



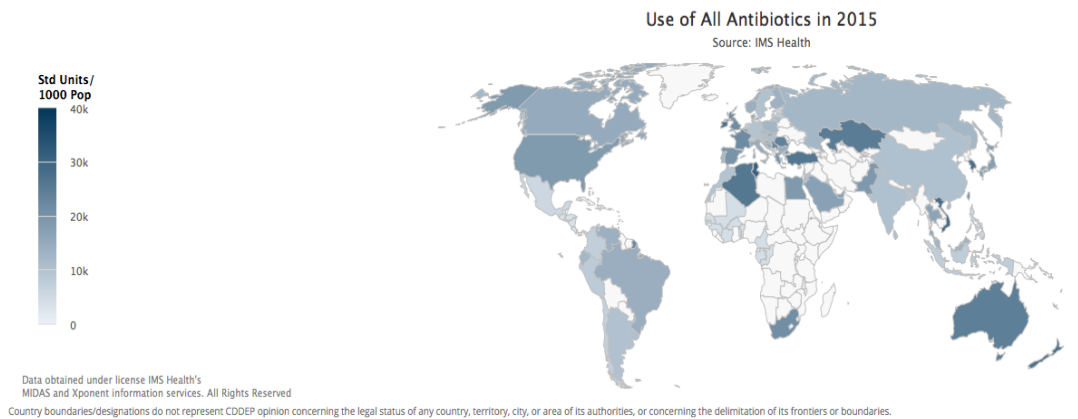
Consejo Consultivo de Ciencias

Ficha Técnica - CCC

No. 9-SECCC / Junio 2017

Consejo Consultivo de Ciencias (CCC) de la Presidencia de la República
Articula las opiniones, puntos de vista, sugerencias y aportaciones de los miembros consejeros para cumplir con su función de órgano asesor del Ejecutivo Federal para la planeación del desarrollo científico y tecnológico y para la formulación de políticas y programas nacionales.

Resistencia Microbiana



Antibiotic Use (2017). Fuente: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php> (Consultado en noviembre de 2017).

Introducción

Un descubrimiento que cambió la historia de la humanidad. El descubrimiento de los antibióticos en el siglo pasado, cambió la historia humana al eliminar uno de los mayores azotes de la humanidad, como eran las epidemias “la plaga” (Harari, 2014). Los antibióticos tienen un uso profiláctico (parto, pre- y post-operatorios), permitiendo avances médicos como la quimioterapia contra el cáncer y los trasplantes de órganos (Levy & Marshall., 2004). En la actualidad, el 70% del consumo mundial de antibióticos es para uso veterinario como profiláctico y tratamiento, y como promotor de crecimiento en ganadería (uso prohibido en muchos países) (Smith, 2017).

Puntos clave

- El uso indiscriminado de antibióticos ha provocado el aumento de bacterias resistentes.
- El riesgo de la resistencia microbiana (RM) es equiparable al riesgo que ocasiona el cambio climático.
- La velocidad de adaptación de las bacterias es mucho más rápida que el tiempo de producción de fármacos.
- En la actualidad, existen nueve bacterias con niveles alarmantes de resistencia.

Acciones

- Promover el uso racional de antibióticos en la población, mantener activa la vigilancia epidemiológica, reducir el consumo veterinario de antibióticos, promover la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos.

Resistencia microbiana: un problema global de salud pública



El uso indiscriminado de antibióticos ha provocado el aumento de bacterias resistentes a tal grado que **el riesgo de la resistencia microbiana (RM) se ubica al lado del cambio climático, entre los grandes retos para la humanidad en el futuro cercano**. Se estiman 50 mil muertes cada año en USA y Europa por infecciones por bacterias resistentes a diferentes antibióticos (multirresistentes), así como 480 mil casos cada año de tuberculosis multi-resistente a nivel mundial, de los cuales el 40% de los pacientes fallece (Robins-Browne, 2017). El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) norteamericano estima que anualmente 2 millones de pacientes en EUA son tratados por bacterias resistentes, de los cuales 23 mill fallecen (CDC, 2013). Con esta tendencia, 10 millones de vidas se perderían para el 2050 por la falta de tratamiento adecuado para tratar bacterias resistentes, con un costo de 100 trillones de dólares (USD) (Holmberg et al., 1987). En 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un informe (WHO, 2014) con datos muy preocupantes sobre la incidencia de resistencia a antibióticos en distintas regiones del mundo, identificando 9 bacterias con niveles alarmantes de resistencia. Tanto la ONU, la OCDE, como el CDC están activamente buscando terminar la “era de (del uso excesivo de) los antibióticos”.

Prácticamente no se están generando nuevos medicamentos antimicrobianos

Durante los 60s y 70s del siglo pasado se realizó un esfuerzo global para descubrir nuevos fármacos, resultando en un arsenal considerable para combatir infecciones. Sin embargo, la industria farmacéutica ha detenido el desarrollo de nuevos antimicrobianos, enfocándose a desarrollar tratamientos para condiciones crónicas (Projan, 2002; Nathan, 2004; Spellberg et al., 2004). La FDA (Food and Drug Administration) reportó que la aprobación de nuevos antimicrobianos decreció 56% entre 1983 y 2002. En la última década, se han detenido todos los programas de descubrimiento de antibióticos en las farmacéuticas más importantes (Lewis, 2012; Brown & Wright, 2016), ya que el costo es muy elevado y la recuperación de la inversión toma cerca de 23 años (DiMasi et al., 2003). La velocidad de adaptación de las bacterias es mucho más rápida que el tiempo de producción de fármacos. Se ha recurrido al desarrollo de antibióticos derivados de los ya existentes, como es el caso de la tige ciclina derivado de la tetraciclina, así como al uso de antibióticos que dejaron de usarse hace décadas debido a su elevada nefrotoxicidad, como la colistina (Poirel et al., 2017).

¿Cómo surge la resistencia a antibióticos?

Las bacterias como todas las especies en nuestro planeta son producto de cambios en el tiempo que les permiten sobrevivir. Así muchos antibióticos (que matan o detienen el crecimiento de las bacterias) provienen de hongos como las penicilinas del género *Penicillium* y de bacterias, como colistina, vancomicina y gentamicina (solo por mencionar algunos). Por lo mismo, no sorprende que la RM esté presente en la naturaleza desde hace muchos de años. De hecho, las primeras cepas resistentes se descubrieron apenas 6 años después de introducir la penicilina en la clínica por lo que Alexander Fleming en su discurso del Premio Nobel de Medicina advirtió el riesgo del abuso de los antibióticos como promotor de la resistencia microbiana (Fleming, 1964). El uso excesivo de antibióticos ejerce una selección evolutiva que favorece mutaciones que le confiere resistencia al antibiótico. Dicha resistencia se puede dar previniendo la entrada de antibióticos a la bacteria, produciendo bombas eficaces para expulsar los antibióticos fuera o con enzimas que destruyen los antibióticos, entre otras. Una vez que la mutación surge, ésta se propaga a su descendencia (transferencia vertical) y también puede propagarse rápidamente entre distintas especies por **transferencia horizontal** mediante plásmidos o bacteriófagos (o virus bacterianos). Así, por ejemplo, el 90% de los *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en el Reino Unido provienen de dos linajes que se propagaron entre pacientes en hospitales (Mwangi et al., 2007). Las bacterias resistentes se seleccionan y se mantienen más fácilmente en sitios de uso constante de antibióticos y con poca higiene, como pueden ser granjas, hospitales y en la comunidad. A nivel mundial, se sabe que a mayor consumo de antibióticos, más alta la resistencia en cada país (Goossens et al., 2005).

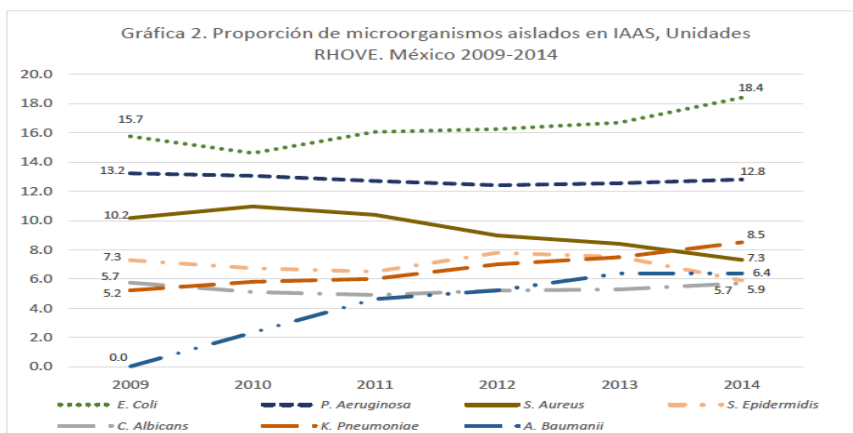
Bacterias multiresistentes y jerarquía de la OMS



En el ámbito hospitalario, una familia de antibióticos ampliamente usada es la de penicilinas y sus derivados, las cefalosporinas y carbapenémicos. Cuando una bacteria es resistente a las penicilinas la opción a utilizar son las cefalosporinas; cuando son resistentes a penicilinas y cefalosporinas (fenómeno muy común), la opción terapéutica son los carbapenémicos. Sin embargo, bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* han desarrollado mecanismos que les permiten ser resistentes a los carbapenémicos, esto significa que son resistentes prácticamente a toda esta familia de antibióticos. Pacientes hospitalizados con este tipo de bacterias tienen altas tasas de morbilidad y mortalidad. La resistencia a esta familia de antibióticos favorece la generación de bacterias multirresistentes. La resistencia a metilicina, vancomicina y claritromicina se ha observado en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* y *Helicobacter pylori*, respectivamente. Considerando su impacto en la población mundial, la OMS (<http://www.who.int>), en febrero del 2017, jerarquizó las especies bacterianas por las resistencias que presentan en tres niveles de prioridad: **Prioridad 1. CRÍTICA:** Resistentes a los carbapenémicos: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (Beta-lactamasas de espectro extendido). **Prioridad 2. ELEVADA:** Resistencias a una diversidad de antibióticos en: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp.*, *Salmonellae* y *Neisseria gonorrhoeae*. **Prioridad 3. MEDIA:** Cepas (variantes) resistentes de: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*

Panorama de la Resistencia Bacteriana en México

En México, datos del 2014 (Ver Gráfica 2), ubican a *E. coli* (18.4%), seguido de *P. aeruginosa* 12.8%), *K. pneumoniae* (8.5%), *S. aureus* (7.3%) y *A. baumannii* (6.4) como las principales bacterias involucradas en Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). Estas especies son aisladas principalmente de terapia intensiva (adultos y pediatría), seguido de medicina interna, cirugía y cuneros. Estudios más recientes en hospitales han encontrado *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a las penicilinas y cefalosporinas (productoras de ESBL) y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos con una elevada mortalidad (Barrios et al., 2017; Rodríguez-Zulueta et al., 2013; Bocanegra-Ibarias et al., 2017). Estas tasas de resistencia han crecido en los últimos años, lo que es un serio problema en los centros de salud del país (Tamayo-Legorreta et al., 2016; González-Villoria et al., 2016; Garza-Ramos, et al., 2015).



Datos públicos disponibles a la fecha de la RHOVE: Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica.

La opción terapéutica para este tipo de bacterias es el uso de colistina, la cual fue empleada en los años 60's, sin embargo, debido a su nefrotoxicidad fue retirada del mercado. En México, ya hay evidencia de cepas resistentes a colistina de *Klebsiella pneumoniae* en el ambiente hospitalario (Rodríguez-Zulueta et al., 2013) y de *E. coli* en el ambiente veterinario. En este último estudio se identificó el gene responsable de la resistencia a colistina (*mcr-1*), el cual puede ser transferido de manera horizontal. Esto abre la posibilidad de ser transferido a otras especies



bacterianas y más preocupante a bacterias en el ambiente clínico, lo que reduciría las opciones terapéuticas para tratar pacientes infectados con bacterias resistentes a los carbapenémicos.

S. aureus y *S. pneumoniae* son también bacterias causantes de IAAS. *S. aureus* presenta resistencia principalmente penicilinas, seguido de cefalosporinas y meticilina. En los últimos años surgió la emergencia de *S. aureus* resistente a vancomicina, antibiótico considerado como una última opción terapéutica para pacientes infectados con *S. aureus* resistentes a meticilina. En México, se ha descrito la clona denominada Nueva York/Japón y USA300 (comunidad) las cuales son multirresistentes y además resistentes a meticilina (Echániz-Aviles G et al., 2006; Velazquez-Meza et al., 2004). En el caso de *S. pneumoniae*, en años recientes se ha descrito una amplia desimanación de la clona *S. pneumoniae* 19A con un incremento del 6.3% en los años 2000-2008, a un 23.6% en 2009-2012. Esta clona presenta resistencia a penicilinas y cefalosporinas y no presenta resistencia a vancomicina, esta última usada de igual manera como una opción terapéutica (Soto-Noguerón et al., 2016).

Propuestas

La resistencia a antibióticos es un problema complejo y, por lo tanto, no existe una única estrategia que provea una solución al problema. Para encontrar soluciones sustentables a este problema será importante la colaboración transversal entre la comunidad médica y científica con distintas instancias de gobierno, la industria farmacéutica y la sociedad civil, implementando una serie de medidas específicas, entre las que destacan:

1. Promover el uso racional de antibióticos en la población. Se ha propuesto realizar campañas en radio, televisión, periódicos e internet promoviendo el uso adecuado de antibióticos entre el público en general y en practicantes médicos. Promover la semana mundial de Concienciación del Uso de Antimicrobianos a celebrarse del 13 al 18 de noviembre de cada año.
2. Mantener activa la vigilancia epidemiológica haciendo rápidamente públicos los datos. Promover la cooperación y el intercambio de información entre los diferentes niveles del sistema de vigilancia.
3. Reducir el consumo veterinario de antibióticos. Se han discutido tres posibles estrategias, no excluyentes: i) poner un límite por animal de consumo de antibióticos; ii) promover un menor consumo humano de carne, y/o iii) poner un impuesto a veterinarios en antibióticos, el cual podría canalizarse a mejorar las medidas de higiene (van Boeckel et al., 2017). Estas medidas traerían beneficios a la larga como puede ser un incremento en exportaciones dada la preferencia por carne sin antibióticos.
4. Promover la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. Se han propuesto incentivos fiscales y fondos de innovación que faciliten la conformación de consorcios entre instituciones de investigación, el sector salud y la industria privada con el objetivo de identificar y caracterizar nuevas sustancias antimicrobianas con potencial clínico.
5. Promover el desarrollo de tecnología que permita implementar un enfoque de medicina de precisión. Desarrollar dispositivos de diagnóstico rápido que permitan al practicante médico decidir el curso del tratamiento a partir de la integración en tiempo real de información acerca del paciente, el fármaco y el agente infeccioso.
6. Promover la investigación científica básica en resistencia microbiana. Esta investigación permitirá entender mejor la dinámica evolutiva de resistencia a antibióticos y utilizar esta información para diseñar estrategias racionales de uso de antibióticos, así como el desarrollo de terapias alternativas como, por ejemplo, vacunas, bacteriofagos y probióticos.

Lecturas recomendadas

<https://resistancemap.cddep.org/index.php>



www.paho.org

<http://www.who.int/es/>

<https://amr-review.org/>

“Sapiens: De animales a dioses. Una breve historia de la humanidad” Yuval Noah Harari (2014) Editorial Debate.

Autores: Ulises Garza-Ramos, Rafael Peña-Miller y Julio Collado Vides (Miembro del Consejo Consultivo de Ciencias).

Referencias

Barrios H, Garza-Ramos U, Mejia-Miranda I, Reyna-Flores F, Sánchez-Pérez A, Mosqueda-García D, Silva-Sanchez J; Bacterial Resistance Consortium. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: The most prevalent clinical isolates obtained between 2005 and 2012 in Mexico. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Sep;10:243-246.

Bocanegra-Ibarias P., Garza-González E., Morfín-Otero R., Barrios H., Villarreal-Treviño L., Rodríguez-Noriega E., Garza-Ramos U., Petersen-Morfín S., Silva-Sanchez J.. Molecular and microbiological report of a hospital outbreak of NDM-1-carrying Enterobacteriaceae in Mexico. *PLoS One*. 2017 Jun 21;12(6): e0179651.

Brown, Eric D., and Gerard D. Wright. 2016. “Antibacterial Drug Discovery in the Resistance Era.” *Nature* 529 (7586): 336–43.

Centers for Disease Control and Prevention. 2013. “Antibiotic Resistance Threats in the United States.”

Echániz-Aviles G¹, Velázquez-Meza ME, Aires-de-Sousa M, Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Carnalla-Barajas N, Esparza-Ahumada S, de Lencastre H. Molecular characterisation of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in a Mexican hospital (1999-2003). *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jan;12(1): 22-8

DiMasi, Joseph A., Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski. 2003. “The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs.” *Journal of Health Economics* 22 (2): 151–85.

Fleming, Alexander. 1964. “Penicillin.” Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Elsevier Publishing Company.

Garza-Ramos U, Barrios H, Reyna-Flores F, Tamayo-Legorreta E, Catalan-Najera JC, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Volkow P, Cornejo-Juarez P, González A, Gaytan-Martinez J, Del Rocío González-Martínez M, Vazquez-Farias M, Silva-Sanchez J. Widespread of ESBL- and carbapenemase GES-type genes on carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates: a multicenter study in Mexican hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;81(2):135-7.



Gonzalez-Villoria AM, Tamayo-Legorreta E, Garza-Ramos U, Barrios H, Sanchez-Pérez A, Rodríguez-Medina N, Uribe-Aviña N, Cevallos MA; CRAB Study Group, Silva-Sanchez J. A Multicenter Study in Mexico Finds *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Belonging to Clonal Complexes 636B (113B) and 92B Harboring OXA-72, OXA-239, and OXA-469. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar 25;60(4):2587-8.

Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. 2005 Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365(9459): 579-87.

Holmberg, S. D., S. L. Solomon, and P. A. Blake. 1987. "Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistance." *Reviews of Infectious Diseases* 9 (6): 1065–78.

Levy, A. B., and B. Marshall. 2004. "Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses." *Nature Medicine* 10 (12).

Lewis, Kim. 2012. "Antibiotics: Recover the Lost Art of Drug Discovery." *Nature* 485 (7399): 439–40.

Mwangi, Michael M., Shang Wei Wu, Yanjiao Zhou, Krzysztof Sieradzki, Herminia de Lencastre, Paul Richardson, David Bruce, et al. 2007. "Tracking the in Vivo Evolution of Multidrug Resistance in *Staphylococcus Aureus* by Whole-Genome Sequencing." *P Natl Acad Sci* 104 (22): 9451–56.

Nathan, Carl. 2004. "Antibiotics at the Crossroads." *Nature* 431 (7011): 899–902

Pittet, Didier, Benedetta Allegranzi, John Boyce, and World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of Experts. 2009. "The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and Their Consensus Recommendations." *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 30 (7): 611–22.

Poirel L, Jayol A, Nordmann P. 2017. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clinical Microbiology Review*. 30(2):557-596.

Projan, Steven J. 2003. "Why Is Big Pharma Getting out of Antibacterial Drug Discovery?" *Current Opinion in Microbiology* 6 (5): 427–30.

Robins-Browne Roy Michael "Disarming bacterial virulence" *Scientia*. (2017).
<http://www.scientia.global/professor-roy-robins-browne-disarming-bacterial-virulence/>

Rodríguez-Zulueta P, Silva-Sánchez J, Barrios H, Reyes-Mar J, Vélez-Pérez F, Arroyo-Escalante S, Ochoa-Carrera L, Delgado-Sapien G, Morales-Espinoza Mdel R, Tamayo-Legorreta E, Hernández-Castro R, Garza-Ramos U*. First outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) clinical isolates in a Mexican Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4086-8

Smith Tara "Industrializing animals. A journalist chronicle the coevolution of antibiotic-resistant bacteria and the modern chicken". *Science* (2017) vol. 357-6538, p.1360

Soto-Noguerón Araceli., María Noemí Carnalla-Barajas, Fortino Solórzano-Santos, José Luis Arrendondo-García, Patricia Arzate-Barbosa, Juan Carlos Tinoco-Favila, Azarell Anzurez-Gutiérrez, Gabriela Echániz-Aviles, *Streptococcus pneumoniae* as cause of infection in infants less than 60 days of age: serotypes and antimicrobial susceptibility. 2016. *International Journal of Infectious Diseases*. 42:69-73.



Spellberg, Brad, John H. Powers, Eric P. Brass, Loren G. Miller, and John E. Edwards. 2004. "Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 38 (9): 1279–86.

Tamayo-Legorreta E, Turrubiarres-Martínez E, Garza-Ramos U, Niño-Moreno P, Barrios H, Sánchez-Pérez A, Reyna-Flores F, Tovar-Oviedo J, Magaña-Aquino M, Cevallos MA, Silva-Sanchez J. Outbreak Caused by blaOXA-72-Producing *Acinetobacter baumannii* ST417 Detected in Clinical and Environmental Isolates. *Microb Drug Resist.* 2016 Mar;22(2):129-33.

Van Boeckel Thomas., Glennon Emma E., Chen Dora., Gilbert Marius, Robinson Timothy P., Grenfell Bryant T., Levin Simon A., Bonheoffer Sebastian, Laxminarayan Ramanan "Reducing antimicrobial use in food animals. Consider user fees and regulatory caps on veterinary use". *Science* (2017) vol. 357-6538, p.1350-1352.

Velazquez-Meza, M. Aires de Sousa, G. Echaniz-Aviles, F. Solorzano-Santos, G. Miranda-Novales, J. Silva-Sanchez, et al. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico City during a 7-year period (1997 to 2003): clonal evolution and impact of infection control. *J Clin Microbiol*, 42 (2004), pp. 3877-3880.

World Health Organization. 2014. "Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance."