

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN ENTEROBACTERIAS Y ¿CÓMO AFRONTAR
EL PROBLEMA EN LA ACTUALIDAD?**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Amsi Andrea Berenice Miranda Martínez

Brenda Lucia Macario Calgua

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2022

DOCUMENTOS APROBATORIOS



USAC
TRICENTENARIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y PROYECTOS EDUCATIVOS

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



CIENCIAS MÉDICAS

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

1. AMSI ANDREA BERENICE MIRANDA MARTÍNEZ 201600204 3149266231301
2. BRENDA LUCIA MACARIO CALGUA 201600288 3127470120416

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN ENTEROBACTERIAS Y ¿CÓMO AFRONTAR EL PROBLEMA EN LA ACTUALIDAD?

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes y revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cinco de octubre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

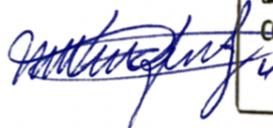
1. AMSI ANDREA BERENICE MIRANDA MARTÍNEZ 201600204 3149266231301
2. BRENDA LUCIA MACARIO CALGUA 201600288 3127470120416

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN ENTEROBACTERIAS
Y ¿CÓMO AFRONTAR EL PROBLEMA EN LA ACTUALIDAD?**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cinco de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Guatemala, 5 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que nosotras:

1. AMSI ANDREA BERENICE MIRANDA MARTÍNEZ
2. BRENDA LUCIA MACARIO CALGUA

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN ENTEROBACTERIAS
Y ¿CÓMO AFRONTAR EL PROBLEMA EN LA ACTUALIDAD?**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes

Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes
Médico y Cirujano
Internista
Col. 14,286

Revisora:

Dr. Ana Eugenia Palencia Alvarado
Registro de personal: 20040392

Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegado No. 5981



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad y validez científica de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, como de las otras instancias competentes que así lo requieran.

DEDICATORIAS

A Dios, que has guiado mi camino en cada etapa de mi vida y has permitido cumplir los anhelos de mi corazón.

A mis padres y hermano, por su amor y apoyo incondicional, no sería posible llegar hasta este momento sin ustedes.

Porque de él, y por él, y para él, son todas las cosas. A él sea la gloria por los siglos. Amén.

Romanos 11:36

Amsi Andrea Berenice Miranda Martínez

A Dios, quien me ha permitido llegar a este punto, quien ha concedido los deseos de mi corazón y me ha dado lo necesario para cumplir mis sueños.

A mis padres y hermano, mi razón de ser y mi motivación diaria para continuar paso a paso hacia mis sueños y anhelos, esta meta y la vida misma no sería lo mismo de no ser por ustedes.

Este logro es suyo.

Brenda Lucia Macario Calgua

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por su amor incondicional, por darnos la vida, sabiduría y fortaleza en nuestra formación académica. Por haber escuchado nuestras oraciones, por la fuerza para sobreponernos a cada momento difícil en la carrera, pero también por la oportunidad y la dicha de cumplir el sueño de ser médicos. No podemos voltear a ver atrás esta etapa de la vida sin ver su mano en cada momento.

A nuestros padres, Dámaris Martínez, Byron Miranda, Manuela Calgua y Diego Macario, por su amor y su apoyo incondicional, por siempre trabajar y velar para que durante esta etapa tuviéramos todo lo necesario y más. Por su confianza, por darnos el privilegio de alcanzar una de nuestras mayores metas, por siempre tener palabras de aliento y abrazos cuando más los necesitamos.

A nuestros hermanos, Diego Miranda y Diego Macario, por ser inspiración y motivación para seguir adelante, por creer en nosotras, gracias por acompañarnos en este camino y crecer junto a nosotras.

A nuestros amigos, por permitir que la formación como médicos haya sido la mejor etapa de nuestras vidas, por todos los momentos, experiencias, viajes, por estar en situaciones difíciles, por sus palabras de aliento, por las risas y las tristezas que compartimos en los días más cansados. Estamos orgullosas de nosotros.

A nuestro asesor y nuestras revisoras, al Dr. Luis Rodríguez, a la Dra. Ana Eugenia Palencia y la Dra. Mónica Rodas, por su tiempo, guía y disposición para realizar nuestro trabajo de graduación de la mejor manera.

A los pacientes que tuvimos el agrado de servir, por ser parte fundamental en nuestra formación como médicos, por el conocimiento, pero también el respeto y la confianza que nos dieron para servirles de la forma más humanamente posible. Por ser la pieza clave en nuestra formación como médicos, gracias porque ustedes sin conocernos también creyeron en nosotras.

A nuestros docentes y a todos los médicos que han compartido sus conocimientos con nosotras, por haber aportado grandemente en nuestra formación académica, por nunca negarse a compartir su conocimiento, por sembrar dudas y deseos de aprender más.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas, por ser nuestra casa de estudios y brindarnos el conocimiento y herramientas necesarias para ser excelentes profesionales.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Capítulo I. Enterobacterias	1
Capítulo II. Antibioticoterapia contra enterobacterias en el paciente adulto	13
Capítulo III. Resistencia antimicrobiana	24
Capítulo IV. ¿Cómo afrontar el problema?	39
Capítulo V. Análisis	47
Conclusiones	54
Recomendaciones	56
Referencias bibliográficas	58
Anexos	72

PRÓLOGO

Un problema que aumenta con el tiempo y preocupa alrededor del mundo ha sido el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos, principalmente por las enterobacterias. La resistencia de los microorganismos a los antibacterianos es un problema mundial de salud pública, generado en los últimos 50 años, debido principalmente al uso inapropiado de antibióticos, porque con esto se favorece la multiplicación de microorganismos resistentes y, al mismo tiempo, la supresión de los susceptibles, haciendo más difícil el tratamiento de las infecciones que causan, obteniendo como consecuencia altos índices de mortalidad y un incremento en el costo económico.

Las infecciones por enterobacterias productoras de Betalactamas de espectro expandido, resistentes a carbapenémicos o productoras de carbapenemasas, han emergido como un importante desafío en diferentes partes de todo el mundo. Las enterobacterias forman un grupo grande y heterogéneo de bacilos gram negativos con mucha importancia clínica. Estas bacterias producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, entre las que se encuentran del 30 a 35 % de las septicemias, 70 % de infecciones del tracto urinario y muchas infecciones intestinales.

Es por ello que esta monografía tiene por objetivo revisar cuál es la tendencia actual para afrontar dicho problema médico. Determinar los perfiles de resistencia en enterobacterias tiene un valor importante en el manejo de dichas resistencias, así como conocer los factores que han llevado a este problema a nivel mundial.

Luis Antonio Rodríguez Cifuentes

INTRODUCCIÓN

Cada país se encuentra en diferentes etapas de transición demográfica y epidemiológica. A nivel mundial ha aumentado la esperanza de vida al nacer, sin embargo, continuamos con problemas infecciosos importantes causantes de una alta morbimortalidad. Y algo sumamente preocupante es la resistencia antimicrobiana que se ha presentado a nivel mundial.¹ La resistencia antimicrobiana (RAM) se refiere a la capacidad que los microorganismos poseen para sobrevivir ante situaciones adversas, por medio de mecanismos inherentes o adquiridos durante procesos infecciosos, que les permiten resistir a los efectos de los antimicrobianos.^{2,3} Según el informe del 2017-2018 del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos, por sus siglas en inglés: GLASS, actualmente es un problema serio que atenta contra la salud de la población. Se ha estimado que de 700,000 a 1.2 millones de muertes se pueden atribuir a infecciones asociadas a RAM, además de tener un importante impacto económico para los distintos sistemas de salud de países de altos y bajos ingresos, como Guatemala. Se considera que dentro de los patógenos que contribuyen de forma mayoritaria a la morbimortalidad asociada a RAM, dos son enterobacterias: *Escherichia Coli* y *Klebsiella Pneumoniae*.^{4,5}

Por los datos alarmantes y la situación actual de RAM, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2015, lanzó el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, en donde establece cinco objetivos principales que permiten crear guías del control de la resistencia antimicrobiana. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), desde entonces, ha respaldado dicho plan, asumiendo el compromiso de velar para que los países de América creen planes nacionales que erradiquen la RAM.⁶ La resistencia antimicrobiana en enterobacterias limita las opciones terapéuticas para enfermedades infecciosas causadas por estos microorganismos, aumentando los gastos en salud y contribuyendo a la mortalidad. Aunque es un problema a nivel mundial, en América Latina el problema se agrava debido a la existencia de una única red de vigilancia de resistencia antimicrobiana, la cual está conformada únicamente por tres países de la región. Por ello es importante y necesario realizar la presente investigación.

Se ha planteado la pregunta: ¿cuáles son las prácticas clínicas para disminuir la resistencia antimicrobiana en enterobacterias en los distintos niveles de atención en salud en la actualidad? El proceso de búsqueda de información que se ha llevado a cabo para dar respuesta a esta pregunta se respaldó por medio de los descriptores en español y en inglés: “enterobacterias”, “resistencia antimicrobiana”, “mecanismos de resistencia antimicrobiana”,

“antibióticos B lactámicos”, “factores de resistencia antimicrobiana” y “farmacovigilancia”. Se ha seleccionado la información que aborde el tema propuesto en la presente monografía y que cumpla con los criterios de inclusión.

Por la evidencia descrita y presentada, se concluyó que la resistencia antimicrobiana es un problema de salud de carácter urgente, la lista de bacterias resistentes es creciente y, entre las que presentan más dificultad para combatir, están las enterobacterias. El abordaje de dicha problemática debe ser multidisciplinario e interinstitucional. La responsabilidad de contener y disminuir las proyecciones desfavorables para el futuro no se restringe únicamente a los ministerios de salud, sino también a ministerios de agricultura, ganadería y alimentación, así como a ministerio de ambiente y recursos naturales. También los gobiernos nacionales deben participar, por medio de la creación y el cumplimiento de leyes que velen por el uso adecuado de antimicrobianos en los diferentes sectores descritos. Sin embargo, existen protocolos y medidas estandarizadas por organizaciones internacionales, para que cada nación las aplique según las necesidades de su población y situación actual. Se debe hacer énfasis en la investigación y avances tecnológicos que proveen nuevos tratamientos alternativos para combatir infecciones ocasionadas por bacterias resistentes.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir las prácticas clínicas para disminuir la resistencia antimicrobiana en enterobacterias en los distintos niveles de atención en salud en la actualidad.

Objetivos específicos

1. Describir los mecanismos de resistencia antimicrobiana de las enterobacterias.
2. Describir los principales factores que aumentan la resistencia antimicrobiana por enterobacterias.
3. Determinar el impacto que tiene la farmacovigilancia en la resistencia antimicrobiana por enterobacterias.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio

Monografía de compilación.

Diseño

Descriptivo.

Descriptorios

Se utilizaron seis descriptorios en ciencias de la salud (DeCS) aceptados por la Biblioteca Virtual de Salud (BVS): “enterobacterias”, “resistencia antimicrobiana”, “mecanismos de resistencia antimicrobiana”, “Antibióticos B lactámicos”, “Factores de resistencia antimicrobiana” y “Farmacovigilancia”. Los descriptorios se especificaron con sus equivalentes en idioma inglés definidos como *medical subject headings* (MeSH): “Enterobacteria”, “antimicrobial resistance”, “antimicrobial resistance mechanisms”, “B-lactam antibiotics”, “antimicrobial resistance factors” y “pharmacovigilance”. Se utilizaron operadores lógicos «and» y «or» para la búsqueda y registros que contenían términos coincidentes (ver anexo 1).

Selección de fuentes de información

Se incluyeron como fuentes de información artículos de revistas médicas y libros médicos con información relevante sobre la temática de la monografía. Se tomaron en cuenta fuentes de información publicadas en idioma inglés y español. Se utilizaron los motores de búsqueda de la Biblioteca y Centro de Documentación Dr. Julio de León Méndez, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. La mayor parte de las fuentes de información fueron obtenidas a través de PubMed, Hinari, ScienceDirect y National Institutes of Health. Los principales *journals* utilizados fueron los siguientes: *sciELO*, *Clinical Microbiology Reviews*, *Nature Reviews Microbiology* y *The Lancet Infectious Diseases*. En el anexo 2 se encuentra el análisis de las fuentes de información utilizadas. Se tomaron en cuenta artículos científicos y protocolos desde 2015 hasta la fecha, debido a que algunos de los protocolos incluidos fueron actualizados hace más de cinco años.

Selección de material a utilizar

La unidad de estudio fueron los artículos científicos que abordan el tema de resistencia antimicrobiana en enterobacterias y abordaje de la resistencia antimicrobiana. Se tomaron en cuenta: reporte de casos, series de casos, metaanálisis, capítulos de libros y artículos de revisión sobre la microbiología de las enterobacterias, protocolos y programas contra la resistencia antimicrobiana.

Análisis

Se realizó una recopilación de las fuentes bibliográficas a través de los motores de búsqueda PubMed, Hinari y ScienceDirect. Después de la búsqueda se realizó depuración de los artículos que se consideraron de menor relevancia. Se utilizó la herramienta de Zotero para la recopilación de los artículos. A través de Zotero, se realizó lectura e identificación de ideas principales, mediante la técnica de subrayado de la información recopilada. Cada uno de los artículos se clasificó de acuerdo con los capítulos que se tenía planificado redactar (enterobacterias; antibioticoterapia en enterobacterias; resistencia antimicrobiana; ¿cómo solucionar el problema?; análisis y discusión) y según la información contenida en cada uno.

Después de la lectura de las fuentes bibliográficas se redactó cada uno de los capítulos propuestos. Las referencias bibliográficas fueron presentadas de forma automática a través del programa Zotero e insertadas en el documento de Word. Al tener todas las referencias, se realizó una revisión de las mismas para verificar que cumplieran con lo establecido por el estilo Vancouver.

CAPÍTULO I. ENTEROBACTERIAS

SUMARIO

- **Enterobacterias y sus mecanismos de virulencia**
- **Epidemiología**
- **Simbiosis y disbiosis**
- **Patogenia**
- ***Escherichia coli***
- ***Klebsiella pneumoniae***

La familia de las enterobacterias es una familia taxonómica descrita por primera vez en 1937 por Rahn, sin embargo, en los últimos años y conforme se han desarrollado nuevas técnicas de laboratorio que permiten su clasificación y estudio, este grupo de microorganismos ha estado en reciente cambio y actualización. Es un grupo extenso de microorganismos que se clasifican como bacilos gramnegativos, miden aproximadamente de 0.3 a 1.0 * 1.0 a 6 µm, son no formadores de esporas y suelen ser anaerobios o bien aerobios facultativos, fermentadores de glucosa, crecen en medios de cultivo sangre agar o agar MacConkey, son reductores de nitratos a nitritos, son catalasa positivos y oxidasa negativos, producen toxinas, algunos géneros de esta familia son fermentadores de lactosa mientras que otros no. Poseen diversos factores de virulencia específicos de cada género, como el caso de la *Escherichia coli* y sus múltiples adhesinas. Las adhesinas permiten la diseminación de los microorganismos a través del torrente sanguíneo.^{7,8}

1.1. Enterobacterias y sus mecanismos de virulencia

Las enterobacterias cuentan con múltiples mecanismos de virulencia como es posible observar en la figura No.1.1, algunos de estos se detallan a continuación.

1.1.1. Mecanismos de nutrición

La adquisición de nutrientes de las enterobacterias se realiza mediante sideróforos. La adquisición de nutrientes suele tener mayor impacto durante las fases tardías de la infección, ya que permiten la sobrevivencia de los microorganismos por más tiempo y tienen la habilidad para resistir la actividad bactericida de la respuesta inmunitaria del complemento y la fagocitosis, por la ausencia de anticuerpos conferidos por la cápsula O. Los requerimientos nutricionales de las enterobacterias suelen aumentar cuando estas se encuentran en un hospedador. El hierro es un factor de crecimiento importante, por lo que las bacterias producen los sideróforos para competir con otras células como la hemoglobina, la mioglobina, la transferrina y la lactoferrina. Otro mecanismo mediante el cual las bacterias obtienen el hierro es la hemólisis mediada por hemolisina.^{9,10}

1.1.2. Lipopolisacárido

Las enterobacterias poseen lipopolisacárido (LPS) en su pared celular. El mismo se compone del polisacárido O, el cual permite la clasificación de especies dentro del género. Por otro lado, el polisacárido core permite su clasificación como familia de enterobacterias, debido a esto, este polisacárido también recibe el nombre de antígeno común. El lípido A es el responsable de la actividad endotóxica como factor de virulencia, se libera durante la lisis celular liberando endotoxinas que a su vez inician la respuesta inmunitaria, traducándose en las primeras manifestaciones clínicas de las infecciones por gramnegativos como fiebre, disminución de la circulación periférica y posteriormente choque, coagulación vascular diseminada e incluso muerte debido al potencial letal de estos efectos. Estos se inician debido a la activación del complemento, la liberación de citocinas, leucocitosis y trombocitopenia. Durante la fase temprana de la infección las enterobacterias interfieren con la unión de los anticuerpos a su pared celular, por su naturaleza hidrofílica, disminuyendo la respuesta humoral y la liberación de LPS.^{7,10}

1.1.3. Movilidad

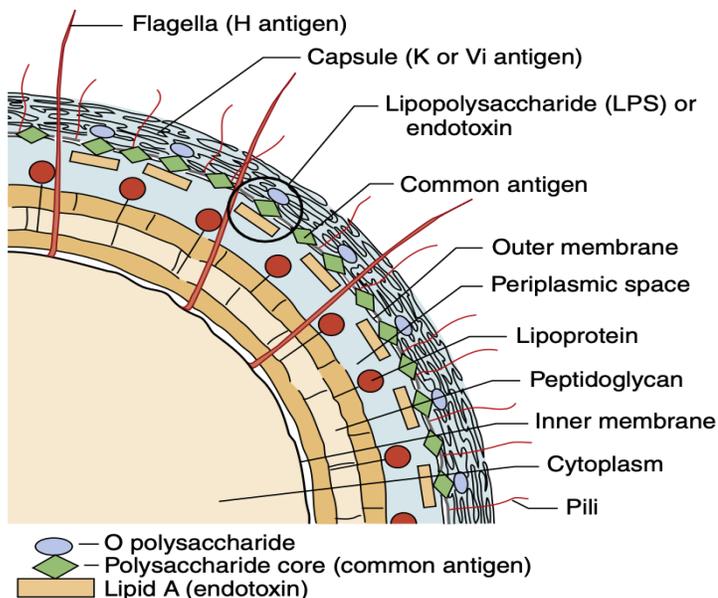
Dentro de las características de movilidad de las enterobacterias algunas poseen flagelo, que está conformado por proteínas H. Poseen fimbrias y pilis como las fimbrias tipo 1, Sfa/Foc. Los pilis tienen funcionalidad de conjugación sumamente importante en la transferencia de material genético a través de plásmidos.^{7,8,10} Algunos antígenos como el antígeno somático O, el antígeno capsular K y el antígeno H de los flagelos, pueden o no expresarse en las enterobacterias según

el control genético de los microorganismos. Este proceso se denomina fase de variación antigénica y permite la protección de la enterobacteria de la muerte celular mediada por anticuerpos.¹¹

1.1.4. Hemolisina

El principal mecanismo de daño a tejido que poseen estos microorganismos es la lisis celular mediante hemolisina, la cual es una toxina con la capacidad de formar poros en las membranas que poseen bicapa lipídica a través de la formación de canales permeables a iones de 2.6 nm, generando daño físico a la célula diana.^{8,12} Algunos géneros de enterobacterias como *Escherichia* poseen sistemas de secreción tipo III, el cual permite translocar proteínas efectoras hacia la célula del hospedador, interactuando con las vías de inflamación de forma activadora o inhibidora. Las respuestas se pueden iniciar mediante las proteínas efectoras secretadas por componentes como el LPS.^{13,14}

Figura No 1.1 Pared celular de *E. coli*



Fuente: imagen tomada de Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology.¹⁰ Imagen reproducida con autorización del autor para fines educativos.

1.2. Ecología

Esta familia de microorganismos se conforma por más de 50 géneros y las especies y subespecies derivadas de estos superan los miles de microorganismos. Se encuentran géneros como *Escherichia*, *Shigella*, *Serratia*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* y *Acinetobacter*. Estos microorganismos suelen habitar de forma ubicua el intestino de animales y humanos, poseen capacidades de colonizar orofaringe y piel en individuos sanos como parte del microbioma, por lo que de la misma forma poseen capacidad de causar infecciones y enfermedades como microorganismos oportunistas.^{7,8,10}

Los reservorios naturales de las enterobacterias se encuentran dispersos mundialmente. Se encuentran en fuentes de agua, vegetación y suelo, además del tracto gastrointestinal de animales y humanos como microorganismo colonizador, situación que ocurre ante la exposición al ambiente ubicuo de los patógenos, equipo médico contaminado, agua y animales de compañía. Estos microorganismos suelen acumularse en ambientes como plantas de tratamiento de aguas negras provenientes de hospitales, propiciando el intercambio de genes de Resistencia Antimicrobiana (RAM).¹¹

1.3. Simbiosis y disbiosis

La simbiosis entre animales y microorganismos ha existido desde al menos 500 millones de años de evolución. Ha sido una relación diversa y compleja estudiada mediante la microbiota en el tracto gastrointestinal. Se considera que en un humano sano promedio la microbiota está conformada de al menos 10–12 bacterias.¹⁵ Consta de más de 500 especies con 4 dominios presentes, los firmicutes y bacteroidetes, actinobacteria y proteobacterias. Los dos primeros representan aproximadamente el 90 % de la población bacteriana presente. El hospedador entonces se beneficia de su relación de simbiosis con las bacterias, cuando generan enzimas que permiten la digestión de carbohidratos complejos y regulan el metabolismo de los ácidos biliares. Producen algunas vitaminas y generan nutrientes como los ácidos grasos de cadena corta, que se derivan de la fermentación de carbohidratos.¹⁶

En el caso de los recién nacidos, las primeras bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal suelen ser aquellas anaerobias facultativas como las enterobacterias, que generan un nuevo ambiente que puede ser habitable por los bacterioides, clostridium y bifidobacterium. Con la lactancia materna se permite la entrada de bacterias fermentadoras de oligosacáridos como las bifidobacterias y, con el paso del tiempo y la introducción de alimentación complementaria, se presentan fermentadores de polisacáridos como ruminococcus. En

ocasiones particulares pueden existir cambios ambientales o nutricionales que propicien un estado inflamatorio que provoque el posicionamiento de las enterobacterias en ventaja frente al resto de la microbiota, favoreciendo el inicio de patologías provocadas por las mismas. Las enterobacterias se suelen ubicar en niveles bajos del intestino por su capacidad de sobrevivir mediante la difusión epitelial del oxígeno.¹⁵

Por el lado contrario, la disbiosis es el proceso mediante el cual la simbiosis sufre una disrupción que provoca la alteración de la composición de la microbiota, que se traduce en cambios en su función, produciendo manifestaciones clínicas y patológicas en el hospedador, como enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, alergias alimenticias, asma e incluso se ha observado relación con enfermedades no transmisibles como obesidad, esclerosis múltiple y cáncer colorrectal. Se ha observado que la disbiosis surge de brotes de otras bacterias, principalmente de enterobacterias que generan un cambio en la composición de la microbiota.^{16,17}

1.4. Patogenia

Las infecciones por enterobacterias suelen afectar a individuos sanos y a individuos previamente enfermos como comorbilidad, producen infecciones asociadas a servicios de salud y adquiridas en la comunidad. Clínicamente puede manifestarse como bacteremia primaria, así como de forma secundaria, originando infecciones localizadas como neumonía, infecciones del tracto urinario, enfermedades gastrointestinales e incluso de piel y tejidos blandos. En los últimos años la bacteremia por gramnegativos ha presentado un aumento del 10 % registrado en el periodo de tiempo de 1997 a 2013, desde 33 % a 43 %. Añadido a esto, la RAM emergente complica el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos, aumentando el gasto en salud para su tratamiento.¹¹

Dentro de los 10 principales géneros y especies principales de esta familia de microorganismos, por su implicación clínica, están la *E. coli* y la *Klebsiella pneumoniae*. *E. coli* ha reemplazado a *Staphylococcus aureus* como el microorganismo más prevalente aislado en sangre; *K. pneumoniae*, por su parte, se encuentra en el tercer lugar de microorganismos con mayor prevalencia. Ambos patógenos en conjunto son responsables del 11 al 40 % de las bacteriemias en Estados Unidos. Por su parte, *E. coli* es responsable de 26 % de los casos de bacteriemia adquirida en la comunidad. Se considera que la estancia hospitalaria para pacientes con diagnóstico de bacteriemia asociada a servicios de salud es mayor a 44 días en las unidades de cuidado intensivo, en comparación a la estancia hospitalaria por otras causas en las unidades de cuidado intensivo.^{8,11}

La bacteriemia puede ocurrir por translocación bacteriana desde sitios colonizados, desde el tracto gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo. Sucede principalmente en pacientes con inmunocompromiso. En el caso de bacteriemia secundaria, el foco primario suele ser pulmonar por neumonía.^{8,10,11}

1.5. E. coli

E. coli es el principal miembro de las enterobacterias y el más común, es uno de los microorganismos mejor caracterizados actualmente, fue nombrada por primera vez por Theodor Escherich en 1884, fue aislada de la materia fecal de neonatos e infantes, se clasificó como *Bacillus coli* en 1895 y fue hasta 1919 cuando recibió el nombre con el que se conoce hoy en día. En 1958 *Escherichia* se clasificó como un género con su primera especie *E. coli* y su genoma se caracterizó desde 1997, permitiendo su estudio experimental mediante la manipulación genómica.¹⁸⁻²⁰

Como muchas enterobacterias, *E. coli* está presente como parte de la microbiota intestinal que actúa de forma oportunista en perforaciones intestinales o en situaciones que favorezcan su patogenia. Es especialmente virulenta cuando adquiere estos factores a través de plásmidos o mediante bacteriofagocitosis de ácido desoxirribonucleico (ADN).^{10,21} En el tracto gastrointestinal reside principalmente en la capa mucosa que recubre las células epiteliales a lo largo del tracto, principalmente en ciego y colon del intestino grueso. Esta porción es rica en glucoproteínas que conforman la mucina que presenta un ambiente nutritivo y que funciona como sitio de unión para las bacterias a través de sus adhesinas. Se ha documentado presencia y crecimiento de *E. coli* en ambientes subtropicales con suelos templados, en fuentes de agua y sedimentos, agua estancada e incluso agua tratada para consumo humano. La prevalencia de *E. coli* en la microbiota ha variado entre especies, hay data de más de 90 % en humanos, 56 % en mamíferos salvajes, 23 % en aves y solamente 10 % en reptiles.²⁰

E. coli se ha dividido según su serotipo de manera tradicional según tres tipos de antígenos: el O somático, el K capsular y H flagelares. Los serotipos se han identificado, basados en la combinación de los antígenos O y H. También se ha clasificado en grupos filogenéticos A, B1, B2 y D. Se han caracterizado nuevos grupos C, E, F y *Escherichia* clase I. Las cepas de *E. coli* varían en sus características fenotípicas debido a su necesidad de adaptación al ambiente de su anfitrión. Estas características, como se ha mencionado previamente, se adquieren mediante transferencia horizontal de genes que se pueden incluso replicar en la comunidad.^{20,22}

Este microorganismo causa más de 2 millones de muertes anualmente, el serotipo O157:H7 es uno de los más conocidos y es el responsable de los brotes de diarrea por contaminación de agua y comida, sin embargo, durante los últimos años la incidencia de serotipos no O157 ha aumentado, incluyendo serotipos como O26, O45, O103, O111, O121, O145.¹⁹

1.5.1. Ecología

Previamente se consideraba que *E. coli* no podía sobrevivir ni replicarse fuera de un anfitrión, sin embargo, recientemente se ha estudiado y determinado su capacidad de replicación en suelo, arena y sedimentos en áreas de climas tropicales y subtropicales, con la capacidad de naturalizarse en estos ambientes como parte de la microflora indígena de estas áreas.

Entre los factores ambientales que influyen en la sobrevivencia y replicación de *E. coli* en la comunidad está la temperatura, que se considera es probablemente el factor más importante en su crecimiento y sobrevivencia, ya que la temperatura estable en la que esta se puede replicar se encuentra entre los 36 y los 40 grados centígrados, temperatura a la que en su ambiente natural el intestino se encuentra. Si el suelo aumenta su temperatura sobre 30 grados, la tasa de replicación aumenta, a diferencia de otros suelos que permanecen a temperaturas menores de 15 grados.

La disponibilidad de agua es otro factor importante en el crecimiento de *E. coli* en la comunidad, ya que los suelos desecados influyen de forma negativa en la membrana de *E. coli*. Para el crecimiento de *E. coli* es necesaria la disponibilidad de nutrientes como carbón, nitrógeno y fósforo, habitualmente en el ambiente dichos nutrientes no suelen existir con mucha disponibilidad en comparación con el intestino. Además *E. coli* también depende del pH del ambiente, su sobrevivencia se relaciona con el serotipo del microorganismo. En el caso de los serotipos O157:H57, suelen mostrar mayor sobrevivencia a pH más bajos en comparación con los no O157. Los mecanismos que permiten estas características son la descarboxilasa/antiportador.²⁰

En el ambiente, la sobrevivencia de *E. coli* también depende de su relación con otros microorganismos, ya que suele ser presa de protozoos mediante lisis y fagocitosis. El 70 % de bacterias indicadoras de materia fecal de las fuentes de agua se suelen remover mediante este mecanismo. *E. coli* suele beneficiarse de agua estéril más que de aguas no estériles, por esta situación y la competencia de nutrientes contra otros microorganismos.²⁰

E. coli posee la capacidad de formar biofilm, confiriéndole ventaja para permanecer en ambientes acuáticos como sedimentos, además le brinda protección contra radiación UV, que suele ser efectiva mediante daño directo al ADN por mecanismos fotooxidativos con alcance de hasta 22 cm de profundidad y fotoquímicos mediante la producción de radicales libres de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno con alcance de hasta 90 cm de profundidad. El biofilm le confiere a la bacteria ventaja frente a la desecación y contra los protozoos depredadores, incluso se considera confiere protección contra antibióticos y desinfectantes, además de poseer una reserva de nutrientes disponibles para los microorganismos favoreciendo su sobrevivencia.^{20,21}

E. coli posee capacidades genotípicas y genómicas muy variables que le permiten estar presente en distintos estilos de vida, ambientes y anfitriones. Bajo condiciones adecuadas puede replicarse aproximadamente cada 20 minutos. Es importante conocer y comprender la ecología y su distribución ambiental para prevenir infecciones y contaminación de alimentos, suelos y fuentes de agua, ya que es uno de los microorganismos aerobios facultativos con mayor predominio en el tracto gastrointestinal. Se ha asociado a brotes por contaminación de agua con desechos animales, aguas residuales de mataderos y efluentes de plantas de tratamiento de aguas negras.^{20,21}

1.5.2. Factores de virulencia

Este microorganismo posee las características mencionadas de su familia: las enterobacterias, y además posee características propias y específicas. La evolución de los factores de virulencia se basa en tres mecanismos principales: la adquisición de genes y, por ende, funciones mediante transferencia horizontal mediada por plásmidos, fagos y elementos de integración y conjugación; las islas de patogenicidad, que se componen de elementos genéticos cromosómicos, se asocian con frecuencia a ácido ribonucleico transcripcional (ARNt), que se considera son remanentes de los elementos genéticos móviles como los plásmidos; por último, el tercer mecanismo es la inactivación de genes que interfieren con la virulencia, también conocidos como genes antivirulencia, este mecanismo compensatorio se conoce como pleiotropía antagónica.

Uno de los sitios donde más ocurre es en las vías metabólicas funcionales en un ambiente no patógeno que no es funcional en un ambiente patógeno. Por último, las mutaciones puntuales que confieren un cambio de función permiten la mutación adaptativa en algunos aminoácidos responsables del cambio en la capacidad de unión de cepas de *E. coli* a células epiteliales, aumentando su capacidad patógena en vías urinarias y tracto gastrointestinal.^{10,18,21}

1.5.3. Factores necrotizantes

Los factores necrotizantes conducen a una activación de las moléculas de las Rho GTPasas, que producen cambios celulares que se basan en el reordenamiento citoesquelético de la actina en la célula, lo cual trae como consecuencia apoptosis de las células y así su exfoliación consecuente.²³

1.5.3.1. Hemolisina

La alfa hemolisina (HlyA), también llamada toxina formadora de poros, produce lisis celular mediante su inserción en la membrana celular del anfitrión, obteniendo hierro y nutrientes para su replicación bacteriana.²⁴

1.5.3.2. Toxina secretada autotransportadora

Toxina secretada autotransportadora (Sat) es una molécula serina-proteasa que permite que algunas cepas de *E. coli*, principalmente las uropatógenas, produzcan efectos citopáticos en el epitelio de riñón y vejiga, propiciando pielonefritis.^{23,24}

1.5.3.3. Clasificación de *E. coli*

La *E. coli* se ha asociado como agente causal de enfermedades como gastroenteritis e infecciones extraintestinales como infecciones del tracto urinario, meningitis y sepsis.¹⁰

E. coli enterotóxica (ECET) es el principal microorganismo causante de enfermedad diarreica bacteriana, en países en vías de desarrollo y hasta en el 30 % de los viajeros hacia estos países. Su vía de transmisión es a través de agua y alimentos contaminados, la diarrea secretora suele iniciar 1 o 2 días después de la incubación y persiste de 3 a 5 días más, suele ser de características acuosas sin presencia de hemorragia y dolor abdominal, sin náuseas y vómitos. El mecanismo microbiológico mediante el cual genera enfermedad es a través de enterotoxinas termoestables y termolábiles. Causa diarrea en ganado porcino y bovino.^{10,19}

E. coli enteropatógena (ECEP) se asocia a diarrea en niños y varios animales, es la principal causa de diarreas en lactantes. En Reino Unido fue caracterizada por primera vez en 1945, se considera que tiene una alta tasa de morbimortalidad principalmente en menores de

seis meses. En la actualidad continúa siendo una prioridad en salud en los países en vías de desarrollo, posee factores de virulencia de unión y borrado, produce enfermedades gastrointestinales y borramiento de los enterocitos, mediante factores de adherencia, además produce toxinas necrotizantes.^{10,24}

E. coli enterohemorrágica (ECEH) es la causa etiológica de colitis hemorrágica, suele presentarse con diarrea sanguinolenta y secretora y puede producir síndrome hemolítico urémico. También se relaciona epidemiológicamente con brotes de origen alimenticio, el serotipo más común suele ser O157H7, EHEC pertenece al grupo de *E. coli* productora de toxina Shiga. EHEC produce la toxina similar a shiga (SLT), que recibe el nombre también de verotoxina, siendo esta su toxina principal.^{21,24}

E. coli enteroagregativa (ECEA) es la causa etiológica de diarrea acuosa aguda y crónica, principalmente en países de escasos recursos o en vías de desarrollo. Se considera un microorganismo emergente que se transmite por alimentos. Se ha documentado una cepa híbrida entre ECEA/ECECH. ECECA suele colonizar la mucosa del tracto intestinal, se caracteriza por un patrón de adherencia en ladrillos apilados a las células Hep-2. Su patogenia consta de la adherencia al epitelio, la formación de biofilm y secreción de toxinas.^{21,24}

Se considera que *E. coli* enteroinvasiva (ECEI) suele necesitar un inóculo mayor que los otros tipos de *E. coli* para producir enfermedad diarreica, o bien la causa etiológica atribuida a esta podría estar siendo subdiagnosticada. Esta se asocia a episodios de diarrea sanguinolenta y mucosa grave que produce cólicos abdominales y fiebres altas, es causante de disentería bacilar junto con *shigella*. Su transmisión suele ser al consumir carnes poco cocinadas y vegetales contaminados.^{10,21,24}

E. coli extraintestinal es un tipo dentro de la cual se contemplan cepas como la uropatógena, la meningítica y las cepas que causan sepsis. Estas exhiben características fenotípicas específicas como los factores hemolíticos y necrotizantes de la piel, codifican adhesinas, toxinas, protectinas y sistemas de captura de hierro. La enfermedad extraintestinal también es el resultado de la translocación de bacterias intestinales.^{10,18,24}

1.6. Klebsiella pneumoniae

Es una bacteria gramnegativa encapsulada sin movilidad. Como género de la familia de las enterobacterias, posee LPS que produce la activación de la cascada inflamatoria que puede evolucionar y producir sepsis y con ello choque séptico. Es una enterobacteria oportunista

importante que causa un espectro de enfermedades que con el paso del tiempo ha aumentado la frecuencia a medida que presenta RAM.

Fue descrita por primera vez en 1882, por Carl Friedlander, como un bacilo encapsulado que se aisló de una muestra de pulmones de un paciente que falleció por neumonía. Desde entonces se asocia patológicamente a neumonía en pacientes con factores de riesgo como alcoholismo y diabetes mellitus. El espectro de enfermedades que causa incluye infecciones del tracto urinario, cistitis, neumonía, infecciones de herida operatoria, endocarditis y septicemia, principalmente asociadas a servicios de salud y en pacientes con inmunocompromiso. Se ha aislado de la misma forma en abscesos hepáticos y endoftalmitis endógena.²⁵⁻²⁷

1.6.1. Epidemiología

K. pneumoniae se encuentra en el ambiente, de forma ubicua en plantas, animales y humanos. Está presente en suelo, agua y otras superficies. Se encuentra como microorganismo colonizador de la mucosa oral en orofaringe y mucosa gastrointestinal humana. Habitualmente el ser humano cuenta con protección contra la invasión patológica de esta bacteria, a través de la inmunidad humoral mediada por el complemento bactericida. El principal reservorio de esta bacteria es el tracto gastrointestinal de los seres humanos y las manos de profesionales de la salud. Debido a su presencia en humanos, la colonización del tracto gastrointestinal favorece la transmisión, infección y diseminación a otros sitios.

K. pneumoniae también está presente en la comunidad, se ha determinado en un 5 a 38 % en el tracto gastrointestinal de las personas y está presente en un 1 a 6 % en nasofaringe. Se ha asociado con mayor frecuencia en hospitales que en la comunidad, de hecho, se ha aislado hasta en un 77 % de las heces de personas recientemente hospitalizadas, un porcentaje mucho mayor que en las personas no hospitalizadas ni expuesta a antibióticos. *K. pneumoniae* se identifica como la tercera causa de infecciones asociada a servicios de salud en Estados Unidos, atribuyéndosele un 9.9 % de ellas. Estudios realizados en China describen que observaciones recientes han demostrado que la prevalencia de colonización por *Klebsiella* oscila entre 18.8 % y 87.7 % en Asia, mientras que en países occidentales se encuentra entre 5 y 35 %.²⁵⁻²⁸

1.6.2. Factores de virulencia

Posee factores de virulencia que le proporcionan capacidad de infección y desarrollo de RAM. *K. pneumoniae* vence las barreras mecánicas y químicas de la respuesta inmune humoral del anfitrión. En la actualidad se han descrito cuatro factores de virulencia en *K pneumoniae*: los

pilis o fimbrias, que le permiten al microorganismo su adherencia a las células del hospedador; la cápsula LPS que permite que la bacteria evite la opsonofagocitosis y, por ende, la eliminación por parte del anfitrión; y los transportadores de hierro, que facilitan la nutrición de las bacterias mediante la adquisición de este nutriente y favoreciendo la replicación.

Se conocen 77 serotipos capsulares distintos que varían en su virulencia. *K pneumoniae* es el microorganismo con mayor presencia de resistencia a carbapenémicos a nivel mundial, secundario a su alta tasa de transferencia genética.^{25,29}

RmpA es un factor de virulencia que se encuentra en los plásmidos de este microorganismo, que codifica la síntesis de los polisacáridos de la cápsula. Las cepas que lo poseen se asocian al tipo hvKp hipermucosas, y clínicamente también se asocian con infección tisular purulenta y con absceso hepático. Existen otros factores especiales de virulencia, los grupos de genes Pks que codifican colibactina, toxina que produce daño a nivel de ADN celular del anfitrión.²⁵

1.6.3. Clasificación

Por sus características, *K. pneumoniae* se clasifica en dos serotipos: la clásica, por sus siglas en inglés cKp, y las no clásicas, o por sus siglas en inglés nck. Debido a la capacidad para mutar y la adquisición de plásmidos y transposones, que permiten la transferencia de genes de virulencia, se ha clasificado un nuevo serotipo denominado *K. pneumoniae* hipervirulenta, hvKp por sus siglas en inglés, y la *K. pneumoniae* hipermucoviscosa, siendo esta última aislada por primera vez en Asia recientemente. Cada vez más se encuentra presente en el resto del mundo.

Reportes recientes se han realizado acerca de la presencia de hvKp ST11, ST25 y ST65 que presentan resistencia a carbapenémicos y poseen mayor implicación clínica, ya que estas poseen sideróforos, predominancia de aerobactina, hipermucoviscosidad y factores capsulares K1, K2, K20, junto a genes reguladores mucoides rmPA y rmPA2, los cuales son transmisibles de forma horizontal.^{27,30}

Por sus características, kvKp puede causar infecciones en pacientes sin comorbilidades, además se asocia a infecciones adquiridas en la comunidad. Es altamente patógena y tiene la capacidad de provocar infección en distintos sitios del cuerpo. Se registra que el primer caso de infección por hvKp en Norteamérica fue en un paciente de 38 años con absceso hepático, posteriormente complicado con endoftalmitis y meningitis.^{28,31}

CAPÍTULO II. ANTIBIOTICOTERAPIA CONTRA ENTEROBACTERIAS EN EL PACIENTE ADULTO

SUMARIO

- **Cefalosporinas**
- **Carbapenémicos**
- **El paciente adulto**

El inicio del uso de medicamentos para tratar enfermedades infecciosas se remonta a más de 100 años atrás, cuando Paul Ehrlich se utilizó por primera vez el considerado primer antibiótico Salvarsan, un derivado del arsénico, para tratamiento de *Treponema Pallidum*. Posterior a ello, alrededor de 1887 Louis Pasteur describe la relación de antibiosis entre microorganismos, y no es hasta 1928 cuando Alexander Fleming descubre la penicilina, primer antibiótico betalactámico. Desde entonces los antibióticos han acompañado a los médicos y trabajadores de la salud como armas para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, extendiendo la esperanza de vida alrededor de 23 años.³²

La era dorada de los antimicrobianos (1940-1960) terminó cuando se observó por primera vez *S. aureus* metilino resistente (MRSA), desde entonces este problema ha ido escalando de forma que existen bacterias multidrogaresistentes (MDR) a antibióticos de uso común y restringido.³³

La familia de antibióticos betalactámicos conforman el 60 % de los antibióticos producidos, además de ser la clase de antibióticos con mayor uso para el tratamiento de infecciones tanto en humanos como en animales. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la similitud de la estructura del anillo betalactámico con el fragmento terminal D-Ala-D-Ala de los pentapéptidos de peptidoglicano de la pared celular, provocando lisis celular bacteriana.^{34,35} Con el descubrimiento de los antibióticos betalactámicos también se determinó la existencia de enzimas capaces de proteger a las bacterias del ataque de estos, las betalactamasas, capaces de hidrolizar cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, importantes antibióticos para el tratamiento de patógenos gramnegativos y por consecuencia de las enterobacterias.³⁶

2.1. Cefalosporinas

Son un grupo de antibióticos bactericidas que se estructuran de manera similar a las penicilinas. Fueron estructuradas por primera vez del hongo *Cephalosporum acremonium*.³⁷ Son antibióticos prescritos con gran frecuencia tanto en ambientes hospitalarios como en la comunidad. Según un estudio de la Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos (ESAC), para el año 2017 las cefalosporinas fueron el 11.6 % de los antibióticos consumidos en la comunidad.^{38,39}

2.1.1. Mecanismo de acción

Las cefalosporinas son antibióticos bactericidas que se conforman por un anillo de tiazolidina y un anillo betalactámico que tiene cadena lateral variable. Posee su actividad mediante los anillos betalactámicos por la unión de estos a la proteína fijadora de penicilina en la pared celular de las bacterias conocidas como PBP, evitando la síntesis del peptidoglicano y, por ende, la pared celular, provocando lisis celular.^{37,40,41}

2.1.2. Clasificación

Las cefalosporinas se clasifican según su estructura de la primera a la quinta generación, y según su administración, como se puede observar en la tabla No. 2.1. También pueden clasificarse como de uso oral o parenteral. Ambas clasificaciones tienen implicaciones terapéuticas importantes.⁴²

2.1.2.1. Primera generación

Este primer grupo está conformado por cefalosporinas como cefadroxilo, cefazolina, cefalexina y cefadrina, su espectro de acción actúa principalmente contra cocos grampositivos incluyendo *S. aureus* productor de penicilinasa.^{42,43}

2.1.2.2. Segunda generación

Están conformadas por cefaclor, cefoxitina, cefprozilo, cefonicid y cefuroxime. Poseen actividad con mayor espectro e incluyen *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* y *Serratia*.^{37,38}

2.1.2.3. Tercera generación

Este grupo incluye cefndinir, cefditoren, cefixima, cefoerazona, cefotaxima, cefpodosima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, *ceftriaxona* y su espectro de acción empieza a alejarse de los grampositivos, pero con mayor actividad frente a microorganismos gramnegativos, además de presentar mayor estabilidad frente a las betalactamasas. Es la generación de cefalosporinas más frecuentemente prescritas.^{38,42}

2.1.2.4. Cuarta generación

Este grupo está conformado por cefepime y cefiderocol, que poseen una gama mucho más amplia de acción y abarcan microorganismos grampositivos y gramnegativos.⁴⁴

2.1.2.5. Quinta generación

El espectro de actividad de esta generación de antibióticos abarca microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo MRSA, conformada por la ceftarolina, el ceftolozano/tazobactam y ceftibiprol.^{38,45,46}

Tabla 2.1 Clasificación de las cefalosporinas

Vía de administración	Generación	Nombre
Oral	Primera generación	Cefadroxilo
		Cefalexina
Parenteral		Cefazolina
Oral	Segunda generación	Cefaclor
		Cefprozil
Cefuroxima		
Parenteral		Cefoxitina
		Cefuroxima
Oral	Tercera generación	Cefdinir
		Cefditoren
Cefixime		
Cefpodoxime		
Parenteral		Ceftriaxona
		Cefotaxima
		Ceftazidima
		Cefepime
Parenteral	Cuarta generación	Cefiderocol
Parenteral		Quinta generación
Parenteral	Quinta generación	Ceftarolina
		Ceftolozane/Tazobactam

Fuente: elaboración propia.

2.1.3. Resistencia

Los microorganismos susceptibles a las cefalosporinas pueden desarrollar RAM al modificar estructuralmente las proteínas de unión a penicilina, sucede cuando la bacteria posee genes de proteínas de unión a penicilina modificadas, evitando la inactivación de estas con los anillos betalactámicos. Los mecanismos desarrollados son la producción de betalactamasas de espectro extendido BLEE y la sobreexpresión de la cefalosporinasa Amp C-E, mecanismos principalmente desarrollados por enterobacterias. La RAM se asocia al uso excesivo, la prescripción inadecuada y el mal uso agrícola.^{37,40,42}

2.1.4. Aplicaciones clínicas

Utilizadas para un amplio rango de infecciones bacterianas por gramnegativos y grampositivos. Según su clasificación, las cefalosporinas van variando su espectro de cobertura,

en el caso de las de primera generación presentan mayor cobertura para bacterias grampositivas y algunos gramnegativos sensibles como *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *K. pneumoniae*.

Por otro lado, las cefalosporinas de segunda generación aumentan su cobertura para algunos microorganismos como *Haemophilus influenza*, *Bacterioides spp* y *Moraxella Catarrhalis*. Conforme avanzamos a las cefalosporinas de tercera generación, se observa que son las de elección en el caso de las enterobacterias, y optamos por las de cuarta y quinta generación cuando los microorganismos presentan patrones de resistencia a las generaciones anteriores.^{37,40}

2.1.4.1. Cefalosporinas de primera generación

Las cefalosporinas de primera generación pueden ser la terapia de elección en el caso de infecciones de tejidos blandos no complicadas, principalmente las de administración oral. Otras aplicaciones clínicas son para infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario (ITU), tracto biliar, otitis media y, en el caso de la cefazolina, es el antibiótico indicado para profilaxis quirúrgica.^{37,40,43}

2.1.4.2. Cefalosporinas de segunda generación

La cefuroxima es el tratamiento indicado para la enfermedad de Lyme en mujeres embarazadas y niños. Este grupo se rescribe como tratamiento de infecciones respiratorias como neumonía y bronquitis bacteriana, ITU, entre otras. Las aplicaciones de este grupo se traslapan con las de primera generación, por lo que también son utilizadas para profilaxis quirúrgica.³⁸

2.1.4.3. Cefalosporinas de tercera generación

Son utilizadas en bacterias gramnegativas y grampositivas que presentan patrones de resistencia a las cefalosporinas de generaciones previas y otros betalactámicos. Tienen penetración a la barrera hematoencefálica al utilizar dosis adecuadas vía parenteral, por lo que pueden ser la antibioticoterapia para meningitis causada por microorganismos como *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, entre otros.^{37,40} Se utilizan como profilaxis para peritonitis bacteriana espontánea, infecciones biliares, infecciones posneurocirugía y posprocedimientos urológicos. Pueden utilizarse en combinación con otros antibióticos como aminoglucósidos, quinolonas o inhibidores de betalactamasas.⁴²

2.1.4.4. Cefalosporinas de cuarta generación

Este reducido grupo de antibióticos, principalmente representado por cefepime, es utilizado para infecciones del sistema nervioso central (SNC), pues también atraviesan la barrera hematoencefálica. Su composición química, que posee un grupo amonio cuaternario, le permite además penetrar de mejor forma la membrana externa de las bacterias gramnegativas y por ende de las enterobacterias. Cubre contra bacilos gramnegativos productores de betalactamasas y se reserva el uso para el caso de microorganismos gramnegativos con RAM. Además, presenta actividad mejorada contra grampositivos.^{42,44}

2.1.4.5. Cefalosporinas de quinta generación

Este grupo se conforma por ceftibiprol, ceftolozano/tazobactam y ceftarolina. Esta última posee actividad antimicrobiana contra MRSA, además de cubrir *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*. Adicionalmente la ceftarolina cubre a *S. pneumoniae* resistente a penicilina, se utiliza para infecciones bacterianas agudas de piel, neumonía adquirida en la comunidad. Ceftarolina presenta actividad contra *E. coli* y *K. pneumoniae* que no sean BLEE. Ceftolozano/tazobactam es una nueva cefalosporina antipseudomonas, incluyendo las que presentan RAM, MDR y extrema drogoresistentes (XDR). En el caso de esta cefalosporina, sí posee actividad contra enterobacterias BLEE.^{40,42,45}

2.1.5. Reacciones adversas

Al pertenecer al grupo de los betalactámicos, las cefalosporinas comparten reacciones adversas con la penicilina, y la alergia e hipersensibilidad suelen ser compartidas. Presentan baja hepatotoxicidad, pueden causar hepatitis colestásica autolimitada, que aparece de 1 a 3 semanas después del inicio de terapia antibiótica. Las cefalosporinas deben ser ajustadas en dosis en insuficiencia renal. Ceftriaxona es la única que no debe modificarse, sin embargo, su dosis diaria no debe exceder los 2g. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y anorexia.^{40,43} Las reacciones menos adversas son:

2.1.5.1. Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas presentan baja frecuencia y son más probables con el uso de cefalosporinas de las primeras dos generaciones. Suelen causar urticaria y edema, existe reactividad cruzada con la penicilina.³⁷

2.1.5.2. Anemia hemolítica inducida por fármacos

Se considera que las cefalosporinas se unen a la membrana de los glóbulos rojos, provocando la producción de IgG contra el fármaco unido a los glóbulos rojos, produciendo hemólisis. Las cefalosporinas con la mayor documentación de este efecto son el cefotetán y la ceftriaxona.⁴⁰

2.1.5.3. Reacción similar al disulfiram

Algunas de las cefalosporinas pueden contener cadenas laterales de metiltetrazolol que pueden inhibir la enzima aldehído deshidrogenasa, provocando la acumulación de acetaldehído. Los síntomas que se presentan son cefalea, hiperhidrosis, taquicardia, náuseas, vómitos y, en ocasiones, vértigo, que se puede acompañar de hipotensión y síncope.^{37,40}

2.1.5.4. Deficiencia de vitamina K

Algunas de las cefalosporinas pueden provocar la inhibición del epóxido reductasa de vitamina K, disminuyendo su reducción e impactando directamente en la producción de los factores de la coagulación dependientes de vitaminas K, II, VII, IX y X.^{37,42}

2.1.5.5. Colitis pseudomembranosa

Se considera que las cefalosporinas, especialmente las de tercera generación, también se asocian a la aparición de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.⁴²

2.1.5.6. Hepatotoxicidad

Las cefalosporinas parenterales se asocian a elevaciones poco significativas de la aminotransferasa sérica y fosfatasa alcalina, suelen ser elevaciones transitorias y clínicamente

no sintomáticas. En situaciones poco comunes puede existir un grado mayor de daño hepático, suele durar de 1 a 4 semanas y se asocia a patrones principalmente colestásicos, aunque se han documentado mixtos y hepatocelulares. Se asocia a otros síntomas como fiebre, erupción cutánea y eosinofilia, y se relaciona de forma importante a las reacciones de hipersensibilidad.^{37,44}

2.2. Carbapenémicos

En el año de 1976 se identificó por primera vez la tienamicina como un antibiótico de espectro extendido que, estructuralmente, era inestable, y no fue hasta que se estabilizó añadiéndole un grupo N-formimidoyl que se convirtió en lo que hoy conocemos como imipenem. La palabra carbapenem proviene de la estructura lactama de anillo fusionado de las penicilinas que presentan un doble enlace en el carbono 2 y 3, con sustitución de azufre por carbono en la posición 1.

Los carbapenémicos se han utilizado a través de los años para tratar infecciones causadas por microorganismos tanto grampositivos como gramnegativos, principalmente en las no fermentadoras y las anaerobias no productoras de carbapenemasas. Son antibióticos con un perfil de seguridad alto y muy similar a otros betalactámicos como penicilinas y cefalosporinas. Son sumamente importantes clínicamente debido a su amplio espectro de actividad antimicrobiana y gran potencia contra bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, por lo que son los antibióticos de última elección, en especial en infecciones graves o severas.^{36,47}

2.2.1. Mecanismo de acción

Al formar parte de los antibióticos betalactámicos, poseen un mecanismo de acción mediado por las PBP. Los antibióticos acceden a las bacterias gramnegativas mediante las proteínas de la membrana externa. Posteriormente se unen a las PBP2 y se unen a las PBP 1a, 1b y 3, provocando la incapacidad de síntesis de peptidoglicano y, por ende, de la pared bacteriana, sin embargo, por su acción en múltiples PBP y la existencia de un anillo betalactámico fusionado, suelen ser más estables ante las betalactamasas con excepción de las betalactamasas emergentes de las bacterias gramnegativas.^{36,47,48}

2.2.2. Carbapenémicos disponibles

Actualmente se tienen disponibles cuatro antibióticos carbapenémicos de administración parenteral y solamente uno de administración oral:

- Doripenem: antibiótico carbapenémico de amplio espectro utilizado como antibioticoterapia para infecciones severas por microorganismos gramnegativos aerobios.⁴⁹
- Ertapenem: carbapenémico utilizado principalmente para tratamiento de infecciones por gramnegativos aerobios, aunque también posee actividad contra anaeróbicos.⁵⁰
- Imipenem: antibiótico de amplio espectro que posee actividad contra microorganismos aerobios y anaerobios tanto grampositivos como gramnegativos. Se utiliza como antibioticoterapia para tratamiento de infecciones severas y complicadas de piel, tejidos blandos, articulaciones, respiratorias, intraabdominales, ITU, endocarditis y sepsis.⁵¹
- Meropenem: este antibiótico posee de dos a cuatro veces más potencia que imipenem contra bacterias entéricas. Posee un espectro de acción parecido a los demás carbapenémicos. Es además el antibiótico de elección en el caso de meningitis por microorganismos susceptibles a él, por su adecuada penetración a barrera hematoencefálica. La OMS ha catalogado a este antibiótico como un medicamento esencial.^{36,53}
- Tebipenem es el único carbapenémico que puede ser administrado mediante la vía oral. Es el último en haber sido aprobado. Posee un espectro de acción parecido a los demás carbapenémicos, *in vitro* ha demostrado actividad contra cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*.^{36,54}

2.2.3. Resistencia

La RAM específicamente a carbapenémicos ha ido aumentando con el pasar de los años, principalmente en microorganismos gramnegativos. Los microorganismos MDR han aumentado en todo el mundo.⁴⁷ El principal mecanismo desarrollado por las bacterias es la mutación de PBP en el caso de las bacterias grampositivas.⁵⁵

En el caso de los gramnegativos, la RAM se genera a través de tres mecanismos principales: primero, la producción de enzimas betalactamasas, especialmente importante por su posibilidad de transferencia mediante plásmidos; se suelen clasificar según su estructura en clases A a la D y según sus perfiles hidrolíticos e inhibidores se clasifican de 1 a 4; en segundo lugar, la sobreexpresión de bombas de eflujo que descarta los antibióticos del entorno celular; y, por último, la resistencia mediada por OMA que evita la entrada de los antibióticos al área periplasmática de las bacterias.^{36,53}

2.2.4. Aplicaciones clínicas

Estos antibióticos poseen un amplio espectro de acción contra estreptococos, enterococos, estafilococos, listeria, enterobacterias, pseudomonas, bacterioides y acinetobacter, a excepción de aquellos estafilococos meticilino resistentes, ya que poseen resistencia cruzada con los carbapenémicos. El imipenem y el meropenem son los medicamentos mejor establecidos de esta familia, se han utilizado como la terapia de elección de infecciones moderadas a severas asociadas a servicios de salud.

Se considera que el ertapenem debe ser utilizado para microorganismos adquiridos en la comunidad por su actividad limitada contra enterococos spp y *P. aeruginosa*. Debido a la amplia existencia de microorganismos con RAM, se han estudiado combinaciones antibióticas y se ha observado que la combinación de carbapenem y un inhibidor de betalactamasa se asocia a mayor tasa de éxito del tratamiento.^{56,57,58}

2.2.5. Reacciones adversas

Los efectos adversos más comúnmente presentados son reacciones locales en el área de administración, diarrea, náuseas, vómitos y prurito. Se ha documentado que la mayoría de los carbapenémicos causan elevación de la aminotransferasa sérica de forma transitoria, que no suele causar daño hepático. Se han documentado informes raros de lesión hepática colestásica asociada a otros factores de riesgo como comorbilidades y alimentación entérica. Otro de los efectos adversos menos comunes, pero con mayor importancia clínica, son las convulsiones, efecto secundario mayormente asociado al uso de imipenem.^{48,53}

2.3. El paciente adulto

Como se ha descrito previamente, las enterobacterias han estado presentes en la vida de los seres humanos desde el inicio de la alimentación complementaria en una relación de simbiosis.¹⁵ Sin embargo, estas son capaces de producir estados patológicos en el paciente, provocando enfermedades infecciosas ya conocidas, además de la aparición de nuevas enfermedades de origen bacteriano.¹

En el metaanálisis elaborado por *The Lancet* se analiza la carga mundial de resistencia bacteriana y se describe que la incidencia de los 9 síndromes infecciosos asociados a bacterias con perfiles importantes de RAM fueron: infecciones respiratorias inferiores, infecciones de tórax,

infecciones del sistema nervioso central, fiebre tifoidea y paratifoidea, infecciones del tracto urinario, diarrea, tuberculosis, infecciones bacterianas de tejidos blandos, infecciones cardíacas, gonorrea y clamidia.⁵

La incidencia y prevalencia de las infecciones asociadas a enterobacterias con RAM se asocia a características del paciente, prácticas humanas, factores demográficos, comorbilidades e historia de enfermedades, así como al uso de antibióticos y antecedentes de hospitalización. En un artículo de revisión de BMC, realizado en el este de África, que define los factores de riesgo significativos del paciente para presentar infecciones por enterobacterias con RAM, se han definido como factores de riesgo: fuentes de agua compartidas con animales, consumo de leche no pasteurizada, mayores ingresos económicos que permiten el uso inadecuado de antibióticos, admisiones previas a hospitales, uso actual de antibióticos, uso previo de cefalosporinas de tercera generación y/o ciprofloxacina hasta 6 meses anteriores; también hospitalizaciones previas largas e infección de VIH.⁵⁹

La Asociación Colombiana de Infectología reafirma estos datos en su estudio de factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes, indicando que, con respecto a datos demográficos, las infecciones se presentan mayoritariamente en adultos mayores de 65 años. Además, del total de infecciones el 59.5 % se presentó en servicios de hospitalización, de las cuales el 44 % se presentó en pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos y, en el caso de los pacientes que presentaban enfermedades crónicas, el riesgo para contraer infecciones asociadas a microorganismos con RAM fue de 2.2 veces más. Por otro lado, los pacientes con hospitalizaciones mayores a 5 días aumentaban este riesgo 5.3 veces más. De los datos más importantes fue que el uso previo de betalactámicos aumentó el riesgo 36 veces más.¹⁰² En el caso de pacientes con infección con VIH como factor de riesgo, se realizó un metaanálisis evaluando la asociación de la RAM y la infección por VIH, y se estableció una relación de asociación alta para la resistencia a cefalosporinas de tercera generación.⁶⁰

Debido a la dificultad de tratamiento de las infecciones asociadas a enterobacterias resistentes a carbapenémicos, los pacientes con estas infecciones se asocian a un riesgo aumentado de muerte con una tasa tan alta de 6.6 %. Se calcula que un paciente posee de 2 a 3 más probabilidades de muerte dentro del hospital, en comparación con pacientes con infecciones asociadas a microorganismos sin RAM.⁶¹

CAPÍTULO III. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

SUMARIO

- **Resistencia antimicrobiana en enterobacterias**
- **Historia de la resistencia antimicrobiana**
- **Situación actual**
- **Impacto económico**
- **Factores de riesgo**

La RAM se refiere a la capacidad que los microorganismos poseen para sobrevivir ante situaciones adversas como la presencia de un antimicrobiano. Se define mediante la medición de la concentración mínima inhibitoria de un antibiótico en relación a una bacteria en particular. Los microorganismos, por medio de mecanismos inherentes o adquiridos durante algún proceso infeccioso, pueden resistir a los efectos del antimicrobiano, disminuyendo su efecto microbicida o inhibitorio. La resistencia a antibióticos es un proceso inevitable, debido a que las bacterias se encuentran en constante evolución, para asegurar su supervivencia ante circunstancias que las comprometan.^{2,3,62} La presencia de RAM produce aumento de la morbimortalidad de los pacientes asociada a retraso en el tratamiento antibiótico adecuado en ellos.⁶³

Las bacterias son resistentes mediante dos tipos de RAM, la natural o intrínseca y la adquirida. La primera se genera de especie en especie e intrínsecamente por sus características innatas son resistentes a algunas familias de antibióticos. La resistencia adquirida suele desarrollarse a través de dos mecanismos principales: primero, las mutaciones en el cromosoma que se pueden generar de forma espontánea, estable y suelen ser de transmisión vertical de generación en generación; y la segunda, la transferencia horizontal, valiéndose de distintos procesos como conjugación a través de plásmidos, integrones o transposones, mediante traducción y transformación.

A través de los tipos de RAM las bacterias suelen desarrollar múltiples mecanismos de RAM. Existe la producción de enzimas inactivantes de antibiótico, como las betalactamasas, la pérdida de proteínas de la membrana más susceptible al antibiótico, alteración de porinas y polisacárido, cambio de sitio blanco, la formación de biofilm, integrones, bomba de expulsión de

antibióticos y vías metabólicas alternativas.^{28,64} A continuación se describen los mecanismos de RAM más comunes en enterobacterias:

Dstrucción de antibióticos: como se ha mencionado previamente, tanto las cefalosporinas como los carbapenémicos, actúan evitando la adecuada síntesis de la pared bacteriana a través de su unión a las PBP, sin embargo, los microorganismos desarrollan RAM mediada por el mecanismo de destrucción del antibiótico, a través de enzimas especializadas.

Las primeras enzimas descritas y las más representativas de este mecanismo son las betalactamasas. Fueron descritas por primera vez en los años 40, cuando Abraham y Chain las descubrieron después del surgimiento de la penicilina. En los años 60 se asociaron a las bacterias gramnegativas y en los 80 se describieron las BLEE.^{65,66} Las betalactamasas son las enzimas prospecto de dicho mecanismo, estas son moléculas con la capacidad de hidrolizar y acetilar el enlace amida del anillo betalactámico que poseen los antimicrobianos, volviendo este ineficaz. Las betalactamasas A, C y D son metalobetalactamasas y en el caso de la B es dependiente de zinc.^{66,67}

Modificaciones de enzimas activadoras de antibióticos: este mecanismo se observa en bacterias grampositivas como en gramnegativas. El proceso por el que se desarrolla la modificación enzimática ocurre por medio de la adición de un grupo de aceto, amino o fosfato a los sitios específicos de acción de los antibióticos dentro de las bacterias, con el fin de modificarlo químicamente e inactivar los agentes antimicrobianos, haciéndolos incapaces de unirse al sitio de destino. Por ejemplo, en las betalactamasas existe una unión directa de las enzimas bacterianas a los antibióticos, provocando escisión hidrolítica de los antimicrobianos.⁶⁷

3.1. Resistencia antimicrobiana en enterobacterias

La capacidad para adquirir mecanismos de RAM mediante la transferencia de material genético suele ser principalmente a través de plásmidos. Los plásmidos son pequeñas moléculas de ADN circular que son parte de la composición microbiológica de las bacterias. Estas pueden o no estar presentes en algunos microorganismos, las moléculas de ADN se encuentran separadas del ADN cromosómico y su replicación sucede de forma independiente. La función del plásmido, como fue descrito previamente, es portar información genética que se puede transmitir de una bacteria a otra.

Estas moléculas fueron identificadas en casi todas las bacterias hace más de dos décadas. Se considera que su ubicación dentro de ellas no se distribuye de forma aleatoria, más

bien su posición depende del número de copias. A menor cantidad de copias mayor estabilidad bacteriana, ya que, cuando los sistemas de partición se activan, se asegura que las copias de material genético se dividirán por la mitad. Por otro lado, a mayor cantidad de plásmidos la transferencia del material genético se basa en la difusión pasiva de algunas copias.^{69,70}

Naturalmente, las bacterias gramnegativas son menos permeables a los antibióticos que las grampositivas, ya que moléculas muy grandes no pueden cruzar la membrana bacteriana externa, por lo que no pueden llegar a la pared celular de las mismas.⁶³ Actualmente existen enterobacterias aisladas que se asocian a resistencia generalizada mediada por BLEE, en la comunidad. Las BLEE son enzimas con capacidad para hidrolizar penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas de amplio espectro.

En un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Estados Unidos entre 2009 y 2010, el 4 % de las *E. coli* aisladas de la comunidad fueron BLEE. Por otro lado, en Asia se considera un problema importante la infección diseminada por cepas hipermucoviscosas en la comunidad BLEE, por lo que la presencia de estas cepas en la comunidad posee alto potencial de convertirse en una amenaza sumamente grande para el futuro.^{71,72}

Durante los últimos 10 años, las enterobacterias, no solamente resistentes a betalactámicos sino también a carbapenémicos por sus siglas en inglés (CRE), han aumentado. Según la definición del Centro para el Control de Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), las CRE se definen como cualquier bacteria que pertenezca a la familia de las enterobacterias resistente a cualquier carbapenem.⁷³ En Estados Unidos, las CRE fueron identificadas por primera vez en Nueva York, desde entonces se han identificado en casi todos los estados de este país. Se considera que su propagación está causada principalmente por la transferencia horizontal de material genético mediante plásmidos que contienen información para la síntesis de carbapenemasas.⁷²

Recientemente, la prevalencia de CRE se ha documentado en ganado y mariscos en África, América, Asia y Europa. Se documentó presencia de cepas de CRE por primera vez en China, durante los años 2007 a 2012. Estas representan un riesgo significativo en la salud pública por su difícil manejo, por lo que la OMS las clasifica según su riesgo en crítico, alto o mediano. Añadido a esto, las CRE productoras de carbapenemasas suelen transmitir estos elementos genéticos a través de elementos móviles como los plásmidos que pueden compartirse entre bacterias.

El problema de la prevalencia de enterobacterias con RAM afecta principalmente a países en vías de desarrollo. Entre algunos de los factores de riesgo involucrados en el problema está

el uso inadecuado de antimicrobianos en humanos y animales, la mala disposición de aguas negras, la falta de acceso a agua limpia y sistemas sanitarios que impidan la propagación de estos microorganismos.^{61,74,75}

Se ha estudiado que existen impulsores de RAM, entre ellos se encuentran el uso de antimicrobianos, los metales pesados y los biocidas, entre estos últimos principalmente los surfactantes y desinfectantes. El uso inadecuado y excesivo de antibióticos representa un factor de riesgo sumamente importante de RAM, se calcula que el 50 % de las prescripciones presentan prescripción inadecuada de antimicrobianos. La relación entre RAM y resistencia a metales se comparte estructural y funcionalmente, debido a que la exposición de bacterias a metales pesados genera el desarrollo de mecanismos de resistencia como reducción de la permeabilidad de la membrana, alteración de la membrana y bombas de eflujo contra metales como zinc, níquel, entre otros, que después de ser desarrollados pueden actuar en forma de mecanismos de RAM. Por último, en el caso de los biocidas, que son el grupo de compuestos químicos que suelen ser de uso de limpieza, suele ejercer efectos microbicidas o microbiostáticos que, al ser utilizados en concentraciones subletales, facilitan la selección de bacterias con mutaciones que proporcionan ventajas ambientales y con mayor potencial para el desarrollo de RAM.⁷⁶

3.1.1. E. coli

Debido a la naturaleza comensal de *E. coli* y su presencia en intestinos de animales, esta ha sido expuesta a múltiples antimicrobianos, proporcionándole alta presión de selección, que tiene como consecuencia el desarrollo de mecanismos de RAM contra los antimicrobianos consumidos por el huésped. Los patrones de RAM y la utilización de nutrientes pueden ser expresión de rasgos fenotípicos específicos del anfitrión, sujetos a los antimicrobianos y dieta que ha tenido el anfitrión. Se ha reportado *E. coli* multidrogoresistente en el ambiente, por lo que se considera que algunas actividades humanas generan riesgos en salud pública directamente relacionada a RAM.^{20,77}

3.1.2. K. Pneumoniae

Como se ha mencionado previamente, las bacterias poseen la capacidad de generar RAM mediante mecanismos innatos y adquiridos. La exposición a antibióticos en dosis inadecuadas puede contribuir al desarrollo de RAM en los microorganismos expuestos a estos. Se considera que el aumento de uso de antibióticos en entornos clínicos de forma inadecuada, así como en no

clínicos, como el uso de antibióticos en ganado, se asocia a un mayor número de cepas resistentes.^{28,78}

En el caso de *K. Pneumoniae*, se ha observado con mayor frecuencia la resistencia a carbapenémicos, principalmente por el uso extensivo de carbapenémicos para su tratamiento. La presencia de CRE se asocia a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones asociadas a servicios de salud. Hay estudios que reportan desde 12 % hasta 72 %. Para el desarrollo de RAM a carbapenémicos por parte de *K. Pneumoniae* se ha observado que se desarrolla la producción de la carbapenemasa de *K. Pneumoniae* (KPC), clase Amber A, la clase B que codifica las metaloenzimas NDM, VIM e IMP, y la D que codifica la enzima oxacilina (OXA).^{28,79}

La adquisición de mecanismos de resistencia en gramnegativos está mediada principalmente por la transferencia horizontal de genes, a través de elementos genéticos móviles como plásmidos, secuencias de inserción, transposones, integrones y elementos integrativos conjugadores. Se ha observado que las cepas de KPC pueden transmitir mediante plásmidos a otras cepas el gen blaKPC, responsable de la producción de betalactamasas, a otras bacterias como el enterobacter y *Pseudomonas aeruginosa*. Por otro lado, se ha documentado la Nueva Delhi-beta-lactamasa 1 (NDM-1), con alta resistencia, que emergió recientemente, denominada «superbacterias» por su poca susceptibilidad y pocas opciones de tratamiento actual. La información genética de resistencia se localizó tanto en el genoma como en los plásmidos, por lo que también puede ser transmitida por transferencia horizontal.

Por último, las cepas con el gen que codifica OXA-48 tienen capacidad betalactamasa débil, sin embargo pueden hidrolizar penicilina y no son susceptibles a los inhibidores de betalactamasa, estas se han reportado cada vez más frecuentemente entre la familia de las enterobacterias, puesto que este mecanismo también puede propagarse entre microorganismos mediante transferencia horizontal por plásmidos.^{28,30} Cabe mencionar que las cada vez más resistentes MDR y XDR son un problema con gran impacto económico al aumentar la estancia hospitalaria de los pacientes.²⁷

3.2. Historia de la resistencia antimicrobiana

La introducción de antibióticos al tratamiento de enfermedades infecciosas fue un hito histórico dentro de la medicina. Sin embargo, conllevó también el inicio de resistencia por parte de las bacterias a los nuevos fármacos creados. Alexander Fleming, quien descubrió la penicilina, advirtió sobre la poca eficacia que tendría el antibiótico al tiempo de ser descubierto. Según la

historia, a los años de un uso deliberado de la penicilina se reportaron los primeros casos de resistencia.

A lo largo del tiempo se han establecido diferentes teorías que explican la resistencia a los antimicrobianos. La primera teoría propuesta por Lamarck, en 1809, propone que la resistencia se presenta debido a la exposición de bacterias a cambios en el ambiente, generando cambios en el fenotipo y en el genoma de las bacterias, permitiendo la adaptación y supervivencia de la especie, al transmitir dichos cambios de generación en generación. La segunda teoría, propuesta por Darwin, de selección natural, establece que algunos organismos logran adquirir características de supervivencia al azar, que han dado paso a la resistencia RAM.^{1,62}

El uso que se le ha dado a los antibióticos desde su aparición ha influido grandemente en el desarrollo de RAM. Se describe que, en los años 50, se hizo el descubrimiento de que los antibióticos tenían una función en el crecimiento de animales de ganadería y avicultura, lo que desarrolló un uso masivo de los antibióticos en el sector económico. A partir de esta década se fueron presentando resistencias a diferentes antibióticos, debido a las mutaciones en las bacterias. En la siguiente década el problema de resistencia antimicrobiana fue bien consolidado, al aparecer resistencia a meticilina por *Staphylococcus*, y *Pseudomonas* a gentamicina. En la década de 1980 se describió la resistencia por parte de bacterias gramnegativas, por la producción de betalactamasas, que es uno de los mecanismos de resistencia más significativos, y que han sido descritos principalmente en enterobacterias, comprometiendo la eficacia de los betalactámicos. En la década de los noventa surgió resistencia a quinolonas, especialmente por *K. pneumoniae*. En la misma época se describió resistencia a vancomicina por los enterococos.⁶⁵

3.3. Situación actual de la resistencia antimicrobiana

La RAM es un problema de interés internacional, en donde autoridades de cada país, así como instituciones reconocidas mundialmente, han mostrado la gravedad del mismo. Se estima que, para el año 2050, habrá 10 millones de muertes al año provocadas por la resistencia antimicrobiana.⁵ Cada vez surgen nuevos mecanismos de resistencia que hacen que tratar las enfermedades infecciosas comunes sea más difícil. El uso de antimicrobianos en diferentes sectores influye en el aumento de la resistencia, ya que no se limita al consumo humano, sino también a los animales y a los cultivos, su uso promueve la propagación de bacterias resistentes, y sus genes de una forma local y global. Como consecuencia, surge un escaso control de infecciones, contaminación ambiental y la migración de humanos y animales infectados aumenta

la propagación de la RAM, que será más difícil de tratar debido al escaso espectro de antibióticos susceptibles a dichas bacterias.⁸⁰⁻⁸²

En un estudio publicado por *The Lancet*, se concluye que en el año 2019 la RAM provocó más de 1.2 millones de muertes alrededor del mundo. Actualmente existen seis patógenos que son los que se asocian a mayor número de muertes por RAM: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Solo estas bacterias fueron responsables de 929 000 de las 1.2 millones totales, siendo *E. coli* el mayor causante de muertes, seguido por *K. Pneumoniae*, ambas enterobacterias.⁵ En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de 12 familias de bacterias resistentes a antimicrobianos, que se presenta a continuación:

Prioridad 1: crítica:

- *A. baumannii* resistente a vancomicina
- *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- CRE, BLEEs

Prioridad 2: elevada:

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- MRSA con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

Prioridad 3: media:

- *S. pneumoniae* sin sensibilidad a la penicilina
- *H. influenzae* resistente a la ampicilina
- *Shigella spp.* resistente a las fluoroquinolonas⁸³

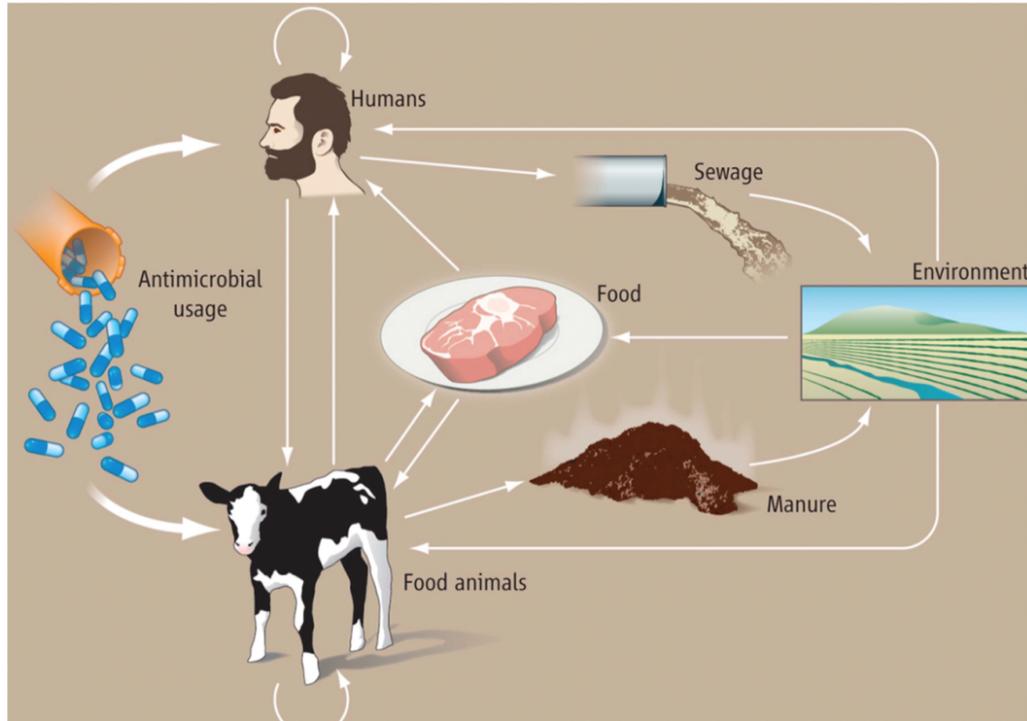
Es importante comparar que los seis patógenos resistentes asociados a mayores muertes a nivel mundial se encuentran dentro de la lista publicada por la OMS, siendo las enterobacterias de prioridad crítica. Las bacterias que se encuentran dentro de esta prioridad han desarrollado resistencia a antibióticos más eficaces para tratar las infecciones por microorganismos multirresistentes.⁸³ El análisis fármaco-patógeno permite determinar los antimicrobianos que son ineficaces ante bacterias resistentes. En el estudio de *The Lancet*, se describe las que más impacto tuvieron en el 2019, debido a las muertes ocasionadas. *E. coli* presentó resistencia principalmente a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas. *K. pneumoniae* presentó a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación.⁵

Como se ha descrito anteriormente, el uso de antibióticos se emplea en la crianza de animales, mejorando la salud de los animales de granja y una adecuada higiene en los ambientes agrícolas. De igual forma son promotores del crecimiento y mejoran la producción de alimentos en la agricultura.⁸⁴ La propagación de la RAM por el sector ganadero y agricultor es por ciclos continuos de la transmisión entre animal, ambiente y humano, que se encuentra ilustrada en la figura No. 3.1. La RAM es transmitida por medio de los genes de RAM que las bacterias tienen y/o adquieren, al dar antibióticos a animales y cosechas. Los primeros propagan al humano por medio de su carne, también los desechos de algunos animales son utilizados para fertilizante, lo que contamina los ambientes y las cosechas. Las cosechas son consumidas tanto por el humano como por algunos animales. Los cultivos propagan los genes de resistencia al ser producto, como también fuentes hídricas, siendo varios ciclos continuos y simultáneos que agravan el problema de la RAM.⁸⁴

Actualmente, alrededor del mundo se emplean 27 clases diferentes de antibióticos en los animales, según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). El uso de antibióticos en animales ha ido creciendo, ya que no se utiliza únicamente para tratar infecciones de animales sino también para impulsar su crecimiento. En un estudio realizado en Colombia se encontraron residuos en el músculo bovino de los siguientes antibióticos: betalactámicos, tetraciclinas, macrólidos y aminoglucósidos. El uso de antibióticos en la industria ha ido en aumento en los últimos años, especialmente en Europa, China y Estados Unidos.⁸⁵⁻⁸⁷

Figura No.3.1 Representación de las rutas de transmisión de resistencia antimicrobiana entre animales de granja, ambiente y humanos.

FIGURE 1 Diagrammatic representation of the routes of transmission of antimicrobial resistance between farm animals, the wider environment, and humans. Reprinted from *Science* (12) with permission of the publisher.



Fuente: imagen tomada de McEwen SA, Collignon PJ. Imagen reproducida con autorización del autor.

3.3.1. Situación actual en Latinoamérica

La RAM es un problema internacional e histórico, como se ha descrito anteriormente, que también afecta a la región de América, en donde no ha recibido la atención necesaria. No sería hasta el 2015, después del lanzamiento del Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, que los países que conforman la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se comprometieron a crear e implementar planes de acción para actuar sobre RAM.⁸⁸

Los microorganismos resistentes son la causa número uno de infecciones en Latinoamérica. Según datos de la Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA), se ha registrado el aumento de bacterias resistentes, principalmente hospitalarias, en la región, entre las que se presentan *K. pneumoniae*. Su resistencia hacia los carbapenémicos

ha aumentado desde el año 2014 en Latinoamérica. Por otro lado, *S. aureus* es una bacteria comúnmente aislada en las infecciones asociadas a servicios de salud, en la región más del 25 % de los aislamientos de esta bacteria son resistentes a meticilina.⁸⁸

El uso de antibióticos en Latinoamérica, para la salud humana, salud veterinaria y uso agropecuario, es pobremente regulado. Los antibióticos están al alcance de la mayoría de las personas sin prescripción médica, ya que en muchos países de la región existe la venta y distribución de productos medicinales, y medicinas que no poseen estándares de control de calidad, por ejemplo, vendedores ambulantes, quioscos y, en algunos casos, farmacias ilegales que no vigilan si existe prescripción médica para la venta de sus medicamentos, o bien, los productos que distribuyen no son originales, o el control de los medicamentos es escaso o nulo, el almacenamiento de los mismos no es el adecuado y la vigilancia de la caducidad pasa a un segundo plano. Al mismo tiempo, existe la problemática de la venta libre de los antibióticos, y las personas recurren a la automedicación o medicación recomendada por personal no capacitado. Todo esto contribuye al desarrollo de resistencia antimicrobiana en Latinoamérica.^{93,95}

El problema de RAM varía de un país a otro dentro de la región. A continuación, se describen situaciones actuales en diferentes naciones.

En México se estima que un 40 % de los antibióticos son vendidos sin prescripción médica. En el año 2021, en la pandemia de COVID-19, falsificaron lotes de antirretrovirales que de igual forma pueden generar resistencia antimicrobiana.^{91,92} En Ecuador también existe el problema de fabricación y distribución de medicamentos falsificados, pero se ha unido al Convenio Medicrime, que lucha contra esta situación que amenaza la salud pública. Este país es el primero de Latinoamérica en unirse a este convenio.⁹³

En Argentina varias acciones afectan a RAM, ya que es común la prescripción innecesaria de antibióticos o la mala adherencia a las guías terapéuticas existentes a tratamiento por antibióticos. Este país es el que más antibióticos consume en Latinoamérica, y su mal uso desarrolla cada vez más bacterias resistentes.⁹⁰ Guatemala no queda afuera dentro de la problemática de RAM, debido a la venta incontrolada de antibióticos, la cual causó gran preocupación a las autoridades del Ministerio de Salud en el año 2019. A partir de ese año se crearon nuevas regulaciones para la venta de estos, basadas en vender bajo prescripción médica, mostrando las recetas en los lugares autorizados de compra de medicamentos. Sin embargo, las ventas informales de medicamentos son prevalentes en Guatemala, que dan venta libre a antibióticos. Personal no calificado profesionalmente es el que recomienda qué medicina comprar a los pacientes, sin conocimiento médico.^{94,95} Paraguay también ha implementado medidas para

detener la resistencia antimicrobiana, desde 2018 fue prohibida la venta de antimicrobianos sin receta médica.⁹⁶

Como se ha podido leer, el problema de RAM a lo largo de los diferentes países de Latinoamérica es similar y prevalente, algunos países han intentado tomar medidas al respecto, sin embargo, en su mayoría no se han cumplido. La información existente sobre la región es escasa, debido a la poca investigación y a que la mayoría de información es adquirida en páginas del gobierno o medios de comunicación.

3.4. Impacto económico

La resistencia antimicrobiana es un problema multifactorial, tiene implicaciones de salud pública, epidemiológicas, ambientales, terapéuticas y también económicas, que hacen que la gravedad del problema sea más grande.

El problema de RAM asociada a servicios de salud se da debido a las bacterias multirresistentes que causan infecciones nosocomiales de difícil tratamiento, ya que estas aumentan la duración de estadía hospitalaria y el tiempo de tratamiento por antibacterianos también se prolonga. Esto tiene un impacto directo sobre la economía, que afecta al sistema de salud nacional, así como a los pacientes que son atendidos en sectores privados.⁹⁷ En un estudio realizado en un hospital ubicado en Argentina, se estimó el costo de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles y bacterias multirresistentes, donde se obtuvo que el costo de infecciones ocasionadas por gérmenes multirresistentes fue 262 % mayor al costo de tratamiento ocasionado por gérmenes susceptibles. Otro dato importante presentado por el mismo estudio fue la mortalidad, un 27 % en casos de multiresistencia vs. 13 % en casos de bacterias sensibles.⁹⁸

Por otra parte, la elaboración de antibióticos nuevos es afectada por diferentes motivos, si bien es cierto la investigación y desarrollo de antimicrobianos ha evolucionado y ha permitido el desarrollo de antibióticos que permiten combatir las infecciones resistentes, cada vez surgen nuevas mutaciones, nuevos mecanismos de resistencia generan un aumento en el costo en la producción de nuevos antimicrobianos, el tiempo y dinero de inversión son mayores, pues los antimicrobianos pueden ayudar a combatir la RAM, pero mientras las bacterias sigan mutando, son útiles por un corto período de tiempo.⁹⁷

Las proyecciones para el futuro en el aspecto económico para la RAM son desfavorables, en un reporte realizado por el Grupo Banco Mundial para el periodo 2017-2050 se concluye que:

- Se estima que, para el año 2050, el Producto Interno Bruto (PIB) se reducirá entre el 1.1 % al 3.8 %, dependiendo el impacto de la RAM para ese año. Los países que se verán más afectados serán los países en vías de desarrollo, ya que el PIB puede disminuir más del 5 % en estos países.
- El impacto estimado para el 2050 en el sector de salud proyecta un aumento en los costos de salud en todo el mundo, ya que el valor puede oscilar entre 300 000 millones de dólares y 1 billón de dólares al año.
- La RAM aumentaría la pobreza mundial para el 2050, según el informe esta cifra podría llegar a los 28.3 millones de personas a un nivel de pobreza extrema, de ellos 265.2 millones pertenecería a países en vías de desarrollo.
- También afectará la producción ganadera, se estima una caída de la producción entre 2.6 % a 7.5 % al año, según el impacto de la RAM para ese año.
- La economía mundial, además, se verá afectada por disminución del comercio mundial, las exportaciones se reducirían en un 1.1 % en un bajo impacto y un 3.8 % en alto impacto.⁹⁹

3.5. Factores de riesgo

El problema de resistencia antimicrobiana cada vez se hace más grande y se sigue expandiendo por todo el mundo. La RAM hace que tratar las enfermedades infecciosas que son comunes sea un reto, como consecuencia las infecciones pueden prolongarse, incapacitar e incluso llegar a la muerte.¹⁰⁰ Como se ha descrito en el primer capítulo, existen mecanismos naturales de los microorganismos que producen resistencia a los antimicrobianos, sin embargo, también existen factores de riesgo que se asocian a la transmisión de la resistencia antimicrobiana dentro y a través de los países. Según un artículo de revisión para establecer los factores de riesgo que se asocian a RAM, realizado en África, estos se pueden clasificar en cinco tipos: prácticas humanas, factores sociodemográficos, antecedentes de enfermedades y comorbilidades, uso de antibióticos y hospitalización.⁵⁹ Para esta revisión se utilizarán los cinco grupos, debido a que los países de África contemplados son países en vías de desarrollo cuya situación es similar a países de Latinoamérica.

3.5.1. Prácticas humanas

La propagación de RAM que están asociadas a las actividades de los seres humanos se debe a la producción de alimentos y crías de animales, así como al uso de antibióticos en los alimentos como promotores del crecimiento y prevención de enfermedades. Son varios factores que influyen por parte de los humanos, ya que también están relacionados aspectos como el comercio de los alimentos, la migración y los medios de transporte.^{101,102} El área rural ha sido motivo de investigación sobre la resistencia antimicrobiana, debido a que la agricultura y la ganadería son pilares en la economía de muchos de los países latinoamericanos. Los desechos fecales de los animales son una de las principales vías de contaminación en los ambientes humanos, y esto puede propiciar la diseminación de la resistencia antibacteriana, sin embargo, las vías de transmisión de la RAM no han sido claramente documentadas.⁸⁹

3.5.2. Factores sociodemográficos

El análisis demográfico de la resistencia antimicrobiana es importante para identificar y reducir los efectos adversos en la salud, y así poder limitar la propagación de la RAM.⁵⁹ Entre los factores descritos se encuentra la edad. En varios estudios se ha demostrado que las personas mayores a 65 años adquieren bacterias resistentes, productoras de betalactamasas.^{59,103,104} Por su parte, también se han realizado estudios en el otro extremo de la vida, evaluando a niños menores de dos años. En un estudio realizado en África en niños menores de dos años, que fueron atendidos por diarrea y otras infecciones bacterianas, se aislaron enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*) MDR, productoras de BLEE. También se estableció que el uso de antibióticos en niños menores de un año se asociaba a ser portadores de BLEE.¹⁰⁵

Es importante mencionar otros factores sociales y económicos que repercuten en el desarrollo de resistencia antimicrobiana. La pobreza es un factor de riesgo, ya que las personas son más propensas a contraer infecciones y, por bacterias resistentes, no tener acceso a tratamientos adecuados, por costos, lo cual genera también propagación de patógenos resistentes a antimicrobianos. El saneamiento inadecuado es un factor de riesgo relevante, a nivel mundial el acceso a agua potable y servicios básicos adecuados es un problema grande. Según las Naciones Unidas, 1 de cada 4 lugares de atención de salud no tiene acceso a agua potable, 1 de cada 10 no tiene acceso a servicios básicos de agua, 1 de cada 3 no cuenta con instalaciones adecuadas para lavado de manos en los lugares de atención y 60 % de los establecimientos de salud no tienen servicios de saneamiento. Al no tener medidas de

saneamiento adecuadas se propagan fácilmente enfermedades infecciosas, por ende, aumenta el uso de antibióticos y con ello llega la aparición y propagación de la RAM.¹⁰⁶

3.5.3. Antecedentes de enfermedades y comorbilidades

La desnutrición, enfermedades crónicas como diabetes mellitus, infección por virus de VIH, entre otras, se han relacionado a la colonización de bacterias resistentes en los humanos que padecen alguna de estas.⁵⁹ El principal grupo etario afectado por malnutrición son los niños, que tienden a contraer infecciones causadas por patógenos menos comunes, por ejemplo la mayoría de infecciones son causadas por virus, mientras ellos a su vez pueden contagiarse más comúnmente por bacterias, o bien, por los mismos patógenos que personas inmunocompetentes pero con un riesgo elevado de presentar resistencia antimicrobiana.¹⁰⁷

Por otro lado, está bien estudiado que la diabetes mellitus causa un estado de inmunosupresión que hace más propensa a la persona a la contracción de enfermedades infecciosas. Las principales infecciones en pacientes diabéticos son las del tracto urinario, infecciones en la piel y tejidos blandos y respiratorios. Los patógenos que predominan son: *E. coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*, de las cuales dos son enterobacterias. *K. pneumoniae* ha reportado mayores niveles de resistencia.¹⁰⁸ Personas que viven con VIH son más susceptibles a adquirir infecciones por microorganismos resistentes, especialmente bacterias.⁶⁰

3.5.4. Uso de antibióticos

El uso de antibióticos a través de la historia ha sido la principal forma de desarrollo de resistencia antimicrobiana.⁵⁹ Como se ha descrito anteriormente, desde el inicio de la era de los antibióticos, han sido usados deliberadamente en muchos aspectos. En primer lugar, se tiene el uso de antibióticos como tratamiento a infecciones, el tratamiento empírico a infecciones, que puede fallar y causar sepsis por bacterias resistentes, especialmente por betalactamasas de espectro extendido, y obliga a utilizar otro tipo de antibióticos.¹⁰⁹

La prescripción empírica de antibióticos es de los factores que más influyen en la RAM. En un hospital de Quito se ha hecho un estudio en el que se describe el sustento científico que se utiliza para la prescripción de los antimicrobianos y los hábitos del mismo, para poder relacionarlos. Se obtuvo como resultado que el 47 % prescribe según su criterio y formación académica, 42 % utiliza guías internacionales y 42 % guías locales o del Ministerio de Salud de su país.¹¹⁰ Hay quienes utilizan los perfiles de resistencia antimicrobiana de cada hospital. En un

estudio realizado en 53 países del mundo, en donde se habla del uso de los antibióticos y la resistencia, se documenta que Latinoamérica es la región que tiene mayor número de infecciones asociadas a servicios de salud. Como consecuencia es de las regiones que prescribe más antibióticos al año, siendo los carbapenémicos los más prescritos en esta parte del mundo.¹¹¹

Un uso diferente de los antibióticos se da en el área rural, debido a que la agricultura y la ganadería son pilares en la economía de muchos de los países latinoamericanos. Los desechos fecales de los animales son una de las principales vías de contaminación en los ambientes humanos, y esto puede propiciar la diseminación de la resistencia antibacteriana, sin embargo, las vías de transmisión de la RAM no han sido claramente documentadas.⁸⁹

3.5.5. Hospitalización

Existen diversos factores dentro de la hospitalización que aumentan el riesgo de contraer infecciones causados por patógenos resistentes, una de ellas es la hospitalización prolongada. En un estudio realizado en Medellín se demostró que una estancia hospitalaria mayor de cinco días aumentó 5.3 % el riesgo de contraer una infección resistente, especialmente de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.^{59,103}

Otro factor es el internamiento en cuidados intensivos, en donde el riesgo de tener una infección por alguna bacteria resistente es 2.37 veces mayor que para aquellos que se encuentran fuera del área de cuidados intensivos y, si la estancia dentro de esta unidad es mayor a seis días, el riesgo aumenta a un 5.7. El panorama también se agrava al estar bajo ventilación mecánica, más de cinco días el riesgo es 3.3 veces superior, para infecciones resistentes del tracto respiratorio. El uso de sonda Foley dentro de instalaciones hospitalarias también es un factor de riesgo para contraer infecciones resistentes del tracto urinario.¹⁰³

CAPÍTULO IV. ¿CÓMO AFRONTAR EL PROBLEMA?

SUMARIO

- **Farmacovigilancia**
- **Medidas para control de resistencia antimicrobiana**

Entender la resistencia antimicrobiana, mejorar la conciencia y su comprensión es necesario para saber afrontar el problema. Al ser un problema multidisciplinario, es mandatorio que personal en salud, veterinarios, agricultores, personas que trabajan en ganadería, industrias y el área política estén involucrados para contener y disminuir la propagación de resistencia antimicrobiana.¹¹² En el año 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha respaldado dicho plan, asumiendo a su vez el compromiso de los países de América a crear planes nacionales para contribuir a la erradicación de la RAM.⁸⁸ El plan se basa en cinco objetivos para contener la RAM: información y concientización; vigilancia e investigación; prevención y control de infecciones; uso adecuado de antibióticos y desarrollo de argumentos económicos para una inversión sostenible.⁶

4.1. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la ciencia encargada de detectar, asegurar, entender y prevenir los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado al uso de medicamentos.¹¹³ La importancia de esta ciencia en el problema de resistencia antimicrobiana es que tiene el potencial de contener el aumento de RAM, por medio de métodos y herramientas para crear y monitorear programas de contención para la resistencia antimicrobiana.¹¹⁴ Se necesitan enfoques de diferentes disciplinas de laboratorios, así como de centros de investigación de cada país, a nivel regional e internacional, que permitan realizar investigaciones adecuadas para atacar los problemas de la resistencia antibacteriana, y así definir acciones para el control de la misma, sin embargo, la vigilancia y monitoreo del uso de antibióticos ha sido deficiente.³

Los planes de acción en contra de la RAM deben existir en cada país miembro de la OMS que siga normas establecidas por organizaciones expertas. Se ha instado a que todas las estrategias a realizar se encuentren dentro de los objetivos del *Manual mundial en contra de la*

resistencia antimicrobiana.⁶ Para que el monitoreo sea el adecuado, los medios para realizar diagnósticos de las enfermedades infecciosas deben tener un lugar importante, pues permiten obtener la sensibilidad a los antimicrobianos y tener un panorama sobre la resistencia que presentan.

Existen otras medidas que buscan suprimir el problema, como la CDC, por sus siglas en inglés: Centers for Disease. Esta propone también elementos para que la prescripción de antibióticos sea de forma controlada, con el fin de mejorar el uso de antimicrobianos, buscando la seguridad de los pacientes y mejorar los resultados de los mismos. La CDC reconoce que la elaboración de estrategias se debe aplicar según los entornos y los recursos disponibles, por ello la importancia que, tanto cada país como las diferentes regiones, construyan sus planes con base en las necesidades pertinentes.¹¹⁵

4.2. Medidas para control de resistencia antimicrobiana

En los siguientes incisos se mencionan las medidas correspondientes.

4.2.1. Primer Nivel

El primer nivel de atención es considerado el más importante en la salud pública, se encarga de promover la salud, prevenir enfermedades y atender las afecciones más comunes de la población. Se caracteriza por utilizar métodos sencillos y se relaciona con sistemas tradicionales de salud. Uno de sus objetivos es reducir costos en centros de segundo o tercer nivel. Acá tienen un papel importante programas de educación y prevención en salud.¹¹⁶

4.2.1.1. Vacunación

Entre las medidas a realizar para controlar la RAM en este nivel está la vacunación, ya que disminuye la necesidad de utilizar antibioticoterapia al prevenir enfermedades infecciosas. La profilaxis que proveen las vacunas permite que el huésped construya un sistema inmunológico que responda bien ante la amenaza de enfermedades, y se ha demostrado que la producción de mecanismos de resistencia ocurre de manera menos frecuente cuando se ha vacunado.^{112,117} Las vacunas son efectivas contra la resistencia antimicrobiana en diferentes formas:

- Disminuyen el uso inadecuado de antibióticos: como se ha dicho antes, las vacunas previenen enfermedades, reducen la incidencia de padecimientos que comúnmente afectan a la población, por ejemplo, la influenza. Al prevenir casos, las vacunas pueden reducir el uso inapropiado de antibióticos prescritos si son enfermedades virales, como la influenza y como la necesidad de tratamiento antibiótico para curar infecciones causadas por sobreinfecciones.¹¹⁷
- Reducen la tasa de infección de cepas resistentes en especies estrechamente relacionadas. Existen nuevos estudios que demuestran que los anticuerpos contra antígenos comunes podrían tener un efecto de protección cruzada. Por ejemplo: *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, bacterias que causan enfermedades totalmente diferentes una de la otra y comparten entre 80 % a 90 % de su genoma, lo que sugiere su contribución potencial a protección cruzada.^{117,118}
- Reducen la insurgencia de serotipos resistentes: las vacunas que contienen más serotipos sobre cualquier microorganismo crean una mayor protección, no solo disminuyen la cantidad de casos y casos graves, sino también el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, solo de los serotipos contemplados, una vez el microorganismo muta, pueden surgir nuevas formas de RAM.¹¹⁷
- Vacunas específicas a patógenos resistentes: esta es una de las formas para contribuir al cese de la RAM, que aún continúa siendo investigada. Se han propuesto vacunas contra patógenos como *S. aureus*, *E. coli*, *Clostridium difficile*, entre otros, pero aún no se han publicado ensayos clínicos de fase III exitosos.¹¹⁷

4.2.1.2. Saneamiento ambiental

Otra medida importante es la implementación de medidas de prevención, por ahora se mencionarán únicamente las de este nivel. Para disminuir la RAM es necesario atacar desde la propagación de infecciones, para ello es importante la higiene correcta en la preparación de alimentos, así como el lavado continuo de manos, saneamiento ambiental adecuado y tratamiento de aguas residuales, que disminuyen la adquisición de infecciones por patógenos resistentes.¹⁰²

Entre estas medidas, el rol más importante es por parte de las diferentes instituciones nacionales. La OPS establece que se deben hacer inversiones necesarias y rápidas en agua y saneamiento, especialmente en los países en donde el acceso a estos servicios no es para toda la población, para ello se deben hacer evaluaciones e identificar los lugares de mayor riesgo y realizar las mayores inversiones en dichas áreas. Aplicar las medidas ya establecidas por la OMS

sobre saneamiento y salud, e implementar mejores tecnologías para el tratamiento de aguas residuales.¹¹⁹

4.2.1.3. Sector agrícola y ganadero

En el capítulo anterior se describió cómo el uso indiscriminado de antimicrobianos en el área agropecuaria aumenta la RAM. Entre las medidas a implementar para disminuir el problema, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha propuesto: disminuir el uso de antimicrobianos al mínimo y solo usarlos para situaciones necesarias, como la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, de ser usados los antimicrobianos en la industria para otras situaciones, se debe tratar de mejor manera los desechos de la ganadería y la agricultura y así disminuir agentes resistentes y su diseminación. De la mano con lo anterior, se propone que el estiércol que es utilizado para cosechas debe ser correctamente gestionado, quiere decir que todo el proceso de recolección, mantenimiento y almacenamiento sea el adecuado, con ello la supervivencia de los microorganismos se reduce. También se necesita tener control pertinente sobre plagas en la agricultura y reducir al mínimo el uso de antibióticos para cultivos. La OPS propone devolver todo aquel antibiótico que no se utilizó a proveedores de los mismos, para que su eliminación sea segura y óptima.¹¹⁹

4.2.1.4. Educación y promoción

La educación sobre el uso correcto de los antimicrobianos es primordial en todos los niveles de atención en salud. Sin embargo, tiene cierto mayor grado de atención en este primer nivel en donde es necesaria la promoción de la salud. La información debe dirigirse a diferentes grupos de personas, incluyendo población consumidora, granjeros, agricultores y personal de salud, y también es útil adaptar la información para los diferentes objetivos.¹ La educación dirigida para el personal de salud del primer nivel es imprescindible, ya que el abuso de prescripción en este sector es común.¹²⁰ Afecta la falta de métodos diagnósticos, que solo se encuentran en niveles superiores, lo que hace que la prescripción sea empírica. Se pueden emplear estas prácticas:

- Realizar una anamnesis correcta, ahondar muy bien en posibles exposiciones, viajes, contacto con animales o consumo de otros medicamentos, para así establecer la necesidad o no de prescribir antibióticos.

- Prescribir antimicrobianos empíricamente para las situaciones en donde es la primera opción, debido a una clínica e historia de alta sospecha sobre una enfermedad infecciosa, como neumonías, sepsis, entre otras. Para ello es necesaria la adecuada preparación de los médicos y saber qué procesos infecciosos solo requieren tratamientos sintomáticos.
- Iniciar los tratamientos con antibioticoterapia de amplio espectro, de ser posible referir a niveles más altos para realizar cultivos pertinentes y adecuar correctamente la terapia antimicrobiana.
- Conocer la distribución, incidencia y prevalencia de patógenos, según el área geográfica en la que se encuentren, y al mismo tiempo conocer los mecanismos de acción de los antimicrobianos para que la prescripción sea más adecuada.^{1,6}

Por otra parte, dentro de la educación hacia la población general, es necesario crear medidas de concientización de RAM, creando programas que hagan énfasis en el uso correcto de antimicrobianos. También debe recordarse la importancia de seguir las reglas y protocolos, así como incluir las consecuencias que trae el uso inadecuado de RAM tanto para la salud humana, como para la vegetal y animal, y el impacto que tiene en la sociedad, la economía y la salud públicas.

La OPS dentro de su manual sugiere implementar en la educación escolar contenido acerca de antibióticos y la resistencia a estos, para así poder crear concientización a edades más tempranas. También incluir la RAM como parte fundamental en la formación académica de los profesionales no solo sanitarios, también veterinarios y de estudios agrícolas. La educación no solo se limita al uso de antimicrobianos sino también a la contracción y propagación de infecciones, como infecciones de transmisión sexual, uso de drogas intravenosas, educar sobre datos de enfermedades que se contraen por el agua, el saneamiento y la higiene, pero a la vez los hábitos saludables de higiene, enseñar el correcto lavado de manos, a preparar correctamente alimentos y el consumo de agua potable, así como sus métodos para hacerlo.⁶

4.2.2. Segundo y tercer niveles

El segundo nivel de atención también se ocupa de afecciones o situaciones de salud comunes, como el primer nivel. Sin embargo, se cuenta con métodos más complejos que no hay en el nivel anterior, como laboratorio y radiología, y se cuenta con especialistas de otras áreas de la salud como: cirugía, pediatría, ginecología, entre otras.

El tercer nivel de atención, por su parte, es el más especializado, pues se encarga de atender a todas las referencias de los niveles anteriores, así como demanda directa y emergencias. Aparte de promover salud y prevenir enfermedades, tiene como meta resolver enfermedades, cuenta con especialidades y subespecialidades, servicios de encamamiento y rehabilitación de pacientes. También se encarga del área académica en centros de enseñanza y de investigación. El tercer nivel está formado por los hospitales.¹¹⁶

4.2.2.1. Saneamiento e higiene

Las medidas de higiene y saneamiento en los establecimientos de salud deben ser adecuadas para prevenir y controlar infecciones. Entre las medidas establecidas por la OPS están:

- Todo establecimiento de salud debe ser sometido a evaluación y control en calidad de saneamiento, higiene, desecho de residuos y que el personal de salud sea constantemente capacitado en el área, con el fin de disminuir focos de infección.
- Las instituciones de salud que carezcan de servicios de saneamiento, higiene o agua, deben implementar medidas alternativas de bajo costo para mantener los espacios limpios, por medio de limpieza y desinfección constante.
- El espacio de los pacientes dentro de instituciones de salud debe ser el adecuado para reducir la transmisión entre pacientes.
- Hacer énfasis en los posibles reservorios de bacterias y de RAM en las instalaciones, como superficies, contenedores para eliminación de desechos infecciosos, baños y fregaderos.
- Evaluar el tratamiento de aguas residuales, en instituciones tanto de segundo como de tercer nivel, que deben dirigirse a tratamiento en plantas centrales. Sin embargo, si alguna de ellas no lo hace, se deben reducir las concentraciones de patógenos que pueden ser resistentes antes de llevar aguas residuales al medio ambiente.
- Crear políticas intrahospitalarias de desechos de antimicrobianos, separarlos del resto, realizar un correcto desecho de ellos.¹¹⁹

4.2.2.2. Terapias antimicrobianas

Las infecciones causadas por patógenos resistentes son un desafío para las instituciones de la salud, por las graves consecuencias que pueden tener sobre los pacientes y la cantidad alta de recursos a utilizar para el tratamiento. En los centros de hospitalización es necesario mantener la infraestructura adecuada para el correcto aislamiento de los pacientes, y muchas veces el tratamiento se da por medio de antimicrobianos intravenosos.¹²¹ En todos los centros que forman parte del segundo y del tercer nivel, también se deben establecer guías y protocolos estándares para el tratamiento de infecciones e infecciones resistentes, y velar por el seguimiento de las mismas. A diferencia del primer nivel, en que no se cuenta con estudios de laboratorio y diagnóstico, en estos niveles son herramientas importantes para el diagnóstico específico de patógenos, que permitan la administración adecuada de antibióticos según el microorganismo.

Entre las medidas a tomar se encuentran la elaboración de nuevos antibióticos, este es uno de los pilares dentro del plan de acción sobre la resistencia de antimicrobianos. La creación de los nuevos antimicrobianos hace énfasis en los patógenos prioritarios, expuestos en el capítulo anterior, debido a la alta resistencia que generan ante los antibióticos existentes. Existen nuevos antibióticos dirigidos a enterobacterias y otras bacterias gramnegativas, que son prometedores, sin embargo, personas expertas en el tema sugieren utilizarlos de manera prudente, solo para aquellos casos complicados.¹²²

4.2.2.3. Investigación y tecnología

Es uno de los objetivos en el manual contra RAM publicado por la OMS. Es indispensable que para combatir a la resistencia se designen medidas y recursos para abordar el problema. Con el fin de incrementar el conocimiento y lograr avances en la búsqueda de nuevas alternativas para reducir el impacto de la RAM, el trabajo debe ser multidisciplinario. Diferentes organizaciones, tanto gubernamentales como no gubernamentales, industria y el estrato académico, deben trabajar en equipo para que el desarrollo sea exitoso.⁶

4.2.2.4. Vacunas

Como se mencionó anteriormente, la administración de vacunas en el primer nivel es una medida importante para atacar la RAM, dentro de los otros niveles más especializados se cuenta con herramientas avanzadas que permiten estudiar el genoma de los patógenos, lo cual es útil para el desarrollo de nuevas vacunas. Por medio de estas herramientas es posible predecir los

factores patógenos conservados accesibles a anticuerpos, que es conocido también como vacunología inversa. Esto ha sido útil para desarrollar vacunas contra la mastitis, brucelosis e infecciones por *E. Coli*.¹¹²

4.2.2.5. Bacteriófagos

Los bacteriófagos son virus enemigos que destruyen a la bacteria durante su ciclo de vida, se han empleado en investigación y alternativas de terapia antibacteriana hacia bacterias multirresistentes. Estos virus poseen receptores dentro de las paredes bacterianas o los piliis, lo que permite que el virus entre en la bacteria y la destruya. Estos receptores son específicos para ciertos tipos de bacteriófagos, en algunos casos permiten que estos sean marcadores para identificar a las bacterias. Existen grupos de bacterias con varios receptores, por ende, más de un tipo de bacteriófago se puede adherir a dicho grupo, como es el caso de las enterobacterias.

^{112,123}

4.2.2.6. Interruptores de resistencia antimicrobiana

Para combatir la resistencia antimicrobiana han surgido estrategias alternativas de tratamiento, con el fin de reducir el uso de antibióticos y prolongar su efectividad. Los interruptores de la RAM son componentes que aumentan la efectividad de los antibióticos, combatiendo los mecanismos de resistencia que existen contra ellos. Estos interruptores pueden ser administrados como coadyuvantes de los antibióticos, actuar como terapia conjunta y tener un mejor resultado en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias resistentes.¹²⁴

CAPÍTULO v. ANÁLISIS

Desde antes de su descubrimiento, las bacterias han presentado cualidades que les permiten sobrevivir a condiciones desfavorables y, en el momento en el que el ser humano las identificó como causa de algunas de las enfermedades que lo afectaban, los esfuerzos para erradicarlas aumentaron. Las bacterias, sin embargo, han presentado mecanismos que les han permitido sobrevivir y replicarse ante la creación y el uso de antibióticos.

En la actualidad la OMS clasifica las bacterias según su orden de gravedad e importancia clínica en categorías, la primera de ellas la de prioridad crítica, a la cual pertenecen las CREE y BLEE, por lo que en la revisión de este trabajo se hace mayor énfasis en las enterobacterias y en específico en *E. coli* y *K. Pneumoniae*, por presentar mayor prevalencia como objeto de estudio de investigación.

Se ha observado que el estudio de la RAM es extenso y que más frecuentemente se ha estudiado y caracterizado alrededor del mundo por su creciente incidencia en los últimos años, despertando alarmas. Las enterobacterias y, más aún, las que presentan mecanismos de RAM, ponen en riesgo la vida, la calidad de la misma, el estado de salud de las personas e impactan de forma social, política y económica en los países. Debido a esto, y mediante un enfoque de salud global, este problema está empezando a ser reconocido, a visualizarse su magnitud y determinar la deficiente gestión que existe alrededor de él, por lo que es momento de tomar el compromiso de la búsqueda de soluciones y alternativas para que cada nación estructure los métodos eficaces que retrasen y erradiquen la RAM.

La información científica recabada para realizar la presente monografía permite realizar la debida discusión y análisis sobre cómo solucionar el problema de la RAM, identificando los mecanismos bacterianos que la generan, los factores y conductas que conducen al desarrollo de la RAM, a un nivel global y regional, en Latinoamérica. Se ha hecho énfasis también en las medidas estandarizadas que conducen a solucionar lo anteriormente dicho, con el propósito de crear conciencia dentro del sector de la salud, así como para el resto de la población.

El desarrollo de RAM en enterobacterias es multicausal. En primera instancia se encuentran los mecanismos propios de las bacterias. Como se ha descrito en el tercer capítulo, las bacterias tienen características innatas que permiten su continua mutación y supervivencia, desafortunadamente, por la continua evolución de todo ser vivo, estas han estado y seguirán siendo parte de los microorganismos.^{28,62} A su vez, existe la resistencia adquirida de las bacterias, por transferencia vertical u horizontal, que permiten el desarrollo de diferentes tipos de

mutaciones en el cromosoma bacteriano, confiriendo así nuevas formas de resistencia antimicrobiana. Las enterobacterias han desarrollado dos principales mecanismos: el desarrollo de enzimas que destruyen los antibióticos, como es el caso de las BLEE, y las carbapenemasas aisladas en este tipo de bacterias.^{69,70} La alerta de estos mecanismos, principalmente de las BLEEs, es la capacidad que poseen para hidrolizar algunos tipos de antibióticos entre los que se describen cefalosporinas y monobactámicos. Por otro lado, está la modificación enzimática de las proteínas activadoras de antibióticos. Ambos mecanismos tienen la posibilidad de ser transmitidos horizontalmente a través de plásmidos.

Las mutaciones de las bacterias y la transferencia de las mismas no son las únicas causas que diseminan el problema. Como ya bien se dijo, el problema es multicausal. Existen factores ajenos a las bacterias que propician al desarrollo de RAM. Un estudio realizado en África clasifica a los factores en prácticas humanas, factores sociodemográficos, antecedentes de enfermedades y comorbilidades, uso de antibióticos y hospitalización. Debido a la similitud en condiciones socioeconómicas y sanitarias con nuestra región, estas se analizaron con base en esta clasificación, tomando en cuenta los datos de la presente investigación.

Si bien el desarrollo de mecanismos de resistencia por parte de las bacterias es un proceso evolutivo y natural, el ser humano se ha encargado de que este se convierta en un problema que aumenta de forma exponencial, el uso de antimicrobianos se ha extendido más allá del sector de la salud. Los antibióticos se utilizan en animales ganaderos, por ser promotores de crecimiento y en la producción de cosechas en la agricultura.

En Latinoamérica gran parte del sector económico está formado por el sector agropecuario, como es el caso de Guatemala. Esto genera que en estos países se incremente el uso de antibióticos, para que la producción sea mayor. En relación a prácticas humanas, el comercio de alimentos, la migración y los medios de transporte también incrementan la propagación de RAM.¹⁰² La continua urbanización alrededor del mundo y la facilidad que se ha adquirido de transportarse de un lugar a otro, como de unos países a otros, contribuye a una rápida diseminación.

Las características demográficas tienen relación con adquisición de RAM, ambos extremos de la vida (personas mayores de 65 años y niños menores de 2 años) adquieren más fácilmente bacterias resistentes, principalmente *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae*.^{59,105} Otros factores son la pobreza, saneamiento básico deficiente y el no acceso a servicios básicos. Según las Naciones Unidas, 1 de cada 4 lugares de atención de salud no tiene acceso a agua potable, 1 de cada 10 no tiene acceso a servicios básicos de agua, 1 de cada 3 no cuenta con instalaciones

adecuadas para lavado de manos en los lugares de atención y 60 % de los establecimientos de salud no tienen servicios de saneamiento.

El uso deliberado de antibióticos contribuye al aumento de RAM, principalmente por la prescripción inadecuada de ellos cuando no existe indicación clara para su utilización, por ejemplo, en los casos de uso de antibióticos para infecciones víricas y la prescripción empírica por carencia de antibiogramas, que puede generar fallo terapéutico y agravar las infecciones. En un hospital de Quito se documentó que el 47 % prescribe según su criterio y formación académica, sin seguir protocolos previamente establecidos y aprobados por las instituciones a las que pertenecen.¹¹⁰ Además, deben existir medidas para estas situaciones particulares, en donde los profesionales del área de la salud con autorización de prescribir antibióticos se eduquen correctamente para prescribir antibióticos en los casos en donde sea necesario, y a su vez que eduquen a la población general sobre qué es la RAM, no automedicarse antibióticos y explicar la importancia de la adherencia a los tratamientos si estos son recetados. La responsabilidad por parte de médicos es evidente, poseer el conocimiento suficiente y actualizado sobre la RAM, su distribución según el área donde laboren y la prevalencia de patógenos expuestos es imperativo, solo así se podrá ser consciente del uso adecuado de los antimicrobianos y así también asegurarse que la información que proveen a los pacientes sea la más acertada.

El espectro de antibióticos que existen en la actualidad es amplio, cada grupo es específico según los microorganismos involucrados y el tipo de infección al que están asociados. En el capítulo dos se ha descrito la antibioticoterapia utilizada más frecuentemente contra enterobacterias, que a su vez ha presentado mayores niveles de resistencia. Sin embargo, el uso desregulado de los mismos ha provocado que su eficacia se vea comprometida. Según un estudio realizado por la Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos, en el año 2017 las cefalosporinas fueron el 11.6 % de los antibióticos consumidos.³⁹ El uso de cefalosporinas ha aumentado, y el reporte de resistencia, especialmente al grupo de cefalosporinas de tercera generación, aumentó en el 2016, específicamente para las bacterias: *E. coli*, con un aumento de resistencia del 41 %, y *K. pneumoniae* con 75.9 %.³⁹ El uso inadecuado y excesivo que se le ha dado a estos antibióticos se ve directamente reflejado en los crecientes porcentajes de bacterias aisladas resistentes a ellos.

Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro, que se prefiere reservar como tratamiento para las infecciones graves o severas, desafortunadamente, en los últimos años la resistencia a estos antibióticos ha ido en aumento, especialmente por microorganismos gramnegativos, en donde se encuentran las enterobacterias.⁴⁷ Las razones que han conducido al sobreuso de ellos son: insuficiente información de calidad que guíe el uso de carbapenémicos

en la población adecuada, el retraso de aprobación de métodos de prueba de susceptibilidad ante alguna infección y la complejidad de los espectros antibacterianos.

Por último, la hospitalización. En un estudio realizado en un hospital en Medellín se reportó que una estancia hospitalaria mayor de cinco días aumentó 5.3 % el riesgo de contraer una infección resistente, especialmente de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. La hospitalización en áreas de cuidados intensivos, el uso de ventiladores mecánicos, usos de sondas y otros fómites incrementan el riesgo de adquirir bacterias resistentes, que no permitan una adecuada evolución de los pacientes.¹⁰³ Por dichas razones, se resalta la importancia de los antibiogramas, ya que juegan un papel importante. Mientras no se cuenta con los resultados de los mismos, el inicio de antibioticoterapia es empírico, y según las sospechas clínicas suelen ser de espectro extendido, dando oportunidad a que las bacterias puedan generar nuevos mecanismos resistentes a los antibióticos utilizados. Es sabido que para poder aislar los patógenos se requiere de un protocolo que puede durar varios días, por ello es responsabilidad del personal vigilar la evolución clínica de sus pacientes, velar porque los métodos diagnósticos sean funcionales y gestionar por la mejor calidad de ellos.

La farmacovigilancia posee un papel importante en el control del uso de medicamentos y los efectos adversos que surgen a partir del uso de los mismos. Por ello se ha contemplado que, dentro del tema de la RAM, posee una relevancia significativa al ser una herramienta útil para la contención del problema. Está descrito que la farmacovigilancia por medio de métodos y medidas estandarizadas puede ayudar a crear y monitorear programas que disminuyan la RAM.

A pesar que se reconoce la importancia de la farmacovigilancia como una vía de solución, no se ha dado la importancia adecuada en muchos de los países de Latinoamérica, pues el control del tratamiento adecuado de infecciones causadas por microorganismos resistentes, así como la prescripción y comercialización de antibióticos, es deficiente en la mayor parte de los países, y las pocas medidas existentes se han instaurado recientemente, aún tienen deficiencias y poco control en su cumplimiento.

Lo dicho previamente se puede constatar por la información proporcionada por diferentes páginas gubernativas de diferentes países, en donde se expone el problema de la mala regulación de farmacovigilancia. Varias naciones cuentan con el problema de la incorrecta prescripción y consumo innecesario de antibióticos. En Argentina es frecuente la prescripción innecesaria de antibióticos, también se reporta que existe mala adherencia a guías terapéuticas existentes a tratamiento por antimicrobianos. Guatemala ha reportado venta no vigilada de antibióticos. Hasta el año 2019 las autoridades del país decidieron regularizar la venta. Hasta ahora, las medidas que han sido escritas dentro de las leyes del país han sido precarias, pues la venta por parte de

vendedores informales y personal no autorizado para la distribución de antimicrobianos es prevalente en la mayor parte del territorio.

A pesar de la gran utilidad de la farmacovigilancia y su potencial como herramienta principal para afrontar el problema de la creciente RAM, esta se encuentra en un estado deficiente a nivel mundial, regional y nacional. La deficiente farmacovigilancia por parte de varios países ha permitido que la calidad de los antimicrobianos sea inadecuada, permitiendo que la distribución y el consumo sean de fármacos falsificados, que no cumplen con los estándares de calidad como ha sido el caso de países como México, en donde se reportó la adquisición de lotes falsificados de antirretrovirales. Ecuador ha sido también parte del problema, está registrada la fabricación y distribución de medicamentos falsificados.^{91,93}

La situación previamente expuesta con respecto a farmacovigilancia brinda un panorama general de cómo se encuentra Latinoamérica y específicamente Guatemala frente al problema de la resistencia antimicrobiana, el control inadecuado y la exposición continua del resto de la población frente a antimicrobianos falsificados y el abuso que se da a los antibióticos, que permite que el crecimiento de la RAM sea rápido y que los tratamientos para infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes disminuyan su efectividad en un corto periodo de tiempo.

Considerando lo anteriormente expuesto, se reconoce la prioridad urgente de la RAM que generan las enterobacterias, sus mecanismos atacan a antibióticos de amplio espectro y antibióticos destinados a tratamientos de última instancia, cuando una infección es grave. Toda cepa resistente que existe o que surja es una amenaza grande y proyecta un panorama desfavorable para el tratamiento de infecciones resistentes.

Desde el primer nivel es necesario afrontar el problema mejorando los servicios básicos, un saneamiento correcto, el manejo correcto de aguas residuales y dar accesibilidad de agua potable. Todas estas son medidas que se deben emplear en todos los países, especialmente en aquellos en vías de desarrollo. Estas son fuentes principales de diseminación de patógenos causantes de infecciones resistentes, y al disminuir la prevalencia de estas se disminuye también la RAM.

En niveles más altos de atención de salud, como el segundo y tercer nivel, las prácticas clínicas que se deben establecer para disminuir la RAM deben abarcar las que se mencionaron previamente para el primer nivel. La OPS brinda medidas que deberían ser aplicadas de manera estricta, como la evaluación y el control de calidad constante del equipo que brinda atención a los pacientes en aspectos de medidas de higiene como el lavado de manos y limpieza de superficies, para disminuir los posibles focos de infección, eliminar reservorios bacterianos, tener un

adecuado manejo de desechos infecciosos y aguas residuales procedentes de las instituciones, así como mantener constante actualización para la adecuada prescripción de antimicrobianos.

Se necesita mayor investigación clínica de infecciones carbapenémico resistentes, que informe de forma más específica y certera cuándo estos deben ser utilizados. Aislar rápidamente una bacteria permite que el antibiótico a utilizar sea adecuado para el paciente, disminuir los riesgos de falla terapéutica y la exposición de las bacterias a un antimicrobiano respecto del cual pueden generar algún mecanismo de resistencia, y principalmente salvaguardar la salud de los pacientes y evitar que las infecciones progresen a cuadros más severos.¹²⁵

Debido a la resistencia presentada ante los antimicrobianos más efectivos, centros de investigación se han dedicado a la búsqueda de alternativas que combatan infecciones ocasionadas por patógenos resistentes o bien que las puedan prevenir.⁶ Sin embargo, muchos de estos métodos aún se encuentran bajo estudios, presentando aún algunas deficiencias. El desarrollo de nuevos antibióticos se ve limitado, los costos de producción son elevados, eso genera que muchos países, en donde la RAM es mayor que en otros, como en países en vías de desarrollo, adquirir nuevos antibióticos no sea posible, pues no se cuenta con los recursos financieros necesarios para su adquisición o producción, o bien no se poseen los recursos para su transporte y almacenamiento. Entre las otras alternativas que fueron descritas en el capítulo cuatro, aún no existen estudios suficientes que demuestren su efectividad, pero los avances encontrados pueden ser prometedores. Para algunas regiones su adquisición de igual manera se ve limitada.

La selección de regímenes antimicrobianos debe estar sometida a la farmacovigilancia de cada país, esta debe ser efectiva, conformada por personal competente que pueda vigilar el cumplimiento de las medidas necesarias para disminuir la RAM. Debe controlar y medir el uso adecuado de los antibióticos, como cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, por el desafío que presenta el tratamiento de enterobacterias resistentes. A su vez, se debe mantener la investigación continua sobre RAM y los avances para frenarla.

Por último, es de suma importancia invertir en la investigación de nuevas vacunas para disminuir la incidencia de enfermedades infecciosas, ahondar en temas novedosos como el uso de bacteriófagos para el tratamiento de enfermedades infecciosas y en interruptores de resistencia antimicrobiana para disminuir la dependencia y fortalecer los tratamientos antibióticos actuales.

Por todos los argumentos presentados previamente, el problema de resistencia antimicrobiana presenta proyecciones desfavorables para la salud global, el impacto que tiene y

puede desarrollar en el futuro es alarmante, pues la calidad de vida y la atención en salud se ven restringidas ante los patógenos resistentes que hacen que el tratamiento de enfermedades infecciosas que son comunes cada vez sea un reto más grande. Desafortunadamente varios tipos de infecciones son causadas por enterobacterias que, como se expuso en los capítulos anteriores, forman parte de los patógenos que actualmente presentan mayor resistencia a antibióticos que se han catalogado como eficaces, esto solo conduce a un camino reducido de opciones de tratamiento. Sin embargo, el objetivo del estudio de la resistencia antimicrobiana no es solamente catalogar la gravedad del problema, sino buscar y encontrar soluciones factibles para que las proyecciones realizadas no lleguen a tal punto y se empleen medidas desde ahora que contengan y disminuyan la resistencia antimicrobiana y sus efectos.

Todo lo expuesto encuentra sentido al entender que el problema de resistencia antimicrobiana, ocasionado por diferentes microorganismos, y especialmente las enterobacterias, es un problema multifactorial e interdisciplinario, que compete a muchas organizaciones y a la población en general. Los esfuerzos de contener el problema serán exitosos cuando los gobiernos inviertan en programas factibles y asequibles, que incluyan los ministerios de salud, el sector agrícola y ganadero, ministerios ambientales y que también reformen leyes en pro de la salud y del control de resistencia antibacteriana. No se debe dejar de lado a la población que tiene un rol importante, desde todo profesional involucrado en el uso hasta las personas que se ven beneficiadas por los antimicrobianos. En este momento la resistencia antimicrobiana es un reto mundial, pero aún no es tarde para actuar correctamente, ya que aún no se ha perdido la guerra ante los patógenos resistentes.

CONCLUSIONES

Para afrontar la RAM se debe realizar un trabajo multidisciplinario e interinstitucional, la responsabilidad de contener y disminuir las proyecciones desfavorables para el futuro no se restringe únicamente a los ministerios de salud, sino también a diferentes ministerios: agricultura, ganadería, alimentación, ambiente y recursos naturales, así como a los gobiernos nacionales, por medio de la creación y cumplimiento de leyes que velen por el uso adecuado de antimicrobianos en los diferentes sectores descritos. Sin embargo, existen protocolos y medidas estandarizadas por organizaciones internacionales, para que cada nación las aplique según las necesidades de su población y situación actual. Se debe hacer énfasis en la investigación y avances tecnológicos que proveen nuevos tratamientos alternativos para combatir infecciones ocasionadas por bacterias resistentes.

Las bacterias poseen mecanismos de RAM intrínsecos y adquiridos. Los principales mecanismos de RAM que presentan las enterobacterias son la destrucción de antibióticos mediante betalactamasas y carbapenemasas y las modificaciones de enzimas activadoras de antibióticos.

Los factores de riesgo directamente relacionados con el aumento de RAM son: el uso inadecuado de antibióticos, debido al uso innecesario que se les da en humanos, en animales y cultivos; la situación económica de pobreza y saneamiento deficientes; presencia de comorbilidades y de hospitalización, que aumentan la probabilidad de adquirir infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes.

Alrededor del mundo el problema de la RAM tiene implicaciones importantes en el abordaje clínico de los pacientes y en el costo en salud para su tratamiento, que pueden ser prevenidas mediante la implementación adecuada de farmacovigilancia. Esta es una herramienta útil para afrontar la RAM que no ha sido adecuadamente establecida en América, pero con el potencial adecuado para intervenir en este problema.

Los trabajadores de todos los niveles de atención en salud deben aplicar las medidas adecuadas de saneamiento, higiene y disposición de desechos en su práctica clínica diaria, someterse a evaluación de control y calidad de la misma y de las instituciones a las que pertenecen, así como establecer terapias antimicrobianas adecuadas. Los encargados de la atención en el primer nivel deben contener la RAM en su práctica clínica diaria, mediante la implementación y ejecución de los planes de vacunación y saneamiento ambientales para disminuir la propagación de bacterias poseedoras de genes de RAM. Los trabajadores en salud

del segundo y tercer nivel deben hacer uso adecuado de métodos diagnósticos para disminuir la utilización empírica de los antimicrobianos, también realizar investigación y aplicar la tecnología para el establecimiento de nuevas formas de tratamiento, para reducir el impacto de RAM mediante medidas como: la vacunación, el uso de bacteriófagos e interruptores de RAM.

RECOMENDACIONES

Actualizar y fortalecer, en los ministerios de salud pública, guías para combatir la resistencia antimicrobiana, basadas en el Plan de Acción contra la RAM creado por la Organización Mundial de la Salud. Exigir y velar por el cumplimiento de las medidas que regulan la comercialización y el uso de antibióticos, debido al mal uso de los mismos. Implementar mejores campañas de promoción de la salud, especialmente en las áreas de los países en donde la cobertura sanitaria es deficiente y se desconoce el uso adecuado de antibióticos por parte de sus pobladores.

Velar en los centros de salud por las medidas de higiene y saneamiento adecuadas, modificar las instalaciones para tener acceso a agua potable y servicios de lavado de manos para personal médico y pacientes, evitando la adquisición de infecciones por microorganismos resistentes.

Mejorar en los hospitales nacionales los procesos de diagnóstico, para disminuir el uso de antibioticoterapia empírica. Utilizar guías estandarizadas y correlacionar correctamente el tratamiento a utilizar con los casos médicos. Emplear mejores medidas de aislamiento entre pacientes, especialmente en áreas de mayor riesgo como los intensivos, con el fin de contener la propagación de RAM entre pacientes.

Recordar a los médicos tratantes y estudiantes de la licenciatura de ciencias médicas la importancia de actualizarse constantemente en los avances médicos y científicos para brindar la mejor atención a sus pacientes. Utilizar antibióticos de forma racional, limitando su prescripción únicamente a contextos clínicos que lo requieran, basándose en guías de medicina basadas en evidencia. Educar a los pacientes sobre el uso adecuado de antibióticos, así como no emplearlos sin evaluación clínica y prescripción previa por parte de un profesional de la salud.

Limitar en el sector agropecuario el uso de antibióticos para situaciones en donde es imperativo su uso, quiere decir únicamente para proteger y salvaguardar la salud de los animales por infecciones presentes y evitar su diseminación, que pueda poner en riesgo también la vida de los seres humanos debido a su consumo, así como el bienestar de los cultivos. Además, restringir el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento en animales y como agentes que aumenten la producción de sus cosechas.

Promover y promocionar, en la Facultad de Ciencias Médicas y la Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la adquisición de recursos para la

realización de investigaciones sobre la problemática de la RAM, debido a la carencia de estudios del tema en el país, como en toda América. Incentivar a los profesionales de la salud a generar soluciones por medio de la investigación, nuevas alternativas que den solución al problema creciente de la resistencia antimicrobiana.

Invitar a la población en general a involucrarse en los programas de promoción de la salud brindados por los profesionales de este sector. No automedicarse antibióticos, ni atender a sugerencias de su consumo por parte de cualquier persona que no sea profesional en salud. Seguir las instrucciones del uso adecuado de antibióticos cuando estos sean prescritos por los médicos tratantes.

REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS

1. Gonzáles J, Maguiña C, Gonzáles F. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Med Perú* [en línea]. 2019 [citado 21 Ago 2022]; 36(2):145–51. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200011
2. Bisso A. Resistencia a los antimicrobianos. *Rev Soc Perú Med Inter.* [en línea] 2018 [citado 12 Jul 2022]; 31(2):50-59. Disponible en: <https://acortar.link/OOfhNF>
3. Giono S, Santos J, Morfín M, Torres F, Alcántar M. Antimicrobial resistance, its importance and efforts to control it. *Gac Med Mex* [en línea]. 2020 [citado 28 Jul 2022]; 156(2):171–8. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=405
4. Who. Glass report: early implementation 2017-2018 [en línea]. [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241515061>
5. Murray C, Ikuta K, Sharara F, Swetschinski L, Robles G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* [en línea] 2022 [citado 20 Ago 2022]; 399(10325):629-55. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
6. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [en línea]. Ginebra: OMS; 2016 [citado 19 Ago 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf>
7. Carroll K, Hobden J, Miller S, Morse S, Mietzner T, Detrick B, et al. *Microbiología médica. 27ed* [en línea]. México: McGraw Hill Medical; 2014. Capítulo 45. Microbiología médica; [citado 11 Jul 2022]; Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1837§ionid=128961958>
8. Sadanand S. Harrison's infectious diseases. *Biol Med* [en línea]. 2011 [citado 11 Jul 2022]; 84(3): 327-328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178867/>
9. Janda J, Abbott S. The changing face of the family enterobacteriaceae (order: enterobacterales): new members, taxonomic issues, geographic expansion, and new diseases and disease syndromes. *Clin Microbiol Rev* [en línea]. 2021 [citado 11 Jul 2022];34(2): 174-220. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00174-20>

10. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Enterobacteriaceae. 9 ed. USA: Elsevier; 2021. Capítulo 25. Microbiología Médica; p.251-264
11. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HT, Bachman MA. Pathogenesis of gram-negative bacteremia. Clin Microbiol Rev [en línea]. 2021 [citado 11 Jul 2022]; 34(2): 234-20. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00234-20>
12. Schwidder M, Heinisch L, Schmidt H. Genetics, toxicity, and distribution of enterohemorrhagic escherichia coli hemolysin. Tox (Basel) [en línea]. 2019 [citado 11 Jul 2022]; 11(9):502. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6651/11/9/502>
13. Ratner D, Orning MP, Lien E. Bacterial secretion systems and regulation of inflammasome activation. J Leukoc Biol [en línea]. 2017 [citado 4 Jul 2022]; 101(1):165–81. Disponible en: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.4MR0716-330R>
14. Heroven AK, Nuss AM, Dersch P. RNA-based mechanisms of virulence control in enterobacteriaceae. RNA Biol [en línea]. 2017 [citado 8 Jul 2022]; 14(5):471–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15476286.2016.1201617>
15. Guarner F. Symbiosis in the human gastrointestinal tract. Nutr Hosp [en línea]. 2021 [citado 11 Ago 2022]; 37(Spec2):34–7. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03354/show>
16. Zeng M, Inohara N, Núñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. Mu Cosal Immu [en línea]. 2017 [citado 15 Jul 2022]; 10(1):18–26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/mi201675>
17. Sebastián Domingo J, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. Rev Esp Enferm Dig [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]; 110(1):51–6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009
18. Denamur E, Clermont O, Bonacorsi S, Gordon D. The population genetics of pathogenic escherichia coli. Nat Rev Microbiol [en línea]. 2021 [citado 11 Jul 2022]; 19(1):37–54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969527320300325>
19. Yu D, Banting G, Neumann N. A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus escherichia and the type species escherichia coli. Can J Microbiol [en línea]. 2021 [citado 18 Jul 2022]; 67(8):553–71. Disponible en: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/cjm-2020-0508>

20. Jang J, Hur H, Sadowsky M, Byappanahalli M, Yan T, Ishii S. Environmental escherichia coli: ecology and public health implications-a review. *J Appl Microbiol* [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2022]; 123(3):570–81. Disponible en: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jam.13468>
21. Mueller M, Tainter C. Escherichia coli. *StatPearls* [en línea]. 2022 [citado 17 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564298/>
22. Wang J, Ma W, Wang X. Insights into the structure of escherichia coli outer membrane as the target for engineering microbial cell factories. *Microb Cell Fact* [en línea]. 2021 [citado 14 Jul 2022]; 20(1):73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-021-01565-8>
23. Sanz L, Caro I, Estudio de factores de virulencia en escherichia coli [trabajo fin de grado]. España: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina: 2021. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/48444>
24. Pakbin B, Brück W, Rossen J. Virulence factors of enteric pathogenic escherichia coli: A Review. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2021 [citado 6 Ago 2022]; 22(18):9922. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/9922/htm>
25. Ashurst J, Dawson A. Klebsiella pneumonia StatPearls Publishing [en línea]. 2022 [citado 10 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>
26. Martin R, Bachman M. Colonization, infection, and the accessory genome of klebsiella pneumoniae. *Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2018 [citado 11 Ago 2022]; 8(4):72-87. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00004/full>
27. Effah C, Sun T, Liu S, Wu Y. Klebsiella pneumoniae: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [en línea]. 2020 [citado 4 Ago 2022]; 19(1):1-9. Disponible en: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-019-0343-8>
28. Chang D, Sharma L, de la Cruz C, Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of klebsiella pneumoniae infection. *Front Microbiol* [en línea]. 2021 [citado 8 Jul 2022]; 12:750662. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.750662/full>
29. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of klebsiella pneumoniae. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2020 [citado 8 Jul 2022]; 17(17):6278. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/17/6278/htm>

30. Tang M, Kong X, Hao J, Liu J. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol* [en línea]. 2020 [citado 15 Ago 2022]; 11:581543. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.581543/full>
31. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *klebsiella pneumoniae*: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2017 [citado 22 Jul 2022]; 7: 483 Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00483/full>
32. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* [en línea]. 2019 [citado 4 Ago 2022]; 51:72–80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190>
33. Harkins C, Pichon B, Doumith M, Parkhill J, Westh H, Tomasz A, et al. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biol* [en línea]. 2017 [citado 11 Ago 2022]; 18(1):130. Disponible en: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1252-9>
34. Egorov A, Ulyashova M, Rubtsova M. Inhibitors of β -lactamases: new life of β -lactam antibiotics. *Biochemistry (Mosc)* [en línea]. 2020 [citado 30 Jul 2022]; 85(11):1292–309. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1134/S0006297920110024>
35. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2009 [citado 28 Jul 2022]; 27(2):116–29. Disponible en: <https://acortar.link/ngozT7>
36. Bush K. Past and present perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2018 [citado 8 Ago 2022]; 62(10):AAC.01076-18. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01076-18>
37. Bui T, Preuss CV. *Cephalosporins*. StatPearls Publishing [en línea] Estados Unidos: NIH; 2022. [citado 25 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/?report=printable>
38. Chaudhry S, Veve M, Wagner J. Cephalosporins: a focus on side chains and β -lactam cross-reactivity. *Pharmacy (Basel)* [en línea]. 2019 [citado 4 Ago 2022]; 7(3):103. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2226-4787/7/3/103/htm>
39. Versporten A, Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, et al. Consumption of cephalosporins in the community, European Union/European

- Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother* [en línea]. 2021 [citado 26 Jul 2022]; 76(12 Suppl 2):ii22–9. Disponible en: <https://acortar.link/wN5t5o>
40. Bethesda M, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [en línea]. 2012 [citado 30 Jul 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>
 41. Fisher J, Mobashery S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. *Protein Sci* [en línea]. 2020 [citado 25 Jul 2022]; 29(3):629–46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pro.3737>
 42. Arumugham V, Gujarathi R, Cascella M. Third generation cephalosporins. StatPearls Publishing [en línea] 2022 [citado 25 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30061>
 43. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver Injury. Cephalosporins, Oral. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [en línea] 2021 [citado 11 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548358/>
 44. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver Injury. Cephalosporins, Parenteral. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [en línea] 2021 [citado 11 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547862/>
 45. Olarte T, Cáceres D, Cortés J. Nuevas cefalosporinas. *Rev Chilena Infectol* [en línea]. 2018 [citado 25 Jul 2022]; 35(5): 465-475. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/242/100>
 46. Lupia T, Corcione S, Mornese S, De Rosa F. New cephalosporins for the treatment of pneumonia in internal medicine wards. *J Thorac Dis* [en línea]. 2020 [citado 25 Ago 2022]; 12(7):3747–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-417>
 47. Papp-Wallace K, Endimiani A, Taracila M, Bonomo R. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2011 [citado 4 Ago 2022]; 55(11):4943–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
 48. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [en línea]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017. Carbapenems [citado 25 de Ago de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548705/>

49. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [en línea]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017. Doripenem [citado 7 de Sep de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548111/>
50. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [en línea]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017. Ertapenem [citado 7 de Sep de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548006/>
51. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [en línea]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017. Imipenem-Cilastatin [citado 7 de Sep de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548708/>
52. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [en línea]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017. Meropenem [citado 7 de Sep de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547861/>
53. Armstrong T, Fenn S, Hardie K. JMM profile: carbapenems: a broad-spectrum antibiotic: this article is part of the JMM profiles collection. *J Med Microbiol* [en línea]. 2021 [citado 22 Jul 2022]; 70(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.001462>
54. Jain A, Utley L, Parr T, Zabawa T, Pucci M. Tebipenem, the first oral carbapenem antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* [en línea]. 2018 [citado 25 Jul 2022]; 16(7):513–22. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2018.1496821>
55. Shah P. Parenteral carbapenems. *Clin Microbiol Infect.* [en línea] 2008 [citado 20 Jul 2022]; 14:175-180. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60490-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60490-0/fulltext)
56. Tan X, Pan Q, Mo C, Li X, Liang X, Li Y, et al. Carbapenems vs alternative antibiotics for the treatment of complicated urinary tract infection: a systematic review and network meta-analysis. *Med (Baltimore)* [en línea]. 2020 [citado 22 Jul 2022];99(2):e18769. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018769>
57. Zhanel G, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban D, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* [en línea]. 2007 [citado 11 Ago 2022]; 67(7):1027–52. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200767070-00006>

58. Suay B, Pérez M. Present and future of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infections. *Antibiotics (Basel)* [en línea]. 2019 [citado 11 Ago 2022]; 8(3):122. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/8/3/122/htm>
59. Katale B, Misinzo G, Mshana S, Chiyangi H, Campino S, Clark T, et al. Genetic diversity and risk factors for the transmission of antimicrobial resistance across human, animals and environmental compartments in East Africa: a review. *Antimicrob Resist Infect Control* [en línea]. 2020 [citado 9 Ago 2022]; 9(1):127. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-00786-7>
60. Olaru I, Tacconelli E, Yeung S, Ferrand R, Stabler R, Hopkins H, et al. The association between antimicrobial resistance and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [en línea]. 2021 [citado 3 Ago 2022]; 27(6):846–53. Disponible en: <https://acortar.link/Nu7DQa>
61. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, Balkenende EC, Blevins AE, Nair R, et al. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in the United States. *Antimicrob Resist Infect Control* [en línea]. 2018 [citado 4 Jul 2022]; 7(1):2047-2994. Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0346-9>
62. Celis A, Rubio V, Camacho M. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Rev Colomb Biotec* [en línea]. 2017 [citado 25 Ago 2022]; 19(2): 105-117. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752017000200105&lng=en
63. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep* [en línea]. 2020 [citado 15 Jul 2022]; 21(12):e51034. Disponible en: <https://acortar.link/z83eH8>
64. Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque; una salud. *Rev Cub Med Trop* [en línea]. 2017 [citado 4 Ago 2022]; 69(3): 10-2. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/263/182>
65. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *J Mol Evol* [en línea]. 2020 [citado 4 Ago 2022]; 88(1):26-40. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00239-019-09914-3#citeas>

66. Fröhlich C, Chen JZ, Gholipour S, Erdogan AN, Tokuriki N. Evolution of β -lactamases and enzyme promiscuity. *Protein Eng Des Sel* [en línea]. 2021 [citado 29 Ago 2022]; 34:13. Disponible en: <https://shorturl.at/adeIS>
67. Abushaheen MA, Muzahed A, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon* [en línea]. 2020 [citado 29 Ago 2022]; 66(6):100971. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201008/>
68. Bonomo RA. β -Lactamases: a focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* [en línea]. 2017 [citado 30 Ago 2022]; 7(1): a025239. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5204326/pdf/cshperspectmed-ANR-a025239.pdf>
69. Bouet JY, Funnell BE. Plasmid localization and partition in enterobacteriaceae. *EcoSal Plus* [en línea]. 2019 [citado 4 Jul 2022]; 8(2): 119-236. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2019>
70. Genome. National human genome research institute plásmido. *Genome Gov* [en línea]. 2022. [citado 14 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Plasmido>
71. Van Duin D, Paterson D. Multidrug-resistant bacteria in the community: an update. *Infect Dis Clin North Am* [en línea]. 2020 [citado 4 Jul 2022]; 34(4):709–22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552020300647?via%3Dihub>
72. Satlin M, Walsh T. Multidrug-resistant enterobacteriaceae, pseudomonas aeruginosa, and vancomycin-resistant enterococcus: three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* [en línea]. 2017 [citado 12 Jul 2022]; 19(6):e12762. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.12762>
73. Yoo J. The infinity war: How to cope with carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *J Korean Med Sci* [en línea]. 2018 [citado 4 Jul 2022]; 33(40):e255. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e255>
74. Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich A, Mevius D, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* [en línea]. 2018 [citado 17 Jul 2022];

- 24(12):1241–50. Disponible en:
[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30339-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30339-2/fulltext)
75. O’Neal L, Álvarez D, Mendizábal Cabrera R, Ramay BM, Graham J. Community-acquired antimicrobial resistant enterobacteriaceae in Central America: a one health systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2020 [citado 17 Jul 2022]; 17(20):7622. Disponible en:<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/20/7622>
76. Samreen, Ahmad I, Malak H, Abulreesh H. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. *J Glob Antimicrob Resist* [en línea]. 2021 [citado 11 Jul 2022]; 27:101–11. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716521001910>
77. Poirel L, Madec J, Lupo A, Schink A, Kieffer N, Nordmann P, et al. Antimicrobial resistance in escherichia coli. *Microbiol Spectr* [en línea]. 2018 [citado 14 Jul 2022]; 6(4): 2165-0497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017>
78. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in klebsiella pneumoniae. *J Glob Antimicrob Resist* [en línea]. 2021 [citado 3 Ago 2022]; 25:26–34. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716521000527?via%3Dihub>
79. Heidary M, Nasiri M, Dabiri H, Tarashi S. Prevalence of drug-resistant klebsiella pneumoniae in Iran: A review article. *Iran J Public Health* [en línea] 2018 [citado 26 Jul 2022]; 47(3):317–26. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971167/>
80. Gil T, Laborda P, Sanz F, Hernando S, Blanco P, Martínez J. Antimicrobial resistance: a multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen* [en línea]. 2019 [citado 14 Ago 2022]; 8(11):e945. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mbo3.945>
81. McEwen S, Collignon P. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr* [en línea]. 2018 [citado 29 Jul 2022]; 6(2): 10. Disponible en:<https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
82. Serra M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Haban Cienc Med* [en línea]. 2017 Jun [citado 19 Ago 2022]; 16(3): 402-419. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es.

83. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [en línea]. Ginebra: OMS; 2017 [citado 14 Ago 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/AfPRSo>
84. Cheng G, Ning J, Ahmed S, Huang J, Ullah R, An B, et al. Selection and dissemination of antimicrobial resistance in agri-food production. *Antimicrob Resist Infect Control* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2022]; 8(1):158. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-019-0623-2>
85. Learson F. Antibióticos y súper microbios, en nuestro menú diario [en línea]. Ginebra: Noticias ONU; 2018 [citado 15 Ago 2022]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2018/07/1438402>
86. Hernández J, Angarita M, Prada C. Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. *Cienc Agric* [en línea]. 2017 [citado el 25 Jul 2022]; 14(2):27–38. Disponible en: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/ciencia_agricultura/article/view/7146/5539
87. Vela K, Tafur M, Vela M, Suárez M. Evaluación preliminar del bioensayo para la detección de antimicrobianos en músculo bovino. *Vitae* [en línea]. 2014 [citado 18 Ago 2022]; 21(3): 178-190. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042014000300003&lng=en.
88. Da Silva J, Espinal M, Ramón P. Resistencia a los antimicrobianos: tiempo para la acción. *Rev Panam Salud Publica* [en línea]. 2020 [citado 23 Ago 2022]; 44:e122. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52655/v44e1222020.pdf?sequence=6&isAllowed=y>
89. Medina M, Hartinger S, Salmon G, Larson A, Riveros M, Mäusezahl D. Antimicrobial resistance in rural settings in Latin America: a scoping review with a one health lens. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2021 [citado 23 Jul 2022]; 18(18):9837. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/18/9837/htm>
90. Hoellein L, Kaale E, Mwalwisi Y, Schulze M, Vetye C, Holzgrabe U. Emerging antimicrobial drug resistance in Africa and Latin America: Search for reasons. *Risk Manag Healthc Policy* [en línea]. 2022 [citado 29 Jul 2022]; 15:827–43. Disponible en: <https://acortar.link/M6sixQ>

91. Instituto de Salud Pública de México. 40 % de antibióticos vendidos en México, sin receta médica [en línea]. 2020. [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/tZVOY8>
92. Infobae. Remdesivir ilegal en México: EEUU incautó más de 100 cargamentos que venían de Bangladesh e India [en línea]. 2021 [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/yZXvAT>
93. Embajada de Ecuador en Francia. París: Gobierno de la República de Ecuador 2021 [en línea]. Cancillería de Ecuador; 2022. [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.cancilleria.gob.ec/francia/2021/05/07/2233/>
94. Ola A. Experto de OPS: ya no tenemos herramientas para combatir las enfermedades. Prensa Libre [en línea]. 2019 [citado 3 Ago 2022]. Comunitario [aprox. 1 pant.] Disponible en: <https://acortar.link/JCfMbU>
95. España M. Salud da un mes a farmacias para que implementen acuerdo de regulación de venta de antibióticos Prensa Libre [en línea] 18 Sep 2019 [citado 3 Ago 2022]. Comunitario [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://acortar.link/oea3uC>
96. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social Paraguay. Entra en vigencia prohibición de venta de antibióticos sin receta médica [en línea]. Gobierno Nacional de Paraguay; 2018 [citado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/Z6XUMF>
97. Yu H, Han X, Pérez D. La humanidad enfrenta un desastre: la resistencia antimicrobiana. Rev Habanera Cienc Médicas. [en línea] 2021 [citado 25 Jul 2022]; 20(3):3850. Disponible en: <https://acortar.link/2JL42D>
98. Lambert S, Kurtzbart R, Tula L, Espínola L, Comas M, Squassi V. Análisis del impacto económico de la multiresistencia a antibióticos en el HEC. Post [en línea] Argentina: Hospital El Cruce Nestor Carlos Kirchner; 2016 [citado 6 Ago 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/LCnA2A>
99. International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Final Report Drug-resistant infections a threat to Our Economic Future. Washington D.C.; Word bank Group, 2017
100. Organización Panamericana de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [en línea]. Ginebra; OPS, 2020 [citado 9 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>

101. Asokan G, Kasimanickam R. Emerging infectious diseases, antimicrobial resistance and millennium development goals: Resolving the challenges through One Health. *Cent Asian J Glob Health* [en línea]. 2014 [citado 10 Ago 2022]; 2(2): 195. Disponible en: <http://cajgh.pitt.edu/ojs/cajgh/article/view/76>
102. Allcock S, Young E, Holmes M, Gurdasani D, Dougan G, Sandhu M, et al. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob Health Epidemiol Genom* [en línea]. 2017 [citado 25 Jul 2022]; 2(e4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/gheg.2017.4>
103. Londoño J, Macías I, Ochoa F. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infect.* [en línea]. 2016 [citado 11 Ago 2022]; 20(2): 77-83. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922016000200004&lng=en
104. Centro UC de Políticas Públicas [en línea]. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2020 [citado 25 Jul 2022]; Capítulo IV. Propuestas de control y prevención de la resistencia antimicrobiana: análisis longitudinal de factores socioeconómicos y demográficos en hospitales de Chile. Disponible en: <https://acortar.link/kaPpMe>
105. Tellevik M, Blomberg B, Kommedal Ø, Maselle S, Langeland N, Moyo S. High prevalence of faecal carriage of ESBL-producing enterobacteriaceae among children in dar es Salaam, Tanzania. *PLoS One* [en línea]. 2016 [citado 11 Ago 2022]; 11(12):e0168024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0168024>
106. Organización Mundial de la Salud, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y Organización Mundial de Sanidad Animal. La resistencia a los antimicrobianos y el marco de cooperación de las Naciones Unidas para el desarrollo sostenible: Orientaciones para los equipos de las Naciones Unidas en los países [en línea]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 4 Ago 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/2I7WM7>
107. Walson J, Berkley J. The impact of malnutrition on childhood infections. *Curr Opin Infect Dis* [en línea]. 2018 [citado 24 Jul 2022]; 31(3):231–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000448>
108. Akash M, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol*

- [en línea]. 2020 [citado 4 Ago 2022]; 202(5):953–65. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00203-020-01818-x>
109. Urquizo G, Arce J, Alanoca G. Resistencia bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente. *Rev Med La Paz* [en línea]. 2018 [citado 3 Ago 2022]; 24(2): 77-83. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582018000200012&lng=es.
110. Silva J, Montalvo A, Delgado A, Martínez R, Palma R. Resistencia bacteriana en infecciones hospitalarias y adquiridas y su relación con hábitos de prescripción de antibióticos. *Tsafiqui Quito* [en línea] 2012 [citado 15 Ago 2022]; 1:7-19. Disponible en: <https://revistas.ute.edu.ec/index.php/tsafiqui/article/view/217>
111. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2022]; 6(6):e619–29. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30186-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30186-4/fulltext)
112. Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, et al. Antibiotic resistance: one health one world outlook. *Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2021 [citado 28 Jul 2022]; 11:771510. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510>
113. European Medicine Agency. Pharmacovigilance: Overview . European Medicines Agency [en línea] 2018 [citado 19 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
114. Habarugira J, Härmark L, Figueras A. Pharmacovigilance data as a trigger to identify antimicrobial resistance and inappropriate use of antibiotics: a study using reports from the netherlands pharmacovigilance centre. *Antib (Basel)* [en línea]. 2021 [citado 9 Ago 2022];10(12):1512. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/12/1512/htm>
115. Center for Diseases Control and Prevention [en línea]. E.E.U.U: CDC; 2021 [actualizado 7 Abr 2021; citado 4 Sep 2022]; Antibiotic Prescribing and Use [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/index.html>
116. De Dios J. Niveles de atención en salud [en línea]. Guatemala: USAC; 2020 [citado 24 Ago 2022]. Disponible en: <https://saludpublica1.files.wordpress.com/2020/07/2020-niveles-de-atencion-en-salud.pdf>

117. Rosini R, Nicchi S, Pizza M, Rappuoli R. Vaccines against antimicrobial resistance. *Front Immunol* [en línea]. 2020 [citado 13 Ago 2022]; 11:1048. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01048>
118. Semchenko E, Tan A, Borrow R, Seib K. The serogroup B meningococcal vaccine bexsero elicits antibodies to neisseria gonorrhoeae. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2019 [citado 18 Ago 2022]; 69(7):1101-11. Disponible en: <https://acortar.link/f7FX8t>
119. Organización Panamericana de la Salud. Reseña sobre el agua, el saneamiento, la higiene y la gestión de aguas residuales para prevenir infecciones y reducir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos [en línea]. Washington D.C.: OPS; 2020 [citado 29 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/ca9120es/CA9120ES.pdf>
120. Ronda M, Padullés A, Simonet P, Rodríguez G, Estrada C, Lérída A, et al. Infectious diseases experts as part of the antibiotic stewardship team in primary care: protocol for a cluster-randomised blinded study (IDASP). *BMJ Open* [en línea]. 2021 [citado 3 Ago 2022]; 11(10):e053160. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/10/e053160>
121. Mirón-Rubio M. Treatment of infections caused by multi-resistant microorganisms in hospital at home units. *Rev Esp Quimioter* [en línea]. 2021 [citado 12 Abr 2022]; 34(Suppl1):18-21.
122. Ojo de Markov. Nuevos antibióticos para multirresistentes: fortalezas y debilidades [en línea]. 2018 [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/g0PyP1>
123. Domínguez N. Bacteriófagos. *Rev Fac Med Humana* [en línea]. 2020 [citado 15 Ago 2022]; 20(1):164–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n1/2308-0531-rfmh-20-01-164.pdf>
124. Laws M, Shaaban A, Rahman K. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiol Rev* [en línea]. 2019 [citado 30 Jul 2022]; 43(5):490–516. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/43/5/490/5509578>
125. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2022]; 69:S565–75. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/69/Supplement_7/S565/5623998?login=false

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidativa de buscadores y descriptores

Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS)	Medical Subject Headings (MeSH)	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“enterobacterias”, “resistencia antimicrobiana”, “mecanismos de resistencia antimicrobiana”, “Antibióticos B lactámicos”, “Factores de resistencia antimicrobiana” y “Farmacovigilancia”.	“Enterobacteria”, “antimicrobial resistance”, “antimicrobial resistance mechanisms”, “B-lactam antibiotics”, “antimicrobial resistance factors” y “pharmacovigilance” Se utilizaron operadores lógicos «and» y «or»	"factores de virulencia enterobacterias", "cefalosporinas", "carbapenémicos", "historia de resistencia antimicrobiana", "impacto económico",	“and” “or”

Fuente: elaboración propia

Anexo 2. Matriz consolidativa del tipo de artículos según tipo de estudio

Tipo de literatura	Tipo de estudio	Término utilizado	Números de artículos
Artículos de revistas indexadas	Todos los artículos	No filtrados	3150
	Artículos utilizados		125
	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“revisión sistemática” “systematic review” [DeCs][MeSH]	3
	Revisión sistemática de estudios de cohorte	“estudios de cohorte” “cohort studies” [DeCs][MeSH]	8

	Estudios individuales de cohortes de baja calidad	“estudios de cohorte” “cohort studies” [DeCs][MeSH]	4
	Estudio individual de casos y controles	“estudio de casos y controles” “case-control studies” [DeCs][MeSH]	2
	Revisión sistemática de estudios descriptivos y cualitativos	“Revisión sistemática” “descriptive and qualitative studies” [DeCs][MeSH]	70
Literatura gris	Opinión de autoridades y/o reportes de comités expertos	“Opinión de expertos” “Attitude” “Research Report” [DeCs][MeSH]	4
	Libros	“Libros” “Books” [DeCs][MeSH]	16
	Protocolos de experimentación	“Protocolo,” “Protocol” [DeCs][MeSH]	2
	Planes de acción y manuales	“Plan”[DeCs][MeSH]	4
	Trabajo de fin de grado	“Tesis”[DeCs]	1
	Glosario de términos	-----	1
	Comunicados de prensa	“Resistencia antimicrobiana latinoamérica” “Noticias” “Uso de antibióticos” [DeCs]	2
	Noticias	“Resistencia antimicrobiana latinoamérica” “Noticias” “Uso de antibióticos” [DeCs]	6
	Comentarios y cartas al editor	“Cartas al editor” “Letter to the editor” [DeCs][MeSH]	2

Fuente: elaboración propia.

SIGLARIO

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNt	Ácido ribonucleico transcripcional
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
BVS	Biblioteca Virtual de Salud
CDC	Centro para el Control de Prevención de Enfermedades
CRE	Enterobacterias resistentes a carbapenémicos
DeCs	Descriptores en ciencias de la salud
ECEA	E. coli enteroagregativa
ECEH	E. coli enterohemorrágica
ECEI	E. coli enteroinvasiva
ECEP	E. coli enteropatógena
ECET	E. coli enterotóxica
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
GLASS	Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos
HlyA	Alfa hemolisina
ITU	Infecciones del tracto urinario
LPS	Lipopolisacárido
MDR	Multirresistente
MeSH	Encabezados de temas médicos (medical subject headings)
MRSA	<i>S. aureus</i> meticilino resistente
OMS	Organización Mundial de la Salud

OPS	Organización Panamericana de la Salud
PIB	Producto interno bruto
RAM	Resistencia antimicrobiana
RELAVRA	Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
Sat	Toxina secretada autotransportadora
SLT	Toxina similar a shiga
SNC	Sistema nervioso central
XDR	Extrema drogoresistentes

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No 1.1 Pared celular de *E. coli*..... 3

Figura No.3.1 Representación de las rutas de transmisión de resistencia antimicrobiana entre animales de granja, ambiente y humanos..... 32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Clasificación de las cefalosporinas 16

Anexo 1. Matriz consolidativa de buscadores y descriptores..... 72

Anexo 2. Matriz consolidativa del tipo de artículos según tipo de estudio 72