

Resistencia a los antimicrobianos

Resistance to antimicrobials

Aland Bisso-Andrade¹

Bisso-Andrade A. Resistencia a antimicrobianos. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):50-59.

La resistencia es un recurso de supervivencia que presenta un microorganismo contra uno o más antimicrobianos a través de mecanismos que disminuyen la capacidad microbicida o inhibitoria que poseen tales fármacos. El fenómeno de la resistencia desarrollado en las bacterias y otros microorganismos como hongos, virus y hasta en parásitos protozoarios, viene creciendo a una velocidad que la investigación de nuevos fármacos y estrategias de prevención aún no puede alcanzar; de ahí que cada vez son mayores el fracaso terapéutico, la morbimortalidad y los costos.

El desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural en los microorganismos que se acelera por la presión selectiva ocasionada por el uso irracional de agentes antimicrobianos en seres humanos y en animales. La falta actual de nuevos antimicrobianos en el horizonte terapéutico que puedan sustituir a los ya ineficaces, añade la urgente necesidad de proteger a los fármacos que aún conservan su capacidad antimicrobiana.

Bajo esta perspectiva, la resistencia a los antimicrobianos se considera un problema de salud pública que requiere prioridad absoluta por parte de las autoridades sanitarias, los laboratorios farmacéuticos, investigadores y de todos los profesionales de la salud, en general.

En la práctica, la resistencia se determina mediante pruebas *in vitro* que determinan la medida de la actividad del fármaco: la concentración inhibitoria mínima (CIM). Entonces las cepas pueden ser reportadas como sensibles, intermedias o resistentes, dependiendo del punto de corte de la CIM determinada para cada tipo de microorganismo. Para cepas reportadas como

intermedias o indeterminadas, el efecto antimicrobiano es incierto y para las cepas reportadas como resistentes la probabilidad de fracaso terapéutico es muy alto. Si algunos rasgos de resistencia no son detectados en forma confiable por los métodos estándar, se requieren pruebas microbiológicas o moleculares adicionales que pueden generar retraso, además de mayor costo, para la oportuna identificación de la sensibilidad del microorganismo.^{1,12,18}

FORMAS DE RESISTENCIA

- La resistencia intrínseca es la característica inherente de que un microorganismo que resulta en la falta de actividad de una clase de antimicrobiano. La resistencia intrínseca se debe a factores como:
 - El microorganismo carece del objetivo o *target* para la acción del antimicrobiano.
 - Incapacidad del fármaco para ingresar al microorganismo.
 - Presencia de enzimas bacterianas que inactivan al fármaco.

Ejemplo de resistencia intrínseca: la vancomicina, teicoplanina y otros glucopéptidos no pueden penetrar por la membrana externa de las bacterias gramnegativas para alcanzar su objetivo.

- La resistencia circunstancial refleja la disparidad entre las respuestas *in vitro* e *in vivo*, y significa que el antibiótico que se muestra activo *in vitro* puede no ser clínicamente eficaz debido a la falta de penetración del fármaco en lugares protegidos, como el líquido cefalorraquídeo, o la inactividad de fármaco a pH bajo o en un ambiente anaerobio.

1. Médico internista, MHA, FACP. Clínica Delgado. Presidente de la SPMI

- La resistencia adquirida es una consecuencia natural de microorganismos genéticamente adaptables que responden a la presión selectiva de los agentes antimicrobianos. Otros rasgos de resistencia son más complejos y pueden implicar múltiples alteraciones en una variedad de genes y fenotipos bacterianos, tal como la resistencia del estafilococo a la meticilina.

EVOLUCIÓN Y PROPAGACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES

En un paciente expuesto a un agente antimicrobiano, los microorganismos resistentes pueden surgir por selección y expansión de las subpoblaciones generadas en forma espontánea. La probabilidad de que esto ocurra es influenciada por muchos factores, incluyendo el número de mutaciones necesarias para expresar resistencia, inóculo de microorganismo, interacciones farmacodinámicas entre las drogas y el microorganismo en el sitio de la infección, y la duración de la exposición a los antimicrobianos.

Comúnmente, la colonización o infección por microorganismos resistentes a los fármacos resultan más de la superinfección que por evolución misma de la resistencia en el organismo objetivo original. Los agentes invasores resistentes se seleccionan a partir de la propia flora endógena del paciente que habita en la vía gastrointestinal, urinaria u otras mucosas, o que se adquieren precozmente en el ambiente hospitalario. Una vez que un microorganismo colonizador con resistencia antibiótica se hace patógeno, las opciones terapéuticas se reducen. De hecho, los pacientes hospitalizados que reciben terapia antibiótica prolongada y que además son portadores de catéteres (venoso, urinario, tubo endotraqueal) u otro dispositivo invasivo, tienen el mayor riesgo de generar microorganismos resistentes. Factores como el inadecuado lavado de manos, no uso de barreras y de otras medidas universales de bioseguridad, contribuyen a la propagación de los microorganismos, incluyendo, obviamente, aquellos que ya tienen resistencia a los antimicrobianos. Médicos, estudiantes, técnicos y enfermeros deben lavarse las manos antes y después de tener contacto con un paciente. De otro lado, es común observar al personal de salud dirigirse a sus domicilios o diversos lugares vistiendo el uniforme de trabajo, convirtiéndose así en agentes de diseminación microbiana. Igualmente, objetos de uso rutinario como estetoscopios y tensiómetros, no reciben manejo antiséptico frecuente y son utilizados indistintamente

en todos los pacientes. Es necesario conocer que la diseminación de bacterias resistentes no solo se inicia con los sujetos contaminados o infectados, incluso portadores sanos, si no a través de los alimentos debido a que en el campo de la veterinaria, tanto aves como el ganado, recibe antibióticos durante su alimentación.^{1,3,4}

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIMICROBIANOS

Las bacterias emplean varias estrategias para evadir los efectos de los antibióticos; e, incluyen: la modificación enzimática y la inactivación de los agentes antimicrobianos, restricción de acceso a los medicamentos a los blancos celulares, y la modificación o incluso la eliminación completa del blanco celular. Las clases más importantes de enzimas de inactivación son las llamadas betalactamasas de bacterias grampositivas y gramnegativas, y las enzimas modificadoras de aminoglucósidos. La restricción del acceso de destino de las drogas puede ocurrir por alteraciones en la permeabilidad de la membrana para reducir la entrada del antibiótico por la inhabilitación de los canales porina, formación de bombas de expulsión o de flujo, o por mecanismos de atrapamiento del agente antimicrobiano antes de llegar a su punto de acción. La modificación del blanco se produce a través de mutaciones en los genes diana, tales como la alteración de la girasa y las topoisomerasas, para generar resistencia contra las fluoroquinolonas.

Los niveles de resistencia se magnifican por la combinación de diferentes mecanismos. Por ejemplo, cambios de permeabilidad y bombas de flujo que disminuyen las concentraciones intracelulares de los agentes betalactámicos para mejorar la eficacia de las betalactamasas presentes en la periplasma de los gramnegativos.

Los organismos que expresan rasgos de resistencia adquiridos por clonación pueden difundir o transmitir sus mecanismos de resistencia a sus múltiples descendientes. No obstante, como la adaptación de estos nuevos mecanismos significan una función "extra" para el microorganismo y resulta en la disminución de otras actividades. Por eso, la resistencia puede desaparecer en cuanto cesa el estímulo de la presión selectiva, así las bacterias recuperan la sensibilidad contra una familia antibiótica cuando esta se deja de utilizar en un ambiente hospitalario. Sin embargo, otros rasgos de resistencia sí pueden ser relativamente estables y persistir incluso en ausencia del antibiótico.



Los genes de resistencia, o grupos de genes, también pueden transmitirse horizontalmente entre los microorganismos, así como entre las especies. Los genes de resistencia son típicamente transmitidos por los transposones, elementos genéticos móviles que se pueden mover en y fuera del cromosoma bacteriano facilitando la transferencia horizontal de genes. La transferencia de la resistencia se produce con más frecuencia entre las bacterias gramnegativas de la flora gastrointestinal. El biofilm que se origina en las paredes de los catéteres es un medio favorable no solo para el crecimiento de una flora colonizante, sino también para la transferencia de los mecanismos de resistencia entre los microorganismos que ahí se desarrollan.

POSICIÓN DE LA OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el 27 de febrero de 2017 su primera lista de "patógenos prioritarios" resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. La lista fue elaborada 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.¹⁶

El bacilo de la tuberculosis, cuya resistencia al tratamiento ha ido en aumento en los últimos años, no fue incluido en la lista porque es materia de otros programas específicos. Otras bacterias que no fueron incluidas, como los estreptococos de los grupos A y B y las clamidias, tienen bajos niveles de resistencia a los tratamientos existentes y no representan actualmente una amenaza significativa para la salud pública. Tabla 1.

RESISTENCIA EN LAS BACTERIAS GRAMPOSITIVAS^{3,4,13,14,17,19-21,23,24}

La resistencia a la meticilina por *Staphylococcus aureus* está mediada por el gen *mecA*, el cual codifica una proteína ligadora de penicilina (PBP) con muy baja afinidad por casi todos los betalactámicos, generando resistencia contra toda la familia de antibióticos betalactámicos. La vancomicina y la linezolidina son los agentes de elección contra *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR); sin embargo, el intercambio de resistencia *vanA* a partir de los enterococos hacia *S. aureus* ha dado lugar a la emergencia de *S. aureus* vancomicina-resistente. Para la rifampicina, el mecanismo de resistencia de *S. aureus* es la mutación en el gen *rpoB*

Tabla 1. "Bacterias prioritarias" resistentes a los antibióticos, OMS

- Prioridad 1: Crítica
 - *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
 - *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
 - Enterobacteriaceas, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE
- Prioridad 2: 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
 - *Salmonella spp.*, resistentes a las fluoroquinolonas
 - *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas
- Prioridad 3: Media
 - *Streptococcus pneumoniae*, resistente a la penicilina
 - *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
 - *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas

que conduce a la producción de ARN polimerasa con baja afinidad por la rifampicina y otras rifamicinas. Esta resistencia se produce fácilmente con la monoterapia con rifampicina, razón por la cual solo se debe utilizar en terapia de combinación. La resistencia de *S. aureus* a las fluoroquinolonas está mediada por las mutaciones en ciertas subunidades de la topoisomerasa IV y de la ADN girasa. Además, la resistencia puede ser conferida por bomba de eflujo. El mecanismo más común de resistencia de *S. aureus* a linezolidina es la mutación en el sitio de destino 23S ARNr. También se describe un mecanismo de resistencia de tipo no mutacional que implica la adquisición de un gen de resistencia natural al cloranfenicol.

El aislamiento de SAMR se ha incrementado aceleradamente desde la década de 1990. En 2003, en los Estados Unidos, el 64 % de las infecciones nosocomiales de las unidades de cuidados intensivos por *S. aureus* fueron ocasionadas por SAMR; y en 2005 reportaron 94 000 casos de sepsis por SAMR y 19 000 muertes por infección nosocomial por SAMR. En su reporte anual del 2016, Europa registra un rango de prevalencia de 1,2 % a 50,5 %, promedio, de aislamientos de SAMR; las cifras son de 25 % a 50 % en algunos países, como Portugal, Grecia, España e Italia, y mayor de 50 % en otros, como Rumanía y Bulgaria. El Programa SENTRY reportó en 2009 una prevalencia de 30 % a 60 % de aislamientos de SAMR en el Brasil,

procedentes principalmente de unidades de pacientes críticos. El reporte global de la OMS de 2014, informó que la tasa de aislamientos de SAMR es mayor de 20 % en la mayoría de países, con cifras tan altas como 76 % en Uruguay, 84 % en Perú e Irak, y 90 % en Chile.

La resistencia del neumococo a los betalactámicos se debe a la alteración de las PBP con la consiguiente disminución de la afinidad por las penicilinas y cefalosporinas. Los cambios en las PBP se producen a través de mutaciones específicas y por recombinación con genes de PBP de otros neumococos o de estreptococos de la vía oral. La resistencia se clasifica en niveles intermedio y alto. El nivel alto no se puede superar mediante el aumento de las dosis del antibiótico y lleva al fracaso terapéutico, sobre todo en el manejo de la meningitis. La resistencia de alto nivel a la penicilina involucra a todas las penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. Los neumococos resistentes a la penicilina son, a menudo, resistentes a otros fármacos, como los macrólidos, clindamicina, lincomicina, tetraciclinas y trimetoprima-sulfametoxazol. La resistencia a los macrólidos es mediante las bombas de eflujo, pero que no confieren resistencia cruzada a la azitromicina, la clindamicina y las estreptograminas B. La resistencia del neumococo a las fluoroquinolonas es causada por mutaciones en los genes de la girasa y de la topoisomerasa. El reporte global 2014 de la OMS registra menor de 20 % de aislamientos de neumococo penicilino-resistente en la mayoría de países, pero también cifras tan altas como el 100 % en Camerún, 97 % en Mongolia y 61 % en Rumania. En el reporte anual de 2016, Europa registra neumococo resistente en 5 % a 10 % en países como Inglaterra, Noruega y Suecia, pero cifras de 25 %, o más, en países como España, Francia, Chipre, Croacia y Rumania; habiéndose aislado tanto neumococos resistentes a la penicilina y a los macrólidos. En el Perú, un estudio (de 2007 a 2009), realizado en hisopado nasofaríngeo de 2 213 niños, encontró altas tasas de neumococo resistente en ciudades como Lima, Arequipa, Abancay, Cusco, Piura y Huancayo. Las cifras de neumococo resistente al cotrimoxazol eran de 35 % a 75 %, resistentes a la penicilina de 25 % a 60 % y resistentes a la azitromicina del 20 % al 40 %.²¹

Streptococcus pyogenes presenta resistencia a los macrólidos por demetilación inducible o constitutiva de la metilasa que actúa sobre la subunidad 23S ribosomal (iMLSb o cMLSb, respectivamente). Este mecanismo

involucra a macrólidos de 14, 15 y 16 miembros en su grupo macrolactona, y también afecta a lincosamidas y estreptograminas B. Los genes implicados son *ermA* (*ermTR*) y *ermB*. La resistencia del estreptococo beta-hemolítico a la eritromicina es por acción de una bomba de eflujo y mutaciones en la proteína L4 y en la subunidad 23S ribosomal, y la resistencia a las tetraciclinas es por protección ribosomal, mediada por genes *tetM*, *tetO*, *tetQ* o *tetT*, aunque también se ha descrito un mecanismo de eflujo activo. Aun cuando *S. pyogenes* sigue presentando alta sensibilidad *in vitro* a la penicilina, se observa un fracaso terapéutico mayor de 30 % con este antibiótico cuando se trata de erradicar el estreptococo grupo A en pacientes con faringoamigdalitis, debido a que la penicilina no atraviesa con facilidad la membrana celular del epitelio respiratorio y la bacteria sí. La mayoría de cepas de *Streptococcus pyogenes* expresan las proteínas de unión a fibronectina F1 y F2, lo cual promueve la adherencia y entrada bacteriana en las células humanas. Las cepas que contienen el gen de la proteína F1 han demostrado ser responsables del fracaso del tratamiento con antibióticos para erradicar *S. pyogenes*. Así, en un número significativo de casos, el ingreso estreptocócico puede contribuir al fracaso antibiótico y a la insuficiente erradicación.

Los enterococos (*E. faecium*, *E. faecalis*) han desarrollado resistencia contra las penicilinas mediante la producción de beta-lactamasa y alteración de la PBP; contra los glucopéptidos, mediante la alteración del *target* de acción; contra los aminoglucósidos, mediante modificación enzimática; contra la linezolidina, mediante la modificación o mutación del *target* ribosomal, y contra la daptomicina, mediante la modificación de la membrana bacteriana. Los enterococos han generado nuevas vías como el *vanA* y *vanB* que eliminan la necesidad de la bacteria para mostrar el blanco original de los antimicrobianos. Los enterococos ampicilino-resistentes y vancomicina-resistentes pueden ser sensibles a linezolidina, tigeciclina, daptomicina y telavancina. En el reporte europeo anual de 2016, se aisló *E. faecium* resistente a la gentamicina en 25 % a 50 % o más, en países como España, Portugal, Italia, Alemania, Croacia, Bélgica, y Rumania; pero menos del 10 % en Suecia, Noruega y Francia. En tanto que se halló *E. faecalis* vancomicina-resistente en 25 % o más en Polonia, Rumania y Grecia, pero menos del 5 % en Suecia, Finlandia y España.



RESISTENCIA EN LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS ^{2-4, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 20, 23, 24}

La producción bacteriana de enzimas betalactamasas es un mecanismo eficaz y versátil de resistencia que lleva cada vez con mayor frecuencia al fracaso terapéutico de los antibióticos betalactámicos. El amplio espectro de las beta-lactamasas incluye a las tipo TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Este mecanismo ha dado lugar a la aparición de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), particularmente con *Klebsiella spp.* y *E. coli*, las cuales son capaces de hidrolizar a las penicilinas, aminopenicilinas, aztreonam, ureidopenicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generaciones, aun en forma cruzada, y solo son sensibles frente a los carbapenémicos y, relativamente, a la piperacilina-tazobactam. Pueden ser sensibles también a la cefepima, siempre y cuando no sean agentes BLEE de las familias CTX-M y OXA. Otras enterobacterias, como *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*, producen las enzimas Amp-C cuando tienen exposición previa a las cefalosporinas y solo son sensibles a la cefepima, los carbapenémicos y, ocasionalmente, a las fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Agentes como *Klebsiella spp.*, *E. coli* y otras enterobacterias también pueden producir enzimas del tipo carbapenemasas, de las cuales, las de tipo KPC generan una alta resistencia contra todos los betalactámicos, incluyendo a los asociados con inhibidores de betalactamasa. Las enzimas tipos IMP, VIM y NDM-1 no hidrolizan al aztreonam, pero crean resistencia al mismo por medio de otras vías. Según datos del estudio global SMART, cada año se viene incrementado la frecuencia de aislamiento de cepas de enterobacterias BLEE en todo el mundo. En 2011, la prevalencia de enterobacterias BLEE fue de 28 % en América Latina, 8 % en América del Norte, 40 % en Asia, 36 % en Medio Oriente y 13 % en Europa. El reporte anual europeo 2016 informó que, en promedio, el 7,3 % de las cepas aisladas de *E. coli* son resistentes a tres grupos antibióticos, las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas, las aminopenicilinas y/o los aminoglucósidos, y que 4,8 % lo son a cuatro grupos antibióticos. Sin embargo, en algunos países como Chipre, Italia, Rumania, Eslovenia y Bulgaria, las cifras de multiresistencia pueden ser superiores al 25%. En tanto que para *Klebsiella pneumoniae*, el reporte anual europeo de 2016 informó que el 17 % de cepas son resistentes a tres grupos antibióticos y 4,4 %

a cuatro, y que países como Italia, Polonia, Bulgaria, Chipre, Grecia y Rumanía, presentan resistencia de 25 % o más, incluso hasta cifras superiores al 50 % de las cepas aisladas. El reporte global 2014 de la OMS registra rangos de enterobacterias BLEE entre 2 % al 98 %, donde Perú reporta 58 %, Estados Unidos 33 % y cifras mucho más altas en países de África y del sudeste-asiático. El mismo reporte de la OMS registra *Klebsiella spp.* resistente al carbapenem en menos del 5 % en la mayoría de países, pero con cifras tan altas como 54 % en Irán y 68 % en Grecia.

Los agentes no fermentadores, como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, también pueden producir betalactamasa y carbapenemasas, además de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, alteración en el *target* de las topoisomerasas y ADN-girasas para inactivar a las fluoroquinolonas, alteración de los canales porina, así como bombas de flujo contra una serie de antibióticos, como betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La adición de varios de estos mecanismos de resistencia les puede conferir carácter de multiresistencia (MDR, resistencia a tres o más fármacos) y limitar de manera significativa las opciones terapéuticas, para lo cual, con relativa eficacia, puede ensayarse el uso combinado de un carbapenem antipseudomonas (imipenem, meropenem, doripenem) en altas dosis asociado a uno o más de otros agentes como la ampicilina-sulbactam, aminoglucósidos, colistina y tigeciclina, según sea conveniente. En el caso del no fermentador *Stenotrophomonas maltophilia*-MDR, pueden tener alternativa terapéutica las fluoroquinolonas, la ticarcilina/clavulanato y el trimetoprima-sulfametoxazol.

La Organización Panamericana de la Salud reportó en el 2010 la prevalencia de *P. aeruginosa* resistente al imipenem y al meropenem para América Latina: 66 % y 57 % en el Perú, 37 % y 57 % en Brasil; 3 % y 37 % en Argentina; 32 % y 40 % en Chile; 17 % y 19 % en Colombia y 18 % y 19 % en México, respectivamente. El reporte anual europeo de 2016 refiere que al menos 33 % de todas las cepas aisladas de *P. aeruginosa* son al menos resistente a un antibiótico antipseudomonas, como piperacilina/tazobactam, a fluoroquinolonas, ceftazidima, un aminoglucósido o a un carbapenem. El estudio global SMART reportó en 2011 que la sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem es de 58 % a 70 % en América Latina; 60 % a 70 % en Europa; 60 % a 80 % en África y 70 % a 85 % en América del

Norte; sin embargo, esta sensibilidad ha disminuido progresivamente hasta la fecha. En EE.UU. se ha reportado hasta 2013 un aislamiento global de 13 % de cepas de *P. aeruginosa*-MDR, en tanto que, a 2016, Europa reportó un 5 % de cepas MDR, aun cuando en Polonia, Grecia y Rumania las cifras son mayores del 25 %.

La Organización Panamericana de la Salud reportó en 2010 la prevalencia de *A. baumannii* resistente al imipenem y al meropenem para América Latina: 31 % y 73 % en Brasil; 78 % y 81 % en Argentina; 24 % y 25 % en Chile; 60 % y 62 % en Colombia y 76 % y 75 % en México, respectivamente. En el mismo informe el Perú registraba una prevalencia de *A. baumannii* resistente al meropenem de 51 %, pero no dio datos respecto al imipenem. El reporte anual europeo del 2016 informó presencia de *Acinetobacter spp.* carbapenem-resistente en más del 50 % en Portugal, España, Italia, Polonia, Rumania y Grecia. El CDC reportó en 2013 una prevalencia de 63 % de cepas de *Acinetobacter spp.* MDR en EE. UU.

La resistencia de *Hemophilus influenzae* a las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) se debe a la producción de betalactamasas, pero la sensibilidad antibiótica se eleva hasta un 95 % cuando se utiliza un betalactámico asociado a un inhibidor de betalactamasa (amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam). *Moraxella catarrhalis* también presenta resistencia contra las aminopenicilinas por acción de betalactamasas, pero es sensible a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, a los macrólidos, al trimetoprima/sulfametoxazol y a la amoxicilina/ácido clavulánico.

Respecto al gonococo,¹⁰ la resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas se debe a mutaciones cromosómicas en los genes *penA*, *penB*, *ponA* y *mtrR*. Otros mecanismos de resistencia contra la penicilina son la alteración de expresión del gen *pem* y la producción de betalactamasas mediado por plásmidos. La resistencia a las tetraciclinas se debe a mutaciones cromosómicas en los genes *rpsJ*, *penB* y *mtrR*, a la alteración de la expresión del gen *tem* y a la producción de la proteína TetM mediado por plásmidos. La resistencia a la espectinomicina se debe a mutaciones en el gen *spc* y la resistencia a las sulfonamidas es por sobresíntesis del ácido p-aminobenzoico y por cambios mutacionales en el gen de la dihidropterato sintetasa. La resistencia a los aminoglucósidos es por mutaciones en el gen *kan* y la resistencia a las fluoroquinolonas es por mutaciones en

los genes *gyrA* y *parC*. La resistencia del gonococo a los macrólidos es por mutaciones en los genes *23sRNA* *rrl*, *mtrR* y *mtrC*, y por alteración en la expresión cromosomal de los genes *ermB*, *ermC* y *ermF*. El reporte global 2014 de la OMS registra aislamientos de gonococos con disminución de sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación en menor de 12% en África y del este del Mediterráneo, menor de 36 % en Europa, menor de 31 % en América y menor de 44 % en Asia y Oceanía.

Las especies de *Bacteroides* se encuentran entre los anaerobios más frecuentes de la flora gastrointestinal inferior y constituyen una fuente importante de infecciones. Casi todas las especies de *Bacteroides spp.* pueden producir una betalactamasa codificada cromosómicamente que hidroliza penicilinas y cefalosporinas, pero no son capaces de hidrolizar a la cefoxitina, al cefotetan y a los carbapenémicos. Los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasa (ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam) y los carbapenémicos aún son activos contra la mayoría de cepas de *Bacteroides spp.*, pero ya se ha informado resistencia a los mismos debido a la producción de metalo-betalactamasas. La resistencia a la clindamicina se produce por modificación (metilación) de la subunidad 50S ribosomal. La resistencia de bacterias anaerobias al metronidazol es poco frecuente, pero puede ocurrir a través de los genes o mutaciones que impiden la conversión del profármaco a su forma activa dentro de la bacteria.

RESISTENCIA DE *Treponema pallidum*

Esta espiroqueta puede presentar resistencia contra los macrólidos por mutaciones cromosómicas en los genes *23sRNA* (A2058G y A2059G). Aún no se ha documentado resistencia de *T. pallidum* a las penicilinas, cefalosporinas y tetraciclinas.¹⁰

RESISTENCIA A LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS

La tuberculosis aún constituye una de las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo. Su tratamiento es largo y requiere del uso simultáneo de varias drogas; sin embargo, no está libre del fenómeno de la resistencia y de la multiresistencia, situación que ensombrece el pronóstico de los pacientes afectados y plantea un difícil reto terapéutico.



La rifampicina es un inhibidor de la subunidad beta de la ARN polimerasa de células procariotas, incluido *M. tuberculosis*. La resistencia a esta droga está principalmente mediada por mutaciones agrupadas en una región del gen *rpoB*. Una pequeña fracción de cepas resistentes no muestra mutaciones en el gen *rpoB*, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos de resistencia, posiblemente eflujo de la droga.

La isoniazida es una prodroga que se activa por la catalasa-peroxidasa KatG y la resistencia se produce por mutaciones en KatG, lo que confiere un alto nivel de resistencia. Sin embargo, el blanco molecular de acción para la isoniazida es la InhA, una enoil-ACP reductasa involucrada en la vía de síntesis de los ácidos micólicos. Otras mutaciones involucradas en la resistencia a la isoniazida afectan al gen *ndh*, que codifica para la NADH deshidrogenasa.

La pirazinamida es transformada por la pirazinamidasa a su principio activo, ácido pirazinoico, el cual genera un pH ácido intrabacteriano que afecta a la micobacteria. La pirazinamidasa es codificada por el gen *pncA* y las mutaciones en este gen explican la resistencia a esta droga.

El mecanismo de acción de la estreptomina se basa en su unión al ARN ribosomal (ARNr), con lo cual inhibe la síntesis proteica de la micobacteria. La resistencia a este fármaco se asocia con mutaciones en los genes *rpsL* y *rrs* (o *rrnS*), los cuales codifican respectivamente la síntesis de la subunidad proteica 12S y el ARNr. Se cree que alteraciones en la pared y membrana celular son factores adicionales de resistencia.

La resistencia al etambutol se produce por mutaciones en los genes *embA*, *embB* y *embC*, relacionados con la síntesis de la pared celular y con lo cual disminuye la permeabilidad para el ingreso de la droga.

Las cepas resistentes a la rifampicina y a la isoniazida son definidas como TB-MDR, mientras que las resistentes a la rifampicina, isoniazida, una fluoroquinolona y un aminoglucósido son consideradas como extremadamente resistente (TB-XDR). A nivel mundial, según el reporte global 2014 de la OMS, el 3,6 % de los nuevos casos de tuberculosis y el 20,2 % de los casos previamente tratados se estima que son TB-MDR con tasas mucho más altas en Europa oriental y Asia central. A pesar de los avances en la detección y tratamiento de la TB-MDR, los 84 000 casos de TB-MDR notificados a la OMS en 2012 representaban solo

el 21 % de los casos de TB-MDR que habían surgido ese año en todo el mundo. Entre los pacientes con TB-MDR que iniciaron tratamiento en 2010, solo el 48 % (rango 46 %-56 % en todas las regiones de la OMS) curaron después de finalizar el tratamiento (se perdió un 25 % en el seguimiento). Se reporta que hay una baja tasa de éxito terapéutico en los pacientes con TB-XDR. En el Perú, en los últimos cuatro años se han reportado más de 1 500 pacientes con TB-MDR y alrededor de 80 pacientes con TB-XDR por año.⁶

RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS

Los mecanismos de resistencia antifúngica pueden ser primarios o secundarios y dependen de las características intrínsecas o adquiridas de los patógenos fúngicos. Varios mecanismos conducen a una resistencia adquirida a los azoles, a saber: la inducción de bombas de eflujo codificadas por los genes *MDR* o *CDR* (el mecanismo más común), y la adquisición de mutaciones p en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen *ERG11*). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones del gen *ERG11*, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto (efecto aditivo).

La resistencia adquirida de *Candida spp.* a las equinocandinas es típicamente mediada por mutaciones en los genes *FKS* que codifican para la subunidad mayor de la enzima blanco de estos antifúngicos (1,3- β -O glucano-sintetasa).

En los hongos filamentosos, como *Aspergillus spp.*, la resistencia a los azoles está primariamente asociada a mutaciones de gen *Cyp51A*, mientras que la resistencia a las equinocandinas se asocia a mutaciones en el gen *FKS1*.

La resistencia a los polienos (anfotericina B) se ha descrito en levaduras y hongos filamentosos, pero los mecanismos que subyacen a la misma aún no tienen completa explicación. En las levaduras, la mutación de la enzima C-5, 6 esterol-desaturasa (producto del gen *ERG3*) implicada en la síntesis del ergosterol, confiere resistencia moderada a la anfotericina B; sin embargo, esta mutación siempre se acompaña de mutaciones del gen *ERG11*, lo que implica la existencia de resistencia cruzada a la anfotericina B y a los azoles.

Con *Aspergillus spp.*, la situación es más complicada ya que, a pesar de detectarse numerosos fallos terapéuticos, no hay metodología fácilmente disponible que sea capaz

de relacionar estos fallos con la resistencia fenotípica a la anfotericina B, mediante la detección de CIM elevadas.

El reporte global 2014 de la OMS informó que la tasa de resistencia de *C. albicans* al fluconazol es aún menor al 2 % en América Latina, EE. UU. y Europa, y del 3 % al 5 % en China y Sudáfrica; sin embargo, la resistencia de la *Candida no-albicans* al fluconazol es mayor, menor 5 % en América Latina y 12 % en EE. UU., y cifras mucho mayores en otros países como Sudáfrica 50 %, Italia 45 % y Noruega 30 %. Resistencia al fluconazol por todas las especies se ha reportado en 3 % en América Latina y 7 % en EE. UU., y cifras más altas en países como Dinamarca 33 %, Italia 22 % y China 15 %.¹⁸ *C. auris* muestra multiresistencia a todos los antifúngicos conocidos.

RESISTENCIA A LOS ANTIMALÁRICOS^{22,25}

No existe una prueba de laboratorio simple para identificar la drogoresistencia en la malaria, de ahí que la OMS define resistencia a los antimaláricos como la capacidad de una cepa del parásito para sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración de un fármaco antimalárico en dosis iguales o superiores a los que generalmente se recomienda. Puede ocurrir resistencia cruzada entre drogas de la misma familia o entre aquellos que comparten el mismo modo de acción.

La resistencia se desarrolla en dos fases. Una fase inicial o evento genético que produce un parásito resistente (mutación *de novo*). Este tipo de acontecimientos genéticos es espontáneo y raro. En algunos casos, un solo evento genético puede ser suficiente para conferir resistencia a los medicamentos; en otros, múltiples eventos independientes pueden ser necesarios para producir una cepa de parásito resistente. En la segunda fase se seleccionan los parásitos resistentes y comienzan a multiplicarse, lo cual ya implica pérdida de sensibilidad al tratamiento.

Los pacientes no inmunes, muy infectados y que reciben cantidades inadecuadas de una droga antimalárica se encuentran en alto riesgo de resistencia *de novo*. La propagación de la resistencia es mayor por el uso de fármacos que se eliminan lentamente del cuerpo, tales como cloroquina, mefloquina o la piperquina. Con ellos se evita la infección por los parásitos susceptibles pero a la vez permiten la infección por parásitos resistentes. La emergencia de malaria resistente a la cloroquina

desde la década de 1980 en África se relaciona con el incremento de hospitalizaciones, mortalidad, casos de anemia e incremento de la tasa de transmisión. Posteriormente, en la década de 1990, se reportaron los primeros casos de *P. falciparum* resistente a la amodiaquina y al sulfadoxina-pirimetamina, drogas que actualmente se utilizan en la terapia combinada basada en la artemisinina (ACT).

La resistencia a quinina parece deberse a la mutación del gen *pfmdr* y, sobre todo, a la sobreexpresión de su homólogo, el gen *pdfmdr1*. Mutaciones puntuales de los genes *pfprt* y *pfmrpl* también están implicadas en la disminución de la sensibilidad a la quinina.

Se sospecha de *P. falciparum* resistente a la artemisinina cuando 10 % o más de los pacientes que recibieron tratamiento con una ACT tiene parásitos detectables en el tercer día después de iniciar del tratamiento y cuando la semivida de aclaramiento parasitario es igual o mayor de cinco horas tras iniciar un tratamiento con ACT o artemisinina en monoterapia. Se confirma la resistencia a la artemisinina cuando se registran mutaciones en el gen PF3D7_1343700 del cromosoma 13 de *P. falciparum* y que codifica la proteína kelch13.

La resistencia a sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar[®]) fue descrita por primera vez en la década de 1970 en Asia y América del Sur y extendida a África en la década de 1980. Se debe a mutaciones de los genes *dhfr* y *dhps* que codifican los enzimas DHFR y DHPS, implicadas en la síntesis de los folatos parasitarios.

La resistencia a atovaquona-proguanil es causada por la mutación del gen *pfcytb* que sintetiza el citocromo b.

RESISTENCIA A LOS ANTIVIRALES

El mayor impacto sanitario de resistencia a los antivirales se ha observado en la Enfermedad por VIH y en la Influenza. La resistencia del VIH a los antirretrovirales está fuertemente asociada con el fracaso para lograr la supresión de la replicación viral y, por lo tanto, con el mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Los datos recogidos entre 2004 y 2010, en países de bajos y medios ingresos mostraron el aumento de los niveles de transmisión de resistencia a los antirretrovirales antes de iniciar el tratamiento. Los datos disponibles hasta 2013 sugieren que en Australia, Europa, Japón y los Estados Unidos, de 10 % a 17 % de los pacientes sin terapia antirretroviral previa ya están infectados con VIH resistente a por lo menos a un fármaco antirretroviral.



Respecto a la influenza, durante los últimos 10 años los medicamentos antivirales se han convertido en elementos muy importantes para el tratamiento de la influenza endémica y pandémica, sin embargo, la resistencia generalizada a los adamantanos en virus influenza circulantes tipos A(H1N1) y A(H3N2) tiene en los inhibidores de la neuraminidasa como los agentes antivirales recomendados para la prevención y el tratamiento de la influenza. Aunque la frecuencia de resistencia al oseltamivir en los virus circulantes A(H1N1) pdm09 es baja (1 %-2 %), la aparición y rápida propagación mundial de resistencia al oseltamivir, desde 2007, por los antiguos virus estacionales (H1N1) ha incrementado la necesidad de la continua vigilancia global de la resistencia antiviral. Un cambio genético particular, conocido como mutación H275Y, confiere resistencia al oseltamivir en los virus de la influenza H1N1 2009. Esta sustitución evita que el oseltamivir inhiba la actividad de la NA y permite que los virus que mutaron se diseminen entre células sanas y, como resultado, el medicamento no causa el efecto deseado. En 2017, el CDC de EE. UU. consideraba que aún el 100 % de los virus de las influencias A (H3N2) y B son susceptibles al oseltamivir, zanamivir y peramivir.

PREVENCIÓN^{8,12,23}

La mejor estrategia contra la aparición de microorganismos resistentes es el uso racional de los antimicrobianos. La decisión de prescribir un antimicrobiano en forma empírica debe sustentarse en el juicio clínico adecuado de estar frente a proceso infeccioso bacteriano. Siempre tenga presente lo siguiente:

- Más del 90 % de los procesos infecciosos respiratorios altos de la comunidad (resfrío, rinofaringitis, faringitis aguda, sinusitis aguda) son de origen viral; sin embargo, se prescriben antibióticos en más del 50 % de tales casos.
- Más del 90 % de casos de bronquitis aguda del paciente inmunocompetente, no fumador y sin EPOC, son de origen viral. El antibiótico solo se reserva para casos de bronquitis aguda con alta sospecha de neumonía; en la exacerbación aguda de la EPOC y en la bronquitis del adulto mayor postrado y/o inmunodeprimido.
- La diarrea no disintérica del paciente inmunocompetente y adquirida en la comunidad, se autolimita y no requiere de antibióticos.

- Excepto en gestantes y pacientes programados para cirugía urológica/ginecológica, la bacteriuria asintomática no requiere la prescripción de antibióticos. Las fluoroquinolonas ya no están indicadas en la paciente con cistitis no complicada.
- Muchas lesiones de la piel diagnosticadas como celulitis, no lo son y reciben antibióticos de manera errónea. Antes debemos estar seguros de no estar frente a otras lesiones como: eccema por estasis venoso, eritema nudoso, urticaria localizada o de contacto, reacciones por picadura de insectos, entre otras lesiones eritematosas que puedan sugerir una supuesta “celulitis”.
- Evitarse el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, sobre todo aquellos que tienen actividad antipseudomonas, como fluoroquinolonas, ceftazidima, carbapenémicos y aminoglucósidos.
- La profilaxis antibiótica debe efectuarse de manera racional y sujeta a las guías vigentes.

Las autoridades regulatorias de salud, farmacias y la comunidad médica, en general, deben hacer todos los esfuerzos para combatir la autoprescripción y la venta indiscriminada de medicamentos. La venta de antibióticos debe realizarse de manera estricta bajo receta médica. La venta libre en farmacias y boticas debería estar sujeta a fuertes sanciones. Los hospitales deben contar con comités de infectología y de farmacovigilancia. Todos los centros de atención de la salud deben tener datos epidemiológicos actualizados, incluida la prevalencia y sensibilidad antibiótica de la flora bacteriana local.

Medidas no farmacológicas para evitar la resistencia

- Monitoreo del uso de antimicrobianos y de la resistencia bacteriana a los mismos.
- Mejorar el diagnóstico bacteriológico. Para ello es necesario el uso de nuevas técnicas y metodologías, y contar con control de calidad en los laboratorios.
- Sustento clínico y microbiológico (presuntivos o definitivos) adecuados antes de instaurar, modificar o suspender la terapia antimicrobiana, sea como monoterapia o combinada. Uso racional de cultivos, pruebas serológicas, marcadores como procalcitonina, proteína C reactiva, entre otros.
- Educación continua sobre el uso adecuado de antimicrobianos y la práctica de medidas de bioseguridad. Las medidas especiales de asepsia,

antisepsia, uso adecuado de barreras y lavado de las manos, evitan la transmisión horizontal de los microorganismos.

- Uso racional de catéteres (venoso, urinario, endotraqueal) u otros dispositivos invasivos, debido a que generan flora colonizadora con mayor riesgo de presentar resistencia frente a la exposición antibiótica.
- Utilización de guías validadas para el manejo de las enfermedades infecciosas y la profilaxis antibiótica.
- La prevención de infecciones es una medida eficaz para utilizar menos antibióticos. De ahí la importancia de la vacunación, de las medidas higiénicas y sanitarias, y la aplicación de las normas técnicas para el control de las infecciones.
- Fortalecer los sistemas de salud y sus estrategias de vigilancia.

Medidas farmacológicas

- En lo posible indicar antibióticos de espectro reducido que sean eficaces contra el agente patógeno sospechado, y por el tiempo necesario.
- La combinación de antimicrobianos para aumentar la eficacia clínica se recomienda frente a bacterias con características de resistencia y en infecciones graves de etiología bacteriana mixta. Según la respuesta clínica y el aislamiento microbiológico, puede cambiarse a la monoterapia. La terapia antimicrobiana combinada es requerida solo patologías como la sepsis grave en pacientes inmunodeprimidos o con sospecha de etiología mixta y/o de multiresistencia bacteriana, tales como la tuberculosis y la brucelosis.
- Optimizar la selección y la duración de la terapia antimicrobiana empírica y utilizar la estrategia del desescalamiento según la evolución clínica (preferente) y microbiológica del paciente. Restringir el uso de antibióticos con actividad antipseudomonas.
- Conocer y evaluar las dosis y concentraciones de los antimicrobianos (parámetro farmacocinético o PK) y su relación con la CIM (parámetro farmacodinámico o PD). Este concepto de PK/PD es fundamental para asegurar que la dosis seleccionada en relación con la CIM es la adecuada para garantizar la eficacia de los antimicrobianos desde sus primeras fases.
- Recuerde siempre “usar el antibiótico correcto, en la dosis y vía correctas, y durante el tiempo correcto”; se debe añadir: “en el paciente correcto”, a fin de un uso racional de los antibióticos y no de uno indiscriminado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):185-230
2. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969-76.
3. CDC. Antimicrobial resistance. URL: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> (Ago 2018)
4. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. URL disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
5. Chang-Ro Lee, Ill Hwan Cho, et al. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:4274-4305.
6. Cuevas-Córdoba B, Zenteno-Cuevas R. Tuberculosis drogo-resistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(9):621-628.
7. Frainow H, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit Care Clin.* 2011;27:163-205.
8. Harris A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: Advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):425-434.
9. Labarca J, et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(2):276-292.
10. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sex Transm Infect.* 2011;87:39-43.
11. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:53-10.
12. Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:958-65.
13. Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals.* 2013; 6: 1335-1346.
14. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004;32:470-85.
15. Peleg A, Hooper D. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804-13.
16. OMS. Publicación de lista de bacterias para las que urgentemente se necesitan nuevos antibióticos. URL disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
17. Pan American Health Organization. Informe anual de la red de Monitoreo/Vigilancia de la resistencia a los antibióticos San José, Costa Rica. 29 noviembre, 1 de diciembre, 2010.
18. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med.* 2012;125(1 Suppl):S3-13.
19. Rivera AM, MD, Boucher HW. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant staphylococcus aureus, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:1230-1242.
20. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report 2016 (EARS-Net). www.ecdc.europa.eu
21. Torres N, et al. Resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en portadores sanos de siete regiones del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30(4):575-82.
22. Venanzi E, et al. Resistencia a los antimaláricos. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(Suppl. 1):72-75.
23. World Health Organization. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva:WHO; 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2)
24. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance, 2014. URL disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillance-report/en/>
25. World Health Organization. World Malaria report 2012. URL disponible: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>