

**Universidad del Sureste.**

**Campus Tuxtla Gutiérrez.**

**Iris Rubí Vázquez Ramírez.**

**Lic. En medicina humana.**

**Segundo semestre.**

**“resistencia antimicrobiana”.**

**Microbiología.**

**Dr. José Miguel Culebro Ricaldi.**

**Martes 20 de abril del 2021**

## **Resistencia antimicrobiana.**

La OMS ha designado la resistencia antimicrobiana (RAM) como una de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana en este siglo al constituir una de las mayores amenazas para la salud mundial.

### ***Evolución de los antimicrobianos.***

Alexander Fleming, desde que recibió el Premio Nobel de Medicina en el año 1945, advirtió sobre el fenómeno de la resistencia cuando expuso “llegará el momento en que la penicilina podrá ser comprada por cualquiera en los negocios. Existe el peligro de que el hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, lo haga resistente”. Lamentablemente, el ser humano no concientizó esta alerta y muy pronto aparecieron los primeros aislamientos resistentes como parte de la evolución natural de las bacterias en su adaptación al medio ambiente. Este fenómeno se aceleró con el tiempo por el uso inadecuado de antibióticos en diferentes ecosistemas, favorecido por la falta de normas y fiscalización del uso de estos. En los años 60, la aparición de *Staphylococcus* resistente a la meticilina y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina confirman la gravedad de la resistencia antimicrobiana. Este fenómeno se fue haciendo más dramático con el incremento de la resistencia a ampicilina a los 70; la aparición de *Enterococcus* resistente a la vancomicina en los 90 y la extensión de la resistencia a diferentes familias de antimicrobiano acorde con su velocidad de uso y cuantía en la práctica médica la que ya involucra, incluso, a antibióticos de última generación. Aunque hay algunos antibióticos nuevos en fase de desarrollo, no serán la solución para combatir las formas más peligrosas de algunas bacterias resistentes por lo que se habla hoy en día de una "crisis antibiótica" la que se considera como el preludio de una era "posantibiótica".

***Tipos de resistencia:*** Natural o intrínseca, es estable, transmisión vertical (células hijas). Todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico. También puede ser adquirida.

***Vías de adquisición de la resistencia:*** puede ser por mutaciones en el cromosoma (espontáneas, estables y de transmisión vertical de generación en generación). O por intercambio de genes de resistencia por transferencia horizontal a través de diferentes procesos: conjugación (vía plásmidos u otro material genético móvil como integrones y transposones), traducción, transformación. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

***Los mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos principales son por:*** enzimas inactivantes de antibiótico, impermeabilidad de la membrana, alteración de porinas y/o polisacárido, eflujo (Bombas de expulsión), modificación del sitio blanco (diana donde actúa el antibiótico) vías metabólicas alternativas y protección citoplasmática del sitio blanco. Si bien los antibióticos destruyen o inhiben las cepas sensibles, a su vez permiten paradójicamente la selección de bacterias resistentes capaces de sobrevivir, multiplicarse y diseminarse. Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles. Por tanto, queda una población predominantemente resistente que después es capaz de transmitir dicha resistencia a poblaciones sensibles facilitando así la diseminación de este fenómeno.

***Mecanismos de resistencia emergentes.***

❖ *Resistencia a  $\beta$ -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos)*

Los  $\beta$ -lactámicos constituyen los antibióticos más ampliamente usados correspondiendo al 50% de todas las recetas médicas antibióticas en todo el mundo. Las BLEE, principalmente detectadas en Enterobacterias, hidrolizan y causan resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). Después del surgimiento de las BLEE continuaron emergiendo nuevas enzimas capaces de hidrolizar un espectro más amplio de  $\beta$ -lactámicos entre ellas, las carbapenemasas. Son enzimas producidas por bacterias gram-negativas, mediadas por plásmidos asociadas muchas veces a clones hiper-epidémicos por lo que experimentan una gran diseminación mundial. La mayor repercusión clínica terapéutica de los patógenos productores de carbapenemasas está dada por su resistencia a todos los fármacos  $\beta$ -lactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 pueden conservar la susceptibilidad al aztreonam. Por otra parte, estas bacterias pueden compartir otros mecanismos de resistencia mediados por plásmidos comprometiendo la eficacia clínica de varias familias de antibióticos. Esto deja muy pocas opciones terapéuticas como la colistina, la tigeciclina y los aminoglucósidos.

❖ *Resistencia a quinolonas.*

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos sintéticos, entre las que se encuentran el ácido nalidíxico y las quinolonas fluoradas, como norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina cuyo espectro de actividad se centra en las bacterias gramnegativas. Todos los mecanismos de resistencia a quinolonas eran cromosómicos, se documenta la resistencia mediada por el plásmido qnrA, en aislamientos clínicos en *K. pneumoniae*, en los Estados Unidos. Los genes qnr codifican para las proteínas Qnr, que enmascaran el sitio diana de acción de las fluoroquinolonas. Hasta el momento se reconocen casi cien variantes de proteínas Qnr distribuidas en seis grupos denominados QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrS y QnrVc. La importancia clínica de este mecanismo se explica por su capacidad de complementar la resistencia cromosómica a quinolonas conferida por mutaciones en las topoisomerasas, disminución en la expresión de porinas o la sobreexpresión de bombas de eflujo. Adicionalmente, facilitaría la selección de mutaciones cromosómicas a concentraciones de quinolonas, que de otro modo resultarían letales en ausencia de dicho gen.

❖ *Resistencia a polimixina.*

Las polimixinas se emplean en animales de granja para prevenir infecciones y promover su crecimiento. Por ello es importante que la vigilancia de la propagación de mcr-1 no se limite únicamente a la medicina humana sino que también abarque al ámbito de la medicina veterinaria. El uso de polimixinas en la cría de animales ha favorecido la aparición del plásmido de resistencia a la colistina. En ese sentido, es urgente que el uso de este antibiótico sea limitado al tratamiento de animales afectados clínicamente. El tratamiento dirigido de los pacientes con infecciones causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes es una tarea ardua, pues ha de recurrirse a un escaso número de antibióticos que, a menudo, son más tóxicos y posiblemente menos eficaces que  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas. En términos generales, se recomienda la utilización de al menos dos fármacos activos o con actividad sinérgica *in vitro*, tanto porque varios estudios observacionales han asociado esta estrategia con mejores desenlaces clínicos, como en un intento de evitar la emergencia ulterior de resistencia.