



BOLETÍN DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Puntos de interés especial:

- La Resistencia antimicrobiana (REA), un tema que nos está aquejando hoy.
- Hay que tomar acciones ahora. Los trabajadores de salud y los farmacéuticos podemos ayudar a combatir la resistencia.

Contenido:

- ¿Qué es la resistencia antimicrobiana? **1**
- ¿Por qué debe preocuparme la resistencia a los antibióticos? **3**
- Estadística **4**
- Bacterias Grampositivas y Gramnegativas **6**
- REA de Bacterias de origen hospitalario **7**
- REA de Bacterias de origen comunitario **11**
- Implicaciones para la Salud Pública **15**
- Alternativas en desarrollo **16**
- Tips para reducir el uso de antibióticos **18**

Introducción

En el 2014, el primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos (REA), revela que esta ya no es una predicción para el futuro. ⁽¹⁾

“ La Resistencia a los antibióticos - “cuando las bacterias cambian y los antibióticos fallan ” - está sucediendo *ahora mismo*, en todo el mundo ”

Durante los últimos 30 años (fig.1), ningún nuevo tipo de antibióticos

ha sido desarrollado. ⁽²⁾

En su mensaje, el Dr. Keiji Fukuda (Fig. 2), Subdirector General de Seguridad Sanitaria de la OMS, señala que:



Fig. 2. Dr. Keiji Fukuda ⁽³⁾

“Los antibióticos eficaces han sido uno de los pilares

que nos permiten vivir más tiempo, de manera más saludable y beneficiarse de la medicina moderna. A menos que tomemos medidas para mejorar los esfuerzos para prevenir las infecciones, así como cambiar la forma en que producimos, prescribimos y utilizamos los antibióticos, el mundo perderá más y más de estos bienes de salud pública a nivel mundial y las consecuencias serán devastadoras ”. ⁽⁴⁾

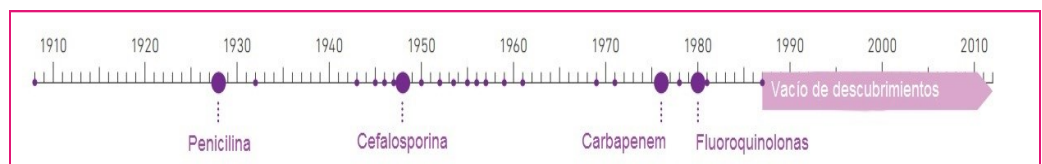


Fig. 1. Línea de tiempo del Desarrollo de Antibióticos ⁽²⁾

¿Qué es la resistencia antimicrobiana?

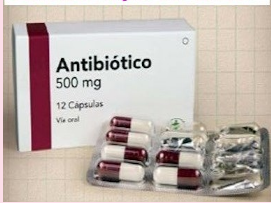
La resistencia antimicrobiana (REAM para efectos prácticos en este documento), es la capacidad de un microorganismo para crecer en la presencia de un químico (fármaco)

que normalmente lo elimina o limita su crecimiento. ⁽⁵⁾

La evolución de cepas resistentes (fig. 3) es un fenómeno natural que se produce cuando los microorganismos se

replican por sí mismos erróneamente o cuando los rasgos de resistencia son intercambiados entre ellos. ⁽⁶⁾ Hay varios tipos de microbios: bacterias, virus, hongos y parásitos. Todos

Pueden dejar de curar



“Cuando los microbios se vuelven resistentes a los medicamentos, se reducen las opciones para el tratamiento de las enfermedades que causan.” (9)

“Los antibióticos eliminan las bacterias, pero no los virus.”

“Solo se deben usar antibióticos cuando es probable que sean beneficiosos.” (11)

tienen la capacidad para desarrollar resistencia a los fármacos desarrollados en contra de ellos. (7) Se reconoce que la “resistencia a los antimicrobianos (REAM)” es un tema más amplio que la

“resistencia bacteriana a los antibióticos” (REA, para fines de este documento). Hay que reconocer que la preocupación mundial se enfoca en gran medida a este último problema, por su rápido desarrollo.(10)

Es por ello que el boletín No. 2 del presente año, esta dedicado a la: “Resistencia Antibacteriana o Resistencia bacteriana a los antibióticos (REA)”

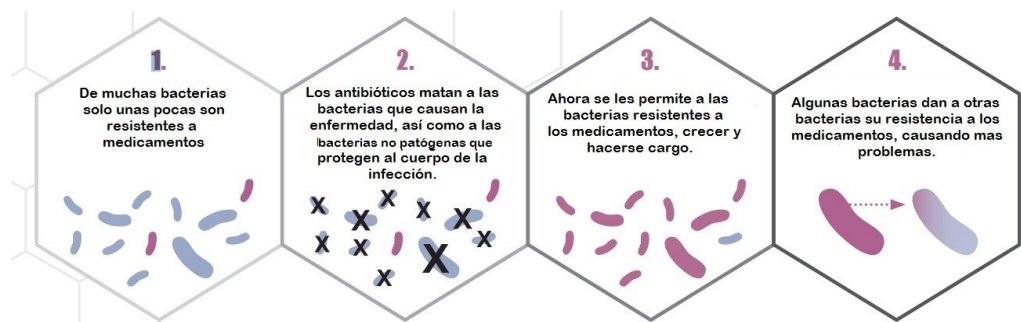


Fig. 3. Evolución de Mecanismos de resistencia antibacteriana (8)

Resistencia Antibacteriana (REA)

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más prescritos y utilizados en medicina. (7) Si bien los antibióticos se deben usar para tratar infecciones de tipo bacteriano, no son eficaces contra infecciones virales como el resfriado común y la influenza. El uso generalizado de los antibióticos promueve la propagación de la resistencia hacia estos (1). Las malas prácticas de control de infecciones, condiciones

sanitarias inadecuadas y la inapropiada manipulación de alimentos fomentan una mayor propagación de la REA.(6) Uno de los aspectos clave para controlar la propagación de la resistencia, es el uso correcto de los antibióticos.(11) Es aquí donde encontramos un área de oportunidad, ya que se ha reportado que en más de un 50% de casos, los antibióticos no son prescritos de manera adecuada, o bien la dosis o su duración son incorrectos(12)

El uso de antibióticos a corto y a largo plazo para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas, debe hacerse bajo la vigilancia de un profesional de la salud que asegure su uso adecuado e identifique la posibilidad de detectar REA.

¿Por qué debe preocuparme la resistencia a los antibióticos?

La REA es considerada uno de los problemas de salud pública más apremiantes en el mundo. Casi todos los tipos de bacterias han adquirido una mejor resistencia y son menos sensibles al tratamiento con antibióticos. ⁽¹¹⁾

Las infecciones por bacterias REA son difíciles de tratar, ya que requieren alternativas de medicamento más costosas y a veces con una mayor toxicidad (Fig.4). ⁽⁷⁾

Las consecuencias predecibles de la resistencia son: prolongar la enfermedad y aumentar el riesgo de complicaciones y las tasas de mortalidad. ⁽¹²⁾

Los costos sociales y económicos de esto son difíciles de cuantificar, ⁽⁸⁾ ya que hay que considerar la

generación de gastos económicos como la pérdida en los ingresos, disminución en la productividad del trabajador y tiempo dedicado a la familia.

En el área hospitalaria, se genera un aumento en el costo del diagnóstico (más consulta, infraestructura, detección, costo las pruebas de detección), y en el tratamiento (nuevos medicamentos) ⁽⁷⁾

Algunas instituciones han contabilizado las consecuencias económicas de la REA. Por ejemplo, en el 2009 el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) estimó que la REA le costó a la Unión Europea (UE) alrededor de 1.5 millones de euros en gastos de

atención médica y pérdida de productividad cada año.

El Profesor Neil Woodford, Jefe de la Unidad de Referencia de las Infecciones Asociadas a la Resistencia a los Antimicrobianos y Cuidados de la Salud, del Departamento de Salud Pública de Inglaterra, estima que para el 2050, el costo global de la RAM será de hasta \$100 billones de dólares y representará 10 millones de muertes adicionales al año. ⁽¹³⁾



Fig. 4. “La REA hace más difícil y costoso el tratamiento de una variedad de infecciones comunes”

El Director del Departamento de Salud Pública de Inglaterra, indicó que detener el desarrollo de la resistencia es algo que debe ser sencillo: “Prescribir el antibiótico adecuado para la infección correcta, por el tiempo correcto y detener la propagación de infecciones mediante la práctica de un buen control de la infección”. ⁽¹³⁾

Estadística de bacterias resistentes a los antibióticos.



Es importante que los datos locales representativos sobre REA se encuentren disponibles para informar a las guías de tratamiento.

La OPS indica que en la Región de las Américas, la RAM muestra altos niveles de *E.coli* resistente a las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas

Cada año en los **Estados Unidos**, al menos 2 millones de personas se infectan con bacterias REA y al menos 23,000 mueren como resultado directo de estas infecciones. Un porcentaje adicional muere a causa de las complicaciones. ⁽⁶⁾

En el 2008, la **Unión Europea (UE)** señaló que al menos 25,000 pacientes mueren anualmente por infecciones con REA; los costos sanitarios adicionales y pérdidas de productividad debidas a ello son de al menos €1,500 millones anuales. ⁽¹⁴⁾

La **Organización Panamericana de la Salud (OPS)**, que coordina la recopilación de datos sobre las bacterias REA en los hospitales y laboratorios de 21 países de la Región de las

Américas, ha reportado altos niveles de *E.coli* resistente a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas - antibióticos de uso general en la región. ⁽¹⁵⁾

La información que la OPS difunde, debe ser vista como complementaria, ya que es necesario que los países generen sus propios datos para formular recomendaciones sobre el uso racional de antibióticos, Guías de Tratamiento Estandarizado y garantizar que el personal de salud, cumpla con estas recomendaciones. ⁽⁷⁾

El informe, "Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia" emitido por la **OMS**, señala que la resistencia esta ocurriendo en varios agentes infecciosos, sin embargo se centra en siete bacterias responsables de algunas enfermedades graves como: enfermedades del tracto urinario, diarrea y

neumonía, y en bacterias responsables de enfermedades comunes tales como bacteremia y neumonía y otras, como las enfermedades de transmisión sexual (gonorrea). Los resultados de este reporte son motivo de gran preocupación, especialmente porque tienen que emplearse los antibióticos denominados de "último recurso o de utilización hospitalaria", en todas las regiones del mundo. ⁽¹⁾

En el 2013, el **CDC** (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), publicó un informe en el que se analizan 18 amenazas de REA en este país.

Estas fueron clasificadas en tres rubros: urgente, grave y de referencia. En general, las amenazas asignadas a las categorías urgentes y graves requieren de más actividades de vigilancia y de prevención, mientras que las

amenazas en la categoría de referencia requieren de menos acciones.

En la categoría de urgente, la CDC colocó las siguientes especies REA: Clostridium Difficile (CDIFF), Enterobacteriaceae resis-

tente a carbapenems y Neisseria Gonorrhoeae. En la categoría de graves se encuentran: Acinetobacter resistentes a multifármacos, Campylobacter resistente a fármacos, Candida resistente a Flu-

conazol, Enterobacteriaceae de espectro extendido, Enterococcus resistente a vancomicina, Pseudomonas aeruginosa resistente a multifármacos, Salmonella no tifoidea, Salmonella serotipo



Typhi, Shigella, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, Streptococcus pneumoniae y Tuberculosis, todos fármaco-resistentes.

En la categoría de referentes se encuentran: Staphylococcus aureus resistente a vancomicina, Streptococcus Grupo A resistente a eritromicina, Streptococcus del Grupo B resistente a la clindamicina. ⁽¹⁶⁾

En el presente boletín, se expondrá información de algunas especies REA, que de acuerdo con el CDC se encuentran en la categoría de graves,

incluyendo a la *E.Coli* ya que la OPS señala su importancia en el Continente Americano. En los reportes de vigilancia de los diferentes países, se incluyen especies en las que se han identificado su resistencia tanto en la comunidad, como en los hospitales. Incluyen bacterias gram y gram +.

El CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades) es el Instituto de Salud Pública nacional líder de los Estados Unidos.

BACTERIAS GRAMPOSITIVAS.

Las bacterias grampositivas que producen frecuentemente infecciones en humanos, son en su mayoría: cocos, estafilococos, estreptococos (incluidos neumococos) y enterococos, tanto en el medio comunitario, como en el hospitalario. En los Estados Unidos de América, el proyecto de vigilancia de agentes patógenos de importancia epidemiológica (SCOPE, por su sigla en

inglés) indica que 60% de las bacteriemias nosocomiales, son causadas por cocos grampositivos aerobios o facultativos. Un cambio universal notable, es que el primer lugar entre los agentes causantes de bacteriemias por cocos grampositivos, lo ocupan los estafilococos coagulasa negativos (en su mayoría cepas de *Staphylococcus epidermidis*), seguidos por cepas

de *Staphylococcus aureus* y, con menor frecuencia en América Latina, enterococos, que son un problema grave en los Estados Unidos por el aumento de la prevalencia de cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. En años recientes, este problema también ha aumentado en América Latina.

En los reportes de vigilancia, se incluyen especies que generan su resistencia tanto en la comunidad, como en los hospitales, e incluyen bacterias gram - y gram +.

BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

La resistencia de las bacterias gramnegativas de importancia clínica a los antibacterianos, se presenta fundamentalmente en la

familia Entobacteriaceae y en bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF).⁽¹⁷⁾ Las especies objeto de

vigilancia, se distribuyen de acuerdo a su origen hospitalario o comunitario, como se muestra en el Cuadro Número 1.⁽¹⁸⁾

Cuadro No. 1. Especies objeto de vigilancia ⁽¹⁷⁾

Hospitalarias	Comunitarias
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella</i> spp.
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Campylobacter</i> spp.
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Streptococcus β hemolítico</i>

BACTERIAS DE ORIGEN HOSPITALARIO

Escherichia coli

La *Escherichia coli* (Fig. 5) es la bacteria gramnegativa que se aísla con mayor frecuencia en hemocultivos.

No obstante de que *E. coli* forma parte de la flora normal en el intestino tanto en humanos, como en animales, es el germen causal más frecuente de las siguientes infecciones:

- Infecciones de las vías urinarias adquiridas en el hospital y la comunidad, (incluyendo cistitis y pielonefritis).
- Bacteremias a todas las edades.
- Infecciones intra-abdominales como peritonitis y con infecciones de piel y tejidos blandos, debido a múltiples microorganismos.
- Meningitis en los recién nacidos; e
- Infecciones transmitidas por los alimentos en todo el mundo.

Las infecciones de cepas de *E. coli* con una resistencia particular, también pueden ser transmitidas por los animales, a través de la cadena alimentaria o entre individuos.⁽¹⁾



Fig. 5. *E. coli* ⁽¹⁶⁾.

Las cepas resistentes de *E. coli* pueden ser transmitidas desde los animales, a través de la cadena alimentaria o entre individuos. ⁽¹⁾

Resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas.

La Resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas, uno de los medicamentos antibacterianos más ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias causadas por este ger-

men, es generalizada. En la década de 1980, cuando estos fármacos se introdujeron por primera vez, la resistencia era prácticamente de cero. Actualmente hay países en muchas partes del mundo, donde

este tratamiento es ineficaz en más de la mitad de los casos.⁽¹⁴⁾ La resistencia en la *E. coli* ocurre a través de mutaciones y se desarrolla fácilmente. ⁽¹⁾

Resistencia de *E. coli* a la tercera generación de cefalosporinas.

La resistencia a los betalactámicos en la *E. coli*, se debe principalmente a la

producción de betalactamasas. Estas enzimas hidrolizan el anillo beta-lactámico de éstos

antibióticos, el cual es crucial para la inhibición de las proteínas enlazadas a la penicilina (PBP). La

resistencia a las penicilinas de amplio espectro, tales como la ampicilina o la amoxicilina, es usualmente conferida por beta-lactamasas codificadas por plásmido, principalmente del tipo TEM (gen de la

betalactamasa Temoneira de espectro extendido) y, en menor medida del tipo SHV (Gen de la beta-lactamasa de espectro extendido sulfhidrilo variable), [el TEM-1 representa hasta el 60% de la resistencia a la

aminopenicilina]. La resistencia a la tercera generación de cefalosporinas se confiere principalmente a las beta-lactamasas de amplio espectro (BLEE)⁽¹⁾.

Resistencia de *E. coli* a los aminoglucósidos

Los aminoglucósidos bloquean la síntesis de proteínas, mediante el enlace a los ribosomas que están implicados en la traducción del ARN en proteínas, siendo también capaces de dañar la membrana externa de las bacterias gram-negativas.

La resistencia a los aminoglucósidos, resulta de la modificación específica (metilación) del ARN 16S ribosomal (rRNA), que impide que las moléculas de aminoglucósidos se enlacen a las pequeñas subunidades ribosomales,

o por enzimas que modifican a los aminoglucósidos que acetilan, adenilan o fosforilan sus moléculas blanco y por lo tanto, neutralizan el efecto biológico de los aminoglucósidos.⁽¹⁹⁾

La *E. coli* es resistente porque destruye a los antibióticos, En este caso produce una enzima modificadora de aminoglucósido o una beta-lactamasa respetivamente⁽¹⁹⁾

Klebsiella pneumoniae

La *Klebsiella pneumoniae* (fig. 6) coloniza frecuentemente el tracto gastrointestinal tanto en humanos, como en otros vertebrados. En individuos hospitalizados, puede encontrarse en piel, orofaringe y vías respiratorias superiores.

Los sitios de infección más comunes son los tractos urinario, respiratorio y el torrente sanguíneo, siendo este último la segunda causa más frecuente de infecciones gram-negativas después de la *E. coli*.⁽¹⁹⁾

La REA de este micro-

organismo genera brotes nosocomiales ya que puede propagarse rápidamente entre los pacientes infectados, a través de las manos del personal del hospital.

Evolución de REA a las cefalosporinas de tercera generación en *Klebsiella pneumoniae*.

Similar a lo que ocurre con *E. coli*, la REA para *K. pneumoniae* se adquiere principalmente a través de la transferencia horizontal de elementos genéticos móviles como transposones o plásmidos (fig. 7).

En contraste con *E. coli*, la *K. pneumoniae* lleva un gen de resistencia (beta lactamasa localizado cromosómicamente), que hace ineficaces a las penicilinas de amplio espectro, tales como la ampicilina y la amoxicilina. También ha surgido la REA a otros fár-

macos orales ampliamente usados y disponibles, como el cotrimoxazol y las fluoroquinolonas (por ejemplo el ciprofloxacino) y se ha extendido a nivel mundial.

En el momento actual, hay pocas opciones para el tratamiento oral de infecciones por *Klebsiella* en muchas partes del mundo.⁽¹⁾

En Europa, la REA de *K. pneumoniae* ha aumentado, tanto para los principales grupos de antimicrobianos, como a las fluoroquinolonas, la

tercera generación de cefalosporinas y los aminoglucósidos, así como para la combinación de los tres grupos de antimicrobianos.⁽¹⁹⁾

Las cepas BLEE positivo (Beta lactamasas de espectro extendido) son resistentes a todos los fármacos antibacterianos beta lactámicos como las cefalosporinas y, para estas cepas, los carbapenems son la opción de tratamiento.⁽¹⁾

La resistencia a *K. pneumoniae* se adquiere principalmente a través de transposones o plásmidos. Esto es la resistencia se adquiere por adquisición externa de elementos genéticos de una célula donadora.⁽²⁰⁾



Fig. 6
K. pneumoniae⁽¹⁶⁾

La REA de *K. pneumoniae* implica costos más altos y un riesgo de mayor expansión de las cepas resistentes a carbapenems.

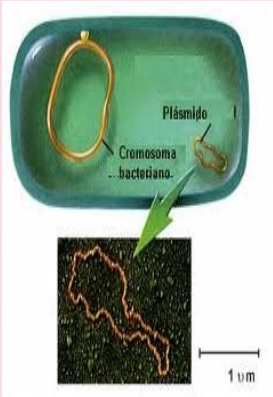


Fig. 7. Transferencia de información de resistencia a bacterias mediante plásmidos.

El *S. aureus* es resistente a la meticilina porque adquirió una PBP (proteína de unión a la penicilina) de alto peso molecular adicional con muy poca afinidad por todos los antibióticos beta-lactámicos. También aparece el gen (MeCA) que codifica esta PBP nueva y es el causante de la resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa negativos. (20)

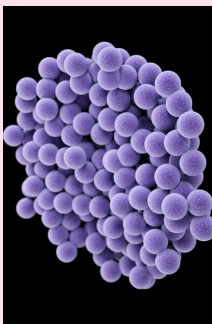


Fig. 8. *S. aureus* (16)

Staphylococcus aureus

El *Staphylococcus aureus* (Fig. 8), es una bacteria gram-positiva que coloniza la piel en aproximadamente 30% de los seres humanos sanos. No obstante, es un germen oportunista y puede causar infecciones graves. Su forma oxacilina resistente (*S. aureus* resistente a la meticilina, SARM) ha sido la causa más importante de infecciones nosocomiales REA en todo el mundo. En Europa el SARM asociada

a la atención médica, pertenece a sólo cinco linajes clonales que tienen patrones geográficos de ocurrencia distintivos, lo cual es representativo si se considera que el origen de las poblaciones de SARM es muy diverso y consiste de muchos linajes que se encuentran ampliamente diseminados. Las infecciones por SARM, en vez de reemplazar, se suman a las infecciones causadas por *S. aureus*

sensibles a meticilina (SARM). Una alta incidencia de SARM se agrega a la carga global, clínica y económica en los hospitales, ya que las estancias hospitalarias se prolongan y generan una mayor mortalidad, debido principalmente a un retraso en el inicio de la terapia apropiada y a una menor eficacia de regímenes de tratamiento alternativos. (19)

Evolución de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*.

Cuando se introdujo por primera vez a la penicilina como un antibiótico de uso clínico, se adoptó como el tratamiento de elección para las infecciones por *S. aureus*, sin embargo la REA ya se había desarrollado durante la década de 1940. Esta resistencia es mediada por la producción de una enzima beta lactamasa que inactiva a los medicamentos tales como

la penicilina, ampicilina y amoxicilina. En consecuencia, se han desarrollado fármacos beta-lactamasa estables (por ejemplo, meticilina y cloxacilina), así como los inhibidores de la beta-lactamasa (por ejemplo el ácido clavulánico y sulbactam) que pueden ser combinados con los fármacos antibacterianos. Ahora, las cepas de *S. au-*

reus resistentes a estos fármacos antibacterianos estables a la penicilinas han adquirido un nuevo gen (*mecA*)⁽¹⁾ que codifica una nueva proteína (PBP2) que enlaza a la penicilina (PBP2a), con baja afinidad para los beta-lactámicos, impidiendo así la inhibición de la síntesis de la pared celular. (19). Estas cepas se denominan *Staphylococcus aureus*

resistentes a la meticilina (SARM).⁽¹⁾ El tratamiento de último recurso son los glicopéptidos como la vancomicina (desde 1950) y la teicoplanina, que sólo se pueden administrar por vía parenteral y que requieren

de un cuidadoso monitoreo para evitar efectos secundarios adversos. Las nuevas opciones de tratamiento para el SARM (también asociados con efectos secundarios problemáticos) desarrolladas

más recientemente son: el linezolid (1970) y la daptomicina (1980) siendo las dos clases de fármacos antibacterianos más recientemente autorizados.

“Las implicaciones de SARM es que pueden requerir de antibacterianos de segunda línea, más costosos y con mayores efectos secundarios”.

BACTERIAS DE ORIGEN COMUNITARIO.

Streptococcus pneumoniae

Mundialmente, el *S. pneumoniae* (Fig. 9, también conocido como neumococo) es la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad, y se encuentra entre las principales causas de muerte en niños menores de 5 años de edad. Otras enfermedades causadas por este microorganismo, incluyen infecciones autolimitantes leves comunes como la otitis media aguda. De igual manera, se extienden a casos de enfermedad invasiva con una mortalidad elevada como es el

caso de la meningitis, siendo el *S. pneumoniae* el que presenta la tasa más elevada y el que probablemente deja más sobrevivientes con síntomas residuales permanentes.⁽¹⁾ Aunado a esto, los neumococos llevan una variedad de factores de virulencia, que facilitan la adherencia y la transcitosis de las células epiteliales. La pared celular de los neumococos está recubierta con una capa viscosa de polisacárido denominado cápsula. Este es el factor más importante

de la virulencia, debido a que protege a la bacteria de la adhesión de anticuerpos opsonizantes y la destrucción por leucocitos. Los polisacáridos capsulares son muy diversos y juegan un papel importante en la evasión inmune. A la fecha, se han descrito casi 100 serotipos diferentes. La distribución de los serotipos varía con la edad, la enfermedad y la región geográfica, por lo que es interesante que los serotipos involucrados más frecuentemente en la

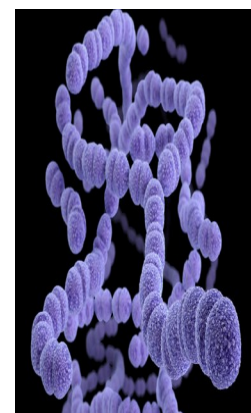


Fig. 9.
S. pneumoniae ⁽¹⁶⁾

enfermedad neumocócica o colonización en lactantes, sean también los más frecuentemente asociados con la REA. Empero, existen reportes del reemplazo de serotipos debido al incremento en el uso de la vacuna neumocócica conjugada (PCV).⁽¹⁹⁾

Evolución de la resistencia (no susceptibilidad) en *Streptococcus pneumoniae*.

Los antimicrobianos beta-lactámicos se enlazan a las enzimas que sintetizan la pared celular, denominadas proteínas de unión a la penicilina (PBP), que interfirieron con la biosíntesis y la remodelación de la pared celular bacteriana durante el crecimiento y división celular. El mecanismo de resistencia a la penicilina en *S.pneumoniae* esta definido por las alteraciones en las PBP, que dan como resultado una afinidad reducida a este grupo de proteínas. Las alteraciones en las PBP, se deben a la transformación de secuencias de genes PBP procedentes de estreptococos comensales y la construcción de resultados del mosaico de las PBP en diferentes grados de resistencia, que van desde la resistencia clínica de bajo nivel, convencionalmente denominada intermedia (I), a la resistencia clínica completa (R). En ausencia de meningitis, las infecciones con cepas intermedias son a menudo, tratadas exitosamente con altas dosis de bencilpenicilina o aminopenicilinas.

Salmonella no tifoidea (SNT)

Las bacterias del género *Salmonella* son una causa importante de enfermedades transmitidas por alimentos en todo el mundo. Como un patógeno zoonótico, la *Salmonella* se puede encontrar en los intestinos de muchos animales productores de alimentos,

tales como las aves de corral y los cerdos. La infección generalmente se adquiere por el consumo de agua contaminada o alimentos de origen animal, principalmente carne poco cocida, pollo, huevos y leche. Las heces humanas o animales también

pueden contaminar la superficie de frutas y verduras, lo que puede dar lugar a brotes de origen alimentario.

La *Salmonella* no tifoidea (Fig. 10), es uno los principales patógenos causales de la diarrea.

Evolución de la resistencia de la SNT .

Durante la década de 1990 y principios del 2000, surgieron varios clones de *Salmonella* con REA a múltiples fármacos. A partir de esta fecha, se han diseminado por todo el mundo. Por ejemplo, en la

Salmonella entérica serotipo *Typhimurium*, el elemento genómico que lleva a la REA para cinco antimicrobianos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomycin, sulfonamidas y tetraciclina) puede ex-

tenderse horizontalmente entre otros serotipos y adquirir determinantes de resistencia adicionales.

La resistencia de *Salmonella* no tifoidea es transferida a través de una extensión horizontal.



Fig. 10. *Salmonella* no tifoidea ⁽¹⁶⁾

Especies de Shigella

Las especies de Shigella (fig. 11) son uno de las principales causales de diarrea y disentería en todo el mundo. Estas bacterias son transmitidas por la ingestión de alimentos, agua contaminada, o por el contacto de persona a persona. La shigelosis es principalmente una enfermedad de las comunidades en hacinamiento de escasos recursos, que no tienen saneamiento ade-

cuado o acceso a agua potable. La Shigella, nunca se ha considerado parte de la flora normal intestinal. La ingestión de sólo algunos de estos organismos es suficiente para desarrollar síntomas. La mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones en un período de 7 días, pero puede ser una enfermedad potencialmente mortal, particularmente en niños. El número anual de

episodios de Shigella en todo el mundo es de 165 millones, de los cuales más de 100 millones se producen en el mundo en desarrollo, causando más de 1 millón de muertes. Las tasas más altas de infección y de mortalidad por Shigella, se producen en menores de 5 años, con una tasa de 69% para el primero y un 61% en el caso de muertes ⁽¹⁶⁾.



Fig. 11. Shigella ⁽¹⁶⁾

Con anterioridad, las cepas de Shigella eran susceptibles al cotrimoxazol. Conforme la REA ha emergido, las recomendaciones de tratamiento se han cambiado a ciprofloxacino o azitromicina. Las unidades genéticas móviles (incluyendo plás-

midos, cassettes genéticos en integrones y transposones) son importantes en la propagación de determinantes de resistencia entre cepas aisladas de Shigella, así como en otras enterobacterias como *Klebsiella* y *E. coli*.

En algunos países, se ha reportado resistencia emergente en Shigella. Por esta razón, es necesario desarrollar una vigilancia local de la REA que permita retroalimentar los datos a nivel nacional y que sirva como referente en las guías de tratamiento.

Evolución de la resistencia antibacteriana en Shigella

Otras bacterias resistentes (Neisseria Gonorrea)

El fracaso del tratamiento de último recurso para la gonorrea -tercera generación de cefalosporinas- se ha confirmado en Austria,

Australia, Canadá, Francia, Japón, Noruega, Eslovenia, Sudáfrica, Suecia y el Reino Unido. En el 2008, se estimó que

unos 106 millones de personas fueron infectadas con esta enfermedad. ⁽¹⁵⁾

Implicaciones para la Salud pública.

En general, los altos porcentajes de resistencia de las bacterias REA, hacen necesario iniciar el uso de antibióticos de amplio espectro (por ejemplo, carbapenems) en las poblaciones afectadas o bien requerir antibacterianos de segunda línea.

De la misma manera, las personas infectadas por bacterias REA son más propensas a permanecer

en el hospital durante un período de tiempo más largo y tener un mal pronóstico.

Esto se refleja en costos de atención hospitalaria más elevados y un mayor riesgo en la expansión de cepas resistentes.

Los costos sociales y financieros de tratamiento de las infecciones REA representan una carga significativa en la sociedad

- una carga que probablemente aumente conforme aumenta el número de infecciones resistentes a los medicamentos ⁽¹¹⁾.

Los altos porcentajes de resistencia de las bacterias REA, hacen necesario iniciar el uso de antibióticos de amplio espectro o bien requerir antibacterianos de segunda línea.



¿Cuáles son las alternativas de medicamentos a desarrollar?

Nuevos medicamentos.

El descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos, toma tiempo (aproximadamente 10 a 15 años). Una de las barreras para el desarrollo de nuevos antibióticos, es su relativamente bajo retorno sobre la inversión comercial en relación con las inversiones realizadas en otras áreas terapéuticas, por lo que la opción para su desarrollo es la colaboración entre industria, academia y centros de investigación.

El TATFAR (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance) es un grupo de trabajo establecido en el 2009, dedicado a identificar los problemas urgentes de REA que podrían ser mejor abordados intensificando la cooperación entre los EE.UU. y la UE. En el 2011, los miembros de la TATFAR emitieron 17 recomendaciones, seis de las cuales pertenecen a una de tres áreas de trabajo clave: “Estrategias para la mejora de la cartera de nuevos fármacos anti-

microbianos ”.

En el 2014, la TATFAR emitió el reporte de avance realizado para dichas recomendaciones. En el caso de los nuevos antimicrobianos, la recomendación 15 estipuló que la FDA y la EMA trabajaran en facilitar el uso del mismo programa de desarrollo clínico, con el propósito de satisfacer los requerimientos regulatorios en ambas agencias. De la misma manera, la recomendación 17 estableció intercambiar información sobre posibles enfoques de desarrollo de fármacos, en el caso de enfermedades bacterianas y donde haya terapias antibacterianas en existencia debido a un auge de REA. Al 2014 la EMA y la FDA han intercambiado información sobre los posibles enfoques y cada organismo ha actualizado documentos de orientación sobre el desarrollo de programas para medicamentos antibacterianos haciendo frente a las necesidades médicas no cubiertas.

Estos avances son importantes ya que en el año 2009, de acuerdo a un reporte técnico emitido por la European Medicines Agency (EMEA) y la European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), denominado “ El desafío bacteriano: tiempo de reaccionar “, se evaluó el desarrollo de medicamentos antibacterianos. De un total de 167 antibióticos identificados de acuerdo a criterios de búsqueda específicos, 24 fueron nuevas presentaciones y 66 fueron nuevas sustancias activas. De los 66, 27 fueron evaluados con un nuevo mecanismo o un nuevo blanco de acción. De estos 27, solo 15 podrían ser administrados sistemáticamente. De estos últimos, solo se determino que 8 tenían actividad contra al menos una de las bacterias gram-negativas seleccionadas. La mayoría, de estos 15 estaban en desarrollo temprano a la fecha del reporte. ⁽¹⁴⁾



Fig. 12. Nuevas alternativas a desarrollar

Vacunas.

Por otra parte, igualmente importante es la investigación y desarrollo de nuevos enfoques para el tratamiento y prevención de las infecciones. ⁽¹⁴⁾ Laboratorios académicos, pequeñas empresas de biotecnología y compañías farmacéuticas, están desarrollando vacunas candidatas (Fig. 12) para la prevención de las infecciones hospitalarias comunes , incluyendo SARM y *Clostridium difficile*. Tales vacunas tienen el potencial de reducir significativamente la prevalencia de las

infecciones con bacterias REA, la morbilidad, mortalidad y los costos asociados. La identificación de la población (es) objetivo apropiada (as) para tales vacunas es un reto, y los datos de vigilancia tienen el potencial de responder a preguntas clave sobre la mejor estrategia para la prueba clínica de estos productos. Del mismo modo, una vez que estas vacunas comiencen a estar disponibles, los datos de vigilancia serán esenciales para evaluar su eficacia e

impacto. El TATFAR (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance) indica que grupo de trabajo de expertos en salud pública de los Estados Unidos y la Unión Europea (UE) podrían reunirse para identificar las áreas donde la colaboración transatlántica podría facilitar la identificación de las poblaciones objetivo y generar datos de costo-efectividad, para mejorar el atractivo de estos productos candidatos para el desarrollo comercial ⁽²¹⁾.



Caminos para combatir la Resistencia a los antibióticos.

Los profesionales de la salud y los farmacéuticos, deben participar en la reducción del problema de REA. Algunas recomendaciones son:

- Mejorar la prevención de las infecciones;
- Prescribir y dispensar los antibióticos cuando sean realmente necesarios

(fig. 13);

- Prescribir y dispensar los antibiótico (s) correctos, a dosis y duración correctos para tratar la enfermedad. ⁽¹⁴⁾
- Encontrar maneras de crear conciencia, aumentar la participación pública y fomentar los cambios sociales en el

comportamiento.

- Conservar y administrar la eficacia de los tratamientos existentes, a través de:
 - * El aseguramiento de la adhesión a las guías basadas en la evidencia, sobre intervenciones que tienen como objetivo



Fig. 13. Se puede combatir la RAM solamente prescribiendo y dispensando antibióticos cuando sean realmente necesarios.

- cambiar el comportamiento y la práctica profesional.
- * El aumento del uso diagnóstico para identificar en dónde se requieren los antimicrobianos, así como evaluar la especificidad del diagnóstico y el tratamiento. ⁽¹⁰⁾
 - * Saber qué tipos de infecciones resistentes a los medicamentos están presentes en la comunidad y pacientes específicos. ⁽²²⁾

TIPS PARA REDUCIR EL USO DE ANTIBIÓTICOS ⁽²³⁾

- Se debe comunicar al paciente que el uso de antibióticos aumenta el riesgo de una infección REA.
 - Identifique y valide las preocupaciones del paciente.
 - Recomiende terapia sintomática específica.
 - Dedique tiempo a responder preguntas y ofrezca un plan de contingencia si los síntomas empeoran.
- RECUERDE:** La comunicación efectiva es más importante que un antibiótico para la satisfacción del paciente (Fig. 14).



Fig. 14. RECUERDE: La comunicación efectiva es más importante que un antibiótico para la satisfacción del paciente.

Bibliografía.

- 1) World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Global Report on surveillance 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. [Consulta: mayo 2015].
- 2) World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Global Report on surveillance 2014. Publications. What you need to know. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/publications/infographic-antimicrobial-resistance-20140430.pdf?ua=1>. [Consulta: mayo 2015].
- 3) World Health Organization. Assistant Directors-General. Keiji Fukuda. Disponible en: <http://www.who.int/dg/adg/fukuda/en/> [Consulta: mayo 2015].
- 4) World Health Organization. Media centre. WHO 's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/> [Consulta: mayo 2015].
- 5) National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Antimicrobial (Drug) Resistance. Disponible en: <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/understanding/Pages/definitions.aspx> [Consulta: julio 2015].
- 6) Organización Panamericana de la Salud. Revista Panamericana de la Salud Pública. Número especial sobre resistencia a los antimicrobianos. Año 90, Vol. 30, No. 6. Diciembre 2011. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=23486&lang=en [Consulta: mayo 2015].
- 7) Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/ Antimicrobial Resistance. About Antimicrobial Resistance. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> [Consulta: mayo 2015].
- 8) World Health Organization. Media centre. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194. Updated April 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> [Consulta: mayo 2015].
- 9) U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [Consulta: mayo 2015].
- 10) World Health Organization. Sixty-eighth World Health Assembly. Antimicrobial resistance. Draft global action plan on antimicrobial resistance. Report by the Secretariat. 27 March 2015. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf?ua=1 [Consulta: mayo 2015].
- 11) Gov.uk. Department of Health. London. UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf [Consulta: mayo 2015].



(Ref. 1)



(Ref. 6)



(Ref. 10)



(Ref. 15)

Bibliografía.



(Ref. 1)



(Ref. 6)



(Ref. 10)



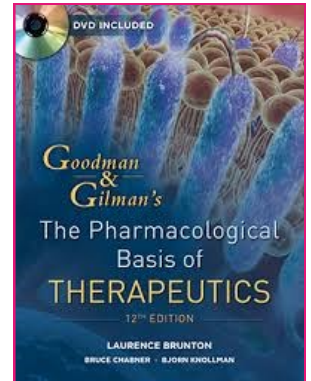
(Ref. 15)

- 12) U.S. Department of Health & Human Services. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Get Smart. Preguntas y respuestas sobre la resistencia a los antibióticos. Disponible en: <http://www.cdc.gov/getsmart/community/about/antibiotic-resistance-faqs-sp.html> [Consulta: mayo 2015].
- 13) World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action. 2012. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf [Consulta: mayo 2015].
- 14) Public Health England. Antimicrobial Resistance (AMR) and Patient safety. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/new-report-shows-stark-effect-of-antibiotic-resistance> [Consulta: mayo 2015].
- 15) European Centre for Disease Prevention and Control/EMEA. Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. 2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf [Consulta: mayo 2015].
- 16) World Health Organization. Media centre. WHO 's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/> [Consulta: mayo 2015].
- 17) Netherlands institute for health services research. Definition of terms. Disponible en: <http://www.nivel.nl/en/dossier/definition-of-terms> [Consulta: mayo 2015].
- 18) Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/ Antimicrobial Resistance. Biggest Threats. Disponible en: http://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html [Consulta: mayo 2015].
- 19) Organización Panamericana de la Salud. "Informe Anual de la Red de Monitoreo/ Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos- 2009 " Washington, D.C.: OPS, 2011. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=22604&lang=es [Consulta: mayo 2015].
- 20) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf> [Consulta: mayo 2015].
- 21) Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 2012. Translated from the Twelfth English edition. [Consulta: mayo 2014].
- 22) European Centre for Disease Prevention and Control. Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance

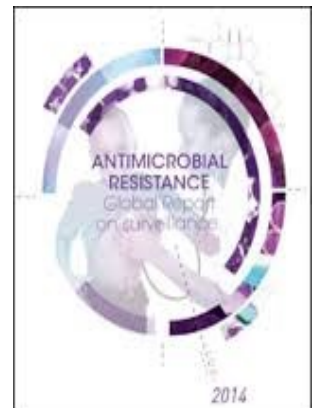
Bibliografía (continuación.)

TATFAR 2011. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf [Consulta: mayo 2015].

23) Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/ Antimicrobial Resistance. Protecting Patients and Stopping Outbreaks. Disponible en: http://www.cdc.gov/drugresistance/protecting_patients.html [Consulta: mayo 2015].



(Ref. 20)



(Ref. 1)

Altadena No.23

3er Piso

Col. Nápoles

C.P. 03810

Delegación Benito

Juárez

México, D.F.

TELÉFONO:

(55) 51321200

ext 1009

CORREO ELECTRÓNICO

rocio.mejia@salud.df.gob.mx

cim.ssdf@gmail.com

Directorio

Dr. Miguel Ángel Mancera Espinosa.

Jefe del Gobierno del D.F.

Dr. José Armando Ahued Ortega

Secretario de Salud del D.F.

Dr. Román Rosales Avilés

Subsecretario de Servicios Médicos e Insumos.

Dr. Jesús Antonio Kai Forzán

Director de Medicamentos, Insumos y Tecnología.

Q.F.B. Héctor Salgado Schoelly.

Coordinador de Medicamentos.

Mtro. Francisco Tomás Delgado Cruz

Subdirector de Farmacoterapia.

Q.F.B. Rocío Mejía Vázquez

Jefa de Unidad Departamental de Información

Farmacológica.

Autores de la publicación:

**Rocío Mejía Vázquez, José Alfredo Jiménez Méndez,
Francisco Tomás Delgado Cruz, Héctor Salgado
Schoelly y Jesús Antonio Kai Forzán.**

