



MONOGRAFÍA

FACTORES ASOCIADOS A EL DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA

Autores:

Lascides M. Diayo De Ayos
Juan D. García Romero
Dailis I. Juez Martínez
Roberto C. Vargas Tobios

Asesor:

Luz Dary Quintero Torres

Área de investigación: Resistencia bacteriana

Barranquilla-Colombia

2020

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	03
OBJETIVOS.....	05
CAPÍTULO I:RESISTENCIA BACTERIANA.....	06
1.1:Mecanismos naturales.....	06
1.2: Mecanismos adquiridos.....	06
1.2.1: Inactivación por destrucción o modificación del antibiótico.....	07
1.2.2: Alteración del sitio de acción.....	08
1.2.3: Alteración de las barreras de permeabilidad.....	08
1.3: Principales cepas encontradas.....	09
1.4: Antibióticos de uso clínico y resistencia asociada.....	10
1.5:Nuevos Antibióticos disponibles.....	11
CAPÍTULO II: FACTORES ASOCIADOS AI DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	14
2.1: Prescripción inadecuada.....	14
2.1: Uso agrícola.....	15
2.2: Desescalamiento.....	16
2.4: Políticas estatales.....	17
CAPÍTULO III: CONSECUENCIAS DEL AUMENTO DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	18
3.1: Implicaciones clínicas.....	18
3.2: Implicaciones en salud pública.....	19
CONCLUSIONES.....	21
RECOMENDACIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana se define según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el fenómeno por el cual una bacteria deja de ser afectada por un antibiótico al que anteriormente era sensible (1). Inicialmente este fenómeno adaptativo se concibió sólo como un impedimento a la hora de lograr una adecuada eficacia en el tratamiento, de tal manera que ya para la década de 1950 y 1960 se creyó que esta situación podría ser superada a través de la creación de antibióticos con nuevos mecanismos de acción y la modificación posterior de estos (2), sin embargo el paso del tiempo ha demostrado que a pesar de la introducción de nuevas moléculas, la resistencia a las mismas se reportaba muy tempranamente, como con la Meticilina introducida en 1960 y su resistencia reportada en 1962, Levofloxacin introducido en 1996 y su resistencia demostrada ese mismo año, Linezolid introducido en el 2000 y la resistencia del *Staphylococcus spp.* se reportó en el 2001 y ceftaroline introducido en 2010 y su resistencia documentada en 2011 (3). Debido a esto las organizaciones internacionales se vieron obligadas a crear planes de contención de apoyo colectivo, tanto así que desde 1998 la OMS viene trabajando en una estrategia mundial para la contención de esta problemática para evitar una calamidad pública, de la cual se estima que para el año 2050 las muertes atribuibles a la misma puedan llegar a los 10 millones (4), y se carezca de elementos que puedan hacerle frente.

Algunos de los ejemplos que podemos ver de cerca en relación a esta problemática es el caso de la tuberculosis que se consideró controlada, pero que en la actualidad es cada vez es más difícil de tratar, tanto así que para el año 2016 según estimaciones de la OMS se reportaron 1,3 millones de muertes por esta y 480.000 nuevos casos de tuberculosis multidrogorresistentes, la cual requiere tratamiento más prolongado y su eficacia se reduce a la mitad de los casos (5). Un caso de gran interés es el producido por la resistencia de la *K. pneumoniae* a los carbapenémicos los cuales se convierten en la última línea de tratamiento, para este agente, que es el agente causal de una gran cantidad de infecciones nosocomiales, el cual ha venido mostrando una prevalencia cada vez mayor. Ya por último aterrizando en el panorama local Según el informe de vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud publicado en 2017 se notificó el porcentaje de *E. coli* aisladas de servicios de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y no UCI resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, en el cual se mostraron las ciudades y departamentos que contaban con porcentajes que superan el nacional, dentro de las cuales estuvieron César, Valle del Cauca, Norte de Santander, Quindío, Meta, Santander y el distrito de Barranquilla,(6)

En relación al uso de antibióticos y la resistencia bacteriana, en la literatura está ampliamente descrito que la presión de selección ejercida por los antibióticos guarda relación significativa con el desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana y la propagación de cepas resistentes (7), esto debido a que el uso de antibióticos ha alterado los mecanismos de selección natural que actuaban sobre las bacterias, de tal modo que se ha constituido en un nuevo factor que ha disminuido la población de bacterias sensibles provocando así un aumento de infecciones por gérmenes resistentes.

Entre los principales factores asociados a la crisis de resistencia bacteriana están: la sobredosificación, el uso inadecuado (entendido como la prescripción de antibióticos cuando no hay indicaciones para su uso), el uso agrícola excesivo, la disponibilidad limitada de nuevos antibióticos, falta de regulación de los que están disponibles en la actualidad (3) y la antibioterapia de amplio espectro por largo tiempo la cual, se ha comprobado que promueve la colonización por gérmenes resistentes (8). Desde ya hace algunos años se ha observado una clara asociación temporal y de tipo dosis-respuesta entre el uso reciente de

antibióticos y el aumento en la resistencia bacteriana vista como un aumento en la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) de los microorganismos aislados, principalmente luego del uso de betalactámicos (9).

Todos estos factores asociados a la resistencia y los mecanismos de acción de la misma serán descritos y profundizados más adelante en el contenido temático, siendo esto el objetivo general de la monografía

Finalmente, y no menos importante tenemos el empleo inadecuado de estrategias en el tratamiento, principalmente la del desescalamiento, estrategia cuyo objetivo es evitar el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro una vez identificado el agente causal de la infección (5).

Hoy es innegable que la resistencia bacteriana se constituye en un problema de salud pública dado que supone que los tratamientos actuales se vuelven ineficaces por lo que estamos en camino a regresar a la era pre-antibiótica, en la que según datos del Centro de control y prevención de enfermedades (CDC) para 1900 las tres principales causas de muerte en Estados Unidos eran neumonía, tuberculosis y diarrea (causas infecciosas), que con el surgimiento de los antibióticos para 1997 ya no se encontraban entre las 10 principales causas de muerte. En base a esto y sumados a la preocupación global generada por esta problemática procedemos a describir los factores que según la bibliografía se encuentran asociados a esta problemática, debido a lo antes expuesto y sumado a que la tasa de creación de nuevas moléculas no es suficiente para enfrentar la rápida aparición de mecanismo de resistencia a los antibióticos ya existentes e incluso a los nuevos. Por esto precisamos que este trabajo será de gran ayuda en el ámbito académico para todo tipo de personal interesado en el tema que desee encontrar en un solo lugar información actualizada, veraz y con rigor el científico pertinente, adecuada para su formación. De esta manera esta monografía será desarrollada organizada de la siguiente manera: comenzará con un texto introductorio que tendrá como finalidad contextualizar al lector y mostrar la magnitud del problema en cuestión, luego se desarrollara el contenido temático en donde se abordarán todos las aristas del tema que se consideren pertinentes para esclarecer las dudas pertinentes conceptuales para así dar continuidad al desarrollo del tema, y luego llegar a las conclusiones a cerca del mismo y en base a esto emitir las recomendaciones necesarias para todos aquellos interesados intelectualmente en seguir ahondando sobre el tema de manera teórica y/o práctica. Ya por último el trabajo concluye mostrando todos aquellos elementos didácticos representativos utilizados en el desarrollo del mismo que simplifiquen información previamente expuesta.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una actualización acerca de la situación global de la resistencia bacteriana y de los factores asociados a la misma

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar actualización acerca de la introducción de nuevos antibióticos y la resistencia a los mismos
2. Realizar una actualización acerca de la Sobredosificación y la prescripción inadecuada de antibióticos, y la resistencia bacteriana
3. Realizar una actualización acerca del uso agropecuario de antibióticos y la resistencia bacteriana
4. Realizar una actualización acerca de la estrategia de desescalamiento y la resistencia bacteriana
5. Realizar una actualización acerca de las políticas estatales implementados para hacer frente a la resistencia bacteriana

CAPÍTULO I: RESISTENCIA BACTERIANA

Según la OMS se define resistencia bacteriana como el fenómeno por el cual una bacteria deja de ser afectada por un antibiótico al que anteriormente era sensible (1). Esta puede ser producida por selección natural como producto de mutaciones ocurridas al azar o mediante la aplicación de presión selectiva a una población. Dicha característica sea adquirida o natural ocasiona ineficacia del tratamiento estándar y dificulta el control de enfermedades infecciosas.

Dentro de la tipificación de la resistencia encontramos con respecto a la resistencia bacteriana que, si es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es previa al uso de antibióticos, es propia de cada familia o grupo bacteriano se denomina intrínseca o natural, mientras que si esta aparece en una cepa que anteriormente era naturalmente sensible se habla de resistencia adquirida que es la forma más habitual de su presentación.

La resistencia natural puede ocurrir tanto por la fisiología del mecanismo de acción del antibiótico como producirse por peculiaridades en la pared bacteriana que imposibilitan la entrada del antibiótico al interior de la bacteria como en el caso del *Proteus mirabilis* que es resistente a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión de la misma y a la colistina debido a un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de este a su sitio activo (12), en el caso de la resistencia adquirida puede estar dada por una mutación o por la adquisición de nuevos genes provenientes de otras bacterias que le confieren esta propiedad, de esta manera una bacteria puede adquirir resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con el (13).

1.1 Mecanismos naturales:

La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es previa al uso de antibióticos, es propia de cada familia o grupo bacteriano y puede estar dada ya sea por la fisiología del mecanismo de acción del fármaco o también puede producirse por peculiaridades en la pared bacteriana que impiden la entrada del antibiótico al interior de la bacteria. Dentro de algunos de los ejemplos que podemos encontrar está el caso de los gérmenes gramnegativos que son resistentes a la vancomicina y es una condición invariable, de igual forma en el caso del *Proteus mirabilis* este es resistente a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión de la misma y a la colistina debido a un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de este a su sitio activo (13) por otro lado bacterias como los micoplasma al no poseer pared bacteriana son naturalmente resistente a las penicilinas.

1.2 Mecanismos adquiridos:

Cuando la resistencia bacteriana aparece en una cepa naturalmente sensible se habla de resistencia adquirida que es la forma más habitual de su presentación y puede estar dada por una mutación o por la adquisición de nuevos genes provenientes de otras bacterias que le confieren esta propiedad. En el primer caso la transmisión se produce de manera vertical de generación en generación y en el segundo de manera horizontal a través de plásmidos u otro material genético movable como transposones o integrones, esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones sino también a otras especies de bacterias, de esta manera una bacteria puede adquirir resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con el (14).

Los mecanismos de resistencia son múltiples y eficientes, y han aparecido a la par de la generación de nuevos antibióticos, desde el punto de vista bioquímico y molecular los mecanismos de resistencia pueden ser clasificados en tres grupos básicos los cuales son los siguientes: inactivación, alteración del sitio de acción y alteración de las barreras de permeabilidad.

1.2.1. Inactivación por destrucción o modificación del antibiótico.

Es el mecanismo de resistencia adquirida más común y está dado por la producción de enzimas que destruyen el antibiótico y le quitan su funcionalidad

- Betalactamasa tipo AmpC

Se les ha denominado cefalosporinasas de manera errónea dado que a que destruyen también otro tipo de antibióticos como se verá más adelante. Ciertas enterobacterias producen de manera natural este tipo de betalactamasas; algunas de ellas son fáciles de recordar utilizando la mnemotecnia AMPCES (Aeromonas spp., Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp. (indol positivo), Citrobacter freundii, Enterobacter spp. y Serratia spp.). Este tipo de β -lactamasas son activas contra cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de β -lactamasas. Las bacterias que poseen el gen para la AmpC bajo condiciones normales producen esta enzima en bajas cantidades sin alterar significativamente la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, pueden ocurrir mutaciones espontáneas (a una tasa de 10^{-5} a 10^{-7}) en los genes que regulan la producción de AmpC, lo cual lleva a la producción constitutiva de esta enzima, en suficiente cantidad como para hidrolizar los antibióticos antes mencionados. Es importante mencionar que este tipo de betalactamasas no son inhibidas por los clásicos inhibidores (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), aunque algunas pueden ser inhibidas por sulbactam o tazobactam (14)(15).

- Betalactamasas tipo BLEE

También se les ha denominado betalactamasas de espectro extendido, las cuales han sido reportadas en múltiples especies de bacterias Gram negativas como *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* que son los gérmenes más frecuentemente aislados y que son etiologías frecuentes de infecciones de alta frecuencia como lo son las infecciones de vías urinarias. Las bacterias que poseen estas adquiriendo la capacidad de ser resistentes contra las cefalosporinas de tercera generación, el aztreonam, las penicilinas y las cefalosporinas de espectro reducido, de igual manera son incapaces de hidrolizar cefamicinas (cefexitina y cefotetan) y carbapenémicos. Sin embargo las BLEE son contrarrestadas por los inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam, lo cual las diferencia de las β -lactamasas tipo AmpC. La mayoría de BLEE han surgido como consecuencias de mutaciones en los genes codificantes para β -lactamasas de espectro reducido, por cambios en los aminoácidos en su sitio activo, lo cual tiene como consecuencia la ampliación de la capacidad hidrolítica de las mismas. En la práctica, la presencia de cualquier tipo de infección moderada a seria por una bacteria productora de BLEE debe llevar al clínico a considerarla como resistente a las cefalosporinas de amplio espectro y a los monobactámico y por lo tanto no debería ser nunca opción para su tratamiento. Un

punto clave con respecto a la presencia y diseminación de betalactamasas tipo BLEE es que estas se pueden transmitir por medio de plásmidos, lo que les confiere una increíble capacidad de diseminación entre diferentes especies. Además, como factor agravante los plásmidos que transportan estas pueden además incluir genes para otro tipo de moléculas que generan resistencia a otros antibióticos como aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol. Esta característica puede generar cepas multidrogoresistentes, produciendo a su vez cuadros clínicos severo y fatales.

- **Carbapenemasas**

Este grupo de enzimas tiene como cualidad especial que poseen la capacidad de hidrolizar carbapenémicos que son antibióticos de amplio espectro. Los genes codificantes para las mismas pueden estar presentes en los cromosomas bacterianos o ser parte de elementos móviles como en algunos casos de las tipo BLEE, lo cual despierta gran preocupación. Históricamente se han clasificado en dos grupos: carbapenemasas de serina (incluidas en la clasificación molecular de Ambler, clases A y D) y metalo- β -lactamasas-MBL (Ambler, clase B), llamadas de esta manera por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Se han identificado carbapenemasas de serina en Enterobacteriaceae y en Acinetobacter spp. Estas enzimas generan resistencia en un amplio rango de bacterias Gram negativas, incluso en la familia Enterobacteriaceae, como *Serratia marcescens*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* y *E. coli*, pero también en *Bacillus cereus*, *Aeromonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*.

1.2.2 Alteración del sitio de acción

Cada familia de antibiótico tiene un sitio específico en el organismo bacteriano en el cual ejerce su efecto y genera así el crecimiento o la muerte de las mismas. cualquiera alteración que genere un cambio significativo en el sitio de acción limitará su efecto y concederá a la bacteria resistencia contra el antibiótico en cuestión. uno de los sitios principales de acción son las enzimas bacterianas, como sucede en el caso de los betalactámicos, que tienen como función inhibir las enzimas unidoras de penicilina que se encargan de la transpeptidación, por lo tanto su inhibición desencadena la lisis celular. alteraciones en la secuencia de ADN codificante para este tipo de enzimas puede modificar considerablemente la estructura de las mismas, quedando así disminuida la afinidad de los betalactámicos hacia las mismas por su sitio activo y limita su actividad. Quizás el ejemplo más notable actualmente mediado por este mecanismo es la resistencia generada hacia las quinolonas como el ciprofloxacino, mecanismo explicado por el gran uso del mismo de este en la industria avícola.

1.2.3 Alteración de las barreras de permeabilidad

- **Bombas de salida**

Están localizadas en la membrana externa de la célula bacteriana y funcionan expulsando del interior al exterior de la célula productos como antibióticos, metabolitos, detergentes y solventes orgánicos, esto lo hacen a través de la hidrólisis de ATP para generar la energía suficiente para un co-transporte iónico. Las bombas de salida pueden ser específicas para un

fármaco (generalmente, codificadas en plásmido y, por lo tanto, transmisibles) o inespecíficas (generalmente expresadas en el cromosoma bacteriano). Si se aumenta la expresión de una bomba inespecífica, puede generarse resistencia cruzada a múltiples clases de fármacos empleando un solo mecanismo.

- **Cierre o pérdida de porina**

Las porinas son canales embebidos en la membrana externa de las bacterias Gram negativas que trabajan como filtros en una membrana permeable. Además de otras funciones vitales, estas moléculas tienen la capacidad de retardar el acceso de los antibióticos al interior de la bacteria. Los antibióticos β -lactámicos deben penetrar a través de estos canales; cuando se pierde una porina por mutaciones, aumentan las CIM para el antibiótico. Las porinas pueden ser específicas o inespecíficas dependiendo de su selectividad para las moléculas que dejan pasar. En *P. aeruginosa*, los carbapenems, como el imipenem y el meropenem, utilizan una porina específica llamada OprD. La OprD puede cerrarse durante la terapia con carbapenems, lo que lleva a una resistencia. El meropenem es menos dependiente que el imipenem del paso por esta porina; algunos aislamientos resistentes a imipenem, pueden permanecer, entonces, sensibles al meropenem. Por otro lado, el meropenem puede ser expulsado por bombas de salida, lo cual no es el caso del imipenem. Simplificando, la resistencia al imipenem es más dependiente del cierre de porinas y la resistencia al meropenem, de las bombas de salida

1.3 Principales cepas encontradas

Posterior al uso descontrolado de la Penicilina que favoreció el desarrollo de resistencia cada vez más creciente, los laboratorios farmacéuticos rápidamente comenzaron a trabajar en el desarrollo de fármacos que no fueran susceptibles a las enzimas bacterianas que degradaran la penicilina y esta búsqueda dio por resultado la meticilina, que fue introducida en el mercado hacia 1960. La respuesta del lado de las bacterias no se hizo esperar: en 1961 se informaba desde Gran Bretaña la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (2).

El mecanismo más importante y frecuente que determina la resistencia a meticilina es la adquisición de una nueva PBP (PBP2a) de la cual tiene ciertas características importantes la principal es la baja afinidad que tiene esta por el antimicrobiano β -lactámico, lo que está determinado por la configuración de su sitio activo que tiene una hendidura más estrecha lo cual lo hace menos accesible para la molécula antimicrobiana. por lo que la función de transpeptidación de la enzima se mantiene, permitiendo el entrecruzamiento de hebras de peptidoglicano. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina posee el gen *mecA*, que codifica la PBP2a, responsable de la resistencia a meticilina (16).

1.4: Antibióticos de uso clínico y resistencia asociada.

La era de los antibióticos dio paso a una revolución clínica respecto al control y manejo de enfermedades infecciosas de gran impacto social que previamente contaban con una morbilidad considerable, debido a la falta de tratamientos efectivos contra la misma. Hoy día los antibióticos siguen siendo la piedra angular en el tratamiento de enfermedades infecciosas de gran peso social como la neumonía que representa el 15 % de las muertes en menores de 5 años y se estima que para el 2015 produjo cerca de 920.136. (17) en la población pediátrica. Otra de las infecciones más frecuentes y que necesita un tratamiento antibiótico múltiple y por un periodo de tiempo considerable es la tuberculosis, que produjo 1.5 millones de muertes en el 2018 y que actualmente se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en el mundo (18). Así como estas existen muchas otras entidades que representan una sentencia de muerte de no ser por la utilización de antibióticos. Dentro de los antibióticos de uso clínico más usados en Colombia según un estudio realizado por la universidad nacional de Colombia a cerca de la utilización de antibióticos en consulta externa se encuentran: betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos y sulfonamidas respectivamente. De estos la amoxicilina fue la más prescrita (30%), seguida de cefalexina (19%), ciprofloxacina (13%), dicloxacilina (13%), (19). En el año 2017 la OMS publicó una lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos, fueron clasificadas como prioridad crítica, elevada y media según su importancia. Estas son: prioridad crítica: *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos, *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL. Prioridad 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*, resistentes a las fluoroquinolonas, *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas. prioridad media: *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina, *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina, *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas. (20). Como se puede ver muchos de estos gérmenes son resistentes a los antibióticos de usos común y hacen parte de las patologías infecciosas más frecuentes.

En América la resistencia por *S. aureus* a la meticilina llega hasta el 90 % lo cual aumenta la mortalidad a 64 % en comparación con aquellos pacientes con gérmenes no resistentes (11). Un caso de gran interés es el producido por la resistencia de la *K. pneumoniae* a los carbapenémicos los cuales se convierten en la última línea de tratamiento, para este agente, que es el agente causal de una gran cantidad de infecciones nosocomiales, el cual ha venido mostrando una prevalencia cada vez mayor.

Según el informe de vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud publicado en 2017 se notificó el porcentaje de *E. coli* aisladas de servicios de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y no UCI resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, en el cual se mostraron las ciudades y departamentos que contaban con porcentajes que superan el nacional, dentro de las cuales estuvieron César, Valle del Cauca, Norte de Santander, Quindío, Meta, Santander y el distrito de Barranquilla, según este informe el porcentaje de *E. coli* aisladas en el servicio de UCI

resistentes a: ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, ertapenem, imipenem y meropenem fueron los siguientes respectivamente: 35.9 %, 38.5 %, 30.8 %, 4.2 %, 2 % y 1.6 %. Para el caso de los servicios no UCI los valores fueron los siguientes: 34.4%, 38.3%, 32.9%, 2.4 %, 2.3 % y 1.6 % respectivamente, siendo Barranquilla el distrito con los valores más elevados de resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos en la mayor parte de los casos (6).

Como se ha podido ver la resistencia bacteriana a las moléculas de uso clínico es preocupante y parecer ser un problema que se agudiza con los años y que podría llevarnos de nuevo a esa era preantibiótica, generando un número considerable de muertes, reduciendo la expectativa de vida de la población en general e incluso propiciar el surgimiento de enfermedades consideradas hasta el momento como controladas.

1.5: Nuevos Antibióticos disponibles

La creación de nuevos antibióticos no crece a la misma proporción que lo hace la resistencia bacteriana, especialmente la de los gérmenes gramnegativos. Esta es sin duda una de las más grandes preocupaciones de la ciencia moderna. La escasa producción de nuevas moléculas bactericidas está dada en parte al poco interés social y político de las autoridades estatales frente a este tema, la dificultad de innovación frente a las cepas emergentes y la pobre inversión en especial del sector privado dada la baja rentabilidad de estos medicamentos en comparación a otros usados contra enfermedades de mayor prevalencia (22). Según la OMS actualmente hay en desarrollo 60 productos con propiedades antibacterianas, 32 de ellos enfocados en la lucha contra los patógenos prioritarios, sin embargo, la mayoría se prevé que aporten pocos beneficios en comparación a los ya existentes y muy pocos sean de utilidad contra las bacterias resistentes de gran amenaza (21), como el SARM que en EEUU ya supera las muertes causadas por VIH y tuberculosis juntas (25). También hay que tener en cuenta que, aunque se logre descubrir en el campo experimental una molécula con las características para combatir a las cepas bacterianas letales, pasarían años para que estos pasen todas las etapas de bioseguridad requeridas para poder ser incluidas en el mercado y en la práctica clínica, tanto así que podrían tardar hasta 10 años, lo cual pone de manifiesto que vamos varios pasos atrás al respecto. (22)

Tras la producción del ácido nalidíxico en el año 1962 y la producción del linezolid en el año 2000 no se había reportado comercialización de nuevas moléculas en el mercado lo que dejó un vacío de 38 años y puso de manifiesto la decreciente racha en la producción-comercialización de antibióticos. Esto se puede ver claramente en las notables diferencias en descubrimiento trazadas Entre el año 1983 y 1987, en donde se aprobaron en EEUU 16 nuevos antibióticos, lo que contrasta con el periodo entre 2003 y 2007 donde el número se redujo dramáticamente a solo 5, y peor aún entre el 2007 y 2009 en donde solo se creó 1, el Doripenem perteneciente a la familia de los carbapenémicos que son en la mayoría de las infecciones la última línea, debido a que estos son los betalactámico que más amplio espectro poseen y debido a que la resistencia asociada a la misma aún es baja en comparación a otros., sin embargo como es de esperarse no está disponible en todos los sectores (22).

La mayoría de los nuevos antibióticos creados y que están en investigación centran su atención contra los gérmenes grampositivos como el SAMR de tal manera que se espera que

no aparezca en los próximos 10 años antibióticos activos contra el patógeno gramnegativo *Pseudomona*, que de igual manera genera una gran carga de morbi-mortalidad. (24) Dentro de los principales antibióticos prometedores contra gramnegativos se encuentran:

Ceftolozane-tazobactam que es una combinación entre una cefalosporina semisintética activa contra *Pseudomona* y betalactamasas tipo AMPc C, y un inhibidor de betalactamasas en proporción 2:1 que fue aprobado por la agencia europea de medicinas en el año 2015. Su actividad se centra principalmente contra gérmenes gram negativos incluido los productores de betalactamasas de espectro extendido como las presentes en el *Enterobacteriaceae*, es activa contra algunas bacterias anaerobias como *Fusobacterium* y *Prevotella* mas no contra *Clostridium* o *Bacteroides*, tiene limitada actividad contra SAMR Y baja potencia contra *K. Pneumoniae*. No es activa contra metalobetalactamasas tipo CBP o contra *Stenotrophomonas maltophilia* y *A. baumannii*. Se usa actualmente en el tratamiento de IVU complicadas, intraabdominales, Neumonía asociada al ventilador y se prevé que se pueda utilizar para el tratamiento de infecciones por *Pseudomona* multirresistente (23).

Ceftazidime-avibactam: este nuevo antibiótico es la combinación entre una cefalosporina de tercera generación y un nuevo tipo de inhibidor de betalactamasas, aprobado en el 2016 por la EMA. El avibactam tiene actividad contra betalactamasas tipo ESBL, AMPc, KPC, OXA 48, pero no es activa contra CBPs y metalobelactamasas. Esta combinación es activa contra *Pseudomona*, *Burkholderia* y contra algunos anaerobios como *Prevotella* y *Fusobacterium*. No es activa contra *A. Baumannii*, *Maltophilia*, estreptococos, y estafilococos. Está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas urinarias, intraabdominales, neumonía asociada a ventilador e infección de piel y tejidos blandos.

Dentro de los nuevos fármacos activos contra gérmenes gram positivos encontramos los siguientes:

Dalbavancin: esta es un lipoglicopeptido semi-sintético que inhibe la síntesis de pared bacteriana aprobada en el 2015 por el EMA. Cubre SAMR y con resistencia intermedia a la vancomicina, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Enterococcus*, *S Pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Bacillus spp* y anaerobios incluidos el *Clostridium*, *peptostreptococcus* y *Actinomyces*. Está aprobada para el tratamiento de piel y tejidos blandos y promete ser utilizada en bacteriemia asociada a catéteres, endocarditis en la fase de consolidación e infecciones osteoarticulares.

Tedizolid: es un nuevo fármaco perteneciente a la familia de las oxazolidinonas que inhibe la subunidad 23 S ribosomal de la subunidad 50 S y por lo tanto inhibe la síntesis de proteínas. Muestra actividad contra *Estafilococo coagulasa positivo y negativa*, *Pneumoniae*, *S viridans*, *S beta hemolítico* y *Enterococcus faecium*, *faecalis* incluidos los resiste a vancomicina. Fue aprobada en el 2015 para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos y promete ser usada para tratar infecciones del SNC, Infecciones por *Micobacterias* e infecciones osteoarticulares.

Ceftaroline: Es una cefalosporina activa contra gram positivos y gram negativos aprobada en el 2012. Tiene una alta actividad contra SAMR, *Estafilococo coagulasa negativas*, *S Pneumoniae* resistente a la penicilina y enterococo, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. No es activa contra enterobacterias productoras de ESBL o cepas hiperproductoras de AMPc. Está indicada para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos

blandos y podría ser usada para tratar bacteriemias complicadas por gérmenes resistentes a la meticilina incluidos el SAMR.

Ceftobiprole: es una nueva cefalosporina con actividad bactericida por inhibición de transpeptidasas, que interfiere en la síntesis de la pared bacteriana. Esta es activa contra *Stafilococcus*, *Streptococcus Pneumoniae* resistente a la penicilina *E. faecium*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* spp, *Pseudomonas* y *Enterobacteriaceae*. Está aprobada para la neumonía adquirida en la comunidad y asociada a ventilador, aunque se ha propuesto usarla para infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia asociada a catéter y fiebre de foco de origen no hospitalario.

Antibióticos en desarrollo: Hay una gran variedad de fármacos en desarrollo que se esperan sean prometedores y sean de gran utilidad clínica, sin embargo, aún hacen falta ensayos y avances en su investigación y aplicación. Dentro de estos tenemos; Meropenem-varbobactam: que es la combinación de un inhibidor de betalactamasas con un carbapenémico y que ya se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de IVU complicadas, infecciones intraabdominales y neumonía adquirida en la comunidad. También encontramos el Aztreonam-avibactam que son activos contra metallobelactamasas, el cefiderocol: que es una nueva cefalosporina que penetra a través de la membrana celular por medio de un transportador de metales. De igual forma hay en estudio nuevas quinolonas como delafloxacino y Nemonoxacin, lipoglicopeptido como Oritavancin, tetraciclinas como Omadocyclina y Eravacyclina y aminoglucósidos como Plazomicina y arbekacin (23).

Otro punto a recalcar ha sido la implementación reciente de antibióticos inhalados tipo Aztreonam para el tratamiento de las infecciones respiratorias por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias, la cual ha resultado eficaz y reduce la cantidad de efecto adverso de este medicamento, razón por la cual suele ser prometedor en cuanto a mejorar la calidad de vida y reducir el número de instancias hospitalarias de estos pacientes, extendiéndose cada vez más esta práctica para el tratamiento de otras patologías pulmonares diferentes a la fibrosis quística (24)

CAPÍTULO II: FACTORES ASOCIADOS A DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA

2.1: Prescripción inadecuada

La sobredosificación de antimicrobianos ha estado asociada a la resistencia bacteriana y esto se puede evidenciar porque las investigaciones han mostrado que países con niveles más altos de uso de antimicrobianos en general, demostraron una mayor prevalencia de resistencia bacteriana, lo que subraya el papel que desempeña el uso excesivo de antimicrobianos como conductor para la resistencia. Además, diferentes antimicrobianos parece ejercer diferentes niveles de presión selectiva. El uso de betalactámicos parece estar asociado más fuertemente con resistencia a varias clases de antimicrobianos individuales (26).

Este uso excesivo también ha estado asociado al aumento de complicaciones, mortalidad y de reingreso, se ha mostrado que tanto la prescripción corrientemente con la infección como precozmente aumentan la resistencia, especialmente en enfermedades autolimitadas como el dolor de garganta, en este mismo estudio se demostró que son raras las complicaciones y el regreso anticipado por falta o demora en la prescripción de antibióticos para el dolor de garganta (27).

En general, se ha visto que la prescripción está influida por varios factores, incluidos los antecedentes epidemiológicos de un país, igualmente su estado socioeconómico lo cual predispondría a un sistema de salud precario para lo cual se ha demostrado que los médicos prescriben especialmente antibióticos para los pacientes de entornos socioeconómicamente desfavorecidos debido a la preocupación por las complicaciones (28). El nivel socioeconómico también se relaciona a la posibilidad de una mayor presión por parte de las industrias farmacéuticas para que se aumente la prescripción, por otro lado los factores socioculturales representan una parte importante del problema empezando con las creencias de los pacientes, por ejemplo, en un estudio europeo se informó de que alrededor de la mitad de los pacientes creían que los antibióticos eran eficaces para tratar los virus, el resfriado y la gripe, con diferencias considerables entre los países (29). Y a esto también se relacionan las demandas de los pacientes, una encuesta que incluyó más de 1000 médicos llevada a cabo en el Reino Unido encontró que más de la mitad (55%) se sintió presionado, principalmente por los pacientes, para prescribir antibióticos, incluso si no estaban seguros de que fueran necesario (29); esto se correlaciona con otros estudios que han descrito que probable que se prescriban más medicamentos innecesarios en contextos clínicos presionados (28); es por esto que la autonomía clínica y el conocimiento médico viene a jugar un papel significativo en la lucha contra la resistencia.

La incertidumbre en el diagnóstico desempeña un papel importante en la prescripción excesiva de antibióticos debido a que muchas veces se inicia tratamiento antes de tener pruebas confirmatorias o total seguridad del diagnóstico. En un estudio holandés, el uso de antibióticos se asoció fuertemente con evitar la incertidumbre, muchas veces se comienza el tratamiento por miedo a los riesgos que podría representar no dar tratamiento a una posible infección (29).

Aunque también parece haber una disonancia entre las expectativas del médico y las del paciente durante una consulta sobre una infección un estudio reveló que los médicos se sienten en su mayoría cómodos con sus decisiones de prescripción y no prescriben para mantener la relación médico-paciente (28).

Estos datos ofrecen información valiosa para hacer cambios en los hábitos y guías de prescripción de este tipo de medicamentos. Se deberían elaborar y aplicar estrategias amplias y sistemáticas, incluyéndose entre éstas mejorar la identificación de los pacientes con riesgo de complicaciones, las condiciones del sistema de salud y la autonomía clínica de los médicos con el fin de reducir el uso general de antimicrobianos en el cuidado de pacientes.

2.2: Uso agrícola

A nivel mundial en 2015 se estimó un consumo global de antibióticos que oscilaba entre 63 mil toneladas y 240 mil toneladas (30), de acuerdo a Hollis & Ahmed en Estados Unidos el consumo total de antibióticos se estimaba en 51 toneladas por día para 2013 y aproximadamente el 80% correspondía al consumo del sector agropecuario (31), y suelen utilizarse para tratar la enfermedad clínica, para prevenir y controlar los eventos de la enfermedad, y para potenciar el crecimiento de los animales (Salyers, 2005); su uso varía desde terapéutico, profiláctico y subterapéutico, de forma individual es decir sólo para el animal con enfermedad clínica o para un gran grupo de animales, en todos estos casos se somete a presión selectiva a la flora bacteriana del animal y del medio que lo rodea, lo cual potencialmente puede desencadenar en la aparición de resistencia bacteriana, cualquier dosis de antibiótico se relaciona con la aparición de resistencia bacteriana en la flora bacteriana local (32-34).

Según datos de la Food and Drug Administration (FDA) en 2012 el 93% de los antibióticos clínicamente importantes se administraron a través de la alimentación o el agua en el sector agropecuario en los Estados Unidos y además 75-90% de los antibióticos probados se excretan sin metabolizarse, es decir activos ingresando a los sistemas de aguas residuales y fuentes de agua, lo cual constituye la más importante fuente de contaminación con residuos de antibióticos y por ende explica que el uso agropecuario se considere una de las más importantes causas de resistencia bacteriana (35, 36, 37). Dicho problema se ve magnificado en los países en desarrollo debido a que sus sistemas sanitarios son deficientes y existe un riesgo mayor de exposición a aguas residuales por ende mayor riesgo de adquirir cepas resistentes a antibióticos y de desarrollar infecciones que pueden llegar a ser graves (38).

Otro punto importante es el hecho de que los antibióticos usados en agricultura, ganadería y acuicultura también son de gran importancia para el control y tratamiento de las infecciones bacterianas en humanos, según datos de la FDA de los 41 antimicrobianos autorizados para la venta en animales en los Estados Unidos en 2012, 31 son considerados importantes para la salud humana.

2.3: Desescalamiento

La provisión de una terapia antimicrobiana que sea efectiva de manera oportuna y sea de un espectro adecuado es uno de los principales pilares del tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, esto ha llevado al uso coincidente de la terapia con antibióticos que son de un espectro amplio para el tratamiento empírico de las infecciones, lo que puede contribuir al aumento de una variedad de organismos que son resistentes a los medicamentos (39).

El desescalamiento en antibióticos es un mecanismo mediante el cual se logra proveer un tratamiento antibiótico inicial que es efectivo mientras se evita el uso innecesario de antibióticos que promoverían el desarrollo de resistencia (40). Los agentes terapéuticos empíricos son reemplazados por agentes con el espectro más estrecho posible seguidamente

después de la identificación de los organismos causantes de la infección y los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, evitando así el fracaso de la terapia inicial de cada enfermedad infecciosa que luego será suspendida y/o reducida en número para minimizar la presión antibiótica para seleccionar organismos resistentes (39).

La reducción de los antibióticos es una herramienta clave dentro de los programas de administración de antimicrobianos y paradigmas de tratamiento para sepsis grave (39); Pero también se ha visto su beneficio con respecto a la hospitalización de los pacientes, en el hospital Prince Sultan Military Medical City (PSMMC) se realizó un estudio en 2018 durante un periodo de 1 año de tipo observacional retrospectivo de cohortes donde encontraron que el desescalamiento de antibióticos es una estrategia esencial de administración de antibióticos porque sus resultados mostraron que la reducción de la escala se asoció con mejores resultados para los pacientes porque hubo reducción de la duración de la estancia hospitalaria, en pacientes ingresados debido a infecciones urinarias (41).

La razón que justifica la estrategia de desescalamiento antibiótico es la eficacia clínica y la seguridad que no es inferior a la terapia sin desescalamiento (39). El desescalamiento es clínicamente efectivo y apropiado. A pesar de ello, se debe destacar la necesidad de más estudios, particularmente en términos de la realización de beneficios completos, así como de herramientas de implementación (40), porque existe una escasez de evidencia clínica que debe ser solucionada.

2.4: Políticas estatales

Es innegable todo el impacto que tiene el aumento de la resistencia bacteriana como problema de salud público, por lo tanto luchar contra esta ha sido uno de los grandes objetivos a nivel mundial prueba de esto es que la OMS la ha reconocido como problema y ha emitido recomendaciones al respecto, entre las cuales se destacan las dirigidas a las instancias gubernamentales, las que se enfocan en mejorar la vigilancia de las infecciones resistentes a los antibióticos; regular el uso adecuado de medicamentos de calidad e informar al público sobre los peligros que conlleva un uso excesivo de estos fármacos. También dirige recomendaciones a la industria farmacéutica a la cual alienta a aumentar sus esfuerzos investigativos y la creación de lazos entre estas, universidades y sociedades civiles para el desarrollo y producción de nuevos antibióticos (42).

CAPÍTULO III: CONSECUENCIAS DEL AUMENTO DE RESISTENCIA BACTERIANA

3.1: Implicaciones clínicas

El impacto clínico de la resistencia bacteriana es notable y amenaza la eficacia en la terapéutica antimicrobiana y la supervivencia de los pacientes, especialmente de aquellos con enfermedades graves en donde con mayor frecuencia se suelen aislar cepas multidrogoresistentes (43). La mortalidad en pacientes con cepas sensibles suele ser casi idéntica en comparación con los infectados con cepas resistentes, sin embargo, la presencia de cepas resistentes disminuye el arsenal terapéutico y aumenta los días de estancia hospitalaria de 6.4 a 12.7 días. (43 y 44). A nivel mundial se producen anualmente cerca de 700.000 muertes secundarias a este proceso y se espera que para el año 2050 estas cifras lleguen a cerca de 10 millones, lo que superaría el número de muertes por cáncer. De estas, 700.000 ocurrirían en el continente europeo, especialmente en África y Asia, el resto ocurrirán en norte de América (44).

En un estudio realizado por Robert et al en una muestra de casi 1400 pacientes, 188 de ellos mostró un cultivo positivo para un germen resistente, el costo de atención y tratamiento de estos por persona oscila entre los 18.588 y 29.069 dólares, secundario principalmente al aumento de los días de estancia hospitalaria y al uso de medicamentos más costosos, lo cual no solo ocupa un lugar en el presupuesto de salud, sino que también limita la atención (45).

Dentro de las infecciones hospitalarias que se presentan con mayor frecuencia se encuentran las infecciones de vías urinarias, en estas la etiología más frecuente es el germen gramnegativo *E. coli*, la cual ha mostrado resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y quinolonas en todos los continentes. Cuando en el estudio microbiológica se logra detectar que una cepa de *E coli* es resistente a cefalosporinas de 3 generación se le conoce con el nombre de cepas BLEE positivas, las cuales aumentan el riesgo de mortalidad de un 12.6 % a un 23.6, reduciendo de esta manera notablemente la supervivencia de los pacientes (44). Otra de las infecciones que genera anualmente una gran carga de pacientes al sistema de salud, y requiere una terapia prolongada y con múltiples agentes es la tuberculosis, que para el año 2014 reportó cerca de 480.000 casos nuevos de cepas multidrogoresistentes y de estos 9.7 % eran extremadamente resistentes, es decir que son cepas resistentes a cuatro o más antibióticos. En el año 2018 cerca de 1,5 millones de personas fallecieron por la misma de los cuales 251.000 eran de la población pediátrica. Los casos reportados como resistentes requieren un tratamiento prolongado y la efectividad del mismo se disminuye a la mitad de los casos, lo que deja una tasa de letalidad del 50 % que corresponden a 240.000 muertes solo para el año 2014 (46).

Por otra parte, y no menos importante también encontramos al germen causante de cerca de 78 millones de casos anuales en mujeres y hombres de gonorrea; el gonococo. Esta bacteria tiene una increíble capacidad para generar resistencia a casi todos los antibióticos que se utilizan de primera línea como lo son las cefalosporinas de tercera generación intramuscular donde se encuentra la ceftriaxona y la Cefepima, fármacos de gran utilidad hoy día, por lo

cual se ha convertido en una ITS con seguimiento epidemiológico obligado (47). Está grave disminución en la sensibilidad a estos fármacos es preocupante debido a reduce la efectividad de los tratamientos, aumenta el número de complicaciones y expone al riesgo de expansión en la población. Esto es particularmente importante porque se han reportado casos de portadores asintomáticos que sirven como vectores para otros individuos que podrían desarrollar la enfermedad de manera mortal (48).

Uno de los principales usos dados a los antibióticos es el empleo de los mismos de manera profiláctica, especialmente previo a eventos quirúrgicos. Una de estas son las cirugías de cadera en donde el riesgo actual de infección asociada a la misma es de tan solo 0.5-2%, sin embargo, si no existiera un antibiótico que fuera capaz de eliminar las bacterias que suelen colonizar estos tejidos la tasa de infección llegaría hasta el 50 % y generaría la muerte del 30 % de los pacientes intervenidos (49). Como hemos podido ver el problema de la resistencia toca la mayoría de los ámbitos clínicos del día a día y genera incertidumbre en medio del cuerpo clínico debido a las consecuencias devastadores que podríamos estar enfrentado en algunos años de seguir la tendencia actual al respecto. Por esta razón es necesario concientizarnos y realizar una correcta interpretación de la clínica del paciente y apearse estrictamente a las recomendaciones estatales, para así lograr una correcta formulación y de esta manera contribuir a ponerle freno a este desastre.

3.2: Implicaciones en salud pública

Se hace evidente que el uso actual a veces indebido y a veces excesivo de los antibióticos plantean peligros y dilemas éticos para las personas y el personal de salud, de hecho en Latinoamérica el aumento de la tasa de resistencia ha generado preocupación de las autoridades sanitarias, ya que la infección por serotipos resistentes se ha mostrado puede estar asociada con un aumento de la mortalidad (50), a este contexto también se suma que los costos del tratamiento de este tipo de infecciones suponen una carga importante para la sociedad, ya que estas personas tienen más probabilidades de permanecer en el hospital durante más tiempo y de tener un mal pronóstico (51), de hecho estudios que se han hecho respecto a esto han mostrado que los gastos médicos debidos a la infección fueron entre 18.000 y 29.000 dólares por paciente aproximadamente, las estancias en el hospital se prolongaron entre 6,4 y 12,7 días y la mortalidad atribuible a la infección fue del 6,5% (51). Estos datos nos sugieren que de hecho se lograría una mejora no solo en la salud de los pacientes sino también en los costos para el sistema de salud si se hacen esfuerzos para reducir la resistencia a los antibióticos

Como se expuso anteriormente hay una gran variedad de causas atribuibles a este problema por lo tanto la solución no debe plantearse de forma aislada, exclusivamente dentro de la estructura del sistema de salud o incluso sólo dentro del sector de la salud. La vigilancia, la prevención y el control de la resistencia requieren la participación, el compromiso y la colaboración de muchos grupos de los sectores público y privado, y la participación del público en general. También requiere el apoyo y el liderazgo del gobierno y la voluntad de regular aspectos científicos, médicos y económicos (51).

En cuanto a las medidas es necesario centrar las y orientarlas teniendo en cuenta la estructura de los sistemas de salud, pensando en los proveedores y consumidores de estos medicamentos con el fin de equilibrar eficazmente el acceso a los antibióticos de tal manera que haya una retroalimentación que promueva el uso y la posibilidad de conseguir los antibióticos, pero que frene su uso excesivo (52). De igual manera también se recomienda que los sistemas de vigilancia existentes continúen reconociendo los cambios en los patrones de resistencia. Un ejemplo de iniciativas es el plan de acción inicial que se elaboró en 2001 por un grupo de trabajo compuesto por consultores con experiencia en áreas como la medicina humana y veterinaria, farmacéutica, microbiología clínica, epidemiología, control de enfermedades e infecciones, funcionarios de salud pública etc.

El plan de acción incluye elementos de acción organizados en cuatro puntos básicos (51):

- a) Vigilancia: la cual se debe hacer con el fin de determinar el impacto del uso de antibióticos y de caracterizar las infecciones resistentes
- b) Prevención y Control: iniciativa que consiste en creación de estrategias que prevengan el apareamiento, difusión y perpetuación de las bacterias resistentes y de estrategias para mejorar el uso de antimicrobianos
- c) Investigación: por la cual se debe facilitar la investigación sobre factores causantes y patrones epidemiológicos de resistencia y el uso de resultado que se obtengan para mejorar conductas médicas de diagnóstico y tratamiento
- d) Desarrollo de Productos: iniciativa que consiste en facilitar información sobre investigaciones el desarrollo de productos y la incentivación del desarrollo de pruebas que agilicen y mejoren los diagnósticos

4. CONCLUSIONES

Los estudios sobre la resistencia bacteriana y las diversas publicaciones de entes como la OMS, CDC, FDA, entre otros, muestran que la resistencia bacteriana se ha constituido en una crisis de carácter mundial, han demostrado que la tasa de creación de nuevas moléculas no es suficiente para enfrentar la rápida aparición de mecanismos de resistencia a los antibióticos, que el alto uso de antimicrobianos en general se ha asociado a una mayor prevalencia de resistencia bacteriana y sumado al uso excesivo se encuentra el uso cuando inadecuado de los mismos, la falta de regulación de los mismos y principalmente en lo referente al uso agropecuario el cual constituye la más importante fuente de contaminación con residuos de antibióticos y por tanto uno de los principales factores a intervenir en lucha contra la resistencia bacteriana, finalmente tenemos que el empleo de la estrategia de desescalamiento es clínicamente efectiva y apropiada, y su seguridad no es inferior a la terapia sin desescalamiento por tanto debe ser un pilar fundamental en lo protocolos de manejo de pacientes tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario.

5. RECOMENDACIONES

Al ministerio de salud:

Establecer estricto control de la distribución y uso de los antimicrobianos tanto para el uso en humanos como en el sector agropecuario, aumentar la vigilancia en este último pues este representa el principal contribuyente a la aparición de mecanismo de resistencia bacteriana. Tener un estricto seguimiento de la resistencia bacteriana en el territorio nacional, organizar esta información desde las estadísticas nacionales hasta las locales y hacerla de fácil acceso para los profesionales de la salud contribuirá al uso eficiente de los antibióticos de acuerdo a los patrones de resistencia locales.

Hacer divulgación y sensibilización a los actores del problema empezando por la comunidad en general, los profesionales de la salud y los sectores ganadero y agrícola a cerca de la gravedad del problema.

Al Hospital Universidad del Norte:

Como una institución formadora de profesionales de la salud iniciar la sensibilización en los profesionales en formación ya que esto garantizará el uso adecuado de los antimicrobianos. Hacer énfasis en la educación del paciente acerca de la resistencia microbiana y el uso indiscriminado de antimicrobianos, brindar información actualizada y clara que permita al paciente aclarar dudas y mitos acerca del uso de antibióticos.

Fomentar la investigación sobre la epidemiología institucional de la resistencia antimicrobiana y las estadísticas de empleo de antimicrobianos ya que permitirá identificar puntos que se pueden intervenir para así optimizar el uso de antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2019 [acceso 16 Marzo de 2019]. disponible en: https://www.who.int/topics/antimicrobial_resistance/es/
2. Belloso W. Historia de los antibióticos. Revista Hospital Italiano de Buenos Aires [en línea]. 2009; 29(2):104-111. disponible en: URL: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
3. Ventola C. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats [Internet]. PubMed Central (PMC). 2015 [cited 16 March 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/#_ffn_sectitle
4. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Resistencia a los Antimicrobianos [acceso 16 de marzo 2019]. 2018; disponible en. URL:// <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-n-plan/es/%0Afile:///home/emmanuel/Zotero/storage/XYISDBQL/es.html>
5. Rojas LJ, Hujer AM, Rudin SD, Wright MS, Domitrovic TN, et al. Para: Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG). 2017. NDM-5 and OXA-181 beta-lactamases, a significant threat continues to spread in the Americas. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e00454-17. (en línea) 2017 (acceso 16 de marzo de 2019): disponible en.: URL: // <http://aac.asm.org/content/61/7/e00454-17.full.pdf>
6. Ovalle M. V., Saavedra S. Y., Rodriguez M. K.. Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2017. (en línea) 2019. (acceso 15 de abril de 2019) disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informaciondelaboratorio/InformeVigilanciaporLaboratorioResistenciaAntimicrobianayWhonetIAAS2017.pdf>
7. Almagor J, Temkin E, Benenson I, Fallach N, Carmeli Y. The impact of antibiotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: Insights from an agent-based model. *PLOS ONE* [en línea]. 2018 [acceso 16 Marzo 2019];13(5): disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197111>
8. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C. Dirección de Salud Pública. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud. Bogotá; 2008 p. 41
9. Hay A., Thomas M, Montgomery A, Wetherell M, Lovering A, McNulty C. et al . The relationship between primary care antibiotic prescribing and bacterial resistance in adults in the community: a controlled observational study using individual patient data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [en línea]. 2005; 56(1), pág: 146-153. disponible en: URL: // <https://academic.oup.com/jac/article/56/1/146/706915>
10. Broom J, Broom A, Adams K, Plage S. What prevents the intravenous to oral antibiotic switch? A qualitative study of hospital doctors' accounts of what influences their clinical practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2016 [14 Abril 2019];71(8):2295-2299. disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/71/8/2295/2238373>

11. Canada G of. No Title. Government of Canada Releases Pan-Canadian Framework on Antimicrobial Resistance. 2017
12. Montúfar F, Varón F, Giraldo L, Sáenz O, Rodríguez A, Alarcón A et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio*. 2013;17:1-38.
13. Oromí J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Revista Medicina Integral [Internet]*. 2014. 36(10):367–70. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-10022180>
14. Tafur D, Villegas V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gramnegativas. *Asociación Colombiana de Infectología [Internet]*. 2008; 12 No 3:11. Disponible en :<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n3/v12n3a07.pdf>
15. Garnacho J, Gutiérrez A, Escobedo A, Corcia Y ,Fernández E, Herrera I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013.
16. Aguayo A, Quezada M, Mella S, Riedel G, Opazo A, et al. *Bases moleculares de la resistencia a meticilina en Staphylococcus aureus*. Universidad de Concepción. 2017. Disponible en <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n1/0716-1018-rci-35-01-0007.pdf>
17. Organización Mundial De La Salud. Neumonía, (en línea) 2019 (acceso 13 abril de 2019). Disponible en: URI://<https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/pneumonia>
18. Organización Mundial De La Salud. Tuberculosis, (en línea) 2019 (acceso 13 abril de 2019). Disponible en: URL:// <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>
19. José L, Adriana G. Estudio de utilización de antibióticos en el servicio de consulta externa de un hospital público en Bogotá, D.C .*Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2016; Volumen 45, Número 1, p. 35-47,. Disponible en: URL:// <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/58014/57190>
20. Organización Mundial De La Salud. Lista de las bacterias para las que se necesita urgentemente nuevos antibioticos, (en línea) 2019 (acceso 13 abril de 2019) Disponible en: URI: // <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-neede>
21. Organización mundial de la salud. La falta de nuevos antibióticos pone en peligro los esfuerzos mundiales por contener las infecciones farmacorresistentes. (en línea) 2020. (acceso 5 mayo del 2020). Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/detail/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>
22. Rey C. El papel de la industria farmacéutica ¿por que no se comercializan nuevos antibióticos? *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2010 noviembre; 28(4): p. 45-49.
23. Lausa Escola-Verge. New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. *MEDICINA CLÍNICA*. 2020 mayo; 154(9): p. 351-357.

24. Salvador Bello Dronda. Seguiremos teniendo antibióticos mañana?. Archivos de Bronconeumonía. 2007 agosto; 43(8): p. 450-459.
25. Boucher H, Corey G. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2008;46: 1-9.
26. Riedel, S., Beekmann, S., Heilmann, K., Richter, S., Garcia-de-Lomas, J., Ferech, M. et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007; 26: 485–490.
27. Little, P., Gould, C., Williamson, I., Warner, G., Gantley, M. and Kinmonth, A. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics, BMJ . 1997; 315: 350–352.
28. Kumar, S., Little, P. and Britten, N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study, BMJ. 2003; 326: 138
29. Llor, C., Bjerrum, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem, Ther Adv Drug Saf. 2014 ; 5(6): 229–241
30. Delia G. Review of Evidence on Antimicrobial Resistance and Animal Agriculture in Developing Countries, Evidence on Demand, International Livestock Research Institute, 2015, DOI: http://dx.doi.org/10.12774/eod_cr.june2015.graced.
31. Aidan Hollis, Ziana Ahmed. Preserving Antibiotics, Rationally. New England Journal of Medicine, 2013; 369 (26): 2474 <http://DOI:10.1056/NEJMp1311479>
32. McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial use and resistance in animals. Clinics Infection Disease. 2002;34(Suppl 3):S93–106.
33. Salyers, A.A, Agricultural uses of antibiotics: evaluating possible safety concerns. In: Kleinman, D.L., Handelsman, J., Kinchy, A.J. (Eds.), Controversies in Science and Technology: from Maize to Menopause. University of Wisconsin Press, Madison 2005.
34. Zhu Y, Johnsonc T, Sua J et al, Diverse and Abundant Antibiotic Resistance Genes in Chinese Swine Farms. PNAS, 2013 110(9): 3435–40. <Http://dx.doi:10.1073/pnas.1222743110>
35. FDA, 2011 Summary report on Antimicrobials sold or distributed for use in Food-producing animals, Department of Health and Human Services, FDA. 2014
36. Marshall, BM, Levy SB, Food animals and antimicrobials: impacts on human health. Clinical Microbiology Reviews, 2011, 24:718–733.
37. Sengeløv G, Agersø Y, Halling-Sørensen B, Baloda SB, Andersen JS, Jensen LB, Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. Environment International, 2003, 28(7), [http://dx.doi:10.1016/S0160-4120\(02\)00084-3](http://dx.doi:10.1016/S0160-4120(02)00084-3)

38. Graham DW, Collignon P, Davies J, Larsson DGJ, Snape J. Underappreciated role of regionally poor water quality on globally increasing antibiotic resistance. *Environmental Science & Technology*, 2014, vol 48, 11746–11747.
39. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:71–9.
40. Masterton, R. G. Antibiotic De-Escalation. *Critical Care Clinics*. 2011; 27(1);149–162. [Http://dx.doi:10.1016/j.ccc.2010.09.009](http://dx.doi:10.1016/j.ccc.2010.09.009)
41. Ishareef, H., Alfahad, W., Albaadani, A., Alyazid, H., & Talib, R. B. (2020). Impact of antibiotic de-escalation on hospitalized patients with urinary tract infections: A retrospective cohort single center study. *Journal of Infection and Public Health*. [Http://dx.doi:10.1016/j.jiph.2020.03.004](http://dx.doi:10.1016/j.jiph.2020.03.004)
42. Marc Sprenger. ¿Cómo detener la resistencia a los antibióticos? Siga las recomendaciones de la OMS, Organización Mundial De La Salud (en línea). (consultado 20 Nov 2015) Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/commentaries/stop-antibiotic-resistance/es/>
43. Luis Martinez-Martinez JC. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia clínica para la salud pública. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2010; 28(4): p. 4-9.
44. Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015 octubre; 16(2): p. 151-153.
45. Busselo MS. Impacto de la resistencia a los antimicrobianos. Barakaldo: hospital universitario Cruces. 2016
46. Roberts Rebecca, Bala Hota, Ibrar Ahmad, R at el. Hospital and societal cost of antimicrobial-resistant infections in a chicao teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 1175-84.
47. Plan nacional de respuesta a los antimicrobianos. MINSALUD. 2018.
48. Asuncion Diaz, Isabel Herrando, Mercedes Díez. resistencias antibióticas de neisseria gonorrhoeae: Una situación emergente. *Red nacional española de vigilancia epidemiológica*. 2013; 21(14).
49. Ana Jorge-Berrocal. resistencia bacteriana de neisseria gonorrhoeae en Perú . *Perú medicina Exp salud publica*. 2018; 35(1).
50. Valenzuela M, Quadros C. Antibiotic resistance in Latin America: a cause for alarm. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 3:C25-C28.
51. Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration, National Institutes of Health. A PUBLIC HEALTH ACTION PLAN TO COMBAT ANTIMICROBIAL RESISTANCE. 2001.
52. Tomson G, Vlad I. The need to look at antibiotic resistance from a health systems perspective . *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2014; 119: 117–124.