

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS: SITUACIÓN ACTUAL Y NUEVAS ESTRATEGIAS

RESISTANCE TO BETA-LACTAM ANTIMICROBIALS: CURRENT SITUATION AND NEW STRATEGIES

Diana Michelle Estrada-Calles, María Fernanda Rodríguez-Gamboa
& Eilynn Alejandra Velázquez-Álvarez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Biológicas
Licenciatura en Biotecnología

Resumen

La resistencia bacteriana a los antibióticos beta-lactámicos representa hoy en día, y para el futuro cercano, una problemática a nivel mundial, por la aparición cada vez más frecuente de bacterias resistentes de interés clínico como lo son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras más. Algunos mecanismos que confieren la resistencia se encuentran ampliamente entendidos, sin embargo, otros requieren aún del estudio de sus funciones, pero sobre todo del desarrollo de métodos para evadirlos, con el propósito de mitigar el problema. El objetivo del presente artículo es revisar los mecanismos de resistencia de las bacterias ante los antibióticos betalactámicos y el registro existente sobre sus implicaciones alrededor del mundo, así como las perspectivas que se tienen a futuro. Actualmente, se están llevando a cabo estrategias clave para contrarrestar la situación, tales como un mejor manejo de la terapia antimicrobiana, el desarrollo de nuevos tratamientos a partir de diferentes enfoques como las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas o innovadores usos de la biología sintética, acompañados por la mejora de los perfiles genéticos para la detección adecuada de los genes de resistencia implicados.

Palabras clave:

Antibióticos, betalactámicos, betalactamasas, pared y mecanismos de resistencia.

diana.estradacalles@viep.com.mx
maria.rodriquerzgamboa@viep.com.mx
eilynn.velazquezalvarez@viep.com.mx

Abstract

Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics represents today, and for the near future, a worldwide problem, due to the increasingly frequent appearance of resistant bacteria of clinical interest such as *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and others. Some mechanisms that confer resistance are widely understood; however, others still require the study of their functions, but above all the development of methods to evade them, with the purpose of mitigating the issue. The aim of this article is to review the mechanisms of bacterial resistance to beta-lactam antibiotics and the existing record of their implications around the world, as well as the prospects for the future. Currently, key strategies are being implemented to counteract the situation, such as better management of antimicrobial therapy, the development of new treatments from different approaches such as combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors or innovative uses of synthetic biology, accompanied by the improvement of genetic profiling for the adequate detection of the resistance genes involved.

Keywords:

Antibiotics, beta-lactams, beta-lactamases, cell wall and resistance mechanisms.

Introducción

El uso indiscriminado de los antibióticos desde el comienzo de su aplicación para el tratamiento de enfermedades infecciosas ha llevado a la aparición de mecanismos de resistencia por parte de un gran número de bacterias patógenas.

Incluso desde el descubrimiento de estos ya se conocían algunos riesgos, como el de no terminar la dosis prescrita. El mismo Fleming lo mencionó en su discurso al recibir el premio nobel en 1945: “Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico, y, al exponer a sus microbios a cantidades no letales del medicamento, los haga resistentes”. Aún con el conocimiento de las consecuencias, el problema no ha desaparecido con los años sino por el contrario, se ha convertido en un problema a nivel mundial, sobre todo gracias a la propiedad de conjugación entre bacterias donde la resistencia a antibióticos de una puede ser traspasada hacia otra por medio de plásmidos, transposones o integrones, sin el requisito de ser parte de su congenie, esto conocido como transferencia horizontal.

Aunque el consumo intensivo es una de las mayores causas en el incremento de bacterias resistentes, existen otros factores que aportan al desarrollo de estas, entre las que se encuentran la baja calidad de la medicina, la deficiencia de programas de prevención y control de las infecciones, débil capacidad de los laboratorios para detectar la resistencia, inadecuada vigilancia epidemiológica y limitada regulación del uso de los antimicrobianos (Gastelo y Maguiña, 2018).

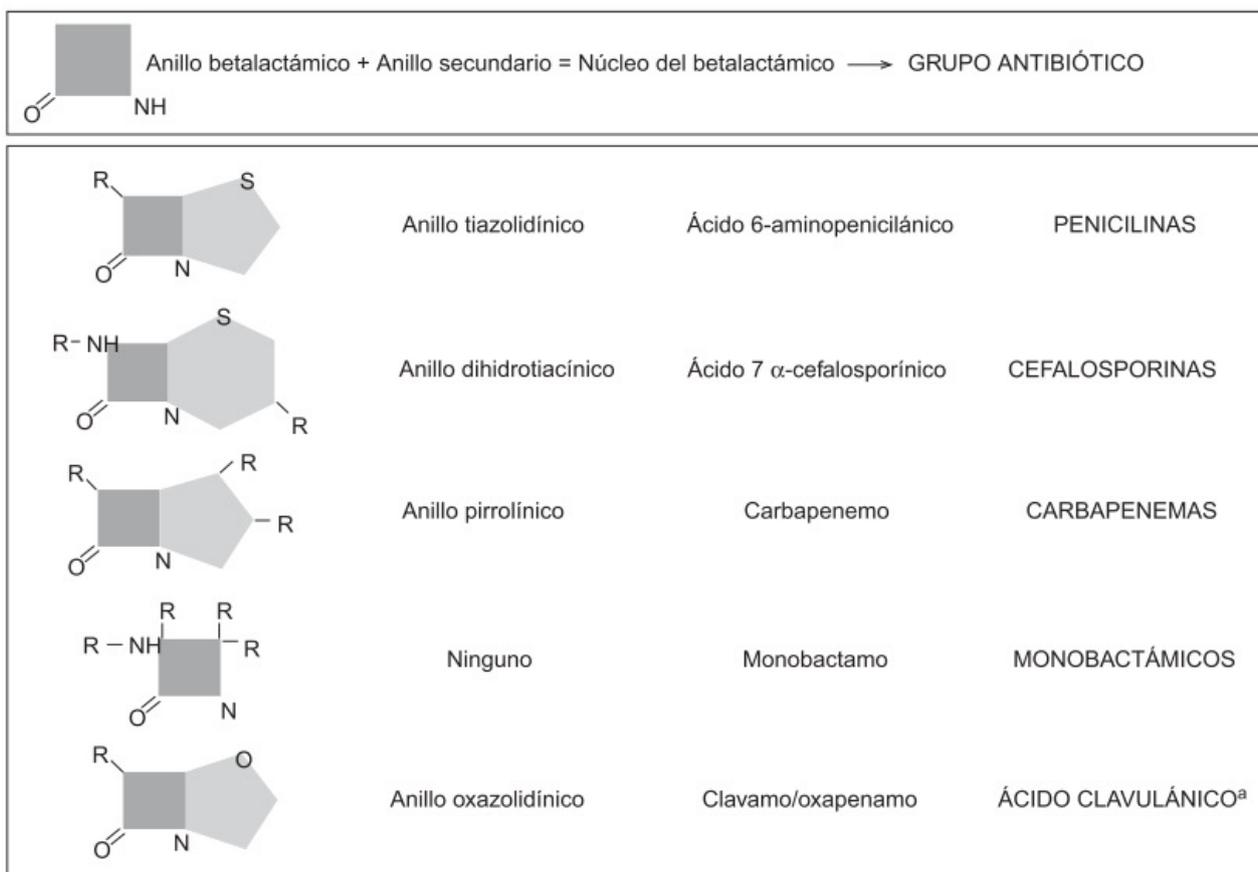
Los antibióticos betalactámicos se distinguen gracias a su anillo betalactámico, el cual define su mecanismo de acción inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos, así como los más utilizados y prescritos a nivel clínico, estos se han modificado a lo largo de los años en su estructura química con el fin de mejorar su efecto terapéutico, pero en los últimos años el ritmo de aparición de las bacterias resistentes ha superado al desarrollo y mejora de fármacos.

El objetivo del presente artículo es revisar los mecanismos de resistencia de las bacterias ante los antibióticos betalactámicos y el registro existente sobre sus implicaciones alrededor del mundo, así como las perspectivas que se tienen a futuro.

Mecanismos de resistencia bacteriana a los betalactámicos

Las bacterias, tanto las gram positivas como las gram negativas, cuentan en su pared celular (aunque en mayor o menor medida, respectivamente) con un componente estructural denominado peptidoglicano que se sintetiza por la transpeptidación de cadenas de disacáridos repetidos de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico formadas mediante un enlace glicosídico β -1,4 por medio de una reacción de transglicosilación; ambas reacciones se llevan a cabo por proteínas de unión a penicilina (PBP). Es durante la reacción de transpeptidación que los antibióticos betalactámicos realizan su acción bactericida al funcionar como análogos de las cadenas sobre las que actúan las proteínas de unión a penicilina inhibiendo así la biosíntesis de la pared celular. (Peacock y Peaterson, 2015)

Los antibióticos β -lactámicos (betalactámicos) abarcan a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos y ácido clavulánico como se muestra en la figura 1 (Suárez y Gudíol, 2009) y cada uno de ellos puede estimular un mecanismo de resistencia diferente de entre todos los que se conocen. Uno de los primeros mecanismos de resistencia detectados fue el relacionado a la penicilina en 1949 por parte de cepas de *Staphylococcus*, entre ellas *Staphylococcus aureus*, con resistencia debido a la presencia de β -lactamasas clase A o penicilinasas plasmídicas (codificadas por el gen *blaZ*), enzimas capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico de estos antibióticos (Bondi y Dietz, 1949). Estas cepas resistentes requieren concentraciones de penicilina entre 10 a 25 veces superiores a las dosis que resultan inhibitorias para cepas no resistentes, cuya sensibilidad al antibiótico se mantiene gracias a la falta de las β -lactamasas.



^aTodos los inhibidores de las betalactamasas que se usan en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura betalactámica. El sulbactam y el tazobactam son derivados sulfónicos del ácido penicilánico.

Figura 1. Estructura química de los betalactámicos.
[Figura], por Suárez y Gudiol: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>

Unos años más tarde y como respuesta al problema que representaría para el abastecimiento de antibióticos elevar las concentraciones a niveles inhibitorios efectivos en las cepas resistentes a penicilinas, se desarrolló un antibiótico betalactámico semisintético resistente a las penicilinasas llamado metilina. Esto mediante el impedimento estérico causado por un grupo orto-dimetoxifenil unido a una de sus cadenas. Sin embargo, rápidamente se comenzaron a reportar cepas de *Staphylococcus* resistentes a metilina (MRSA) por medio de un mecanismo diferente al de la resistencia a la penicilina. Este mecanismo consta de una nueva PBP denominada PBP2a o PBP de MRSA con una tasa baja de acilación, que es necesaria en tasas altas para la formación del complejo antibiótico-PBP en el mecanismo normal de inhibición y afinidad hacia los antibióticos betalactámicos reducida; la nueva PBP es codificada por el gen *mecA* contenido en el elemento genético móvil, el cassette SCCmec. Aún con lo discernido sobre el origen del plásmido de las β-lactamasas; ambos tipos de mecanismos mencionados anteriormente pertenecen a los mecanismos adquiridos (Ruppé et al., 2015) por un subconjunto de cepas como consecuencia de dos eventos genéticos distintos, pero no mutuamente excluyentes por la transferencia horizontal de elementos móviles (MGE). El otro tipo de mecanismo que se presenta es aquel que es intrínseco en las cepas debido a mutaciones en los genes cromosomales que da como resultado un incremento en la expresión de la resistencia intrínseca.

Similar al mecanismo de resistencia contra las penicilinas se encuentra la resistencia a cefalosporinas y otros betalactámicos principalmente por microorganismos como *Enterobacter* sp., *Salmonella* spp., *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia* sp. y *Pseudomonas aeruginosa*s por acción de las AmpC serin-betalactamasas o cefalosporinasas que también hidrolizan a los antibióticos, pero de las cuales aún se está estudiando el mecanismo de acción para su mejor entendimiento (Martínez, 2009).

Se sabe que a diferencia de las penicilinas, una de las formas de producción de las cefalosporinas es de origen cromosómico intrínseco y su expresión se ve alterada por la presencia de mutaciones asociadas a los genes ampC, específicamente a los reguladores ampR y ampD (considerando que sea constitutiva o no constitutiva) que llevan a la sobreexpresión de esta enzima cuando el microorganismo ha sido expuesto a betalactámicos; ejemplo de la resistencia por AmpC constitutivas es la mostrada por *Escherichia coli*. Las cepas que presentan sobreexpresión de AmpC son resistentes a todas las penicilinas en combinación con inhibidores de betalactamasas, a las cefalosporinas de 1.^a, 2.^a y 3.^a generación, a las cefamicinas y a los monobactámicos pero son sensibles a las cefalosporinas de 4.^a generación y los carbapenémicos.

Otro tipo de betalactamasas a las que los carbapenémicos son tolerantes son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE o ESBL por sus siglas en inglés), las cuales difieren de las “originales” por la sustitución de aminoácidos (fig.2) que producen diferentes fenotipos de enzimas provocando la ampliación del espectro de acción contra antibióticos (Ghafourian et al., 2015). Estudios han demostrado, que las betalactamasas de espectro extendido incluso se ven involucradas en la co-resistencia de microorganismos a las quinolonas (otro tipo de antibióticos sobre los cuales no nos enfocamos en esta revisión).

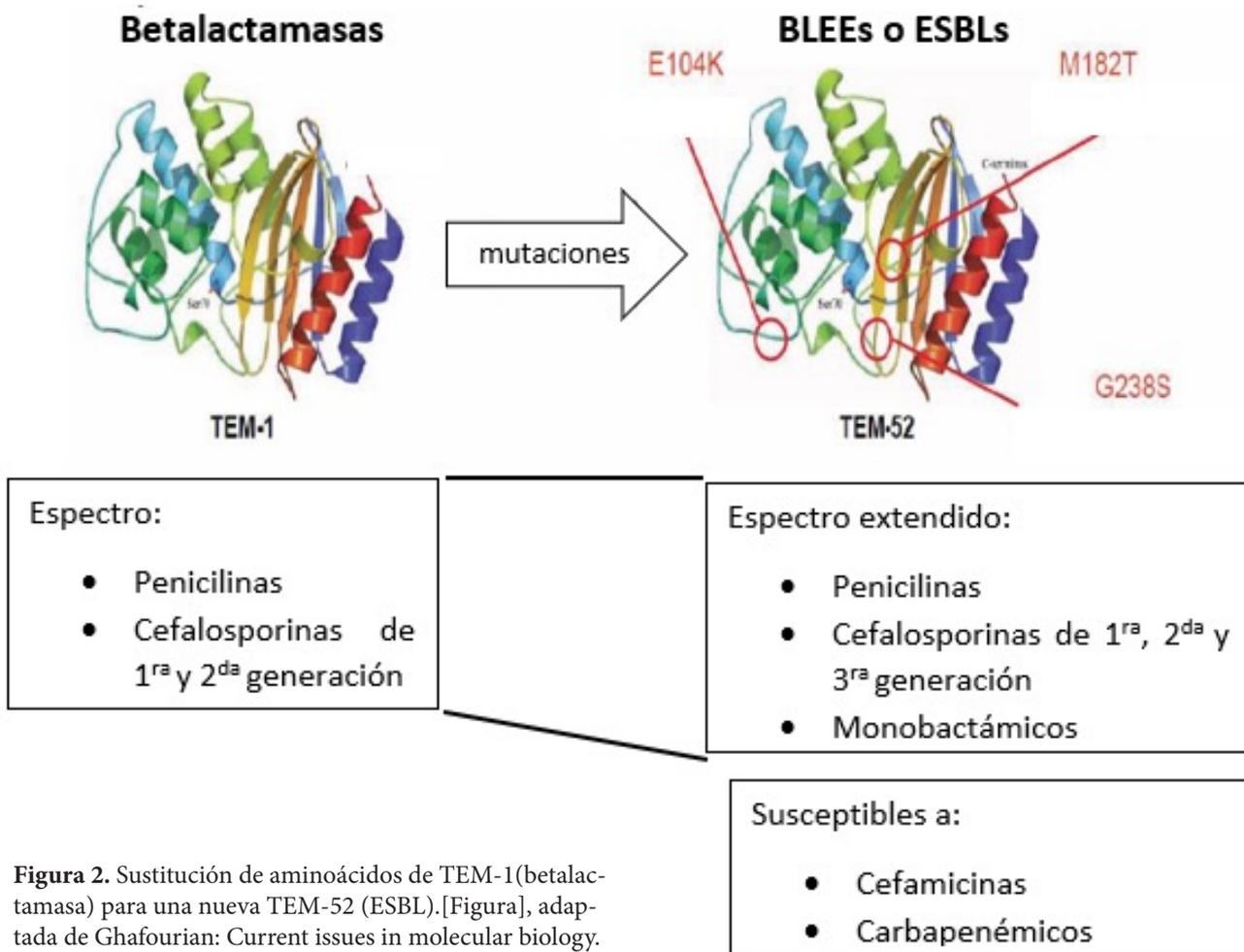


Figura 2. Sustitución de aminoácidos de TEM-1 (betalactamasa) para una nueva TEM-52 (ESBL). [Figura], adaptada de Ghafourian: Current issues in molecular biology.

La tolerancia que poseen los carbapenémicos contra las AmpC serin-betalactamasas y contra las betalactamasas de espectro extendido los había posicionado como los agentes más activos y potentes contra los patógenos gramnegativos multirresistentes (MDR) durante mucho tiempo. Sin embargo, después del descubrimiento de la emergencia de resistencia a carbapenémicos por parte de *Pseudomonas aeruginosa* se han encontrado más microorganismos con esta cualidad, sobre todo dentro de la familia de las Enterobacterias, siendo que hoy en día de los 4 patógenos designados como prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos por parte de la Organización Mundial de la Salud, 3 son patógenos resistentes a los carbapenémicos (WHO, 2017).

P. aeruginosa, es capaz de resistir la acción de estos antibióticos principalmente debido a un mecanismo de resistencia no enzimático, por cambios en la expresión de la porina, proteína que permite el transporte pasivo de los antibióticos. Ya sea, que esté dada por la pérdida de expresión de los genes o mutaciones en estos que codifican para la proteína y que causan la impermeabilidad de la membrana externa, o bien por la sobreexpresión de las bombas de eflujo, proteínas encargadas de la extrusión de sustancias tóxicas capturadas desde el espacio periplasmático de la membrana celular. (Doi, 2019; Nordmann y Poirel, 2019) Por su parte *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* poseen un mecanismo de resistencia a carbapenémicos enzimático, por medio de la producción de metalobetalactamasas (denominadas de esta forma por su sitio activo, el cual contiene zinc), que como las demás betalactamasas, hidrolizan el anillo del antibiótico. La emergencia de resistencia por patógenos a estos antibióticos ha supuesto una amenaza mayor, debido a la falta de agentes seguros y eficaces en el tratamiento contra ellos una vez que se ha perdido la eficacia de los carbapenémicos.

Estos son los principales mecanismos de resistencia que las bacterias han presentado o desarrollado hasta la fecha contra los antibióticos betalactámicos, mismos que pueden encontrarse combinados dentro de una familia de bacterias.

Heteroresistencia

Del total de mecanismos existentes, independientemente de si son intrínsecos o adquiridos (pero mayormente los adquiridos), la manera convencional en que suelen presentarse es aquella en la que todas las células de una población bacteriana poseen la resistencia al fármaco y a la que se le puede determinar la concentración mínima inhibitoria (MIC) para inhibir el crecimiento bacteriano.

No obstante, existe una manera no convencional y pobremente entendida de resistencia que es la heteroresistencia. Esta, consiste en que dentro de una población o cepa susceptible a cierto antibiótico puede existir una subpoblación resistente, la cual en presencia de una cantidad dada de antibiótico puede reproducirse rápidamente y requerir hasta 8 veces más de la concentración mínima inhibitoria para el abatimiento de su crecimiento, llevando tal y como se aprecia en la figura 3, a la permanencia de estas cepas resistentes (Band y Weiss, 2021; Dewachter et al., 2019). Finalmente, existe un punto medio entre ambas maneras previamente mencionadas y es denominada como persistencia, donde las células de una subpoblación resistentes también poseen una elevada MIC, pero no son capaces de multiplicarse en las concentraciones normales de antibiótico.

Es por ello, que es de suma importancia mantener las MIC constantes durante el tiempo que un antibiótico ha sido prescrito para el tratamiento contra alguno de estos patógenos.

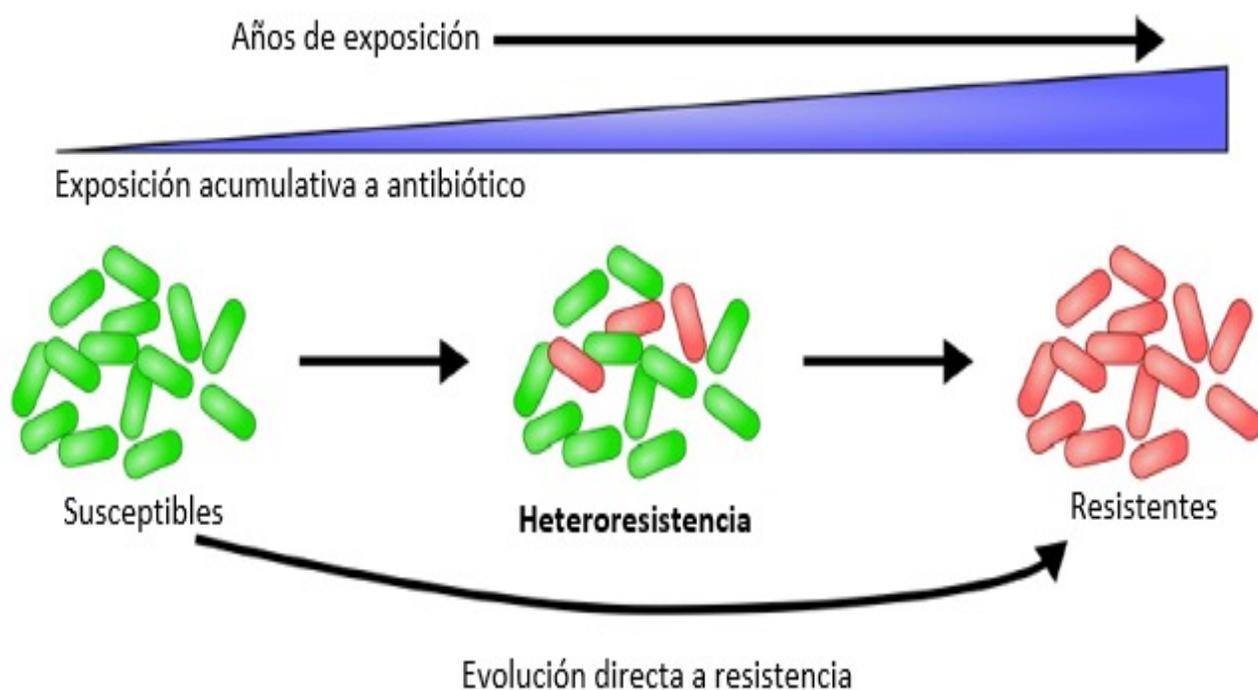


Figura 3. Modelo propuesto para la evolución de resistencia a través de la heteroresistencia. [Figura], adaptada de Band y Weiss: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001346>

Problemáticas actuales

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos varían según los compuestos, la mayoría de estos alcanza en poco tiempo una rapidez de concentración plasmática elevada, pero su semivida de eliminación es baja. Esto último se entiende como el tiempo que resulta necesario para que la concentración plasmática del betalactámico se reduzca a la mitad. Mientras que por la parte farmacodinámica los betalactámicos tienen un efecto post-antibiótico, el cual es el tiempo que dura la inhibición del crecimiento bacteriano tras una exposición limitada a un determinado antimicrobiano, siendo este en gram-negativas, menor a 2 horas (Suárez y Gudiol, 2009). Estas características farmacocinéticas y farmacodinámicas obligan a que se necesite de varias dosis al día para mantenerse el tiempo necesario por sobre la concentración mínima inhibitoria (CIM) y evitar darle la oportunidad al microorganismo de sobrevivir volviéndose resistente. El precisar de una administración constante aumenta la posibilidad de que se olvide una dosis, desarrollando resistencia. Además, para poder recetar adecuadamente es importante el tiempo, el microorganismo y el sujeto así que no solo es un problema del paciente, sino también del médico al medicar apresuradamente.

Transmisión de microorganismos resistentes entre animales y humanos

Otra problemática de los últimos años que ha causado preocupación es el desarrollo de resistencia a los betalactámicos por parte de los animales a nivel mundial, en especial los animales de compañía, ya que existe el riesgo de que se transmitan las bacterias entre ellos y sus dueños, desarrollándose en humanos enfermedades muy difíciles de tratar, ya que se trata con genes nuevos y por ende nuevos mecanismos de resistencia bacteriana desconocidos (Khalifa et al., 2016), esto es a causa de que en el ámbito veterinario se

ha abusado de los betalactámicos para tratar a los animales sin una regulación de por medio. En un estudio publicado en el 2018 por Maeyama et al., en Japón con 487 aislados clínicos de la orina de gatos y perros, se encontró que 104 de estos eran resistentes a las cefalosporinas de 3.^a generación, 3CG por sus siglas en inglés, estos se componían de un 21.3% de *Escherichia coli*, un 42% *Klebsiella pneumoniae* y 3.6% *Proteus mirabilis*, porcentajes similares se han reportado en Italia con una resistencia 21.4% para las 3CG (Donati et al., 2014) de igual manera en Egipto recientemente se llevó a cabo un estudio similar únicamente con 76 gatos enfermos donde se encontraron en los aislados resistencias altas a los betalactámicos, el 40.5% con producción de betalactamasas de espectro extendido (ESBL) y el 24.3% con producción de betalactamasas tipo AmpC (Khalifa et al., 2021) por lo que los animales de compañía actualmente se consideran potenciales reservorios de bacterias resistentes.

En cuanto al riesgo de una transmisión humano-animal, esta se puede dar por diferentes medios como se muestra en la figura 4, de esto ya hay casos reportados desde hace varios años, así como el de la cepa de *E.coli* ST131 entre miembros de familias con sus mascotas (Johnson et al., 2009). Igualmente, se hizo un análisis de los aislados de heces de 34 dueños de perros y de 26 personas sin mascotas como control, donde encontraron que estos aislados eran similares entre los caninos y los dueños y, por lo tanto, diferentes a los del control, para comprobar se llevó a cabo una PFGE (Electroforesis en Gel de Campos Pulsados) que reveló que había ocurrido una transferencia del 8.8% entre las *E.coli* de los dueños y sus perros. (Harada et al., 2011). De igual manera puede ocurrir de parte de los humanos hacia los animales, ya que se han encontrado en perros bacterias resistentes que se habían registrado únicamente en aislados humanos (Ovejero et al., 2017).



Figura 4. Esquema acerca de las diferentes vías de transmisión de enfermedades provenientes de animales ya sea de consumo o de compañía. Robinson, R. S./F. Cómo se transmiten las enfermedades zoonóticas. [Figura] recuperada de <https://foodmicrobiology.academy/2020/02/11/zoonoses-and-foodborne-disease/>

Por otro lado, en cuanto a los animales de uso alimentarios también se toman medidas, ya que hay la posibilidad de una transferencia de resistencia por medio de la comida, además por el hecho de ser una industria para el consumo humano las regulaciones son más estrictas que en el caso de las mascotas, por ejemplo en Japón se han aplicado estrictas regulaciones por parte del gobierno en cuanto al uso de antibióticos (Maeyama et al., 2018), de manera similar en Egipto se prohíbe el uso de los carbapenémicos en el ámbito veterinario, utilizándose únicamente en humanos, por lo cual después de hacer un estudio en ovejas se encontró que tenían enterobacterias gram negativas resistentes a antibióticos betalactámicos excepto los carbapenémicos (Khalifa et al., 2021) mostrando que es el uso inadecuado de los antibióticos lo que genera resistencias, al existir resistencia nula a un antibiótico no utilizado.

Transmisión intrahospitalaria

Los hospitales conforman un ambiente que propicia la transmisión de las bacterias y esto es un problema sobre todo en cuidados intensivos donde hay pacientes en riesgo de desarrollar una infección por medio de heridas abiertas que empeoren aún más su situación. Además, las bacterias resistentes dificultan el proceso de recetar rápidamente, proceso sumamente importante en cuidado intensivo, en la tabla 1 se muestran los porcentajes de resistencia en las bacterias gram-negativas que causan infecciones intrahospitalarias adquiridas en cuidados intensivos, siendo más de la mayoría cercanos o incluso mayores al 50% a nivel internacional.

Estudio/ red de vigilancia	INICC [3]	SENTRY [9]	ANSRPG [8]	EARS-NET [5]
Área geográfica	Internacional (36 países)	Internacional (Europa/EUA)	Internacional (Asia)	Internacional (Europa)
Años de estudio	2004-2009	2009-2011	2008-2009	2013
Ajustes	UCI	UCI	UCI/no UCI	UCI
Tipo de infecciones adquiridas en el hospital	Infecciones relacionadas con el catéter y neumonía asociada con el ventilador	Todas	neumonía	Infecciones del torrente sanguíneo
Especies/antimicrobiano				
<i>Escherichia coli</i>				
Fluoroquinolonas	53%	30%	-	11-52%
3GC	67%	13%	-	5-40%
Carbapenémicos	4%	<1%	-	0-3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Fluoroquinolonas	-	17%	31%	0-70%
3GC	72%	19%	43%	0-70%
Carbapenémicos	7%	4%	2%	0-59%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Fluoroquinolonas	45%	30%	30%	0-53%
Aminoglucósidos	28%	17% ^a	-	0-51%
Piperacilina-tazobactam	39%	32%	37%	0-55%
Ceftazidima	-	27%	35%	0-44%
Carbapenémicos	45%	30% ^b	30%	3-60%
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
Ceftazidima	-	63%	-	-
Carbapenémicos	63%	57% ^b	67%	0-90%

Unidad de cuidados intensivos de UCI, cefalosporinas de tercera generación 3GC

Indicador a: gentamicina

Indicador b: meropenem

Tabla 1. Porcentajes de resistencia antimicrobiana de bacterias gram-negativas responsables de infecciones intrahospitalarias. Modificada de Ruppé, et al., 2015.

Se ha tratado de llevar a cabo una rotación de antibióticos, que consiste en dejar de recomendar un tipo de antibiótico por cierto tipo para disminuir la resistencia a este después de haber sido muy usado, pero se ha observado que no disminuye la resistencia bacteriana, sino que simplemente provoca que se desarrolle aún más resistencia a otro tipo de fármacos al utilizarse como suplentes. Incluso las 3GC que se habían mantenido por un gran lapso de tiempo estable últimamente ha habido un aumento en las bacterias resistentes a estos, sobre todo la *K. pneumoniae* (Ruppé, et al., 2015) por lo tanto, la solución no parece ser nuevos fármacos o dejar de emplear los ya existentes.

Estrategias recientes.

Tal como se puede observar en la figura 5, debido al mal uso que se ha dado a los antibióticos, estos han ido perdiendo su efectividad, de manera en que ya no se puede contar con solo este tratamiento para mantener a las infecciones bacterianas bajo control. La Organización Mundial de la Salud considera a la resistencia a los antibióticos como una de las principales amenazas a la salud mundial, por lo que incluso ha listado a los patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos, basándose en los criterios de: mortalidad, carga sanitaria y comunitaria, prevalencia de la resistencia, tendencia del surgimiento de la resistencia durante 10 años, transmisibilidad, la posibilidad de prevenirla en el ámbito hospitalario y comunitario, la posibilidad de tratarla y el proceso actual (OMS, 2017). Entre las diferentes alternativas para manejar el problema, algunas de ellas se encuentran listadas en la tabla número 2.

Manejo adecuado de la terapia antimicrobiana.

Una estrategia muy recomendada en las unidades de cuidados intensivos es tener claro el tipo de bacteria que está ocasionando la infección, para saber cuál es el tratamiento más adecuado de manera que se tenga el menor riesgo de provocar el surgimiento de resistencias. Por ejemplo, varias *Enterobacteriaceae* producen de forma inducible las AmpC cefalosporinas, que pueden ser provocadas

por amoxicilina, ácido clavulánico, cefoxitina y cefalosporinas de primera generación, por lo que, en su lugar se recomienda el tratamiento de estas con ticarcilina o piperacilina (Ruppé, Woerther y Barbier, 2015). En la tabla 2 se pueden observar puntos claves para tratar de manera adecuada diferentes infecciones comunes en las unidades de cuidado intensivo.

Desarrollo de nuevos antibióticos.

Actualmente, se siguen desarrollando nuevos agentes betalactámicos que sean efectivos contra bacterias gram negativas resistentes a múltiples fármacos. Por ejemplo, para combatir a organismos productores de carbapenemasas, se ha reportado la efectividad de las combinaciones ceftazidina-avibactam (CAZ-AVI), meropenem-vaborbactam (MER-VAB) e imipenem-relebactam. De igual manera, otro antibiótico innovador es el Cefiderocol (Noval et al., 2020).

Sin embargo, casi a la par de cómo se van empleando estas combinaciones de betalactámicos/inhibidores de β -lactamasas, se ha reportado el surgimiento de las resistencias a estos tratamientos, como en la investigación llevada a cabo por Ho et al., 2019 donde describe no sólo el surgimiento de la resistencia a la combinación meropenem-vaborbactam, sino también a ceftolozano-tazobactam y a ceftazidima-avibactam.

En el caso de todos los antimicrobianos lanzados recientemente, se están acumulando pruebas sobre el uso óptimo fuera de los ensayos de prueba, aunque todavía no está del todo claro. Además de que las necesidades clínicas pueden ser geográficamente diversas y diferentes de las indicaciones aprobadas por las autoridades. Es importante mencionar que las lecciones aprendidas del surgimiento de esta crisis de los antibióticos exigen que se vigile la aparición de resistencias en cada nuevo antibiótico desarrollado. Se debe hacer un uso prudente del material antimicrobiano existente para garantizar su longevidad. Para el desarrollo de un nuevo tratamiento, deben tomarse en consideración los siguientes parámetros (Karaiskos, 2019):

• **Del paciente**

- Que no presente shock séptico.
- Infección localizada.
- Que mejore clínicamente con ayuda del uso de antibiogramas.
- Que no presente comorbilidades severas.
- Ausencia de factores de riesgo como obesidad mórbida o insuficiencia renal.

• **Del patógeno**

- Concentración mínima inhibitoria por debajo del punto en que se considera resistente.
- Que la infección no esté acompañada de otras ocasionadas por patógenos diferentes.
- Sin una carga bacteriana excesiva.

• **Del hospital**

- Disponibilidad de monitoreo del desarrollo de la terapia antimicrobiana.
- Que exista la posibilidad de manejar posibles efectos adversos de una dosis elevada.
- Experiencia clínica con el tratamiento de bacterias multirresistentes.

• **Del antibiótico**

- Que no presente toxicidad.
- Falta de presencia de factores de riesgo que produzcan resistencias.

Puntos clave para el manejo de la terapia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos

- 1** Para tratar cepas de Enterobacteriaceae silvestres que producen AmpC de forma inducible, se prefiere el uso de carboxi y ureidopenicilinas en vez de 3GC.
- 2** El uso de cefepime es una opción para disminuir el uso de carbapenem en infecciones causadas por cepas de Enterobacteriaceae hiperproductoras de AmpC.
- 3** Los carbapenems son la primera opción para infecciones por EP-BLEE severas.
- 4** No se ha investigado de manera adecuada la eficacia de asociaciones BLBLI en pacientes con infecciones por EP-BLEE graves: la combinación piperacilina-tazobac-tam debe ser discutida como un régimen para disminuir el uso de cabanepem para cepas con CMI bajas (\leq mg/L), usando una administración óptima (altas dosis, infusión extendida o continua, monitoreo de los fármacos terapéuticos) y siempre que se controle la fuente de la infección.
- 5** En *Pseudomonas aeruginosa*, la tasa de surgimiento de resistencia bajo tratamiento es notablemente alta con imipenem, por lo que solo debería usarse cuando otros beta-lactámicos son inactivos.
- 6** El uso empírico de colistina se debe considerar con una alta prevalencia de BGN productores de carbapenemasas.
- 7** Puede surgir resistencia a colistin en BGN resistentes a carbapenem, después de ser expuestos a este fármaco.
- 8** No se ha probado el hecho de que la terapia combinada prevenga el surgimiento de resistencia en BGN no fermentadores.
- 9** El impacto ecológico a largo plazo de DOS/DDS se debe evaluar en las unidades de cuidados intensivos con alta prevalencia de BGN resistentes a múltiples fármacos.

3GC: cefalosporinas de tercera generación. EP-BLEE: Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. BLBLI: Beta-lactámicos/Inhibidores de beta-lactamasas. CMI: concentración mínima inhibitoria. BGN: bacilos gram-negativos. DOS/DDS: descontaminación oral selectiva/descontaminación digestiva selectiva.

Tabla 2. Recomendaciones para el manejo de terapia antimicrobiana en Enterobacteriaceae y bacilos gram-negativos. Modificada de Ruppé, Woerther y Barbier, 2015.

Antimicrobianos de precisión de nueva generación.

En la búsqueda de innovaciones para el tratamiento de las infecciones bacterianas, la biología sintética brinda soluciones prometedoras al ofrecer terapias más personalizadas, de manera que no solo se busque reducir el surgimiento de resistencias, sino que tampoco afecten a la microbiota nativa de los pacientes. Entre estas nuevas alternativas se encuentran los antimicrobianos basados en ácidos nucleicos, y los basados en péptidos (De la Fuente-Núñez, 2017). Como ejemplo de este tipo de antimicrobianos, están las construcciones elaboradas con CRISPR/Cas9 dirigidas hacia los genes específicos encargados de otorgar resistencia en bacterias como *S. aureus* (Bikard, et al, 2014).

Además de CRISPR/Cas, el desarrollo de péptidos sintéticos es otra propuesta a la que se le atribuye un buen potencial debido a que son versátiles, tienen un espacio de secuencia casi ilimitado y pueden ser ajustados para una actividad de amplio espectro o específica contra los microorganismos (Torres, et al., 2019).

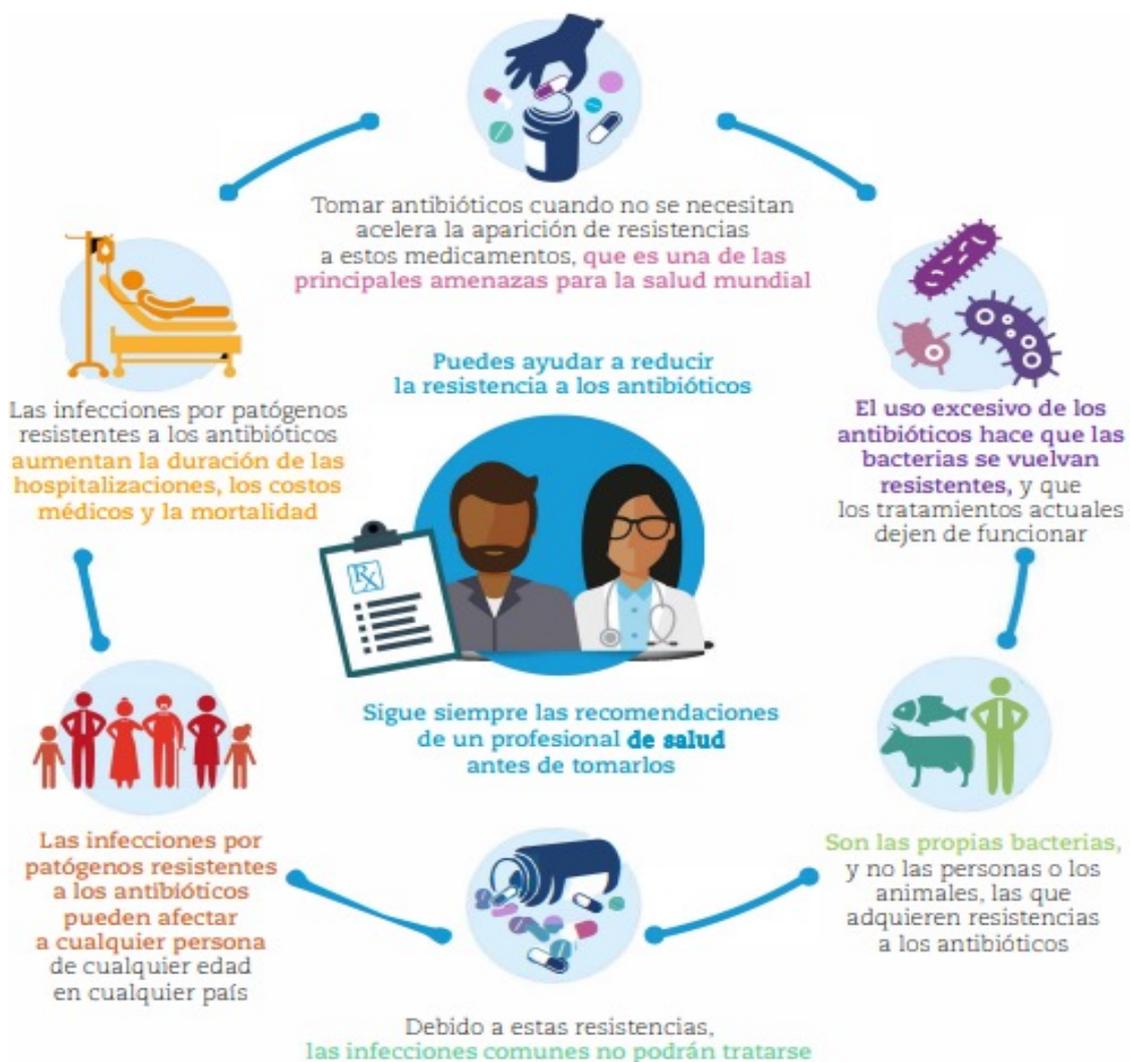


Figura 5. Uso excesivo e indebido de los antibióticos supone un riesgo para todos. [Figura]. Recuperado de <https://www.paho.org/es/documentos/semana-mundial-concientizacion-sobre-antibioticos-2017-infografia-uso-excesivo-e>

Mejora de los perfiles genéticos.

La detección adecuada de la resistencia a antibióticos es importante para determinar la eficacia de la terapia antimicrobiana que se receta de manera empírica. Para esto es importante identificar los genes específicos encargados de estos mecanismos de resistencia. Actualmente, se están desarrollando técnicas como la UNYVERO de Curetis (UPA), una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex que sirve para detectar hasta 13 genes de resistencia que ha obtenido resultados prometedores (Basetti, et al, 2016). En este estudio, se reclutaron 56 pacientes de los cuales 49 (el 87,5%) fueron evaluables. El tiempo transcurrido desde la prueba de la muestra hasta los resultados fue de 4 h. El tratamiento empírico inicial se cambió en un plazo de 5 a 6 horas en 33 (67,3%) pacientes en función de la disponibilidad de los resultados del UPA. Treinta (62,2%) de los pacientes mejoraron clínicamente.

Uso de agentes fitoquímicos.

Los medicamentos a base de plantas y los fitoquímicos se han utilizado por su eficaz actividad antimicrobiana desde la antigüedad y existe una tendencia creciente al desarrollo de productos naturales de origen vegetal para la prevención y el tratamiento de enfermedades patógenas. Una de las estrategias para modificar eficazmente la resistencia es el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos y fitoquímicos que neutralicen el mecanismo de resistencia, permitiendo que el fármaco siga siendo eficaz contra las bacterias resistentes. Estos fitoquímicos pueden actuar mediante varias estrategias, como la inhibición de las enzimas modificadoras y degradadoras del fármaco o como inhibidores de las bombas de flujo. Por ejemplo, la telimagrandina y la corilagina inhiben la PBP2a; el ácido gálico, el timol y el carvacrol mejoran la permeabilidad de la membrana externa bacteriana; el galato de epigallocatequina (EGCG) inhibe las β -lactamasas; y la reserpina, el isopimarano, el EGCG y el ácido carnósico inhiben las bombas de eflujo bacterianas. Se ha informado de que una gran cantidad de extractos de hierbas, aceites esenciales y compuestos puros aislados actúan de forma sinérgica con los antibióticos existentes y aumentan la actividad de estos fármacos (Ayaz, et al., 2019).

Conclusión

La eficiencia de los antibióticos betalactámicos es cada vez menor contra las enterobacterias debido al acrecentamiento y desarrollo de los mecanismos de resistencia bacteriana provocados por diversos factores, como la desinformación y su uso indiscriminado, la automedicación y la falta de detección de bacterias resistentes en laboratorios.

Las investigaciones actuales se han centrado en caracterizar y cuantificar a las bacterias resistentes, así que con base en estas se necesita acelerar la producción de fármacos más eficientes, al igual que el desarrollo de mejores métodos de detección y caracterización, y un aumento en la regulación de prescripción de antibióticos al público general, así como una mayor divulgación de las consecuencias de no tomarlos adecuadamente y de la automedicación.

El desarrollo de nuevos y mejores métodos para tratar las infecciones ocasionadas por bacterias multi-resistentes es uno de los principales retos, debido a que casi a la par de que un medicamento innovador se desarrolla, surge una cepa resistente. Es por esto que, entre los objetivos más importantes, se encuentra el identificar adecuadamente los genes y mecanismos involucrados en las resistencias, para agilizar el proceso de bloquearlos.

Agradecimientos

El desarrollo de este artículo se logró gracias a la guía y supervisión del Dr. Enrique González Vergara, quien de forma entusiasta y paciente nos compartió sus conocimientos y estrategias para la redacción del presente; su dedicación ha sentado las bases en la vida profesional de las autoras, dentro del camino de la redacción científica. Agradecemos también a la Dirección de Bibliotecas BUAP por brindarnos el acceso a las plataformas, bases de datos y repositorios necesarios para la búsqueda de información. Por último, a la comunidad científica en general, por con sus investigaciones y por encargarse de producir todo el conocimiento sobre temas tan relevantes como lo es este.

Referencias

- Ayaz, M., Ullah, F., Sadiq, A., Ullah, F., Ovais, M., Ahmed, J., & Devkota, H. (2019) Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance. *Chemico-Biological Interactions*, 308(October), 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.05.050>
- Band, V. I., & Weiss, D. S. (2021). Heteroresistance to beta-lactam antibiotics may often be a stage in the progression to antibiotic resistance. *PLoS Biology*, 19(7), 3–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001346>
- Basetti, M., Welte, T., & Wunderink, R. (2016). Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Critical Care*, 20(19), 1-9. DOI 10.1186/s13054-016-1197-5
- Bikard, D., Euler, C., Jiang, W., Nussenzweig, P., Goldberg, G., Duportet, X., Fischetti, V., & Marraffini, L. (2014). Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nature Biotechnology*, 32(11):1146-50. doi: 10.1038/nbt.3043
- Bondi, A. y Dietz, C. (1949). Penicillin-resistant Staphylococci. *British Medical Journal*, 1(4604), 591–592. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4604.591-c>
- De La Fuente-Núñez, C., Torres, M., Mojica, F., & Lu, T. (2017). Next-generation precision antimicrobials: towards personalized treatment of infectious diseases. *Current Opinion in Microbiology*, 37: 95–102. doi:10.1016/j.mib.2017.05.014.
- Dewachter, L., Fauvart, M., & Michiels, J. (2019). Review Bacterial Heterogeneity and Antibiotic Survival : Understanding and Combatting Persistence and Heteroresistance. *Molecular Cell*, 76(2), 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.028>
- Doi, Y. (2019). Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 69(Suppl 7), S565–S575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
- Donati, V., Feltrin, F., Hendriksen, R. S., Svendsen, C. A., Cordaro, G., García-Fernández, A., Lorenzetti, S., Lorenzetti, R., Battisti, A., & Franco, A. (2014). Extended-spectrum-beta-lactamases, AmpC beta-lactamases and plasmid mediated quinolone resistance in *Klebsiella* spp. from companion animals in Italy. *PLoS ONE*, 9(3), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090564>
- Fleming, A. (1945). Sir Alexander Fleming - Nobel Lecture: Penicillin. Nobel Lecture, December 11.
- Gastelo Acosta, R., y Maguiña Vargas, C. (2018). Mecanismos de resistencia bacteriana. *Diagnóstico*, 57(2), 82–86. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.139>
- Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., & Sekawi, Z. (2015). Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Current issues in molecular biology*, 17, 11–21

Harada, K., Okada, E., Shimizu, T., Kataoka, Y., & Sawada, T. (2012). Comparative Immunology , Microbiology and Infectious Diseases Antimicrobial resistance , virulence profiles , and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* isolates : A comparative analysis between dogs and their owners in Japan. “Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases,” 35(2), 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.12.005>

Ho, S., Nguyen, L., Trinh, T., & MacDougall, C. (2019). Recognizing and Overcoming Resistance to New Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Current Infectious Disease Reports*, 21(39), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0690-9>

Johnson, J. R., Miller, S., Johnston, B., Clabots, C., & DebRoy, C. (2009). Sharing of *Escherichia coli* sequence type ST131 and other multidrug-resistant and urovirulent *E. coli* strains among dogs and cats within a household. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(11), 3721–3725. <https://doi.org/10.1128/JCM.01581-09>

Karaiskos, I., Lagou, S., Pontikis, K., Rapti, V., & Poulakou, G. (2019). The “Old” and the “New” antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. *Frontiers in Public Health*, 7(151), 1-25. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151

Khalifa, H. O., Ahmed, A. M., Oreiby, A. F., Eid, A. M., Shimamoto, T., & Shimamoto, T. (2016). Characterisation of the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolated from animals in Egypt. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47(5), 413–414. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.011>

Khalifa, H. O., Oreiby, A., El-Hafeez, A. A. A., Latif, A. A. El, Okanda, T., Kato, Y., & Matsumoto, T. (2021). High β -Lactam and Quinolone Resistance of Enterobacteriaceae from the Respiratory Tract of Sheep and Goat with Respiratory Disease. *Physical Therapy Reviews*, 11(1), 3–4. <https://doi.org/10.1179/108331906X98985>

Khalifa, H. O., Oreiby, A. F., Okanda, T., Kato, Y., & Matsumoto, T. (2021). High β -lactam resistance in Gram-negative bacteria associated with kennel cough and cat flu in Egypt. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82061-2>

Maeyama, Y., Taniguchi, Y., Hayashi, W., Ohsaki, Y., & Osaka, S. (2018). Prevalence of ESBL / AmpC genes and specific clones among the third- generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from canine and feline clinical specimens in Japan. *Veterinary Microbiology Journal*, 216(January), 183–189.

Martínez, D. (2009). Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29(2), 78-83. Recuperado en 29 de noviembre de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es&tlng=es.

Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. 69(Suppl 7), 521–528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>

Noval, M., Banoub, M., Claeys, K., & Heil, E. (2020). The Battle Is on: New Beta-Lactams for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Current Infectious Disease Reports*, 22(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11908-020-00000-0>

org/10.1007/s11908-020-0710-9

Ovejero, C. M., Escudero, J. A., Thomas-Lopez, D., Hofer, A., Moyano, G., Montero, N., Martin-Espada, C., & Gonzalez-Zorn, B. (2017). Highly Tigecycline-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 11 (ST11) and ST147 Isolates from Companion Animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(6), 1–6.

Peacock, S. J., y Paterson, G. K. (2015). Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Biochem.* 84:577–601. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034516>

Ruppé, É., Woerther, P. L., y Barbier, F. (2015). Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>

Suárez, C., y Gudiol, F. (2009). Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>

Torres, M., Sothiselvam, S., Lu, T., & De La Fuente-Núñez, C. (2019). Peptide Design Principles for Antimicrobial Applications. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3547-3567. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.12.015>

World Health Organization. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1.