

INFECTOLOGÍA

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MICROORGANISMOS MÁS RESISTENTES Y ANTIBIÓTICOS CON MENOR ACTIVIDAD

German Calderón Rojas • Médico General

Leidy Aguilar Ulate • Farmacéutica

SUMMARY

The resistance to antibiotics is one of the big public health worldwide, a phenomenon that through the years has been involving more strains, new species and new mechanisms. It is a condition that has been developing through the years, in which the use of antimicrobials has been apparently indiscriminate and inappropriate. A review of bacterial resistance topic, main infectious agents and antibiotic resistance more that has a lower susceptibility was performed. Exposed the concept of antimicrobial resistance, antimicrobial

multi-resistance, natural and acquired resistance, forms of exchange of material genetic used by bacteria to generate resistance and antibiotics resistance mechanisms. The purpose of the review of the subject is to introduce and mention the infectious agents that present a bigger resistance to different antibiotics or groups of antibiotics, and give general recommendations to improve the use of these drugs in order to prevent the problem of, antimicrobial resistance get higher every day.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es la capacidad de un microorganismo de resistir los efectos de un antimicrobiano, constituye un problema creciente de la salud pública en todo el mundo. La resistencia puede ser producida por selección natural, como producto de mutaciones ocurridas al azar, o puede inducirse mediante la aplicación de presión selectiva a una población (1). Según la Organización Mundial de la Salud y el Foro Económico Mundial, la

Recibido: 05 de Agosto del 2016.

Revisado: 08 de Setiembre del 2016.

Aceptado: 27 de Setiembre del 2016.

resistencia a los antibióticos es uno de los mayores problemas de salud pública mundial porque (7,11): impide nuestra capacidad de controlar las enfermedades infecciosas aumentando la morbi-mortalidad, se reduce la eficacia terapéutica amenazando el progreso y causando un retroceso de la medicina moderna a la era pre-antibiótica, permite la transmisión de microorganismos infecciosos de un individuo a otro, aumenta los costos en la atención de salud y amenaza la seguridad sanitaria perjudicando el comercio y la economía. Debemos de tener presente la diferencia de entre los conceptos resistencia antimicrobiana y multi-resistencia antimicrobiana. El primer término se refiere a la capacidad que tiene una bacteria de sobrevivir ante la exposición de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cualquier tipo de antibiótico, que inhibe/mata a otras de la misma especie (3); el segundo término habla sobre la resistencia que presenta un microorganismo ante la exposición de dosis terapéuticas adecuadas de tres o más antibióticos los cuales pertenecen a diferentes grupos antibacterianos. Otra definición para entender estos dos conceptos sería: el mecanismo a través del cual, una bacteria puede disminuir o inactivar la acción de los agentes antimicrobianos (5,8).

En el control de la resistencia antimicrobiana hay algo que no podemos perder de vista, los microorganismos son seres vivos que aparecieron sobre la faz de la tierra millones de años antes que el hombre, controlan y gobiernan ciclos vitales de vida (oxígeno, gas carbónico, nitrógeno, entre otros), pueblan la microbiota bacteriana de distintos sitios anatómicos del hombre y los animales, y han establecido con sus huéspedes complicadas relaciones biológicas que deben protegerse y mantenerse, pues son absolutamente indispensables. La resistencia está en su naturaleza misma y se manifestara cada vez que su supervivencia se vea amenazada (14). Uno de los grandes retos que enfrenta la infectología es el problema antes mencionado y si no se toman acciones para contrarrestar la situación presente, puede llegar el momento en que tales agentes no sean por más tiempo útiles para combatir enfermedades (14). El panorama mundial de la resistencia antimicrobiana nos amenaza con volver a la era preantibiótica (13). Quizá sea la inmunología la que, con su extraordinaria potencialidad, llegue a ofrecer soluciones específicas (14). La crisis de resistencia a los antibióticos se ha atribuido al uso excesivo y al mal uso de estos medicamentos, así como a la falta de desarrollo

de nuevos medicamentos por la industria farmacéutica, esto debido principalmente a la reducción de los incentivos económicos y los desafiantes requisitos reglamentarios (16).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia de las bacterias a los antibióticos es un problema que se ha complicado día tras día, más aun en los últimos años, pues como cualquier especie viviente, las bacterias tienen la capacidad de desarrollar diferentes mecanismos de defensa ante cualquier tipo de amenaza que atente contra su vida, sobrevivencia y reproducción. Desde el inicio de la era de los antibióticos y a medida que se han ido creando nuevos antimicrobianos para combatir estos microorganismos, al mismo tiempo estos han ido presentando diferentes tipos de modificaciones y/o adaptaciones, tanto genéticas como en su estructura, que los han ido haciendo resistentes a los mismos. Cuando nos referimos a resistencia antimicrobiana, hablamos del mecanismo y/o capacidad que tiene un microorganismo para resistir y sobrevivir a los efectos de un antibiótico, o mediante el cual la bacteria puede disminuir o inactivar la acción de los agentes antimicrobiano (1,8,10). Las bacterias pueden presentar

resistencia a los antibióticos como resultado de mutaciones cromosomales e intercambio de material genético de otras bacterias o fagos (virus que utilizan bacterias para su desarrollo y reproducción), a través de mecanismos como (1,5).

1. **Transformación:** consiste en la transferencia o incorporación por una bacteria de ADN libre extracelular procedente de la lisis de otras bacterias (1,5,19).
2. **Transducción:** transferencia de ADN cromosómico o plasmidico de una bacteria a otra mediante un bacteriófago (virus que infecta bacterias) (1,19).
3. **Transposición:** movimiento de una sección de ADN (transposon) que puede contener genes para la resistencia a diferentes antibióticos y otros genes casete unidos en equipo para expresión de un promotor en particular (5).
4. **Conjugación:** consiste en el intercambio de material genético entre dos bacterias (donante y receptor), a través de una hebra sexual o contacto físico entre ambas (1,5).

La resistencia bacteriana puede ser natural o intrínseca y adquirida, y debe ser analizada desde varios puntos de vista (farmacocinético, farmacodinámico, poblacional, molecular y clínico).

La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de las bacterias, su aparición es anterior al uso de los antibióticos y tiene la característica de ser inherente a una especie en particular (1,10). El conocimiento de este tipo de resistencia es útil en la práctica, tanto para el microbiólogo como para el médico, pues se evita el uso de antibióticos que presenten este tipo de resistencia ante ciertas bacterias o grupos de bacterias. La resistencia adquirida es un verdadero cambio en la composición genética de la bacteria y constituye un verdadero problema en la clínica (1,10). Dicho de manera sencilla, esto significa que si algún antibiótico alguna vez fue eficaz para combatir alguna bacteria, al adquirir la resistencia dicho fármaco deja de ser eficaz. También puede ser un fenómeno temporal cuando está condicionada por factores de su medio, y/o puede ser de carácter permanente en el caso de existir mutaciones o cuando se debe a la adquisición de material genético externo a través de plásmidos, transposones, integrones, u otros (1). Existe un fenómeno conocido como tolerancia, el cual es considerado como un tipo de resistencia adquirida, aun cuando el microorganismo siga siendo sensible al medicamento (1).

Los siguientes son los principales mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias:

1. **Bombas de eflujo o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana:** Transporta al antimicrobiano hacia el exterior de la célula sin modificaciones, pero sin acción antimicrobiana (1,19). Para ello, la bacteria dispone de bombas de expulsión dependientes de energía, que pueden comportarse como sistemas de eliminación de uno o varios antibióticos (1).
2. **Modificación o inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas:** Es el mecanismo más común de resistencia adquirida y está determinado en gran medida por la producción de enzimas que hidrolizan al antimicrobiano (8,19). El ejemplo más representativo son las betalactamasas, enzimas que inactivan el antibiótico al hidrolizar el anillo betalactámico de la molécula. Otra clase importante de antibióticos que son destruidos por enzimas son los aminoglucósidos (5).

Clases de betalactamasas.	
Clase A	Penicilinasas
Clase B	Betalactamasas
Clase C	Cefalosporinas
Clase D	Oxacilinas

3. **Bloqueo de la penetración del antibacteriano mediante modificación del sitio activo:** La alteración o modificación

del sitio de unión del antimicrobiano se traduce en una pérdida de la afinidad y por ende le impide ejercer su acción (1). La modificación de un aminoácido genera un blanco diferente y así disminuye la afinidad de unión por el antimicrobiano (19). Hay dos tipos de modificación del sitio activo:

- **Modificación de PBP** (*penicilin-binding-protein*): complejo enzimático que permite la síntesis del peptidoglicano, compuesto de pared celular de bacterias principalmente grampositivas, si se produce la mutación del sitio de unión al antimicrobiano como los betalactámicos, estos no pueden actuar y se genera resistencia (19).

- **Modificación ribosomal**: los genes *erm A* y *erm B* modifican el sitio activo del ribosoma mediante metilación, mecanismo importante en la resistencia a macrólidos (*S. pneumoniae* y *S. pyogenes*) (19).

4. **Alteración o disminución de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana**: Cambios en el diámetro y/o número de porinas pueden bloquear el ingreso del antimicrobiano a la bacteria, de esta manera el

antibiótico no puede penetrar la superficie bacteriana y alcanzar el núcleo celular, esta es la forma más frecuente de resistencia natural (8,19). Es un mecanismo importante en las bacterias gramnegativas, pues poseen canales proteicos denominados porinas que permiten o impiden el paso de moléculas hidrofóbicas (1).

5. **Biofilmes**: Las bacterias que forman biofilme están protegidas de la luz ultravioleta, la deshidratación, la acción de los antibióticos, los mecanismos de defensa del organismo como la fagocitosis y otras amenazas ambientales. La resistencia antimicrobiana a los antibióticos dentro del biofilme se debe a múltiples mecanismos, que pueden incluso actuar de forma sinérgica (1).

6. **Sobre-expresión del sitio blanco**: Este mecanismo solamente se ha descrito en aislados clínicos de micobacterias. La duplicación génica a las mutaciones de los promotores implicados en la transcripción de estos genes, son probablemente el mecanismo responsable (5).

La disminución o inactivación del antimicrobiano consiste en una serie de cambios estructurales y mecanismos desarrollados por las bacterias para evadir la acción que ejercen sobre ellas los antibióticos,

con lo que disminuyen las opciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes, generando resultados no satisfactorios en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, y aumentando los días de hospitalización y mortalidad (6).

CONCLUSIÓN

La resistencia a los antibióticos no es un fenómeno nuevo, y por el contrario se reportan casos de resistencia posterior al inicio de la era de los antibióticos, algunos de los cuales han sido perfeccionados por las bacterias y otros han surgido de novo. Los mecanismos de resistencia han sido desarrollados por las bacterias como método de defensa para lograr sobrevivir a los ataques de agentes que amenacen su sobrevivencia y reproducción. Mediante el conocimiento de los mecanismos de resistencia empleados por las bacterias o grupos de bacterias es que en muchas ocasiones se ha logrado llegar a saber cuáles antibióticos son más efectivos en el combate de ciertos tipos o familias de bacterias. Por medio de la revisión de artículos científicos relacionados con el tema se realiza una recopilación de agentes infecciosos y los principales antibióticos a los que han mostrado resistencia, esto con el fin de ayudar en el mejoramiento

Cuadro 1. Principales bacterias que presentan mayor resistencia a los antibióticos

<i>Microorganismos</i>	<i>Antibióticos</i>
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas, Quinolonas, Ampicilina, Ácido Nalidixico, Trimetroprina-Sulfametoxazol, Clindamicina, Ampicilina/Sulbactam.
<i>Enterococcus sp</i>	Vancomicina, Ampicilina, Ciprofloxacina, Cefalosporinas, Aminoglucósidos.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilina, Oxacilina, Ampicilina, Trimetroprina-Sulfametoxazol, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Clindamicina, Gentamicina, Cefalexina, Ampicilina/Sulbactam, Vancomicina, Macrólidos.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Levofloxacina, Oxacilina, Linezolid, Clindamicina, Cefalexina.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Betalactámicos, Cloranfenicol, Eritromicina, Tetraciclina, Trimetroprina-Sulfametoxazol, Fluoroquinolonas, Penicilina, Aminoglucósidos.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Betalactámicos, Macrólidos, Aminoglucósidos, Sulfonamidas.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Vancomicina, Aminoglucósidos.
<i>Acinetobacter sp.</i>	Meropenem, Imipenem, fluoroquinolonas, Aminoglucósidos, Trimetroprina-Sulfametoxazol, Tetraciclinas, Macrólidos, Gentamicina, Amikacina, Clindamicina.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Quinolonas, Cefalosporinas tercera generación, Carbapenémicos, Macrólidos, Aminoglucósidos, Tetraciclinas, Penicilina.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas, Carbapenémicos, Ampicilina, Gentamicina, Amikacina.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fluoroquinolonas, Cefalosporinas, Macrólidos, Carbapenémicos.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Carbapenémicos, Linezolid, Estreptomicina, Cefalosporinas, Penicilinas.
<i>Clostridium perfringens</i>	Clindamicina, Cloranfenicol, Penicilina.
<i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>Haemophilus influenzae</i> .	Betalactámicos, Macrólidos.
<i>Shigella sp.</i>	Ampicilina, Cloranfenicol.
<i>Proteus sp</i> y <i>Salmonella sp.</i>	Ciprofloxacina.

Fuente: (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21)

de terapéutica antimicrobiana. El uso indiscriminado que se le ha dado a los antibióticos, mediante la venta libre y sin restricción en muchos países del mundo, ha propiciado que el problema se agrave aún más. Se conoce que en muchas ocasiones los

antibióticos son comercializados y consumidos a la libre, sin ni siquiera contar con la supervisión responsable y profesional de un médico. Algunas de las recomendaciones generales para prevenir la resistencia bacteriana a los antibióticos son:

1. Desarrollar programas de educación dirigidos a optimizar y racionalizar el uso de los antibióticos, dirigidos tanto a los médicos como a la población, esto con el objetivo de minimizar el uso excesivo e innecesario de antibióticos

en infecciones menores y así evitar crear resistencia.

2. Fortalecer los conocimientos del profesional en salud dando énfasis en la prescripción de antibióticos basada en evidencia científica.
3. Establecer programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes y mejorar los métodos de susceptibilidad con el fin de dar una mejor guía a la terapéutica empírica.
4. Diseñar estrategias de rotación cíclica de antibióticos en centros de salud para reducir la resistencia.
5. Promover la creación de vacunas por parte de las compañías farmacéuticas, y al mismo tiempo la utilización de las mismas por parte de la población.
6. Incentivar la creación de nuevas moléculas por parte de las compañías farmacéuticas para combatir los microorganismos más resistentes.

desarrollando a través de los años, en los cuales ha sido evidente el uso indiscriminado e inapropiado de los antimicrobianos.

Se realizó una revisión de tema sobre resistencia bacteriana, principales agentes infecciosos con mayor resistencia y antibióticos a los que presenta una menor susceptibilidad.

Se expone el concepto de resistencia antimicrobiana, multiresistencia antimicrobiana, resistencia natural y adquirida, formas de intercambio de material genético utilizadas por las bacterias para generar resistencia y mecanismos de resistencia a los antibióticos.

El propósito de la revisión del tema es dar a conocer y mencionar los agentes infecciosos que presentan mayor resistencia a diferentes antibióticos o grupos de antibióticos y dar recomendaciones generales para mejorar el uso de estos medicamentos, con el fin de evitar que el problema de la resistencia antimicrobiana se acreciente cada día más.

Infectología 2003; 20: 7-10.

3. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2015; 33(10): 692-697.
4. Alvarado V, Mora M, Arias M, Rojas N, Chaves C. Resistencia Antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus aureus*, Costa Rica. *Revista Costarricense Salud Pública* 2011; 20: 102-106.
5. Cabrera C, Gómez R, Zúñiga A. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia Médica del Valle* 2007; 38: 149-158.
6. Chaverri J, Cordero E, Díaz J, Moya M, Vega Y. Revisión del uso de antibióticos de amplio espectro en el ambiente hospitalario privado en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense* 2014; 56(4): 158-162.
7. Cifuentes M, Silva F, García P, Bello H, Briceño I, Calvo M, Labarca J. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Revista Chilena de Infectología* 2014; 31 (2): 123-130.
8. Cordiés L, Machado A, Hamiton M. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta Médica Cubana* 1998; 8(1):18-20.
9. Faraco A, Oliveira H. Microbiological species and antimicrobial resistance profile in patients with diabetic foot infections. *Jornal Vascular Brasileiro* 2014; 13(4): 289-293.
10. Fernández F, López J, Ponce L, Machado C. Resistencia Bacteriana. *Revista Cubana de Medicina* 2003; 32 (1): 44-48.
11. Galán J, Borarull A, Baquero F. Impacto de los movimientos migratorios en la resistencia

RESUMEN

La resistencia a los antibióticos es uno de los grandes problemas de salud pública mundial, fenómeno que a través de los años ha venido involucrando más cepas, nuevas especies y nuevos mecanismos. Es una condición que se ha venido

BIBLIOGRAFÍA

1. Abreu O, Alpuche C, Arathoon E, Arbo A. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Quinta edición Washington, D.C: OPS, 2011.
2. Acuña G. Evolución de la terapia antimicrobiana. *Revista Chilena de*

- bacteriana a los antibióticos. Revista Española Salud Pública 2014; 88: 829-837.
12. Gamboa M, Inchaustegui S, Rodríguez E. Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de aislamientos de Clostridium perfringens de diferentes orígenes en Costa Rica. Revista Biológica Tropical 2011; 59 (4): 1479-1485.
13. González M. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. Revista Cubana de Pediatría 2013; 85 (4): 414-417.
14. Guzmán M. Resistencia antimicrobiana. Biomédica Instituto Nacional de Salud 2014; 34.
15. Hart M, Espinoza F. Resistencia antimicrobiana de bacilos gramnegativos. Revista Cubana de Medicina 2088; 47 (4).
16. Ventola Lee C. The Antibiotic Resistance Crisis. Pharmacy and Therapeutics 2015; 40 (4): 277-283.
17. López M, Barcenilla F, Amaya R, Garnacho J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Medicina Intensiva 2011; 35 (1):41-53.
18. Marreno J, Leyva M, Castellanos J. Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. Revista Cubana de Medicina General Integral 2015; 31 (1): 78-84.
19. Moreno C, González R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. Revista Otorrinolaringología Cirugía Cabeza y Cuello 2009; 69: 185-192.
20. Santa María F. Resistencia antibiótica en la infección urinaria. Boletín Médico Hospital Infantil de México 2014; 71 (6): 329-331.
21. Trucco O, Prado V, Durán C. Red de vigilancia de resistencia antimicrobiana PRONARES. Revista Chilena Infectología 2002; 19 (2): 140-148.