Europa, aproximadamente, 25.000 personas mueren cada año por bacterias resistentes a los antibióticos. De igual forma, mencionan, con respecto a los países de bajos o medianos ingresos, que se dispone de pocas estimaciones confiables para estos casos, pero el análisis de la situación sugiere que el impacto de la resistencia podría ser mucho mayor que en los países de altos ingresos.

Los datos anteriores evidencian el hecho de que esta problemática efectivamente tiene un alcance mundial y un alarmante impacto sobre la salud humana. Se puede apreciar cómo realmente las infecciones se han vuelto incontenibles, producto del creciente surgimiento de las bacterias multiresistentes, y debido a esto es que las infecciones por este tipo de bacterias son ahora una importante causa de muerte en el mundo. Los antibióticos llegaron a ser un magnífico descubrimiento en su momento y significaron un gran aporte a la salud humana, sin embargo, es lamentable ver cómo se ha llegado al punto en el que dejaron de cumplir su función a cabalidad y todo esto gracias a su manejo inadecuado e indiscriminado.

Esta crisis no respeta fronteras y se ha propagado por todo el mundo, encontrándose presente en todos los países. Obviamente, esta problemática va a tener un mayor impacto en

los territorios de bajos ingresos debido a sus limitados recursos, el acceso restringido a nuevos antibióticos, un menor control sanitario que lleva una mayor carga de enfermedades infecciosas, entre otros aspectos. Todo esto magnifica la importancia de tomar acciones que abarquen todo el mundo, considerando y brindando apoyo especial a los países de bajos ingresos; de nada sirve combatir y erradicar la resistencia antimicrobiana en un solo país, cuando se sabe que, gracias a la globalización, las migraciones y el turismo, estas bacterias multiresistentes seguirán encontrando la forma de movilizarse de un país a otro.

Este problema es de todos y la responsabilidad cae tanto sobre los hombros de los profesionales de la salud como sobre pacientes, industrias farmacéuticas, industria agropecuaria, entre otros, ya que según los estudios y análisis de la situación este viene siendo un problema multicausal. Sin embargo, sí se podría decir que la causa general y más contribuyente es el uso inadecuado y excesivo de los antibióticos. La presión de selección causada por el uso de millones de toneladas de antibióticos en los últimos 75 años, desde la introducción de estos fármacos, ha hecho que casi todas las bacterias causantes de enfermedades sean resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados para tratarlos, y como resultado se tiene estos datos tan elevados de morbilidad y mortalidad.

La 71ª Asamblea General de las Naciones Unidas (2016) realizó una declaración que señala a la resistencia antimicrobiana como una amenaza al cumplimiento de las metas de la Agenda 2030 sobre desarrollo sostenible. En la historia de las Naciones Unidas solo otros tres problemas de salud pública –sida, ébola y enfermedades no transmisibles– habían sido incluidos en su agenda, lo cual indica las consecuencias económicas que la resistencia antimicrobiana acarrea, fundamentalmente para los países en desarrollo.

Un informe del Reino Unido, efectuado por O'Neill (2016), estima que si no se controla la resistencia a los antibióticos, las 700.000 muertes por año causadas por infecciones por bacterias resistentes estimadas para el 2016 se convertirán para el 2050 en 10 millones de muertes anuales, sobrepasando la mortalidad por cáncer, además de afectar la economía mundial con cifras que alcanzarían los 100 mil millones de dólares al año.

El estudio del Banco Mundial *Final Report: drug-resistant infections. A threat to our economic future* (2017) utilizó herramientas de simulación económica para cuantificar las

pérdidas que la resistencia antimicrobiana puede infligir a la economía global entre ahora y el 2050. Estas simulaciones incluyeron dos escenarios correspondientes a bajos impactos de esta crisis y altos impactos por otro lado. En el caso optimista de bajos impactos de la resistencia a los antibióticos, las simulaciones encontraron que, para el 2050, el producto interno bruto (PIB) global anual probablemente caería en un 1.1 %, en relación con un escenario base sin efectos de esta problemática; el déficit del PIB superaría el billón de dólares anuales después del 2030. En el escenario de alto impacto, el mundo perderá 3.8 % de su PIB anual para el 2050, con un déficit anual de \$ 3.4 billones para el 2030.

Este informe también recalca el hecho de que, sin la contención de la resistencia antimicrobiana, los objetivos del desarrollo sostenible para el 2030, como acabar con la pobreza, acabar con el hambre, asegurar vidas saludables, reducir la desigualdad y revitalizar las asociaciones de desarrollo global, tienen menos probabilidades de ser alcanzados. Los impactos de esta situación en la pobreza son particularmente preocupantes, en el escenario de alto impacto, para el 2030, otras 24 millones de personas se verían obligadas a vivir en la pobreza extrema. La mayor parte del aumento se produciría en países de bajos ingresos, gracias a las consecuencias resultantes de la resistencia antimicrobiana.

Como se ha observado a través de los años, el avance de esta situación y sus efectos negativos tienen un carácter exponencial, por lo tanto, es de esperar que si no se lograra contener esta crisis, solamente seguirá empeorando y los números de afectados y las muertes continuarán aumentando. Las proyecciones que se realizan para predecir la condición de esta situación a futuro, siguiendo los mismos patrones que se han manifestado hasta ahora, son realmente alarmantes. Estos datos y estimaciones son razón más que suficiente para generar conciencia de la importancia de que buscar soluciones debe ser una prioridad.

Estos análisis realizados por distintas fuentes e instituciones de carácter mundial hacen evidente que la problemática que conlleva la resistencia antimicrobiana no representa solamente una amenaza para la salud de los seres humanos, sino que también afecta a gran escala la economía mundial, el desarrollo sostenible de los países, además de afectar en general el alcance de las metas enfocadas a la mejora de la calidad de vida en todos sus aspectos.

Llama particularmente la atención el informe del Banco Mundial y su simulación económica proyectada a los próximos años, donde hacen énfasis al efecto que tendría el avance de la resistencia antimicrobiana en la economía mundial que se ve reflejada en un déficit del producto interno bruto anual. Se podría pensar que un grupo de medicamentos y su pérdida de efectividad jamás podría llegar a tener un impacto tan potente y negativo sobre el mundo, pero es precisamente esa mentalidad y despreocupación lo que han contribuido al agravamiento de este escenario. Los orígenes de esta problemática no son actuales, como se ha expuesto anteriormente, la aparición de la resistencia surge prácticamente de la mano con la aparición del primer antibiótico. Sin embargo, de alguna u otra forma se lograba contener el problema, principalmente gracias al descubrimiento de nuevos fármacos, pero solo se logró enmascarar su avance y el hecho de que se acabarían las herramientas y empezáramos a perder la guerra contra las bacterias.

En febrero de 2017, la OMS divulgó un listado de las 12 bacterias que deben ser consideradas patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, debido a las escasas opciones de tratamiento disponibles y su impacto en la salud pública.

La OMS ha adoptado un papel primordial en la lucha contra la resistencia a los antibióticos, se ha exhibido, como propusieron, un plan de acción mundial, se formó un sistema de vigilancia mundial (GLASS) y además está en constante actualización con respecto a este tema. Esta organización busca estandarizar las acciones implementadas y que todos los países estén bajo la misma mentalidad y con los mismos objetivos cuando de este tema se trata. Parte de esto ha sido identificar los patógenos que requieren de mayor atención tanto a nivel clínico como en el campo de investigación y desarrollo; así se promueve el estado de alerta y extrema precaución ante el manejo de estas especies en particular, las cuales son las responsables de la mayor parte de las consecuencias negativas que se han venido comentando, siendo este uno de los primeros pasos para la contención de la crisis.

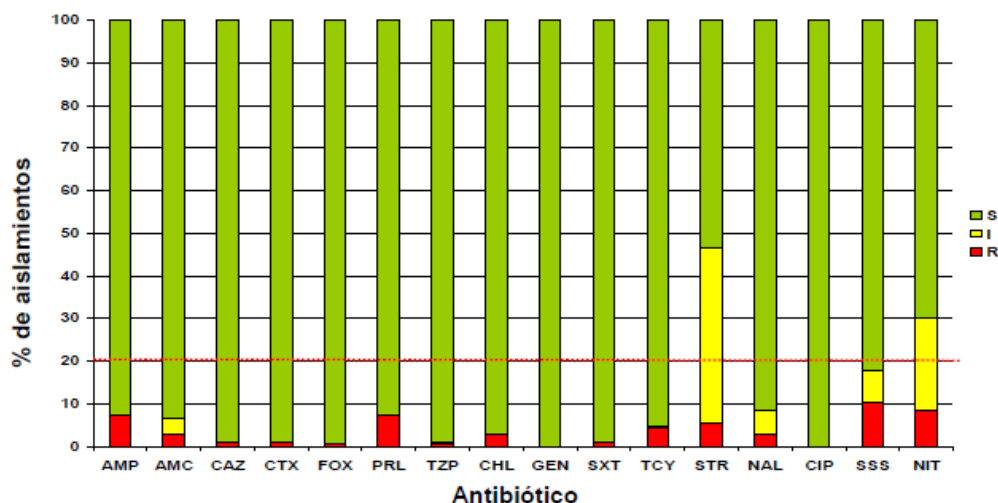
En todos los estudios analizados en esta sección de reversión de la resistencia antimicrobiana sobresale el hecho de que las bacterias involucradas en los análisis son todos microorganismos incluidos en esta “Lista de patógenos prioritarios” establecida por la OMS. Lo que indica que realmente se le está dando prioridad a estos patógenos, no solo en el ámbito clínico, sino también en el campo de investigación y desarrollo.

Situación de la resistencia a los antibióticos en Costa Rica

Cada cierto tiempo, el Centro Nacional de Referencia en Bacteriología del INCIENSA (CNRB) consolida la información sobre la resistencia a los antimicrobianos generada por los laboratorios de la red. A continuación, se muestra un resumen de la información más relevante, correspondiente al periodo 2010.

Figura 15. Resistencia a los antibióticos en *Salmonella* spp. de origen humano, 2010

N: 186



Fuente: Se incluyen los resultados confirmados por el CNRB para aislamientos enviados por: H. Blanco Cervantes, H. Carlos Luis Valverde Vega, H. Ciudad Neilly, H. Enrique Baltodano, H. Dr. Escalante Pradilla, H. Golfito, H. Los Chiles, H. Max Peralta, H. México, H. Monseñor Sanabria, H. Nacional de Niños, H. Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, H. San Carlos, H. San Juan de Dios, H. San Rafael de Alajuela, H. San Vicente de Paúl, H. Tomás Casas, H. Tony Facio, H. Upala, H. William Allen, Cl. Abangares, Cl. Aserri, Cl. Coronado, Cl. Dr. Jorge Volio, Cl. La Unión, Cl. Marcial Fallas, Cl. Santa Bárbara, Cl. Solón Núñez, Coopesalud, Coopesiba, Coopesana, LABIN y Área de Salud Heredia Virilla (Guararí).

S: sensible, I: intermedio, R: resistente, N: número de aislamientos analizados.

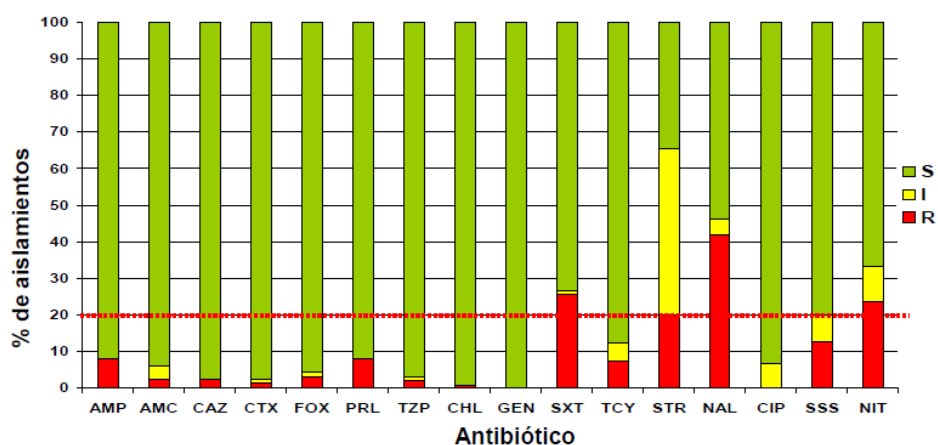
Nota: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2010. (Tijerino et al., 2011)

El gráfico muestra el análisis realizado en todos los aislamientos recolectados de *Salmonella* spp. de origen humano, con respecto a la resistencia a antibióticos. Se evidenció resistencia hacia 14 de los 16 antibióticos probados, observándose que un 10 % de los aislamientos fueron resistentes a sulfonamidas y un 8.6 % de cepas presentaron sensibilidad intermedia o resistencia a ácido nalidíxico. Todas las cepas resultaron sensibles a ciprofloxacina y gentamicina, según el punto de corte definido.

Cabe resaltar que, según este informe, la especie que mostró mayor tendencia a la resistencia fue la *Salmonella thypimurium*, también fue la serovariedad más común encontrada en los aislamientos, seguida por *S. enteritidis*

Figura 16. Resistencia a los antibióticos en *Salmonella* spp. de origen no humano, 2010

N: 166



Fuente: Se incluyen los resultados confirmados por el CNRB para aislamientos enviados por: SENASA-LANASEVE, CINA-UCR, Laboratorio Nacional de Aguas, Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados (AyA) e industrias alimentarias.

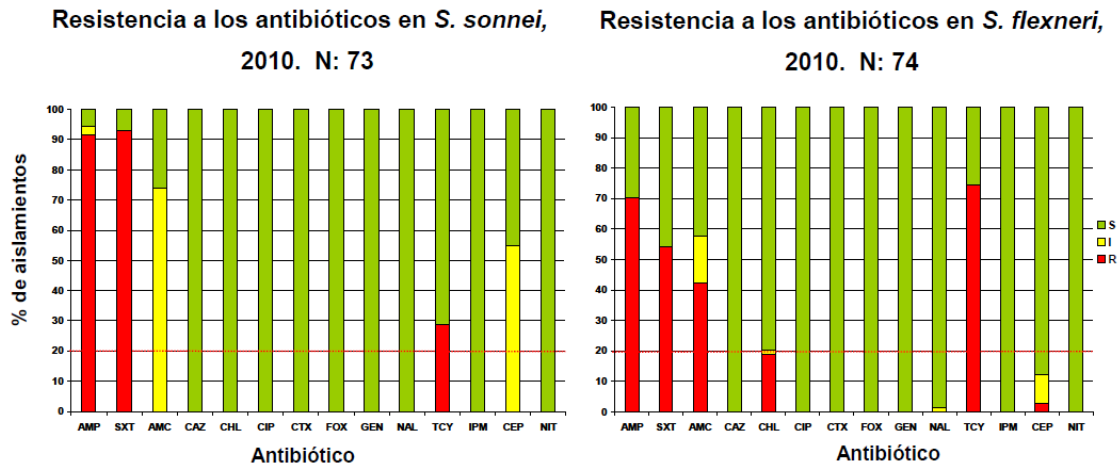
S: sensible, **I:** intermedio, **R:** resistente, **N:** número de aislamientos analizados.

Nota: Los puntos de corte empleados para las cepas de origen animal o ambiente son los establecidos para las cepas de origen humano, ya que la vigilancia se lleva a cabo para poder entender el impacto sobre la salud humana.

Nota: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2010. (Tijerino et al., 2011)

Similar a lo observado en las cepas de *Salmonella* spp. aisladas a partir de infecciones en humanos, en las de origen no humano también se detectó resistencia a 14 de los antibióticos probados. A diferencia de lo observado para las cepas humanas, las de origen no humano fueron sensibles únicamente a gentamicina, otra diferencia fue que en los aislamientos de origen no humano se observó un porcentaje mayor de aislamientos con resistencia a ácido nalidíxico (41 %) y una mayor cantidad de cepas de *Salmonella* spp. con sensibilidad disminuida a ciprofloxacina.

Figura 17. Resistencia a los antibióticos en *Shigella*, 2010



Fuente: Se incluyen los resultados confirmados por el CNRB para aislamientos enviados por: H. Carlos Luis Valverde Vega, H. Ciudad Neilly, H. Dr. Max Peralta, H. Dr. Max Terán Valls, H. Dr. Tony Facio, H. Los Chiles, H. Monseñor Sanabria, H. Nacional de Niños, H. San Carlos, H. San Francisco de Asís, H. San Vicente de Paúl, H. San Vito, H. Upala, Cl. Abangares, Cl. Aserri, Cl. Barranca, Cl. Buenos Aires, Cl. Coronado, Cl. La Cruz, Cl. Marcial Fallas, Cl. Marcial Rodríguez, Cl. Palmares, Cl. Dr. Solón Núñez, Coopesalud, Coopesana, Coopesiba.

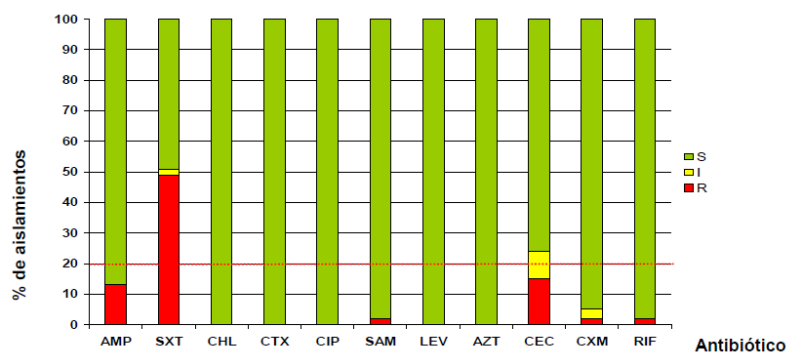
S: sensible, **I:** intermedio, **R:** resistente, **N:** número de aislamientos analizados.

Nota: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2010. (Tijerino et al., 2011)

Todas las cepas de *Shigella* resultaron sensibles a ciprofloxacina, antibiótico que es recomendado por los organismos internacionales para el manejo de la diarrea disenteriforme. Sin embargo, se observó resistencia para trimetoprim sulfametoxazole (93 % en *S. sonnei* y 54 % *S. flexneri*) y ampicilina (92 % en *S. sonnei* y 70 % *S. flexneri*), antibióticos que aún se emplean para el tratamiento de la diarrea. Es importante hacer notar también la resistencia a tetraciclina y cloranfenicol, en los aislamientos de *S. flexneri* (74 % y 19 %) y *S. sonnei* (29 % y 0 %) y la sensibilidad intermedia a amoxicilina ácido clavulánico (15 % y 74 % respectivamente).

Figura 18. Resistencia a los antibióticos en *Haemofilus influenzae* no invasivos, 2010

N: 107



* Para aislamientos de *H. influenzae* no invasivos rifampicina (N=84)

Fuente: Se incluyen los resultados confirmados por el CNRB para aislamientos enviados por: H. Dr. Max Peralta, H. México, H. Monseñor Sanabria, H. Nacional de Niños, H. San Carlos, H. San Juan de Dios, H. San Rafael de Alajuela, H. San Vicente de Paúl, H. San Vito.

S: sensible, I: intermedio, R: resistente, N: número de aislamientos analizados.

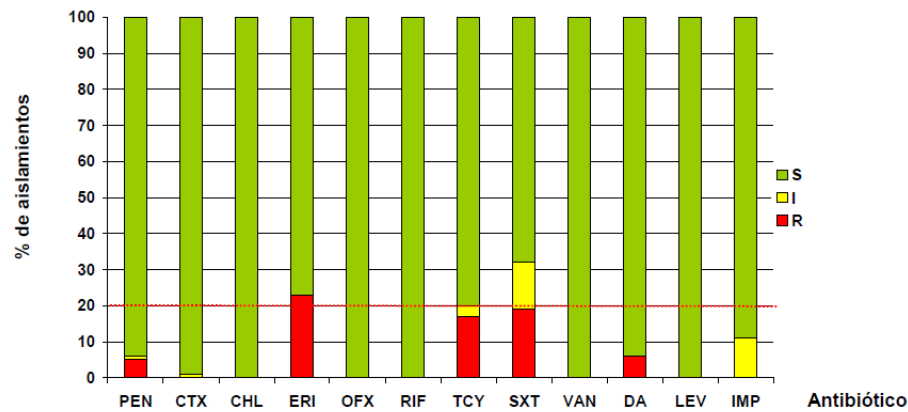
Nota: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2010. (Tijerino et al., 2011)

De los aislamientos que resultaron *H. influenzae* invasivo, presentaron resistencia a ampicilina (25 %), trimetoprim sulfametoxazole (25 %) y cefaclor (13%); y fueron sensibles al resto de antibióticos probados (ampicilina sulbactam, cefotaxima, cefuroxima, cloranfenicol, azitromicina, levofloxacina, ciprofloxacina y rifampicina).

Por otro lado, los aislamientos no invasivos presentaron resistencia a trimetoprim sulfametoxazole (49 %), ampicilina (13 %), cefaclor (15 %), ampicilina sulbactán (2 %), cefuroxime (2 %) y rifampicina (2 %). Además, se observó sensibilidad intermedia a cefaclor (9 %), cefuroxime (3 %) y trimetoprim sulfametoxazole (2 %). Todos los aislamientos fueron sensibles a cloranfenicol, cefotaxime, ciprofloxacina.

Figura 19. Resistencia a los antibióticos en *Streptococcus pneumoniae* invasivos, 2010

N: 64



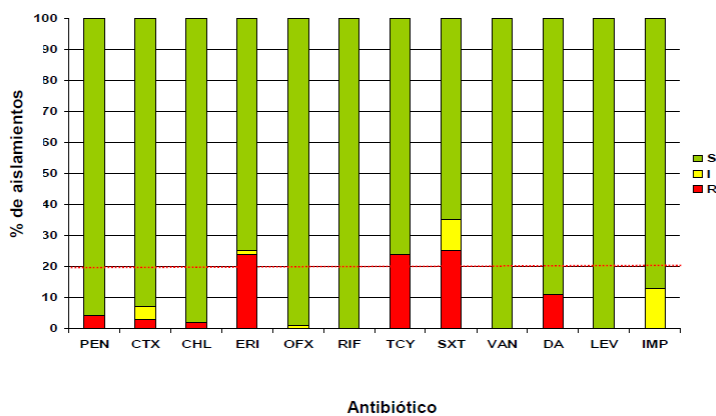
Fuente: Se incluyen los resultados confirmados por el CNRB para aislamientos enviados por: H. Blanco Cervantes, H. Escalante Pradilla, H. Enrique Baltodano, H. Max Peralta, H. México, H. Monseñor Sanabria, H. Nacional Niños, H. San Carlos, H. San Francisco de Asís, H. San Juan de Dios, H. San Rafael Alajuela, H. San Vicente de Paúl, H. Tomás Casas, H. Tony Facio.

S: sensible. I: intermedio. R: resistente. N: número de aislamientos analizados.

Nota: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2010. (Tijerino et al., 2011)

Para *Streptococcus pneumoniae* invasivo se observó un 5 % de resistencia y 1 % de sensibilidad intermedia a la penicilina. Además, 20 % de los aislamientos presentaron sensibilidad disminuida a penicilina. Adicional a esto, 1 % de las cepas presentó sensibilidad intermedia a cefotaxima, antibiótico que al igual que la penicilina es utilizado como primera elección para el tratamiento de las infecciones por este agente. Todas las cepas fueron sensibles a cloranfenicol, ofloxacina, rifampicina, vancomicina y levofloxacina.

Figura 20. Resistencia a los antibióticos en *Streptococcus pneumoniae* no invasivos, 2010. N: 71



Fuente: Se incluyen los resultados confirmados por el CNRB para aislamientos enviados por: H. Blanco Cervantes, H. Max Peralta, H. México, H. Monseñor Sanabria, H. Nacional de Niños, H. San Carlos, H. San Juan de Dios, H. San Rafael Alajuela, H. San Vicente de Paúl, Cl. Abangares, Cl. Católica.

S: sensible, I: intermedio, R: resistente, N: número de aislamientos analizados.

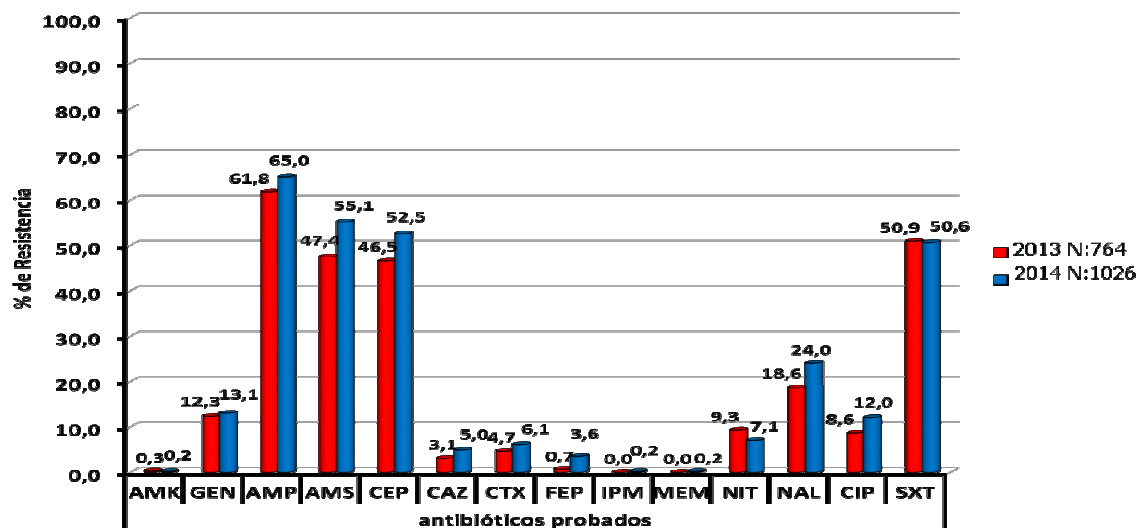
Nota: Informe de vigilancia basada en laboratorio. Bacterias causantes de infecciones comunitarias de importancia en salud pública y su resistencia a los antimicrobianos, Costa Rica 2010. (Tijerino et al., 2011)

4 % de las cepas de *S. pneumoniae* no invasivo mostraron resistencia neta a penicilina. Para el 2010, de todos los aislamientos, 30 % se catalogaron con sensibilidad disminuida a penicilina, 3 % presentan resistencia y 4 % sensibilidad intermedia a cefotaxima. Ambos antibióticos se utilizan comúnmente para el tratamiento de las infecciones no invasivas causadas por *S. pneumoniae*. De los otros antibióticos probados, 25 % de los aislamientos presentaron resistencia a trimetoprim sulfametoxazole, 24 % a tetraciclina, 24 % a eritromicina, 11 % a clindamicina y 2 % a cloranfenicol. Todas las cepas fueron sensibles a levofloxacina, rifampicina y vancomicina.

Adicionalmente, se toma un estudio realizado por el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, el cual resume la información de resistencia a los antibióticos en bacilos gramnegativos (BGN) aislados de muestras de orina, entre el 14 de febrero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014. La información incluida en este informe es parte del plan piloto: Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos en el Hospital Nacional de Niños (VIRAHNN), que desarrolla actualmente el Laboratorio Clínico y el Departamento de Epidemiología de dicho Hospital, en colaboración con el Centro Nacional de Referencia en Bacteriología (CNRB) del INCIENSA.

Para el análisis, se incluyeron únicamente los BGN más frecuentes causantes de infecciones de orina. Los organismos incluidos son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*., siendo *Escherichia coli* el organismo más frecuente.

Figura 21. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, del 14 febrero 2013 a 31 de diciembre, 2014



Fuente: VIRAHNN (HNN – CNRB INCIENSA)

Nota: Resistencia a los antibióticos en bacilos Gram negativos aislados de orina en el HNN. Período: 2013 – 2014 (Grupo de Trabajo Hospital Nacional de Niños – INCIENSA, 2015)

Con relación a la resistencia a los antibióticos de *E. coli* tanto de infecciones asociadas a la atención de la salud como infecciones adquiridas en la comunidad, en el 2013 y en el 2014, los aislamientos mostraron un perfil de resistencia similar, presentando mayor resistencia a ampicilina, ampicilina sulbactam, cefalotina y trimetoprim sulfametoxazol. Para estos antibióticos, se observó que más del 50 % de los aislamientos de *E. coli* de orina no son sensibles.

Por otro lado, se tiene evidencia de una alerta: “Detección de enterobacterias con carbapenemasas de tipo Metallo- β -lactamasa IMP en Costa Rica” (INCIENSA, 2013), emitida debido a que, en el primer semestre de 2013, los laboratorios clínicos de dos Hospitales Nacionales del país refirieron al Laboratorio de Antimicrobianos del Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB) del INCIENSA un aislamiento de

Klebsiella pneumoniae y dos de *Enterobacter cloacae*, de adultos hospitalizados, para la confirmación de carbapenemasas, dado el perfil de resistencia que mostraron. En el CNRB, las tres enterobacterias, se confirmaron como portadoras de carbapenemasa tipo metalo- β -lactamasa IMP.

Toda la información anterior proporciona una visión general de la situación de la resistencia a los antibióticos en Costa Rica. Según la documentación disponible, se analiza la situación de los años 2010, 2013 y 2014.

Es de suma importancia tener conciencia de la situación del problema de la resistencia antimicrobiana en cada país, ya que esto dictará las pautas y cambios que se deben realizar en el abordaje terapéutico de las infecciones y, por ende, de esto dependerá el éxito terapéutico obtenido y el avance o contención de la resistencia. Según lo expuesto por los organismos internacionales de salud, el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos constituye una de las mayores causas del desarrollo y avance de la resistencia antimicrobiana. El análisis de los datos recolectados en el país viene a aportar la evidencia de la problemática existente y las consecuencias de las prácticas que se han venido aplicado referente al manejo de estos fármacos.

Estos resultados demuestran que Costa Rica no está exento a sufrir las consecuencias de este apocalipsis antibiótico. La mayor preocupación surgida del análisis de estos datos es observar que la mayoría de los microorganismos presentan resistencia a los antibióticos que comúnmente son utilizados para el tratamiento de las infecciones que estos mismos causan.

Se logra comprobar el avance de este escenario en el país en la figura 21, donde se compara la resistencia de *E. coli* a varios antibióticos en el 2013 y 2014. Con esto, se puede recalcar la magnitud del problema al observar que la resistencia presenta un crecimiento exponencial con respecto al tiempo, ya que en cuestión de un año la resistencia de *E. coli* a la mayoría de antibióticos presenta un aumento.

Estrategias para la reversión de la resistencia a los antibióticos

A continuación, en la Tabla 7, se hace mención de ciertos descubrimientos y nuevas moléculas que se han desarrollado ante la problemática y escasas de opciones novedosas de tratamiento contra las bacterias resistentes y multiresistentes, tanto para contener la resistencia como para alcanzar su reversión.

Tabla 7. Nuevas moléculas para combatir bacterias resistentes y multiresistentes

| Estudio | Agente antimicrobiano | Bacteria involucrada | Resultados |
|---------------------|---|---|--|
| Lam et al. (2016) | Polímeros peptídicos antimicrobianos estructuralmente nanoingenierizados SNAPPs por sus siglas en inglés. | <i>Acinetobacter baumannii</i> | Se observa una disminución considerable de UFC en presencia de este agente. Entre otros beneficios se destaca su alta selectividad hacia células bacterias lo que le otorga baja toxicidad, y también potencia la inmunidad innata de las células huéspedes. |
| Pfizer (EMA, 2016) | Zavicefta® | Microorganismos aerobios gram-negativos | Se recomienda el uso para tratar infecciones graves provocadas por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas solo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas. |
| Moura et al. (2017) | Microcristales de β -Ag ₂ MoO ₄ | Cepas bacterianas estándar y multiresistentes de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | El compuesto resultó efectivo contra todas las cepas analizadas, con potencial bacteriostático intrínseco. Además, modula la actividad antibiótica contra todas las bacterias involucradas. |
| Goss et al. (2018) | Uso del metal galio como estrategia antibiótica | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Se demuestra que concentraciones μ molares de galio inhiben el crecimiento bacteriano. Se evidencia que la resistencia al galio se desarrolla lentamente, y su actividad muestra un sinergismo con ciertos antibióticos como la colistina y piperacilina/tazobactam |

El descubrimiento de Lam et al. (2016) corresponde a nanopartículas de un polímero peptídico en forma de estrella que consiste en residuos de lisina y valina, sintetizados mediante la polimerización de apertura de anillo de α -aminoácidos N-carboxianhídridos. Los SNAPPs actúan mediante un mecanismo antimicrobiano multimodal que provoca un daño

meramente físico al microorganismo. Esto implica los siguientes eventos: rompimiento de la integridad de la membrana exterior, ruptura de la membrana citoplasmática, flujo irregular de iones hacia adentro y hacia afuera e inducción de muerte apoptótica. El estudio reporta resultados *in vitro* e *in vivo* en ratones con peritonitis, además de análisis de biocompatibilidad.

Las nanopartículas de plata en los microcristales desarrollados por Moura et al. (2017) pueden abrir poros en la membrana celular, causando un flujo disfuncional de proteínas necesarias para las funciones celulares. Las mismas nanopartículas se acumulan en el citoplasma de la célula, afectando la estructura de las proteínas y el metabolismo celular. Además de los daños metabólicos y de la membrana celular, estos compuestos con plata tienen un efecto pro-oxidativo y causan daños secundarios en otras macromoléculas como el ADN, el ARN y los lípidos. El compuesto resultó efectivo tanto contra las bacterias grampositivas como contra las gramnegativas involucradas en el análisis. Además, la modulación de la actividad antimicrobiana resultó en un sinergismo (como la norfloxacin y gentamicina contra *S. aureus* y gentamicina contra *E. coli*) o en un antagonismo (como la norfloxacin contra *E.coli* y *P. aeruginosa*).

Goss et al. (2018) utilizaron el metal galio como estrategia antibiótica cuyo objetivo es la nutrición bacteriana y el metabolismo, debido a que este puede actuar como un imitador químico al sustituir el hierro e interrumpir su metabolismo. El galio inhibe las enzimas que median la síntesis de ADN bacteriano y la defensa antioxidante, además de sensibilizar a las bacterias ante la muerte por peróxidos. También interrumpe la utilización del carbono y la síntesis de proteínas, además de reprimir los sistemas clave de captación de hierro, incluidos los que median la captación de hemo/hemoglobina y pioverdina. En este estudio se investiga la actividad antibiótica del galio *ex vivo*, en ratones con infección de las vías respiratorias y en un ensayo clínico de fase 1 en individuos con fibrosis quística e infecciones crónicas de la vía aérea.

El reporte realizado por la EMA (2016) para Zavicefta®, el último antibiótico lanzado al mercado por el laboratorio Pfizer, detalla que contiene pentahidrato de ceftazidima equivalente a 2 g de ceftazidima y avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam. La ceftazidima inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión

a las proteínas de unión a penicilinas, lo que conduce a la muerte y lisis de la célula. Mientras que el avibactam es un inhibidor no β -lactámico de β -lactamasa que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis; inhibe las β lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo β lactamasas de amplio espectro (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC.

La mayoría de estas propuestas aún no han alcanzado la fase clínica de prueba en pacientes humanos, por lo que todavía ni siquiera se encuentran disponibles en el mercado (con excepción del Zavicefta®). Sin embargo, representan campos importantes de investigación y avances que podrían llegar a hacer aportes significativos a la crisis de resistencia antimicrobiana y, lo más importante, llegar a proporcionar nuevas opciones efectivas de tratamiento.

Estudios previos han llevado a evidenciar que las bacterias lograron desarrollar herramientas de resistencia ante prácticamente todos los mecanismos de acción de los antibióticos existentes; como consecuencia de esto es que el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas se ha enfocado en buscar nuevas moléculas con mecanismos de acción novedosos que sean efectivas entonces contra las bacterias multiresistentes; las moléculas indicadas en la tabla 7 representan un ejemplo de lo anterior.

Al analizar estas moléculas en conjunto y los resultados obtenidos en cada estudio, se logra apreciar que el éxito de estos nuevos descubrimientos reside en sus mecanismos de acción novedosos, algunos de ellos incluso se valen de mecanismos de acción multimodales. Cuando los antibióticos poseen un mecanismo de acción multimodal, esto les proporciona una ventaja sobre las bacterias con respecto al surgimiento de la resistencia. El hecho de que ejerzan su acción por más de una vía de ataque o, en otras palabras, varios mecanismos que actúan a la vez, hace que un antibiótico sea más efectivo porque todos los sucesos se suman para contribuir a la eliminación de la bacteria. Adicional a esto, en los casos de bacterias ya resistentes, estos mecanismos de acción multimodales tienden a ser más efectivos, debido a que si la bacteria tiene defensas contra alguna de estas vías, siempre seguirán siendo efectivas los demás mecanismos y de igual forma se logrará eliminar la bacteria; a esto se deben los resultados positivos en las pruebas realizadas en los estudios con bacterias resistentes. Este tipo de mecanismo de acción también puede llegar a ser favorable en el sentido de que la

resistencia tiende a surgir más lentamente contra este tipo de fármacos, precisamente por sus múltiples vías de ataque, lo que significa que la bacteria tiene que generar múltiples cambios para lograr la resistencia y el costo de esto no sería viable para la misma.

Asimismo, algunas de estas nuevas propuestas presentan otros beneficios adicionales, los cuales vendrían a aportar en forma positiva al abordaje futuro de las infecciones. Los SNAPPs presentan baja toxicidad, una característica muy importante en este tipo de fármacos, pues el objetivo de los antibióticos es usualmente la muerte celular y no siempre se logra la especificidad deseada como para que el fármaco resulte poco tóxico para el ser humano. Estos polímeros peptídicos también probaron potenciar la inmunidad innata del huésped, lo que contribuye aún más a la resolución del cuadro infeccioso. Las demás moléculas modulan la actividad antibiótica al presentar un sinergismo cuando se administran junto con otros antibióticos contribuyendo así a los tratamientos ya existentes.

La Tabla 8 hace mención de algunas técnicas que se han implementado para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias resistentes y multiresistentes, esto utilizando los fármacos y antibióticos ya disponibles en el mercado, pero aplicados mediante abordajes novedosos como ciclos, combinaciones, entre otros.

Imamovic y Sommer (2013) proponen un nuevo marco de tratamiento (ciclo de sensibilidad colateral) en el que los medicamentos con perfiles de sensibilidad colateral compatibles se usan de forma secuencial para tratar infecciones y seleccionar contra el desarrollo de resistencia. Este estudio proporciona una prueba de que el efecto secundario subestimado de la resistencia, la sensibilidad colateral, se puede usar para atacar la resistencia a los medicamentos cuando los medicamentos seleccionados se aplican en un ciclo óptimo.

El estudio diseñado por García et al. (2017) fue implementado en pacientes hospitalizados con infecciones por grampositivos y tratados con linezolid, con el objetivo de estudiar la eficacia y seguridad de un paquete de medidas educacionales y de intervención para optimizar el uso de linezolid y el impacto en las resistencias.

Al utilizar un sistema de cultivo celular multiplexado, Yoshida et al. (2017) encontraron que el intercambio entre ciertas combinaciones de antibióticos suprime

completamente el desarrollo de resistencia a uno de los antibióticos, alternándolos de una manera ON/OFF.

Tabla 8. Nuevas técnicas de tratamiento con los antibióticos ya existentes

| Estudio | Técnica | Bacteria involucrada | Resultados |
|--------------------------|--|---|--|
| Imamovic y Sommer (2013) | Desarrollaron resistencia en <i>E. coli</i> hacia 23 antibioticos y mapearon la sensibilidad colateral resultante y los perfiles de resistencia, revelando una compleja red de sensibilidad colateral. | <i>Escherichia coli</i> | Se logran identificar cientos de conjuntos de medicamentos de este tipo y demostraron que los antibióticos gentamicina y cefuroxima se pueden implementar cíclicamente de manera tal que el régimen de tratamiento seleccione contra la resistencia a cualquiera de los medicamentos. |
| García et al. (2017) | Se diseñó un estudio cuasi-experimental del tipo antes-después de la implantación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos. | Grampositivas | La intervención redujo el consumo de linezolid un 76 %. El riesgo de resistencias a linezolid de <i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i> (SCoN) y de <i>Enterococcus faecalis</i> fue menor durante el período de intervención que durante el período de pre-intervención. |
| Yoshida et al. (2017) | Administración de pares de antibióticos y alternando entre ellos de manera ON / OFF. | <i>Escherichia coli</i> multiresistente | Se demuestra que varias combinaciones de fármacos pueden inhibir las vías evolutivas hacia la resistencia a múltiples fármacos al suprimir por completo el desarrollo de resistencia bacteriana a uno de los fármacos que se cicla. Además, se desarrolla un modelo teórico que indicó que la evolución de las poblaciones bacterianas frente a la resistencia no solo podría predecirse, sino que también podría revertirse mediante la modulación del estrés de selección ambiental, y esto se demostró con éxito experimentalmente. |

Estas estrategias surgen ante la falta de desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos y los retos a los que se enfrentan los investigadores en este campo. Debido a que el acceso a nuevos antibióticos ha sido escaso en los últimos años, una de las vías de investigación se enfoca específicamente en buscar formas de optimizar los esquemas de tratamiento con los fármacos ya existentes.

Por otra parte, se consideran los factores que llevan a causar la resistencia antimicrobiana, específicamente el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos. La teoría explica que cuando una bacteria es expuesta al mismo antibiótico repetidamente sin un control debido, lo más probable será que esta bacteria logre desarrollar defensas y generar resistencia para este fármaco. Por lo tanto, esta estrategia de combinar y alternar agentes antimicrobianos busca hacer totalmente lo contrario, sin darle a la bacteria la oportunidad de que se adapte y desarrolle estos elementos de defensa. En otras palabras, lo que se busca es modular el estrés de selección ambiental por exposición a los antibióticos para alcanzar un aumento de la sensibilidad.

Estos estudios tienen el potencial de llegar a proporcionar una solución con amplios beneficios. Obviamente, el desarrollo de esta estrategia y el análisis de su eficacia implica tiempo, recursos y logística; sin embargo, viéndose desde el punto de vista económico, esta vendría a ser una opción que representa un costo agregado bajo, pues no implica el descubrimiento o desarrollo de nuevas moléculas y nuevos tratamientos desde cero, sino que es una nueva forma de utilizar lo que ya se tiene disponible. Además, en términos de tiempo, en general consumirá menos tiempo una investigación de esta naturaleza en comparación a iniciar un descubrimiento desde el principio, y se podrá aprobar y aplicar la estrategia en un menor tiempo.

Por último, en la Tabla 9 se exponen estudios que han conseguido alcanzar el descubrimiento de moléculas o técnicas que logran la reversión de la resistencia a los antibióticos desarrollada por las bacterias involucradas, en otras palabras, formas de lograr la inactivación de los mecanismos de resistencia.

Tabla 9. Reversión de la resistencia a antibióticos

| Estudio | Estrategia | Bacteria involucrada | Resultados |
|----------------------------------|---|-------------------------|---|
| Sarkar, Chowdhury y Ghosh (2010) | Eliminación de la proteína de unión a la penicilina 5, para determinar su efecto sobre la susceptibilidad a los antibióticos β -lactámicos. | <i>Escherichia coli</i> | La pérdida de la PBP5, aumenta la susceptibilidad a los β -lactámicos. Y además prueban que su complementación ectópica restableció la resistencia perdida. |

| | | | |
|--------------------------|---|---|---|
| Murillo et al. (2011) | Se estudió el potencial de aplicación biomédica del alga parda <i>Sargassum horridum</i> . | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> y <i>Vibrio estuarinus</i> . | Por un lado, lograron determinar que el extracto crudo etanólico del alga fue capaz de revertir la resistencia e inhibir el crecimiento bacteriano. Por otro lado, en el caso de organismos formadores de <i>biofilms</i> , el extracto mostró actividad inhibitoria. |
| Gifford y MacLean (2013) | Estudian directamente la dinámica evolutiva de la reversión imitando experimentalmente mutaciones de reversión en poblaciones de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a rifampicina | Se demuestra que tanto el costo de la resistencia como la evolucionabilidad intrínseca de las poblaciones resistentes interactúan para determinar la tasa y la probabilidad de reversión. |
| Park et al. (2016) | Aplicación de metabolitos secundarios (cahuitamicinas) derivados de la bacteria <i>Streptomyces gandocaensis</i> , para combatir bacterias resistentes. | <i>Acinetobacter baumannii</i> | Se manifiesta la inhibición ejercida por las cahuitamicinas, al mostrarse una biopelícula mucho más delgada y también una biomasa bacteriana total significativamente menor. |
| Reva et al. (2016) | Nuevo medicamento nanomolecular contra la tuberculosis, denominado FS-1 | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Se encontró que el FS-1 causó una reversión de la sensibilidad a los antibióticos tradicionales en aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> multiresistentes |
| Blondiaux et al. (2017) | Familia llamada espiroisoxazolina, de pequeñas moléculas que interrumpen la resistencia (SMART). Específicamente SMART-420. | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | El tratamiento combinado de etionamida + SMART-420 mostró una reducción significativa de la carga bacteriana, lográndose la restauración de la sensibilidad a la etionamida. |
| Zampieri et al. (2017) | Investigan los reordenamientos metabólicos durante la evolución de la resistencia bajo dos condiciones nutricionales distintas (fuentes de carbono glucolíticas o gluconeogénicas). | <i>Escherichia coli</i> | La resistencia a los antibióticos analizados evolucionó mucho más rápidamente en la glucosa que en el acetato. |
| Iling et al. (2017) | Se busca la inducción de la reversión de la resistencia a los antibióticos mediante un nuevo medicamento contra la tuberculosis, FS-1. | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | La reversión de la resistencia al fármaco se demostró tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> , al administrar FS-1 en combinación con los antibióticos del régimen estándar. |

Sarkar, Chowdhury y Ghosh (2010) informan que la PBP5 desempeña un papel importante en el mantenimiento de un nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos β -lactámicos. Esta proteína comparte un ancestro común con las β -lactamasas y se ha especulado que se comporta como una lactamasa débil, ya que en su estructura contiene una región similar a estas. Las PBP redundantes pueden comportarse como trampas para los β -lactámicos y suponen un efecto de protección sobre los objetivos letales que, a su vez, protegen a las PBP esenciales de la inhibición por parte del antibiótico; de ahí el resultante aumento de susceptibilidad ante los β -lactámicos.

A raíz del estudio realizado por Murillo et al. (2011), se descubrieron las propiedades antibacterianas de extractos del alga *Sargassum horridum* cuya acción implica inactivar el mecanismo de resistencia que ha desarrollado la bacteria y así se reestablece la sensibilidad perdida. Lograron determinar específicamente que el extracto crudo etanólico del alga fue capaz de revertir la resistencia de *S. aureus* a la ampicilina y de *S. pyogenes* a la eritromicina. Este mismo extracto mostró inhibición del crecimiento de *M. tuberculosis*. Por otro lado, en el caso de organismos formadores de *biofilms*, el extracto mostró actividad inhibitoria frente a *Enterobacter aerogenes* y *Vibrio estuarinus*.

Gifford y MacLean (2013) logran imitar experimentalmente una mutación de reversión para la resistencia en poblaciones que portan costosas mutaciones de resistencia y luego rastrean la dinámica evolutiva de los linajes sensibles y resistentes para determinar cómo la deriva y la adaptación compensatoria influyen en la probabilidad de fijación de una mutación por reversión. El estudio enfatiza la importancia de la evolución intrínseca de las poblaciones resistentes para determinar la dinámica de reversión. Demuestran que las restricciones a la reversión que surgen de la interferencia clonal están determinadas por el potencial de adaptación compensatoria de la población resistente.

Se analiza la bacteria *Streptomyces gandocaensis*, hallada en la costa Caribe de Costa Rica, y Park et al. (2016) logran sintetizar las cahuitamicinas, metabolitos que exhiben una habilidad particular para inhibir la formación de *biofilms* por parte de *Acinetobacter baumannii*.

El tratamiento con FS-1 descubierto por Reva et al. (2016) presenta un mecanismo de acción en el cual se incrementó la heterogeneidad genética de la población mediante la contra-selección de la sección de los clones multiresistentes más virulentos, que fueron codificados genéticamente. La resistencia en los clones restantes se vio seriamente comprometida por una interrupción del contexto genético requerido para la resistencia a los medicamentos. En estudios clínicos e *in vitro* se logró que el tratamiento de infecciones por *M. tuberculosis* multiresistente con antibióticos tradicionales volviera a ser efectiva al reforzarse con FS-1.

Las espiroisoxazolininas descubiertas por espiroisoxazolinina inducen la expresión de una vía alternativa de bioactivación de etionamida (un profármaco), que revierte la resistencia adquirida por *M. tuberculosis* a este antibiótico. Se llevaron a cabo las pruebas en ratones infectados por bacilos de *M. tuberculosis*, donde el grupo control fue tratado únicamente con etionamida y el grupo experimental con una combinación de etionamida + SMART-420.

Zampieri et al. (2017) analizan la evolución de *E. coli* en glucosa y en acetato, bajo exposición a 3 diferentes antibióticos: ampicilina, cloranfenicol y norfloxacino. Para interpretar y comprender el impacto de los cambios metabólicos en otorgar resistencia o compensarla, utilizan un modelo genómico del metabolismo y desarrollan un modelo con enfoque novedoso. Demuestran cómo la composición de nutrientes ambientales puede afectar directamente la selección de mecanismos de resistencia y mutaciones compensatorias. Los resultados sugieren una mayor plasticidad metabólica durante el metabolismo respiratorio-fermentativo en comparación con el metabolismo respiratorio obligatorio en el acetato.

La droga FS-1 (un complejo nanomolecular que contiene yodo) se utilizó en el trabajo de Iling et al. (2017) en combinación con antibióticos antituberculosos estándar en un experimento en cobayos de laboratorio infectadas con una cepa de *M. tuberculosis* extensamente resistente. Se planteó la hipótesis de que el FS-1 causó una contra-selección activa de variantes resistentes a los medicamentos de la población al agravar el costo acumulado de la condición física de las mutaciones de resistencia a los medicamentos.

Este análisis en particular, de resultados en el campo de la reversión de la resistencia antimicrobiana, precipita el propósito fundamental de esta investigación. Ante el apocalipsis antibiótico que se está viviendo globalmente, se buscaba evidenciar la existencia de investigaciones en desarrollo de métodos o moléculas que de alguna u otra forma consiguieran revertir la resistencia a los antibióticos en el sentido específico de inactivar los mecanismos de resistencia de las bacterias y así reestablecerse la sensibilidad a ese antibiótico ante el cual se era resistente.

La revisión bibliográfica llevada a cabo permitió encontrar estudios del tema, los cuales se sintetizan en la Tabla 9. Los resultados prometedores se han obtenido de la aplicación de muchas técnicas distintas, no todas tienen el mismo enfoque. Los científicos han pretendido primero analizar a fondo la evolución y la genética del desarrollo de la resistencia, para primero lograr comprenderla en su complejidad para luego comenzar a profundizar en las opciones para alcanzar su reversión; lo anterior ha llevado a estudiar técnicas genéticas retadoras y modificaciones genéticas como la imitación de mutaciones de reversión y eliminación de proteínas involucradas en la resistencia. Adicional a esto, siempre está presente la búsqueda de nuevas moléculas que se han obtenido mediante síntesis química y también de plantas y bacterias; otro abordaje que se analiza en la modificación de las condiciones ambientales de la bacteria. Por lo tanto, se hace notar que existen muchas vías distintas con el potencial de lograr efectivamente la reversión de la resistencia generada por las bacterias a los antibióticos, lo cual proporciona un pronóstico un tanto más positivo de la situación, en comparación con el avance dado en los últimos años.

Sin embargo, todos estos estudios todavía están en fases tempranas de prueba, lo que significa que aún falta tiempo para que sea aprobado su uso y se pueda notar su impacto positivo sobre la crisis. Además, cabe resaltar que las técnicas tienden a ser bastante específicas; entonces, aunque su aplicación tenga un efecto ventajoso, este también será específico y no necesariamente a gran escala, claro que sería un gran aporte, pero no tan grande como se desearía para lograr un cambio realmente drástico en la situación y que esta tome otro rumbo.

Sigue siendo verdaderamente alentador el hecho de conocer que sí existen formas comprobadas para inactivar o revertir el mecanismo de resistencia que ha desarrollado una

bacteria ante la acción de un antimicrobiano. Es fascinante indagar los resultados de estos estudios y observar cómo la ciencia, la tecnología y todos los esfuerzos de los investigadores han llevado a la posibilidad de tener una bacteria que presenta resistencia y poder revertir esta condición efectivamente hasta lograr que esa misma bacteria recobre la sensibilidad al tratamiento para finalmente ser eliminada.

Cada uno de estos descubrimientos, a la vez, abren campo para nuevas investigaciones y nuevas posibilidades de cómo abordar la resistencia y su reversión para el surgimiento de técnicas cada vez más efectivas y trascendentales. Cada aporte, por más pequeño que sea, es importante y así es como poco a poco se han ido alcanzado las herramientas que idealmente nos llevarán en futuro no muy lejano a ganar la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El siguiente capítulo corresponde al cierre de la investigación. Primeramente, se detallan todas las conclusiones a las que se llegaron tras la investigación para cada objetivo específico y que dan respuesta a la pregunta y el problema planteados. Seguidamente, se mencionan todas las recomendaciones dadas a las diferentes instituciones y/o personas involucradas en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana, para lograr un mejor manejo de la misma y una contención de la crisis.

Conclusiones

La resistencia a los antibióticos es responsable de al menos 23.000 muertes al año en Estados Unidos y 25.000 en Europa. Ante la cantidad de vidas que ha cobrado en todo el mundo y toda la evidencia mostrada en este trabajo, es indiscutible la necesidad de adquirir un mayor compromiso ante la lucha contra la resistencia antimicrobiana, por lo que la toma de acciones en busca de una solución debe ser prioridad.

Es fundamental que todos los países asuman responsabilidad ante el apocalipsis antibiótico ante el cual nos encontramos y se involucren en las medidas de acción, para así lograr cambiar el panorama que nos espera, pues, de lo contrario, las estimaciones a futuro indican que, si no se contiene el avance de la resistencia a los antibióticos, para el 2050 estará cobrando 10 millones de muertes anuales, sobrepasando la mortalidad por cáncer.

A raíz de la estimación realizada por el Banco Mundial que indica que el mundo podría llegar a perder 3.8 % de su PIB anual para el 2050, con un déficit anual de \$ 3.4 billones para el 2030 como consecuencia de la resistencia antimicrobiana, se afirma que la resistencia no solo trae repercusiones a nivel de la salud, sino también tiene consecuencias importantes a nivel económico que no se pueden ignorar.

Se demuestra como la problemática en cuestión está de igual forma presente en Costa Rica figurando una amenaza importante y en aumento para la salud y el país en general, tal como se expone en el resultado de la vigilancia llevada a cabo en el país, que evidencia la existencia de resistencia en las bacterias y, más que eso, la resistencia hacia los tratamientos que comúnmente son utilizados para tratar los padecimientos que estas causan.

Se confirma la existencia de nuevas moléculas que pueden llegar a introducirse como nuevos antibiótico para el tratamiento exitoso de bacterias que presentan resistencia y multiresistencia, según lo expuesto en los estudios de moléculas como los SNAPPs, los microcristales de β -Ag₂MoO₄, el galio y el Zavicefta®.

Parte de las estrategias que han surgido ante la lucha contra la resistencia antimicrobiana han incluido el análisis de distintos abordajes en tratamientos con los medicamentos ya disponibles, lo que lleva a evidenciar que la aplicación de los antibióticos ya existentes en ciclos o combinaciones óptimas contribuye a seleccionar en contra de la resistencia a los antibióticos.

La implementación de programas que optimizan el uso de los antibióticos resultó contribuir a la supresión de la resistencia antimicrobiana, por lo que se demuestra que el simple hecho de comprometerse con el uso racional y adecuado de los antibióticos es parte crucial del manejo de la problemática.

Se comprueba que las modificaciones genéticas específicas en las bacterias tienen la capacidad de llegar a resultar en una reversión exitosa de la resistencia a los antibióticos. Los estudios de la dinámica evolutiva de la reversión han llevado a desarrollar estrategias como eliminar las PBP5 de las bacterias e imitar las mutaciones de reversión, las cuales han resultado en revertir exitosamente la resistencia presentada por los microorganismos.

Se evidencia la existencia de moléculas de origen natural y sintético, capaces de provocar la reversión de la resistencia antimicrobiana, solas o en combinación con los tratamientos estándar. Entre las cuales están en estudio: el extracto del alga parda *Sargassum horridum*, metabolitos secundarios (cahuitamicinas) derivados de la bacteria *Streptomyces gandocaensis*, el FS-1 y el SMART-420.

La evidencia recopilada muestra que, en efecto, la resistencia antimicrobiana es un problema de todos, además de ser un elemento multicausal que involucra muchos ámbitos, por esto se manifiesta la necesidad de que todos los sectores (salud, industrial, económico, educativo) e involucrados tomen parte en los cambios necesarios para implementar acciones que contribuyan a la contención y supresión de la resistencia a los antibióticos por parte de

las bacterias. Además, el desarrollo e introducción de nuevos fármacos es un proceso lento y el problema está avanzando más rápido que las soluciones, de ahí la importancia de comprometerse con las intervenciones masivas, como es el Plan de Acción Mundial de la OMS, que comprende pequeñas y grandes acciones que, si se aplican con determinación, lograrán el manejo adecuado de la crisis.

La problemática de la resistencia antimicrobiana ha venido en ascenso desde su surgimiento y ha empeorado en los últimos años. Ha llegado a afectar mundialmente, trayendo consecuencias realmente alarmantes. Se ha convertido tanto en una carga para los sistemas de salud como una carga social, económica y para otros sectores también; sin embargo, se ha promovido bastante la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. De igual forma, se han propuesto planes de acción mundial que invitan a todos los países a ser parte de esta lucha, además de sistemas de vigilancia y muchas organizaciones comprometidas para lograr una mejoría. Lo esperado entonces sería observar cambios poco a poco, lograr contener la crisis y evitar llegar a las cifras trágicas que se han estimado. Un aspecto que brinda mucha esperanza es la posibilidad de alcanzar la reversión de la resistencia que ya se ha generado, lo cual brindaría una gran ventaja contra estas súperbacterias. Gracias al esfuerzo y trabajo de los investigadores, esto es algo que ya se ha logrado y existen estudios y evidencia de técnicas empleadas con este propósito, los cuales han obtenido resultados favorecedores. No obstante, es algo que todavía está en etapas tempranas de pruebas y análisis; por lo tanto, aún no es posible determinar con certeza la posibilidad de una reversión a gran escala, pero los estudios hasta ahora brindan muy buenas posibilidades.

Recomendaciones

Ante este apocalipsis antibiótico es de vital importancia el compromiso por parte de los centros de salud, tanto públicos como privados, principalmente a la hora del abordaje de las infecciones y la necesidad de realizar siempre cultivos y pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Se resalta la importancia de que todos los países se acojan al Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos y además adopten un plan nacional propio desarrollado bajo los objetivos planteados por la OMS.

Se hace el llamado a implementar un sistema armonizado para estandarizar la recopilación de datos oficiales de resistencia antimicrobiana; esto con el fin de obtener una imagen más clara y completa de la presencia de la resistencia a nivel mundial y su evolución.

Indudablemente lo más importante es el empuje a actuar y a generar cambios; se necesita que esta convicción venga desde los gobiernos, las organizaciones, empresas, profesionales y cada individuo, sin importar su ocupación, puede ayudar a la causa.

En Costa Rica, se hace notar la escasez de información actualizada y de todas las partes del país sin excepción. Adicional a esto, el gobierno implementó un Plan Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos que se basa en los objetivos planteados por la OMS, por lo que es preciso ahora llevar a cabo su adecuada aplicación.

Es de vital relevancia que se continúe con la implementación de programas y todos los esfuerzos necesarios para lograr un uso racional y adecuado de los antibióticos, utilizando todos los recursos educativos posibles hacia los consumidores y profesionales de la salud, adicional a la vigilancia constante del consumo de estos fármacos.

Se hace un llamado especial a investigaciones futuras, tanto de análisis del escenario para identificar las mejorías o los aspectos en los que aún se necesita trabajar más, como por supuesto a la investigación y desarrollo de nuevas técnicas y moléculas que brinden herramientas novedosas que ayuden a combatir la crisis y proporcionar ventajas contra las bacterias multiresistentes. La investigación nunca debe detenerse, siempre se pueden encontrar nuevos detalles o simplemente mejores formas de hacer lo que ya se ha descubierto; por lo tanto, un aspecto que juega un papel primordial en esta lucha es la investigación y análisis que debe continuar y promoverse.

REFERENCIAS

- Allen, R.; Engelstädter, J.; Bonhoeffer, S.; McDonald, B. y Hall, A. (2017). Reversing resistance: different routes and common themes across pathogens. *Proceedings of the Royal Society B*. 284. Doi: 10.1098/rspb.2017.1619
- Alvarado, V.; Mora, M.; Arias, M.; Rojas, N y Chaves C. (2011). Resistencia antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus aureus*, Costa Rica. *Rev. Costarr Salud Pública*. 20(2), 102-106.
- Alvo, A.; Téllez, V.; Sedano, C. y Fica, A. (2016). Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 76, 136-147.
- Amador, G. (2018). Carta de Presentación del Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos Costa Rica 2018-2025. Ministerio de Salud de Costa Rica. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/resistencia-microbiana/3811-plan-de-accion-nacional-de-lucha-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-costa-rica-2018-2025/file>
- Banco Mundial. (2017). *Final Report. DRUG-RESISTANT INFECTIONS: A Threat to Our Economic Future*. Estados Unidos: International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank.
- Bayum, M.; Lieberman, T.; Kelsie, E.; Chait, R.; Gross, R.; Yelin, I. y Kishony, R. (2016). Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes. *Science*, 353(6304), 1147-1151. Doi: 10.1126/science.aag0822
- Blondiaux, N.; Moune, M.; Desroses, M.; Frita, R.; Flipo, M.; Mathys, V.; Soetaert, K.; Kiass, M.; Delorme, V.; Djaout, K.; Trebose, V.; Kemmer, C.; Wintjens, R.; Wohlkönig, A.; Antoine, R.; Huot, L.; Hot, D.; Coscolla, M.; Feldmann, J.; Gagneux, S.; Locht, C.; Brodin, P.; Gitzinger, M.; Déprez, B.; Willand, N. y

- Baulard, A. (2017). Reversion of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by spiroisoxazoline SMART-420. *Science*, 355, 1206–1211.
- Boucher, H.; Talbot, G.; Bradley, J.; Edwards, J.; Gilbert, D.; Rice, L.; Scheld, M.; Spellberg, B. y Bartlett. (2009). Bad bugs, No drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48, 1-12
- Brooks, G.; Carroll, K.; Butel, J.; Morse, S. y Mietzner, T. (2011). *Jawetz, Melnick y Adelberg, Microbiología Médica*. 25a ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Brunton, L.; Katzung, B. y Chávez, A. (2016). *Farmacología general*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Brunton, L.; Lazo, J. y Parker, K. (2007). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11a ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Caldas, L. (2015). Bacterias-biofilms y resistencia antimicrobiana. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca*, 17(1), 20-27
- Calderón, G. y Aguilar, L. (2016). Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 73(621), 757-763.
- Calvo, J. y Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44-52
- Camacho, G. (2013). Programas de uso prudente de antibióticos en los hospitales: una estrategia efectiva para disminuir la resistencia a los antimicrobianos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 24(104), 281-282.
- Camou, T.; Zunino, P. y Hortal, M. (2017). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Médica del Uruguay*, 33(4), 277-284.

- Campos, J.; Pérez, M. y Oteo, J. (2010). Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y usuarios. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(4), 50-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013). *Antibiotic Resistance Threats in the United States*. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Cordiés, L.; Machado, A. y Hamilton, M. (1998). Principios generales de la terapia antimicrobiana. *Acta Médica*, 8(1), 13-27.
- Delgado, O.; Bautista, J.; Sora, M. y Moranta, F. (2010). Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(4), 36-39.
- European Medicines Agency. (2016). *European public assessment report (EPAR) for Zavicefta*. Recuperado de: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/zavicefta>
- Fernandez, J.; Bert, F. y Nicolas, M. (2016). The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *Journal of Hepatology*, 65, 1043-1054.
- Furusawa, C.; Horinouchi, T. y Maeda, T. (2018). Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution. *Current opinion in Biotechnology*, 54, 45-49. Doi: 10.1016/j.copbio.2018.01.026
- Gamboa, M.; Mau, S. y Rodríguez, E. (2011). Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de aislamientos de *Clostridium perfringens* de diferentes orígenes en Costa Rica. *Rev Biol Trop*, 59(4), 1479-1485.
- García, C. (2010). El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(4), 45-49.
- García, L.; Gracia, I.; Machuca, I.; Cantisán, S.; De La Fuente, S.; Natera, C.; Pérez, E.; Vidal, E.; Rivera, A.; Rodríguez, F.; Del Prado, J. y Torre, J. (2016) Impact of the

- PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 2606-2611. Doi: 10.1093/jac/dkw179
- Gifford, D. y MacLean, C. (2013). Evolutionary reversals of antibiotic resistance in experimental populations of *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of organic evolution*, 67(10), 2973-2981. Doi: 10.1111/evo.12158
- Grupo de Trabajo Hospital Nacional de Niños–Inciensa. (2015). *Resistencia a los antibióticos en bacilos Gram negativos aislados de orina en el HNN. Período: 2013–2014*. Recuperado de: <http://www.inciensa.sa.cr/actualidad/Informe%20Resistencia%20a%20los%20Antibioticos%20en%20Bacilos%20GN%20de%20orina%20%20HNN-INCIENSA%20-Costa%20Rica.pdf>
- Goss, C.; Kaneko, Y.; Khuu, L.; Anderson, G.; Ravishankar, S.; Altken, M.; Lechtzin, N.; Zhou, G.; Czyz, D.; McLean, K.; Olakanmi, O.; Shuman, H.; Teresi, M.; Wilhelm, E.; Caldwell, E.; Salipante, S.; Hornick, D.; Siehnel, R.; Becker, L.; Britigan, B. y Singh, P. (2018). Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections. *Science Translational Medicine*, 10, 1-11.
- Hernández, R.; Fernández, C y Baptista, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. 6ta edición. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores.
- Hershberg, R. (2017). Antibiotic-Independent adaptive effects of antibiotics resistance mutations. *Trends in Genetics*, 33(8), 521-528. Doi: 10.1016/j.tig.2017.05.003
- Iling, A.; Kulmanov, M.; Korotetskiy, I.; Islamov, R.; Akhmetova, G.; Lankina, M. y Reva, O. (2017). Genomic insight into mechanisms of reversion of antibiotic resistance in multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* induced by a nanomolecular iodine-containing complex FS-1. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7 (151), 1-11. Doi: 10.3389/fcimb.2017.00151

- Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud Inciensa. (2013). *Alerta: Detección de enterobacterias con carbapenemasas de tipo Metallo-β-lactamasa IMP en Costa Rica*. Recuperado de: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2013/Bacterias/Deteccion%20de%20enterobacterias%20con%20carbapenemasas%20tipo%20MBL%20en%20Costa%20Rica.pdf
- Imamovic, L. y Sommer, M. (2013). Use of collateral sensibility networks to design drug cycling protocols that avoid resistance development. *Science Translational Medicine*, 5(204), 1-10. Doi: 10.1126/scitranslmed.3006609
- Kieny, M. (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/Antimicrobial_resistance_VPC_27FEB2017.pdf
- Lam, S.; O'Brien, N.; Pantarat, N.; Sulistio, A.; Wong, E.; Chen, Y.; Lenzo, J.; Holden, J.; Blencowe, A.; Reynolds, E. y Qiao, G. (2016). Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers. *Nature Microbiology*, 16162, 1-11. Doi: 10.1038/NMICROBIOL.2016.162
- Laxminaran, R.; Duse, A.; Wattal, C.; Zaidi, A.; Wertheim, H.; Sumpradit, N.; Vlieghe, E.; Levy, G.; Gould, I.; Goossens, H.; Greko, C.; So, A.; Bigdeli, M.; Tomson, G.; Woodhouse, W.; Ombaka, E.; Quizhpe, A.; Naz, F.; Mir, F.; Kariuki, S.; Bhutta, Z.; Coates, A.; Bergstorm, R.; Wright, G.; Brown, E. y Cars, O. (2013). *Antibiotic resistance-the need for global solutions*. The Lancet Infectious Diseases Commission, 13(12), 1057-1098. Doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9
- Lindmeier, C. (2018). *Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo*. Bangkok: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>

- Maguiña, C.; Ugarte, C. y Montiel, M. (2006). Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Médica Peruana*, 23(1), 15-20.
- Martínez, J. y Baquero, F. (2014). Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119, 68-77. Doi: 10.3109/03009734.2014.901444
- Martínez, L. y Calvo, J. (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(4), 4-9.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2018). *Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos Costa Rica 2018-2025*. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/resistencia-microbiana/3811-plan-de-accion-nacional-de-lucha-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-costa-rica-2018-2025/file>
- Moreno, K. (2013). Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 70(608), 599-605.
- Moura, J.; Freitas, T.; Cruz, R.; Pereira, R.; Silva, A.; Santos, A.; da Silva, J.; Luz, C.; Freire, P. y Coutinho, H. (2017). β -Ag₂MoO₄ microcrystals: Characterization, antibacterial properties and modulation analysis of antibiotic activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 242-247.
- Murillo, J.; Muñoz, M.; Marín, A.; Ánguas, B. y Contreras, M. (2012). *Estudio del potencial de aplicación biomédica y ambiental de algas del género Sargassum y Enteromorpha colectadas en el Golfo de California*. Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Ciencias Marinas, México.
- Naciones Unidas, 71ª Asamblea General. (2016). *PRESS RELEASE: High-Level Meeting on Antimicrobial Resistance*. Recuperado de: <https://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/>

- O'Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antibiotic resistance*. Recuperado de: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2001). *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos*. Recuperado de: http://www.antibioticos.msssi.gob.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*. Recuperado de: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Recuperado de: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)*. Recuperado de: <https://www.who.int/glass/en/>
- Park, S.; Tripathi, A.; Wu, J.; Schultz, P.; Yim, I.; McQuade, T.; Yu, F.; Arevang, C.; Mensah, A.; Tamayo, G.; Xi, C. y Sherman, D. (2016). Discovery of cahuitamycins as biofilm inhibitors derived from a convergent biosynthetic pathway. *Nature Communications*, 10(10710), 1-11. Doi: 10.1038/ncomms10710
- Pendleton, J.; Gorman, S. y Gilmore, B. (2014). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 11(3), 297-308. Doi: 10.1586/eri.13.12
- Peña, L. (2010). *Proyecto de Indagación. La Revisión Bibliográfica*. Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana.

- Pérez, H. y Robles, A. (2013) Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD*, 4(3), 186-191.
- Reva, O.; Korotetskiy, I.; Akhmetova, G.; Lankina, M.; Shvidko, S.; Kulmanov, M. y Ilin, A. (2016). Genomic study of reversion of antibiotic resistance reversion in multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis SCAID 187.0 by a new drug FS-1. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*, 7(3), 32. Doi: 10.4172/2157-7609.C1.005
- Rice, L. (2015). Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 31(S1), S7-S10. Doi: 10.1086/655995
- Rivera, D.; Quesada, C. y Rodríguez, E. (2010). Antimicrobial resistance of clinical isolates of anaerobic bacteria from a regional hospital in Costa Rica. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 4(1), 79-84.
- Romero, R. (2007). *Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana.
- Rosenthal, K. y Tan, M. (2010). *Rapid review microbiology and immunology*. 3ª ed. Estados Unidos: Editorial Mosby.
- Santajit, S. y Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Research International*, 2016, 1-8. Doi: 10.1155/2016/2475067
- Sabtu, N.; Enoch, D. y Brown, N. (2015) Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *British Medical Bulletin*, 1-9. Doi: 10.1093/bmb/ldv041
- Sarkar, S.; Chowdhury, C. y Ghosh, A. (2010). Deletion of penicillin-binding protein 5 (PBP5) sensitizes *Escherichia coli* cells to β -lactam agents. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35, 244-249. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.004

- Smith, R.; Mikanatha, N. y Read, A. (2015). Antibiotic resistance: A primer and call to action. *Health Commun*, 30(3), 309-314. Doi: 10.1080/10410236.2014.943634
- Suárez, C. y Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116-129. Doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.001
- Sundqvist, M. (2014). Reversibility of antibiotic resistance. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119, 142-148. Doi: 10.3109/03009734.2014.903323
- Tijerino, A.; Jiménez, A.; Bolaños, H.; Chanto, G.; Acuña, M.; Vargas, j.; Sánchez, L.; Chaves, E.; Cordero, E.; Oropeza, G.; Campos, E. y 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, Costa Rica 2010*. Inciensa, Costa Rica.
- Varela, P. (2014). Actualización de la resistencia antimicrobiana de los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SNC) en hemocultivos del Hospital Max Peralta de Cartago en el año 2012. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 71(611), 477-480.
- Ventola, L. (2015). The antibiotic resistance crisis. Part 1: Causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.
- Yoshida, M.; Galiñanes, S.; Tsuda, S.; Horinouchi, T.; Furusawa, C. y Cronin, L. (2017). Time-programmable drug dosing allows the manipulation, suppression and reversal of antibiotic drug resistance *in vitro*. *Nature Communications*, 8(15589), 1-11. Doi: 10.1038/ncomms15589
- Zampieri, M.; Enke, T.; Chubukov, V.; Ricci, V.; Piddock, L. y Sauer, U. (2017). Metabolic constraints on the evolution of antibiotic resistance. *Molecular Systems Biology*, 13(917), 1-14

APÉNDICES

Apéndice A: Instrumento para la redacción de conclusiones y recomendaciones

| | Resultado | | Conclusión | | Recomendaciones |
|---------------|--|----------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Objetivo 1 | 1. La resistencia a los antibióticos es responsable de 2 millones de infecciones, con 23 000 muertes al año en EUA. Además, en Europa aproximadamente 25 000 personas mueren cada año por bacterias resistentes. | Por lo que se concluye que | Es evidente la importancia que se le debe dar a la problemática y la toma de acciones en busca de una solución deben ser prioridad | Por lo que se recomienda a (alguien) | Implementar un sistema armonizado para estandarizar la recopilación de datos oficiales de resistencia antimicrobiana |
| | 2. Si no se controla la resistencia a los antibióticos, para el 2050 estará cobrando 10 millones de muertes anuales, sobrepasando la mortalidad por cáncer | | Todos los países deben adoptar el compromiso de luchar contra la crisis y así lograr cambiar el panorama que nos espera | | Todos los países deberían acogerse al Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos y adoptar un plan nacional propio |
| | 3. El Banco Mundial estima que de no contenerse la crisis de la resistencia antimicrobiana, en un caso optimista para el año 2050, el PIB global anual caería en un 1.1%; el déficit del PIB superaría el billón de dólares anuales después del 2030. En el escenario de alto impacto, el mundo perderá 3.8% de su PIB anual para el 2050, con un déficit anual de \$ 3.4 billones para el 2030. | | La resistencia no solo trae repercusiones a nivel de la salud, sino también tiene consecuencias importantes a nivel económico que no se pueden ignorar | | Lo más importante es el empuje a actuar y a generar cambios; se necesita que esta convicción venga desde los gobiernos, las organizaciones, empresas, profesionales y cada individuo sin importar su ocupación puede ayudar a la causa. |

| | | | | | |
|------------|--|--|--|--|---|
| Objetivo 2 | 4. Un estudio de vigilancia realizado a lo largo del 2010 en Costa Rica, demuestra la existencia de resistencia en las bacterias y más que eso la resistencia hacia los tratamientos que comúnmente son utilizados para tratar los padecimientos que estas causan. | | La resistencia está de igual forma presente en CR repretando una amenaza importante y en aumento para la salud y el país en general | | Se maneje información más actualizada de la resistencia y además de todas las partes del país. Seguir debidamente el Plan Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos |
| Objetivo 3 | 5. Las nuevas moléculas como los SNAPPs, los microcristales de β -Ag ₂ MoO ₄ , el galio y el Zavicefta® presentan actividad antibacteriana efectiva confirmada ante bacterias resistentes y multiresistentes. | | Existen en estudio nuevas moléculas descubiertas que pueden llegar a introducirse como nuevos antibiótico para el tratamiento de bacterias que presentan resistencia y multiresistencia. | | Continuar la investigación en este campo |
| | 6. Parte de las estrategias de lucha contra la resistencia han incluido el análisis de distintos abordajes con los medicamentos disponibles | | La aplicación de los antibióticos ya existentes en ciclos o combinaciones optimas contribuyen a seleccionar contra de la resistencia a los antibióticos | | |
| | 7. La implementación de programas que optimizan el uso de los antibióticos, contribuye a suprimir la resistencia antimicrobiana. | | El simple hecho de comprometerse con el uso adecuado de los antibióticos ha demostrado ser parte crucial del manejo de la problemática | | Continuar la implementación de programas y todos los esfuerzos necesarios para lograr un uso racional y adecuado de los antibióticos |
| | 8. Los estudios de la dinámica evolutiva de la | | Las modificaciones genéticas | | Continuar la investigación en este campo, tanto |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| | reversión han llevado a desarrollar estrategias como eliminar las PBP5 de las bacterias e imitar las mutaciones de reversión, las cuales han resultado en revertir exitosamente la resistencia. | | específicas pueden llevar a brindar una reversión de la resistencia a los antibióticos | | analizando el escenario para identificar las mejorías o los aspectos en los que aún se necesita trabajar más, como por supuesto a la investigación y desarrollo de nuevas técnicas y moléculas que brinden |
| | 9. Estudios del extracto del alga parda <i>Sargassum horridum</i> , metabolitos secundarios (cahuitamicinas) derivados de la bacteria <i>Streptomyces gandocaensis</i> , el FS-1 y el SMART-420, resultaron en la reversión de la resistencia. | | Existen moléculas de origen natural y sintético, capaces de provocar la reversión de la resistencia antimicrobiana, solas o en combinación con los tratamientos estándar. | | herramientas novedosas que ayuden a combatir la crisis y proporcionar ventajas contra las bacterias multiresistentes. |
| | 10. La evidencia recopilada muestra que en efecto la resistencia antimicrobiana es un problema de todos, además de ser un elemento multicausal que involucra muchos ámbitos | | Es necesario que todos los sectores e involucrados tomen parte en los cambios precisos para implementar acciones que contribuyan a la contención y supresión de la resistencia. | | Gobiernos, las organizaciones, empresas, profesionales y cada individuo involucrado, comprometerse con la causa y tomar acciones. |