

<https://orcid.org/0000-0002-3664-0216>

<https://orcid.org/0000-0002-7802-5932>

<https://orcid.org/0000-0003-4350-8923>

EL OCASO DE LOS ANTIBIÓTICOS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA CONTEMPORÁNEA DE SUPERBACTERIAS

THE DECLINE OF ANTIBIOTICS: A CONTEMPORARY LITERATURE REVIEW OF SUPERBUGS

Miguel A. Dávalos-Navarro, Osvaldo U. Escobar-Cuatetl, Elizabeth A. Rojas-Sánchez.
miguel.navarro.a@gmail.com, o.escobar04@gmail.com, er553130@gmail.com
Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita
Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue., México.

Resumen

Los antibióticos han sido unas herramientas sumamente útiles a lo largo de décadas para combatir enfermedades causadas por bacterias, sin embargo, estas han logrado generar mecanismos de defensa bastante efectivos contra los antibióticos, volviéndolos cada vez más ineficaces medicamente, por lo cual en los últimos años se ha vuelto cada vez más común el termino informal superbacterias para definir a todas las bacterias que se engloban dentro de las características mencionadas, ya sea en mayor o menor medida. La CDC cuenta con una lista de los microorganismos que son de mayor preocupación mundial dividida en 4 partes dependiendo de cuan grave es la situación con cada bacteria basándose en los niveles de urgencia que cada uno de ellos representa a nivel salud, así como la potencial amenaza que estos pudieran representar. La generación de la resistencia a los antibióticos es uno de los mayores retos a los cuales se enfrentará la humanidad durante los próximos años. Se hará una revisión de lo que son las Superbacterias, como surgieron, mecanismos de defensa, donde se encuentran y algunos métodos para combatirlas, ya sea por medio de antibióticos comerciales recientes o por ciertos tratamientos que son innovadores al ser distintos a los antibióticos comunes.

Palabras clave: superbacterias, origen, resistencia, antibióticos, tratamientos

Abstract

Antibiotics have been extremely useful tools over the decades to combat diseases caused by bacteria, however, they have managed to generate quite effective defense mechanisms against antibiotics, making them increasingly ineffective medically, which is why in recent years they have been. The term informal superbugs has become increasingly common to define all the bacteria that fall within the aforementioned characteristics, whether to a greater or lesser extent. The CDC has a list of the microorganisms that are of greatest global concern divided into 4 parts depending on how serious the situation is with each bacterium depending on the levels of urgency that each of them represents at the health level, as well as the potential threat that these can represent. The generation of resistance to antibiotics is one of the greatest challenges that humanity will face in the coming years. A review will be made of what Superbugs are, how they arose, defense mechanisms, where they are found, and some methods to combat them, either through recent commercial antibiotics or by certain treatments that are innovative as they are different from common antibiotics.

Keywords: superbugs, origin, resistance, antibiotics, treatment.

¿Qué son las superbacterias?

Para definir una bacteria es necesario remontarnos primero a la resistencia antimicrobiana. Ésta consiste en la habilidad de un microorganismo para resistir los efectos de las drogas (por ejemplo, los antibióticos), las cuales previamente podían combatirlo con éxito, con la finalidad de que los microorganismos no mueran y, por lo tanto, no se detenga su crecimiento en un determinado medio (Nadeem *et al.*, 2020).

Existe también la definición que se refiere a la resistencia adquirida en microorganismos que se encuentran flotando libremente en el ambiente y se produce por la inactivación antimicrobiana que estos presentan (por β -lactamasas, por ejemplo) o por la modificación de los sitios a los que se unen (p. ej., vancomicina en *Enterococcus*) (Patel, 2005).

Sin embargo, estas definiciones abarcan no sólo a las bacterias, sino también a otros microorganismos como virus, bacterias y parásitos. Por lo cual, es necesario enfatizar en qué es una superbacteria.

En principio, “Las bacterias representan algunos de los organismos genéticamente más diversos y mecánicamente más robustos del planeta y son capaces de sobrevivir en una notable variedad de entornos físicos hostiles” (McKendry, 2012). Ahora bien, Superbacterias es el nombre informal que reciben todas las bacterias que han generado

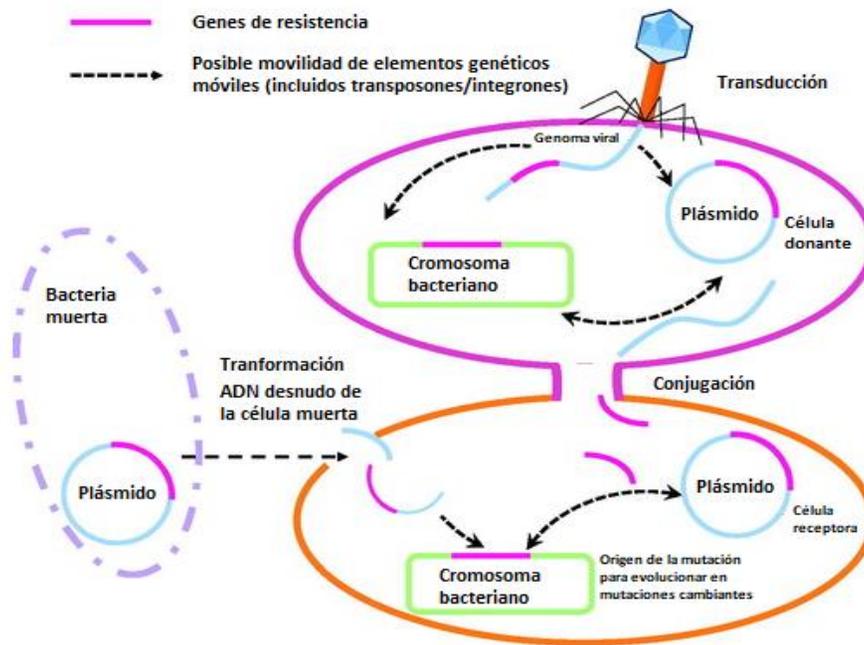
una resistencia a través del tiempo hacia los antibióticos que antes solían usarse contra ellos. Sin embargo, existen múltiples definiciones de lo que es una superbacteria, las cuales dependen de la disciplina en cuestión y las metas buscadas en ella.

Algunas de las definiciones descritas por los autores (Acar & Röstel, 2001) se mencionan a continuación. Si nos referimos a un contexto clínico, puede referirse a las bacterias que sobreviven a un tratamiento que, en condiciones normales, sería completamente eficaz contra ellas. Dentro de un panorama farmacológico, es cuando “las bacterias sobreviven a un rango de concentraciones que expresan las diversas cantidades de un antibiótico presentes en los diferentes compartimentos del cuerpo cuando el antibiótico se administra en la dosis recomendada”. La definición microbiológica y molecular dice que son las bacterias que presentan un mecanismo con una concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés) superior a las bacterias salvajes. Finalmente, está la descripción epidemiológica, que señala que es cualquier grupo de cepas bacterianas que pueden diferenciarse de la distribución normal (Laplace-Gauss) en cuanto a la concentración mínima inhibitoria que presentan contra un antibiótico en cuestión.

La literatura especializada informa que el nivel de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias puede llevarse a cabo en 3 niveles, los cuales consisten en: resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés), resistencia extensa a los fármacos (XDR, por sus siglas en inglés) y resistencia total a los fármacos (TDR, por sus siglas en inglés), también llamado Pandrug Resistance (PDR) (Nadeem *et al.*, 2020; Sweeney *et al.*, 2018). MDR hace alusión a la falta de invulnerabilidad obtenida a por lo menos un agente de 3 o más clases de antibióticos. XDR se define como la falta de invulnerabilidad hacia al menos un solo antibiótico en todas las clases de antibióticos, con excepción de dos clases o incluso menos. Tanto TDR como PDR hacen mención a la falta de invulnerabilidad a todos los antibióticos en todas las clases de antibióticos disponibles (Magiorakos *et al.*, 2012; Shriram *et al.*, 2018).

Mediante el mecanismo de selección natural, los microorganismos, particularmente las bacterias, comienzan a desarrollar cierta resistencia a sustancias que resultan nocivas para ellas, luego de tener una exposición extensa y repetida a ellas. Es necesario mencionar que las bacterias pueden presentar su resistencia ya sea de forma innata o bien, pueden adquirirla hacia distintos agentes (P. Gupta & Deka, 2018).

La resistencia natural inherente se define como una característica compartida, en general dentro de una determinada especie bacteriana, y es causada por una mutación genética que sucede de forma espontánea y es totalmente independiente a la exposición previa que se haya tenido a los antibióticos (Cox & Wright, 2013; Jose L. Martinez, 2014).



La resistencia adquirida surge a raíz de mutaciones en genes celulares o a través de distintos métodos de transferencia de genes de bacteria a bacteria, como lo son, por ejemplo, conjugación, transformación y transducción (Figura 1) (P. Gupta & Deka, 2018).

Las mutaciones espontáneas están asociadas a errores no corregidos cuando se lleva a cabo el proceso de replicación del ADN y ocurren de forma aleatoria en el genoma, muchas veces potenciadas por mutágenos. La mayoría de estos errores son desventajosos para la bacteria huésped y no persisten a nivel celular o poblacional. Sin embargo, cuando presentan una ventaja evolutiva para la célula pueden llegar a ser dominantes, a través de la transferencia por transmisión vertical (J. L. Martinez & Baquero, 2000).

La conjugación es el fenómeno que ocurre cuando hay un contacto temporal directo entre bacteria y bacteria presentes en un mismo entorno, seguido por la formación de un puente, el cual permite la transferencia de un plásmido de un donante a una célula receptora (Nadeem *et al.*, 2020). Los plásmidos son piezas circulares de ADN que se replican independientemente del cromosoma de la célula y pueden ser transmitidos por las bacterias durante el proceso de conjugación. Un único plásmido tiene la capacidad de albergar varios genes, los cuales codifican la resistencia a múltiples fármacos (Carattoli, 2013). Tanto los transposones como los integrones, que se encuentran ligados a los plásmidos, aceleran el desarrollo de la resistencia bacteriana al contar con un papel muy importante en la acumulación, expresión y diseminación de genes resistentes (Christie, 2015; P. D. Gupta & Birdi, 2017).

La transformación sucede cuando una bacteria (denominada célula receptora) tiene la capacidad de recibir ADN, que se encuentra libre en el medio, experimentando así cambios genéticos (Madigan *et al.*, 2015). El ADN incorporado se encuentra normalmente en el medio debido a la muerte y posterior lisis de otra bacteria. Tras ser absorbido, el ADN que entró a la bacteria es recombinado con el cromosoma de la célula receptora, incorporándose así los genes provenientes del ADN entrante. Para que todo este proceso suceda es necesario que la célula receptora se encuentre en un estado que sea competente, en el cual su membrana permita el acceso del material genético (Blokesch, 2016; Lerminiaux & Cameron, 2019). Las bacterias son competentes por lo común cuando éstas tienen una deficiencia de nutrientes o causada por estrés del medio, ya sea antibióticos o agentes que pueden dañar su ADN. El ADN libre en el medio debe ser transferido desde la superficie hasta llegar a la membrana citoplasmática de la célula receptora y, al final, cruzar la membrana citoplasmática a través de un canal de membrana extremadamente conservado (Sun, 2018).

La transducción se trata de un proceso de transferencia horizontal de genes, el cual es mediado por bacteriófagos (virus bacterianos). Sucede cuando, después de la infección por fagos y la posterior lisis de la célula bacteriana infectada, algunas partículas virales encapsidan fragmentos de ese ADN bacteriano, en lugar del ADN del propio fago, produciendo partículas transductantes. Después, cuando se vuelve a dar una nueva infección, las partículas transductantes insertan el ADN bacteriano en una nueva bacteria

huésped, produciéndose así una bacteria receptora que no morirá, sino que adquirirá nuevas características genéticas (Parkinson, 2016).

Una vez que obtiene estos genes, la bacteria tiene la capacidad de utilizar diferentes mecanismos de resistencia como la inactivación de antibióticos (β -lactámicos y glicopéptidos), alteración del objetivo (macrólidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas y rifampicina), permeabilidad alterada (aminoglucósidos, cloranfenicol) y "derivación" de la vía metabólica (trimetoprim-sulfametoxazol) (Holmes *et al.*, 2016).

Ejemplos de superbacterias y patología

La CDC, al encargarse de todo lo relacionado con la salud pública, tiene una gran vigilancia sobre diversos microorganismos resistentes a fármacos y posee una clasificación con grado de urgencia, así como de potenciales amenazas, en un reporte que se actualiza. Se resume la información en la siguiente tabla (CDC, 2019):

Amenazas Urgentes:

- ***Acinetobacter baumannii* resistente a Carbanepem (CRAB):**

Causa neumonía e infecciones de heridas, del torrente sanguíneo y del tracto urinario. Casi todas estas infecciones ocurren en pacientes que recientemente recibieron atención en un centro de salud (Gonzalez-Villoria & Valverde-Garduno, 2016).

Puede vivir durante largos períodos de tiempo en superficies ambientales y equipos compartidos si no se limpian adecuadamente. Puede transmitirse de una persona a otra mediante el contacto de manos contaminadas o de equipos contaminados.

Casos estimados en pacientes hospitalizados en 2017: 8 500.

Muertes estimadas en 2017: 700.



Figura 2. Micrografía de *Acinetobacter baumannii* (CDC, 2019).

- ***Clostridioides difficile***

También conocido como: *C. difficile* o *C. diff*, anteriormente *Clostridium difficile*.

Causa diarrea y colitis (una inflamación del colon) potencialmente mortales, sobre todo en personas que han recibido, de forma reciente, atención médica y antibióticos.

Es un anaerobio Gram-positivo, formador de esporas y productor de toxinas. Debido a la naturaleza estrictamente anaeróbica de la forma vegetativa, las esporas son el principal morfotipo de infección y transmisión de la enfermedad. La formación de esporas y su posterior germinación juegan un papel crítico en el progreso de la infección. En condiciones adecuadas, las esporas germinarán y crecerán para producir la forma vegetativa patógena. Mientras tanto, también produce esporas que son responsables de la persistencia y recurrencia en los pacientes (Zhu *et al.*, 2018).

Infecciones por año: 223 900. / Muertes por año: 12 800.



Figura 3. Micrografía de *Clostridioides difficile* (CDC, 2019).

- **Enterobacterias resistentes a Carbanepem (CRE)**

También conocida como: bacteria pesadilla (*nightmare*, en inglés).

Los CRE son una preocupación importante para los pacientes en los centros de salud. Algunas enterobacterias (una familia de bacterias) son resistentes a casi todos los antibióticos, dejando opciones de tratamiento más tóxicas o menos efectivas. Ejemplos de la familia de las enterobacterias incluyen *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumonia* (Logan & Weinstein, 2017).

Los CRE en general se transmiten de persona a persona a través del contacto con personas infectadas o colonizadas, y en particular por el contacto con heridas o heces. Este contacto puede ocurrir por el contacto con las manos de los trabajadores de la salud o mediante los equipos y dispositivos médicos que no se han limpiado correctamente.

Casos estimados en pacientes hospitalizados en 2017: 13 100.

Muertes estimadas en 2017: 1 100.



Figura 4. Micrografía de enterobacterias (CDC, 2019).

- ***Neisseria gonorrhoeae* resistente a medicamentos**

También conocida como: gonorrea resistente a medicamentos.

N. gonorrhoeae causa la gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual que puede resultar en un embarazo ectópico potencialmente mortal, o bien infertilidad. Asimismo, puede aumentar el riesgo de contraer y transmitir el VIH.

Diferentes organizaciones de salud en todo el mundo han establecido pautas de tratamiento, que en su mayoría consisten en terapia dual con una sola dosis oral o intramuscular. Sin embargo, continúa desarrollando resistencias a todos los antibióticos introducidos para el tratamiento. De hecho, recientemente se detectó en el Reino Unido la primera cepa de *N. gonorrhoeae* que era resistente a ceftriaxona y azitromicina. El aumento en la detección de cepas resistentes puede conducir a una situación en la que se vuelva intratable (Suay-García & Pérez-Gracia, 2018).

Infecciones resistentes a los medicamentos estimadas por año: 550 000.



Figura 5. Micrografía de *Neisseria gonorrhoeae* (CDC, 2019).

Amenazas serias

- ***Campylobacter* resistente a medicamentos**

También conocido como: Campy.

Generalmente causa diarrea (a menudo con sangre), fiebre y calambres abdominales, y puede transmitirse de animales a personas a través de alimentos contaminados, en especial pollo crudo o poco cocido. Las personas también pueden infectarse a través del contacto con animales y su entorno, al beber leche cruda o beber agua contaminada.

La resistencia a los antibióticos está aumentando a un ritmo alarmante. En Francia, actualmente se observan tasas de resistencia de más del 50 % para las tetraciclinas y fluoroquinolonas, y pueden ser incluso más altas en otras partes de Europa, como Portugal. Por el contrario, la resistencia a las aminopenicilinas y macrólidos es estable en Francia, mientras que la tasa de cepas de *C. coli* resistentes a los macrólidos ha alcanzado el 50 % en Portugal. Cabe señalar que las tasas de resistencia de *C. coli* suelen ser más altas que las de *C. jejuni*. En términos generales, la resistencia a la gentamicina es muy rara en los aislados humanos, pero está surgiendo en algunos países, especialmente en Asia, y puede deberse al uso abusivo de antibióticos en animales de granja (Fabre *et al.*, 2018).

Infecciones por farmacorresistencia por año: 448 400.

Muertes estimadas por año: 70.

- **Enterobacterias productoras de BLEE**

También conocida como: β -lactamasa de espectro extendido.

Puede propagarse rápidamente y causar o complicar infecciones en personas sanas.

BLEE significa betalactamasa de espectro extendido; son enzimas que descomponen los antibióticos de uso común, como las penicilinas y las cefalosporinas, haciéndolos ineficaces.

Los carbapenémicos son de los pocos antibióticos que pueden tratar los gérmenes productores de BLEE, pero las enzimas de resistencia que destruyen estos antibióticos

también están aumentando. Cuanto más dependamos de esta importante clase de antibióticos, mayor será el riesgo de propagar la resistencia a ellos (Son *et al.*, 2018).

Casos estimados en pacientes hospitalizados en 2017: 197 400.

Muertes estimadas en 2017: 9 100.

- ***Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE)**

Pueden causar infecciones graves a los pacientes en entornos de atención médica, incluidas infecciones del torrente sanguíneo, el sitio quirúrgico y el tracto urinario.

Son cocos grampositivos anaerobios facultativos en pares/cadenas que viven en el tracto gastrointestinal y normalmente funcionan de manera comensal con los humanos. Sin embargo, pueden causar una variedad de infecciones, por lo general, infección del tracto urinario, infección intraabdominal, bacteriemia o endocarditis. En raras ocasiones, pueden causar meningitis, osteomielitis, artritis séptica o neumonía. Además, a menudo existe como un organismo colonizador que no siempre contribuye a la infección, lo que dificulta determinar cuándo y cómo tratar estas infecciones (Levitus *et al.*, 2020).

Casos estimados en pacientes hospitalizados en 2017: 54 500.

Muertes estimadas en 2017: 5 400.

- ***Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos**

Las infecciones en general ocurren en personas con sistemas inmunitarios debilitados y pueden ser particularmente peligrosas para pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.

Es una bacteria gramnegativa no fermentativa que se encuentra comúnmente en ambientes húmedos. Se sabe que afecta en especial a pacientes en riesgo con condiciones tales como inmunosupresión, heridas por quemaduras y fibrosis quística. En el contexto nosocomial, las cepas representan una amenaza global para los pacientes vulnerables y los sistemas de salud; se ha informado que causan numerosos brotes hospitalarios que involucran a pacientes de alto riesgo, como en unidades de cuidados intensivos o salas de hemato-oncología (Buhl *et al.*, 2019).

Casos estimados en pacientes hospitalizados en 2017: 32 600.

Muertes estimadas en 2017: 2 700.

***Salmonella* no tifoidea resistente a fármacos**

Se puede transmitir de los animales a las personas, también se puede contraer la infección por diversas fuentes, que incluyen comer alimentos contaminados o beber agua contaminada y tocar animales infectados, sus heces o su entorno. Por lo general, causa diarrea, fiebre y calambres abdominales. Algunas infecciones se propagan a la sangre y pueden tener complicaciones potencialmente mortales.

La mayoría de las infecciones son causadas por 4 de los 5 serotipos más comúnmente aislados: *Typhimurium*, *Enteritidis*, *Newport* y *Heidelberg*. El predominio de estos 4 serotipos refleja su capacidad para persistir en los animales destinados a la alimentación, transmitirse a través del suministro de alimentos y causar enfermedades en los seres humanos (Medalla *et al.*, 2016).

Infecciones resistentes a los medicamentos estimadas por año: 212 500.

Muertes estimadas por año: 70.

- ***Salmonella* serotipo *Typhi* resistente a fármacos**

También conocida como fiebre tifoidea.

Causa una enfermedad grave llamada fiebre tifoidea, que puede poner en peligro la vida. La mayoría de las personas en los EE. UU. se infectan mientras viajan a países donde la enfermedad es común.

Se transmite a través de la contaminación de los alimentos o el agua con las aguas residuales y por el contacto de persona a persona. Las personas que se encuentran actualmente enfermas y las personas que se han recuperado, pero que aún están eliminando las bacterias en las heces, pueden transmitirla (Carroll *et al.*, 2017).

Infecciones resistentes a los medicamentos estimadas por año: 4 100.

Muertes estimadas por año: menos de 5.

- ***Shigella* resistente a los medicamentos**

Se propaga en las heces por contacto directo o por superficies, alimentos o agua contaminados. La mayoría de las personas con infecciones desarrollan diarrea, fiebre y calambres estomacales.

El género *Shigella* es parte de la familia *Enterobacteriaceae* e incluye cuatro especies: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Shigella boydii*. Cada especie tiene características epidemiológicas únicas, a pesar de tener propiedades patógenas similares y contar con un patrón de distribución diverso en diferentes regiones geográficas (Puzari *et al.*, 2018).

Infecciones resistentes a los medicamentos estimadas por año: 77 000.

Muertes estimadas por año: menos de 5.

- ***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)**

Son bacterias comunes que se propagan en los centros de salud y la comunidad, pueden causar infecciones por estafilococos difíciles de tratar debido a la resistencia a algunos antibióticos.

El MRSA generalmente se transmite en la comunidad por contacto con personas infectadas o cosas que portan la bacteria. Esto incluye el contacto con una herida contaminada o al compartir artículos personales, como toallas o navajas, que han tocado la piel infectada. La epidemia de opioides también puede estar relacionada con el aumento de infecciones por estafilococos en las comunidades. Las personas que se inyectan drogas tienen 16 veces más probabilidades de desarrollar una infección grave por estafilococos (Kourtis *et al.*, 2019).

Casos estimados en pacientes hospitalizados en 2017: 323 700.

Muertes estimadas en 2017: 10 600.

- ***Streptococcus pneumoniae* farmacorresistente**

También conocido como: *Pneumococcus*.

Causa enfermedad neumocócica, que puede variar desde infecciones de oído y sinusitis hasta neumonía e infecciones del torrente sanguíneo.

Hay más de 90 cepas (serotipos) de la bacteria neumococo. Siete serotipos (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F) representaban la mayoría de los resistentes a antibióticos antes de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (PCV7, Prevnar®) en los Estados Unidos en 2000. Después de la introducción de la PCV7, la mayor parte de la resistencia a los antibióticos se encontró en el serotipo 19A, que se incluye en la nueva vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13, Prevnar 13®) introducida en los Estados Unidos en febrero de 2010 y que se utiliza actualmente (Aliberti *et al.*, 2019).

Infecciones estimadas en 2014: 900 000.

Muertes estimadas en 2014: 3 600.

- **Tuberculosis resistente a medicamentos**

También conocido como TB, TB multirresistente (TB MDR) o TB extensamente resistente a medicamentos (TB XDR), *Mycobacterium tuberculosis*.

La tuberculosis es causada por la bacteria *M. tuberculosis* y se encuentra entre las enfermedades infecciosas más comunes y una causa frecuente de muerte en todo el mundo.

La tuberculosis farmacorresistente se transmite de la misma forma que la tuberculosis susceptible a medicamentos, por medio del aire de una persona a otra, cuando una persona con tuberculosis pulmonar o de garganta tose, estornuda, habla o canta. Las personas cercanas pueden inhalar estas bacterias e infectarse (Tiberi *et al.*, 2019).

Casos de tuberculosis farmacorresistente en 2017: 847.

Muertes en 2017: 62.

Amenazas preocupantes

- **Estreptococo del grupo A resistente a eritromicina**

También conocido como estreptococo del grupo A resistente, GAS.

Puede causar muchas infecciones diferentes, que van desde enfermedades menores hasta graves y mortales, como faringitis estreptocócica, neumonía, infecciones carnívoras y sepsis.

Actualmente, no es resistente a la penicilina ni a la amoxicilina, antibióticos de primera línea para la faringitis estreptocócica. Sin embargo, los médicos a menudo usan eritromicina y azitromicina (antibióticos macrólidos) para tratar la faringitis estreptocócica, en particular para las personas alérgicas a la penicilina. Además, la clindamicina, en combinación con penicilina, es el tratamiento recomendado para infecciones graves por GAS que ponen en peligro la vida, como la enfermedad carnívora y el síndrome de choque tóxico estreptocócico. El aumento de la resistencia a la eritromicina y otros macrólidos, y a la clindamicina, complica el tratamiento tanto de la faringitis estreptocócica como de las infecciones invasivas graves.

Infecciones resistentes a los medicamentos estimadas en 2017: 5,400.

Muertes estimadas en 2017: 450.

- **Estreptococo del grupo B resistente a clindamicina**

También conocido como estreptococo del grupo B resistente, GBS.

Son bacterias que aparecen y desaparecen de forma natural en el cuerpo. La mayoría de las veces las bacterias no son dañinas, pero pueden causar enfermedades graves en personas de todas las edades. De hecho, la enfermedad por estreptococos del grupo B es una causa común de infección grave en los recién nacidos. Si bien las enfermedades causadas por GBS pueden ser mortales, existen medidas que las mujeres embarazadas pueden tomar para proteger a sus bebés.

Infecciones resistentes a los medicamentos estimadas en 2016: 13,000.

- Muertes estimadas en 2016: 720.

Lista de vigilancia

- ***Mycoplasma genitalium* resistente a los medicamentos.** La bacteria se transmite sexualmente y puede causar uretritis en los hombres (inflamación de la uretra) y puede causar cervicitis en las mujeres (inflamación del cuello uterino). Hay pocos antibióticos disponibles para tratar las infecciones. La resistencia a la azitromicina, que se ha recomendado para el tratamiento, es alta en todo el mundo.
- ***Bordetella pertussis* resistente a los medicamentos.** La tos ferina, una enfermedad respiratoria comúnmente conocida como tos ferina, es muy contagiosa. Puede causar complicaciones graves y, a veces, mortales, especialmente en los bebés.

Tratamientos alternativos a antibióticos

Vacunas

Las vacunas actúan haciendo que el sistema inmunológico prevenga y se dirija a las amenazas al cuerpo, incluidos los gérmenes resistentes a los antibióticos. Las vacunas pueden reducir significativamente las tasas de infección, lo que disminuye el uso de antibióticos y la cantidad de bacterias resistentes. De 2000 a 2016, muchos estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aumentaron el uso de la vacuna antineumocócica conjugada, que ayudó a proteger contra la infección por *Streptococcus pneumoniae*. Esto redujo de forma sustancial la tasa de mortalidad infantil: más de 250 000 niños tuvieron una nueva oportunidad de vida. De manera específica, las cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* disminuyeron drásticamente después de la introducción generalizada de las vacunas tanto en niños como en adultos mayores.

La neumonía causada por otras bacterias, incluido el MRSA, es una de las principales causas de complicaciones y muerte en los pacientes que contraen la gripe. Las vacunas contra la influenza pueden disminuir el riesgo de estas neumonías por MRSA, potencialmente mortales. Los investigadores también están probando vacunas

para prevenir otro tipo de infecciones por *Streptococcus* (por ejemplo, las causadas por los grupos A y B) y la infección por *C. difficile*.

La vacunación de animales productores de alimentos también puede reducir las posibilidades de infección en los consumidores. Estados Unidos ha visto menos infecciones humanas por *Salmonella typhimurium*, ello podría deberse a que los productores estadounidenses se vacunaron contra *Salmonella typhimurium* (Rappuoli *et al.*, 2017).

Anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas naturales que el cuerpo produce en respuesta a los gérmenes invasores. En algunos casos, los anticuerpos se pueden recolectar y usar como medicamentos, los cuales funcionan de manera diferente a las vacunas. Una vacuna estimula la producción de anticuerpos en pocas semanas, la terapia con anticuerpos; sin embargo, proporciona un nivel inmediato de inmunidad. Los proveedores de atención médica pueden administrar un tratamiento con anticuerpos a pacientes con infecciones recurrentes por *C. difficile*. Se están desarrollando nuevas terapias basadas en anticuerpos para tratar y prevenir la neumonía asociada a bacterias.

Bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son virus utilizados para combatir y apiolar a las bacterias. El conocimiento de estos virus se inicia con los estudios de Frederick Twort, en el año 1915, al demostrar que: “hay virus que infectan bacterias y las matan” (Domínguez, 2020). Es una innovación para enfrentar dicha situación. Específicamente hay varios fagos que pueden luchar contra la cepa *E. coli*, que afecta la piel de diferentes ratones utilizados en laboratorios (Rodríguez, 2020). El mecanismo de infección bacteriana se da en 2 relevantes de el microorganismo; pared bacteriana o pilis, ya que en su estructura química funciona como receptor del bacteriófago (Domínguez, 2020).

La separación de los bacteriófagos de su huésped se da a través de rayos ultravioleta o soluciones químicas ya estudiadas (Domínguez, 2020). Esto ocasiona la ruptura de la célula y, por consiguiente, la excarcelación de su producto viral. El paso más importante

es incubar, por lo consiguiente se pone en un medio de cultivo líquido durante 4 horas para poder destruir las bacterias con cloroformo y el sobrenadante (Domínguez, 2020).

Para concluir que hay presencia de bacteriófagos podemos observar la tonalidad baja del medio de cultivo líquido de la bacteria huésped, pero debe tener 8 horas de incubación. También es posible de reafirmar la presencia de este microorganismo a través de la siembra por el método de placa invertida, ya que con esto se logra el conteo de partículas virales (Domínguez, 2020).

Trasplante de microbiota fecal/bioterapéuticos vivos

El trasplante de microbiota fecal y bioterapéuticos vivos usa bacterias útiles que pueden ayudar a restaurar el microbioma de una persona cuando se interrumpe por cualquier motivo, incluido el uso de antibióticos. Estas bacterias "buenas" ayudan a proteger a un paciente de ser colonizado. La colonización es a menudo un primer paso antes de la infección por bacterias infecciosas como *C. difficile* y gérmenes resistentes. (Austin *et al.*, 2014).

Estos métodos y otros productos similares se están estudiando más a fondo, especialmente para detener las infecciones por *C. difficile* y prevenir la sepsis neonatal. FMT y LB pueden ayudar a prevenir contagios, también se han utilizado para detener las infecciones por *C. difficile* y acortar el tiempo cuando las personas son colonizadas con gérmenes resistentes. Sin embargo, también se han asociado con resultados adversos (Borody & Campbell, 2012). Cabe destacar que estas terapias son diferentes a los probióticos, que no han sido aprobados por la FDA, por su seguridad y eficacia como tratamiento.

Desmontaje del micro domino

La investigación se enfoca en el uso del patógeno *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. La membrana de este microorganismo tiene una interacción con un carotenoide junto a la proteína andamio flotillina, las cuales son las encargadas de construir la membrana funcional confinado. Estas mismas adquieren complejos de proteínas. Especialmente la PBP2a, la cual es responsable esencial de la resistencia clínica a los antibióticos β -lactámicos en el microorganismo. (García-Fernández *et al.*, 2017).

La perturbación del ensamblaje de la membrana funcional a través de fármacos hace que no exista la oligomerización de la proteína PBP2a; esto da como resultado que no exista la resistencia de penicilina a causa del microorganismo. (García-Fernández *et al.*, 2017).

Conclusión

El constante uso de los antibióticos alrededor del mundo, ya sea para uso personal o de la sociedad, o bien en el caso de animales, por distintas circunstancias está conduciendo eventualmente a una emergencia sanitaria actual. Por consiguiente, la resistencia antibiótica es un tema de salud pública mundial que está aumentando de forma paulatina y que es ocasionada por los mecanismos mencionados con anterioridad. Es necesario que exista una investigación exhaustiva para poder brindar más alternativas, con el fin de que la situación no continúe empeorando, y no sólo en cuestión de antibióticos, pues se ha visto que se puede producir una gran variedad de alternativas que también resultan efectivas. Si bien es casi imposible lograr que las bacterias dejen de generar respuestas contra los agentes que los atacan, sí es posible lograr que su ritmo de adaptación sea considerablemente más lento, y con esto hacer que la población sea lo menos vulnerable posible.

Agradecimientos

Los autores extienden su agradecimiento al profesor Enrique González Vergara por su apoyo en el seguimiento y revisión del manuscrito, así como a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por el apoyo de recursos cibernéticos, como acceso a buscadores para la recopilación de información.

Referencias

- Acar, J., & Röstel, B. (2001). Antimicrobial resistance: an overview. In *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* (Vol. 20, Issue 3). <https://doi.org/10.20506/rst.20.3.1309>
- Aliberti, S., Cook, G. S., Babu, B. L., Reyes, L. F., H. Rodriguez, A., Sanz, F., Soni, N. J., Anzueto, A., Faverio, P., Sadud, R. F., Muhammad, I., Prat, C., Vendrell, E., Neves, J., Kaimakamis, E., Feneley, A., Swarnakar, R., Franzetti, F., Carugati, M., ... Restrepo, M. I. (2019). International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Journal of Infection*, 79(4), pp. 300-311. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.004>
- Austin, M., Mellow, M., & Tierney, W. M. (2014). Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *The American Journal of Medicine*, 127(6), pp. 479-483. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.017>
- Blokesch, M. (2016). Natural competence for transformation. In *Current Biology* (Vol. 26, Issue 21). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.058>
- Borody, T. J., & Campbell, J. (2012). Fecal Microbiota Transplantation: Techniques, Applications, and Issues. *Gastroenterology Clinics*, 41(4), pp. 781-803. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.08.008>
- Buhl, M., Kästle, C., Geyer, A., Autenrieth, I. B., Peter, S., & Willmann, M. (2019). Molecular Evolution of Extensively Drug-Resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* Strains From Patients and Hospital Environment in a Prolonged Outbreak . In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, p. 1742). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.01742>
- Carattoli, A. (2013). Plasmids and the spread of resistance. In *International Journal of Medical Microbiology* (Vol. 303, Issues 6-7). <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.001>
- Carroll, L. M., Wiedmann, M., den Bakker, H., Siler, J., Warchocki, S., Kent, D., Lyalina, S., Davis, M., Sischo, W., Besser, T., Warnick, L. D., & Pereira, R. V. (2017). Whole-Genome Sequencing of Drug-Resistant *Salmonella enterica* Isolates from Dairy Cattle and Humans in New York and Washington States Reveals Source and . *Applied and Environmental Microbiology*, 83(12), e00140-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00140-17>
- CDC. (2019). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
- Christie, P. J. (2015). Classic spotlight: The awesome power of conjugation. In *Journal of Bacteriology* (Vol. 198, Issue 3). <https://doi.org/10.1128/JB.00955-15>
- Cox, G., & Wright, G. D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. In *International Journal of Medical Microbiology* (Vol. 303, Issues 6-7). <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>

- Domínguez, N. (2020). Bacteriófagos. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(1), pp. 164-165. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2554>
- Fabre, A., Oleastro, M., Nunes, A., Santos, A., Ducournau, A., Floch, P., & Lehours, P. (2018). *crossm Whole-Genome Sequence Analysis of Multidrug-Resistant Campylobacter Isolates : a Focus on Aminoglycoside Resistance*. 56(9), pp. 1-12.
- García-Fernández, E., Koch, G., Wagner, R. M., Fekete, A., Stengel, S. T., Schneider, J., Mielich-Süss, B., Geibel, S., Markert, S. M., Stigloher, C., & Lopez, D. (2017). Membrane Microdomain Disassembly Inhibits MRSA Antibiotic Resistance. *Cell*, 171(6), 1354-1367.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.012>
- Gonzalez-Villoria, A. M., & Valverde-Garduno, V. (2016). Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. *Journal of Pathogens*, 2016, pp. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2016/7318075>
- Gupta, P. D., & Birdi, T. J. (2017). Development of botanicals to combat antibiotic resistance. In *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* (Vol. 8, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.05.004>
- Gupta, P., & Deka, S. (2018). The menace of antimicrobial resistance. *Indian Journal of Community Health*, 30(4), pp. 317–322. <https://www.iapsmupuk.org/journal/index.php/IJCH/article/view/1013>
- Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J., & Piddock, L. J. V. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. In *The Lancet* (Vol. 387, Issue 10014). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
- Kourtis, A. P., Hatfield, K., Baggs, J., Mu, Y., See, I., Epton, E., Nadle, J., Kainer, M. A., Dumyati, G., Petit, S., Ray, S. M., group, E. I. P. M. author, Ham, D., Capers, C., Ewing, H., Coffin, N., McDonald, L. C., Jernigan, J., & Cardo, D. (2019). Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections - United States. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(9), pp. 214–219. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6809e1>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65(1). <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Levitus, M., Rewane, A., & Perera, T. B. (2020). *Vancomycin-Resistant Enterococci*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513233/>
- Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). *The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : The Impact and Evolution of a Global Menace*. 215 (Suppl 1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3). <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

- Martinez, J. L., & Baquero, F. (2000). Mutation frequencies and antibiotic resistance. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 44, Issue 7). <https://doi.org/10.1128/AAC.44.7.1771-1777.2000>
- Martinez, Jose L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. In *Drug Discovery Today: Technologies* (Vol. 11, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
- McKendry, R. A. (2012). Nanomechanics of superbugs and superdrugs: New frontiers in nanomedicine. *Biochemical Society Transactions*, 40(4), pp. 603-608. <https://doi.org/10.1042/BST20120082>
- Medalla, F., Gu, W., Mahon, B. E., Judd, M., Folster, J., Griffin, P. M., & Hoekstra, R. M. (2016). Estimated Incidence of Antimicrobial Drug-Resistant Nontyphoidal Salmonella Infections, United States, 2004-2012. *Emerging Infectious Diseases*, 23(1), pp. 29-37. <https://doi.org/10.3201/eid2301.160771>
- Nadeem, S. F., Gohar, U. F., Tahir, S. F., Mukhtar, H., Pornpukdeewattana, S., Nukthamna, P., Moula Ali, A. M., Bavisetty, S. C. B., & Massa, S. (2020). Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. In *Critical Reviews in Microbiology* (Vol. 46, Issue 5). <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1813687>
- Parkinson, J. S. (2016). Classic spotlight: The discovery of bacterial transduction. In *Journal of Bacteriology* (Vol. 198, Issue 21). <https://doi.org/10.1128/JB.00635-16>
- Patel, R. (2005). Biofilms and antimicrobial resistance. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 437. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000175714.68624.74>
- Puzari, M., Sharma, M., & Chetia, P. (2018). Emergence of antibiotic resistant Shigella species: A matter of concern. *Journal of Infection and Public Health*, 11(4), pp. 451-454. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.09.025>
- Rappuoli, R., Bloom, D. E., & Black, S. (2017). Deploy vaccines to fight superbugs. *Nature*, 552(7684), pp. 165-167. <https://doi.org/10.1038/d41586-017-08323-0>
- Rodríguez, H. (2020). *Virus de diseño, los nuevos aliados contra las superbacterias*. https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/virus-diseno-nuevos-aliados-batalla-contrasuperbacterias_14770
- Shriram, V., Khare, T., Bhagwat, R., Shukla, R., & Kumar, V. (2018). Inhibiting bacterial drug efflux pumps via phyto-therapeutics to combat threatening antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, 9(DEC). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02990>
- Son, S. K., Lee, N. R., Ko, J., Choi, J. K., Moon, S., Joo, E. J., & Peck, K. R. (2018). *Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis*. May, pp. 2631-2642. <https://doi.org/10.1093/jac/dky168>

- Suay-García, B., & Pérez-Gracia, M. T. (2018). Future prospects for neisseria gonorrhoeae treatment. *Antibiotics*, 7(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020049>
- Sun, D. (2018). Pull in and push out: Mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 9(SEP). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02154>
- Sweeney, M. T., Lubbers, B. V., Schwarz, S., & Watts, J. L. (2018). Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(6). <https://doi.org/10.1093/jac/dky043>
- Tiberi, S., Zumla, A., & Migliori, G. B. (2019). Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment. *Infectious Disease Clinics*, 33(4), pp. 1063-1085. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.09.002>
- Zhu, D., Sorg, J. A., & Sun, X. (2018). Clostridioides difficile biology: Sporulation, germination, and corresponding therapies for C. difficile infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(FEB), pp. 1-10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00029>