

ESTERIPHARMA[®]

INNOVANDO SOLUCIONES PARA LA SALUD

ESTE NAPOLEÓN,
ya conquistó
su herida.



Solución y gel
antiséptico para sanar.



Una solución al desafío de microorganismos multi resistentes.

PALABRAS CLAVE: Resistencia antimicrobiana > Mutaciones bacterianas > Alternativas antimicrobianas

Dr. CS. Camilo Romero Núñez^{1,2}
MVZ. Laura Miranda Contreras¹

¹ Hospital Veterinario DermaVet

² Director Dermavet HV

La resistencia a antimicrobianos se refiere a los procesos que presentan los microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos) que inciden y hacen ineficaces a los medicamentos utilizados en su tratamiento (Camacho-Silvas, 2021).

En particular, la resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los antibióticos; es una característica inherente de la bacteria o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso. Según la Organización de las Naciones Unidas, la resistencia bacteriana es una de las principales amenazas a la salud, ya que pone en peligro prioridades globales como el desarrollo humano, por lo que se han instaurado mecanismos de cooperación, consulta y vigilancia de cada país (Giono-Cerezo *et al.*, 2021).

Causas de resistencia a antimicrobianos

La disponibilidad de la terapia con antibióticos ha reducido significativamente la mortalidad en diversos seres vivos, lo que ha resultado en un aumento de la esperanza de vida en general. Sin embargo, cada vez un mayor número de bacterias se están volviendo resistentes a múltiples antibióticos de uso actual, lo que da como resultado bacterias multirresistentes (Tanwar *et al.*, 2014).

La resistencia a los antibióticos es causada por mutaciones que hacen que una célula bacteriana sea inmune al efecto tóxico del antibiótico, dotando a esa célula y a sus descendientes de una ventaja de crecimiento selectivo sobre las células no resistentes. Más allá de los mecanismos de resistencia clásicos, las bacterias pueden mostrar “tolerancia”, es decir, la capacidad de sobrevivir a una exposición transitoria a altas concentraciones de un antibiótico (Yan *et al.*, 2019).

Por otra parte, la resistencia a los antibióticos frecuentemente resulta en un retraso en el tratamiento antibiótico adecuado, lo que aumenta la morbilidad y la mortalidad, debido a la capacidad de los microorganismos para crecer en altas concentraciones de antibióticos (Brauner *et al.*, 2016). Por un lado, existe una resistencia intrínseca natural debido a la falta o presencia de determinadas estructuras que dan lugar a la ineficacia de los antibióticos. Por otro lado, las bacterias pueden adquirir resistencia mediante mutaciones en genes cromosómicos o mediante transferencia genética horizontal de cromosomas o plásmidos que conducen a la resistencia a los antibióticos (Penesyan *et al.*, 2015).

Mal uso de antibióticos.

En 1945 Alexander Fleming, descubrió la penicilina y también advirtió sobre los riesgos potenciales del uso excesivo o incorrecto de los antibióticos, lo que resulta en el desarrollo de resistencia, dado que los nuevos medicamentos antimicrobianos son escasos y debido a la creciente prevalencia de bacterias que causan fracasos en el tratamiento, las bacterias resistentes a los antibióticos se han convertido en una gran amenaza para la atención sanitaria moderna (Spellberg *et al.*, 2013).

Aunque se ha reconocido que la resistencia a los antimicrobianos es un grave problema, la incidencia de infecciones y la propagación de bacterias multirresistentes tanto Gram positivas como Gram negativas siguen aumentando (Figura 1). Además, el mayor uso de dispositivos médicos de todo tipo conduce a una mayor incidencia de infecciones asociadas a biopelículas, lo que a su vez conduce a otro fenómeno importante: la tolerancia a los antibióticos, la cual permite a las bacterias sobrevivir a los desafíos con antibióticos incluso cuando son completamente susceptibles en ensayos microbiológicos estándar (Brauner *et al.*, 2016).

Varios mecanismos pueden provocar resistencia y han sido investigados a detalle. Estos mecanismos moleculares se clasifican en tres grupos principales de resistencia: (1) Inactivación del antibiótico por enzimas, (2) modificación del objetivo del antibiótico y (3) inactivación del antibiótico (Cuadro 1) (Pérez-Cano y Robles-Contreras, 2013; Blair *et al.*, 2015). ▶

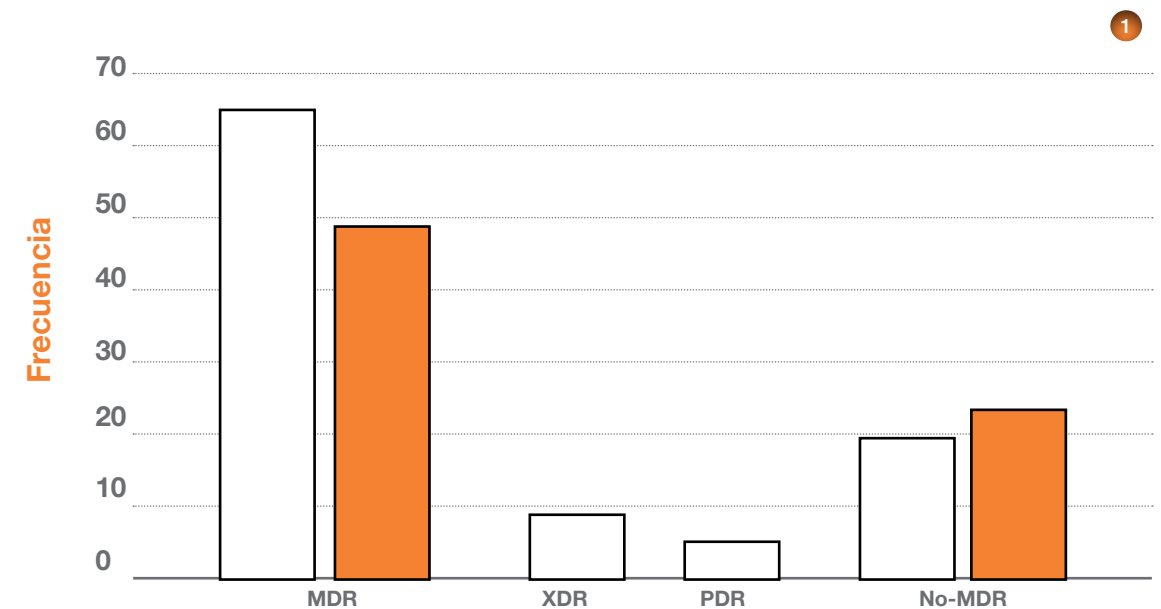


Figura 1. Distribución de aislados por nivel de multiresistencia y tinción. En blanco, aislados gramnegativos; en naranja, aislados grampositivos. MDR: multirresistentes; PDR: panresistentes; XDR: con resistencia extendida (Camacho-Silvas *et al.*, 2021).





Cuadro 1.
Mecanismos de resistencia a antimicrobianos

Inactivación del antibiótico por enzimas.

Las bacterias pueden producir enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas. En las Gram positivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares y en las Gram negativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas.

Modificación del objetivo del antibiótico

Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios). También son capaces de provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

Inactivación del antibiótico

Se puede dar a través de la alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico, por ejemplo las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos).

Los enfoques para optimizar el uso de antimicrobianos en la salud humana y animal deben integrarse y coordinarse en el enfoque de “Una sola salud”, que integra la medicina humana, la medicina veterinaria, la salud pública y las ciencias ambientales que incluyen la vigilancia, el desarrollo de nuevos diagnósticos y terapias y la interconexión de la investigación y la educación. La acción y aplicación de estos nuevos enfoques pueden prolongar la vida terapéutica de los antimicrobianos actuales y deberían ser una alta prioridad para todos (Figura 3).

Dentro de las alternativas contra los antimicrobianos, se podría considerar el uso de las soluciones electrolizadas de superoxidación (SES) con pH neutro, conocidas por su alto espectro antimicrobiano, además de no ser tóxicas (Rivera-García *et al.*, 2017). Su mecanismo de acción se atribuye al efecto de oxidación de los grupos sulfhídrico y aminoácidos de la pared bacteriana, lo que afecta el proceso de respiración y nutrición, mediante oxidación de los componentes respiratorios, así como la inhibición de la síntesis de proteínas (Durán, 2010). También se sabe que estas soluciones pueden desorganizar el biofilm y eliminar la adherencia de los microorganismos, creando una presión isotónica negativa. Diversos estudios muestran que ciertas bacterias reaccionan ante las (SES), por ejemplo: *E. coli*, *S. typhi*, *S. epidermis*, *S. aureus*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. tuberculosis*, *C. albicans* e incluso también se ha reportado en estudios in vitro efectos contra cierto tipo de hongos y virus (Tristán-López *et al.*, 2015).

Hoy en día, la terapia de antimicrobianos tópicos como las SES, puede ser administrada localmente en concentraciones adecuadas para alterar las biopelículas bacterianas y al mismo tiempo minimizar los posibles efectos secundarios sistémicos (Carlton *et al.*, 2019).

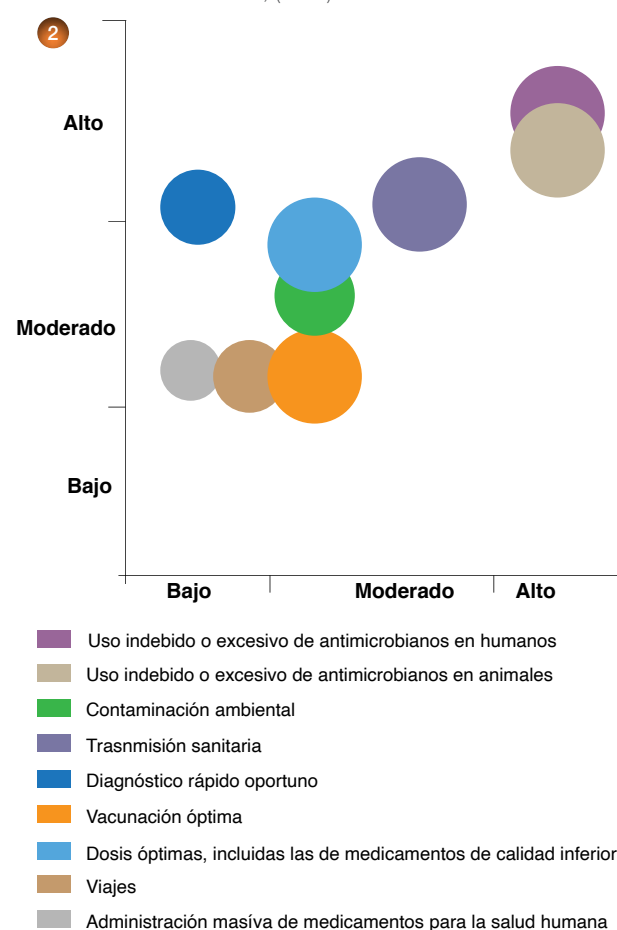
Alternativas y estrategias contra antimicrobianos

Las estrategias para reducir la resistencia a los antimicrobianos se debe considerar de manera integral, por mecanismo de resistencia, microorganismo, fármaco antimicrobiano, huésped y contexto; Paralelamente al descubrimiento de nuevos fármacos, se necesita una investigación multidisciplinaria de amplio alcance en estos cinco niveles, interconectados entre los sectores de atención médica, agricultura y medio ambiente (Holmes *et al.*, 2016).

Se ha observado que las pruebas sobre la reversibilidad de la resistencia a los antimicrobianos en el contexto de la salud animal son complejas (Figura 2); Sin embargo, se describen 3 principios:

1. Prohibición de los antimicrobianos utilizados como promotores del crecimiento animal y para la prevención rutinaria inadecuada de infecciones en los rebaños.
2. Mejorar el acceso de los ganaderos a piensos animales no medicinales.
3. El uso de clases específicas de antimicrobianos debe restringirse a humanos o animales.

Figura 2. Papel de los factores modificables hacia la resistencia a los antimicrobianos: un marco conceptual de acuerdo a Holmes *et al.*, (2016).



Biológicas

- Productos naturales como extractos de plantas, aceites, miel, etc.
- Compuestos biológicos.
- Bacteriografos.
- Péptidos antiobiofilm.
- Biosurfactantes microbianos.
- Bacterias marinas.
- Nuevas generaciones de antibióticos.

Químicas

- Agua electrolizada con pH neutro.
- Hipoclorito de sodio.
- Ácido peracético.
- Peróxido de hidrógeno.
- Cloruro de benzalconio.

Físicas

- Terapia fotodinámica.
- Enfoque bioeléctrico.
- Tratamiento ultrasónico

Figura 3. Estrategias para evitar la resistencia a antimicrobianos (Gabibov *et al.*, 2020; Rather *et al.*, 2021).

Consecuencias de la multi resistencia.

Desde la década de los noventa, Vandenbroucke-Grauls (1993), señaló que las implicaciones clínicas de la multirresistencia dependen del reconocimiento oportuno del problema, es decir, del conocimiento de la epidemiología de los microorganismos multirresistentes y de la disponibilidad de fármacos alternativos. Un problema particular surge del hecho de que las infecciones con microorganismos multirresistentes a menudo ocurren en los pacientes más críticos.

Según proyecciones recientes de la OMS, en los siguientes 30 años las muertes por bacterias resistentes podrían ser más frecuentes que las atribuidas al cáncer (Willyard, 2017).



La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la resistencia a los antimicrobianos como una de las amenazas más graves para la salud humana y animal. Además, no se espera que la situación mejore significativamente en un futuro cercano, ya que solo se están desarrollando pocos antibióticos innovadores y pasarán años antes de que lleguen a los pacientes y los nuevos tratamientos por sí solos no serán suficientes para combatir la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos; por tal motivo, la OMS trabaja con diferentes países para mejorar la prevención y el control de las infecciones, y para fomentar el uso apropiado de los antibióticos (Matos de Opitz y Sass, 2020).

Conclusión



La emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos está vinculada al abuso y mal uso de los antimicrobianos. Actualmente existen diversas alternativas y acciones para el control de la resistencia a los antimicrobianos con el objetivo de retrasar o impedir la emergencia y diseminación de bacterias resistentes, tal como el uso de estrategias biológicas, químicas y físicas, que pueden reducir el uso innecesario de antibióticos y con ello el impacto sobre la resistencia a los antimicrobianos. Además de estas medidas, es importante considerar el fortalecimiento de los programas de prevención y control de infecciones en establecimientos de salud humana, animal y de producción agropecuaria.

Bibliografía.

- Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Mecanismos moleculares de resistencia a los antibióticos. *Nat Rev Microbiol.* 2015 13:42–51.
- Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguir entre resistencia, tolerancia y persistencia al tratamiento antibiótico. *Nat Rev Microbiol.* 2016 14(5):320-30.
- Camacho-Silvas LA. Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. *Cir Cir.* 2021 89(4):426-434.
- Gabibov AG, Dontsova OA, Egorov AM. Overcoming Antibiotic Resistance in Microorganisms: Molecular Mechanisms. *Biochemistry (Mosc).* 2020 85(11):1289-1291.
- Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero M, Torres-López F, Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac. Méd. Méx.* 2021. 156(2).
- Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016 387(10014):176-87.
- Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020 21(12):e51034.
- Penesyan A, Gillings M, Paulsen IT. Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules.* 2015 20(4):5286-98.
- Matos de Opitz CL, Sass P. Tackling antimicrobial resistance by exploring new mechanisms of antibiotic action. *Future Microbiol.* 2020 15:703-708.
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol.* 2021 52(4):1701-1718.
- Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013 368:299–302.
- Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed S. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014: 541340.
- Vandembroucke-Grauls CM. The threat of multiresistant microorganisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993 12(1):S27-30.
- Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature.* 2017 543:15.
- Yan J, Bassler BL. Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. *Cell Host Microbe.* 2019 26(1):15-21