



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE LAS CAUSAS Y MECANISMOS QUE SE ASOCIAN AL  
DESARROLLO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN  
ENTEROBACTERIAS

LEON CASTILLO MARLON ANTONIO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE LAS CAUSAS Y MECANISMOS QUE SE ASOCIAN  
AL DESARROLLO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN  
ENTEROBACTERIAS

LEON CASTILLO MARLON ANTONIO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO DE LAS CAUSAS Y MECANISMOS QUE SE ASOCIAN AL DESARROLLO  
DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN ENTEROBACTERIAS

LEON CASTILLO MARLON ANTONIO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

SANCHEZ PRADO RAQUEL ESTEFANIA

MACHALA, 27 DE ABRIL DE 2021

MACHALA  
27 de abril de 2021

# ESTUDIO DE LAS CAUSAS Y MECANISMOS QUE SE ASOCIAN AL DESARROLLO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN ENTEROBACTERIAS

*por* Marlon Antonio Leon Castillo

---

**Fecha de entrega:** 18-may-2021 11:13a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1588885045

**Nombre del archivo:** EXAMEN\_COMPLEXIVO\_3.docx (41.08K)

**Total de palabras:** 3255

**Total de caracteres:** 19365

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, LEON CASTILLO MARLON ANTONIO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO DE LAS CAUSAS Y MECANISMOS QUE SE ASOCIAN AL DESARROLLO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN ENTEROBACTERIAS, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 27 de abril de 2021



LEON CASTILLO MARLON ANTONIO  
0750208555

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, le agradezco a Dios infinitamente, por cuidarme en su manto divino, por siempre guiarme por el buen camino, gracias a él puedo decir que he culminado una de las etapas más importantes de mi vida.

A mis padres, a mis hermanos y a todas las personas que estuvieron motivándome a seguir adelante para poder llegar a ser un gran profesional de la salud.

A mi tutora la tutora la Bioq. Farm. Raquel Sánchez que me brindó de su ayuda incondicional y bastos conocimientos que me sirvieron de guía durante el desarrollo del presente trabajo.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo de investigación se lo dedico a Dios, ya que me ha brindado muy buena salud y me ha bendecido en toda mi carrera universitaria.

A mis padres que han sido un pilar fundamental a lo largo de toda mi carrera universitaria dándome todo su apoyo incondicional para así poder culminar esta grandiosa carrera.

A mis compañeros ya que a lo largo de toda la carrera nos hemos ayudado mutuamente y por todas las experiencias y momentos compartidos.

## RESUMEN

La resistencia bacteriana es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos, son bactericidas o bacteriostáticos, la OMS informó en el año 2019 que la tasa de resistencia bacteriana a aumentado principalmente en enterobacterias, por ejemplo: desde un 8,4% a un 92,9% para *Escherichia coli* y 4,1% a 79,4% para *Klebsiella pneumoniae*. La causa principal sería el uso irracional de antibióticos, lo que ha traído consigo el desarrollo de resistencias adquiridas y transmisibles, que desde el punto de vista clínico son las más importantes porque permiten a la bacteria adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. El objetivo de la presente investigación fue estudiar las causas y mecanismos asociados al desarrollo de resistencia a antibióticos en enterobacterias, tomando como referencia a la lista crítica establecida por la OMS (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, y *Proteus*). La metodología utilizada se fundamentó en un estudio descriptivo mediante la búsqueda en artículos científicos sobre enterobacterias, tipos y mecanismos de resistencia bacteriana. Se concluye que el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias es el enzimático, específicamente la producción de  $\beta$ -lactamasas (BLEEs, Metalo- $\beta$ -lactamasas,  $\beta$ -lactamasas AmpC y OXA  $\beta$ -Lactamasas), que a su vez es mediado por mecanismos de transferencia de resistencia, principalmente por plásmidos que movilizan genes horizontalmente jugando un papel determinante en la diseminación de la resistencia a antibióticos, convirtiéndose en un problema sanitario muy grave puesto que la OMS, ha advertido que para el año 2050 en el mundo habrá más muertes relacionadas con bacterias resistentes que por cáncer.

**Palabras claves:** Resistencia Adquirida, Resistencia Transmisible, Automedicación, Variabilidad genética, Betalactamasas.

## ABSTRACT

Bacterial resistance is the ability of bacteria to withstand the effects of antibiotics, whether bactericidal or bacteriostatic, WHO reported in 2019 that the rate of bacterial resistance has increased mainly in enterobacteria, for example: from 8.4% to 92.9% for *Escherichia coli* and 4.1% to 79.4% for *Klebsiella pneumoniae*. The main cause would be the irrational use of antibiotics, which has brought about the development of acquired and transmissible resistances, which from the clinical point of view are the most important because they allow the bacteria to acquire resistance according to their genetic variability. The objective of this research was to study the causes and mechanisms associated with the development of antibiotic resistance in enterobacteria, taking as a reference the critical list established by the OMS (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, and *Proteus*). The methodology used was based on a descriptive study through a search in scientific articles on enterobacteria, types and mechanisms of bacterial resistance. It is concluded that the main mechanism of resistance in enterobacteria is enzymatic, specifically the production of  $\beta$ -lactamases (BLEEs, Metallo- $\beta$ -lactamases,  $\beta$ -lactamases AmpC and OXA  $\beta$ -Lactamases), which in turn is mediated by resistance transfer mechanisms, mainly by plasmids that mobilize genes horizontally playing a determining role in the dissemination of antibiotic resistance, becoming a very serious health problem since the OMS has warned that by the year 2050 there will be more deaths related to resistant bacteria in the world than from cancer.

**Keywords:** Acquired resistance, Transmissible resistance, Self-medication, Genetic variability, Betalactamases.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Objetivo general	7
2. DESARROLLO	8
2.1. Resistencia a antibióticos	8
2.2. “Causas de la resistencia a los antibióticos”	8
2.3. Los tipos de Resistencia en enterobacterias se pueden clasificar en:	9
2.3.1. Resistencia Natural	9
2.3.2. Resistencia Adquirida	9
2.3.3. Resistencia Transmisible	9
2.4. Mecanismos de Resistencia Bacteriana	10
2.5. Metodología	10
2.6. Análisis del reactivo práctico	10
2.6.1 Enterobacterias	11
2.6.2 Klebsiella	12
2.6.3 Escherichia coli.	12
2.6.4 Serratia	12
2.6.5 Proteus	13
2.6.6 $\beta$ -lactamasas comunes en enterobacterias	13
3. CONCLUSIÓN	14
4. BIBLIOGRAFÍA	15
5. ANEXOS	17

## 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antibióticos hoy en día es un problema muy grave para la salud de las personas ya que cuando las bacterias mutan es cuando se vuelven resistentes y son capaces de vivir en presencia de uno o más antibióticos.<sup>1</sup>

Este problema puede ser causado por diversos factores como: el uso de medicamentos sin prescripción médica o en pocas palabras una automedicación irresponsable por parte de la población.<sup>2</sup>

Lo dicho anteriormente hace que las bacterias, por su tremenda capacidad de adaptación, puedan desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos, desde el punto de vista clínico, las que generan importancia son: la resistencia adquirida debido a la modificación de la carga genética de la bacteria que puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética y la resistencia transmisible, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra.<sup>1</sup>

Por otro lado, debemos mencionar que la presión selectiva juega un papel importante ya que crea una población bacteriana que es resistente al antibiótico al cual se ha expuesto la bacteria. La presión selectiva es un proceso natural que puede ser más lento, pero que no se puede parar. La sobreutilización del antibiótico ayuda a acelerar la selección de bacterias resistentes.<sup>3</sup>

Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles, no estando implicados solamente los antibióticos utilizados en medicina, sino también y de forma muy importante los empleados en veterinaria.<sup>1</sup>

De este último es importante mencionar que el uso de antibióticos en la ganadería se traduce en enormes cantidades de antibióticos liberadas hacia el medio ambiente, generando una presión selectiva a favor de los microorganismos resistentes.<sup>4</sup> En las granjas estos compuestos forman parte de los programas de engorde y mejoramiento de los animales, agregándole a la alimentación, esto contribuye a complicar mucho más este problema de gran magnitud.<sup>4</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud en el año 2019 la tasa de resistencia bacteriana aumentado notoriamente a los años anteriores donde resaltan las principales enterobacterias que se vuelven resistentes a los antibióticos como por ejemplo tenemos: la

tasa de resistencia al ciprofloxacino, un antibiótico utilizado habitualmente para tratar infecciones urinarias, oscilaba desde el 8,4% al 92,9% para *Escherichia coli* y del 4,1% y 79,4% para *Klebsiella pneumoniae* en los países de Sudamérica como: Argentina, Ecuador y Brasil según los datos al Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos.<sup>5</sup>

Por lo dicho anteriormente, el presente trabajo de investigación pretende realizar un análisis de los factores causales y a la vez de los mecanismos relacionados a la resistencia a antibióticos en enterobacterias a través de la indagación en fuentes bibliográficas para la resolución del caso planteado, además que esto toma relevancia en el ámbito clínico, ya sea para elegir la antibioticoterapia adecuada o para plantear estrategias del uso racional de antibióticos.

Las bacterias pueden volverse resistentes por múltiples razones, la inadecuada dosificación de antibióticos, la irresponsable administración de medicamentos y la transferencia de genes de resistencia.

Los antibióticos son medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas. La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan en respuesta al uso de estos fármacos.

Son las bacterias y no los seres humanos ni los animales, las que se vuelven resistentes a los antibióticos. Estas bacterias farmacorresistentes pueden causar infecciones en el ser humano y en los animales y esas infecciones son más difíciles de tratar que las no resistentes.

Los mecanismos de transferencia de resistencias pueden clasificarse en

- Plásmidos
- Transposones
- Integrones y casetes genéticos

Por lo cual, se plantea la siguiente pregunta a resolver. ¿Qué tipo de resistencia es posible en las enterobacterias?

## **OBJETIVO**

### **1.1. Objetivo general**

- Analizar las causas y mecanismos asociados al desarrollo de resistencia a antibióticos en Enterobacterias mediante la búsqueda de artículos científicos para correlacionar con el estudio de caso presentado.

## 2. DESARROLLO

### 2.1. Resistencia a antibióticos

“De acuerdo a la OMS la resistencia a los antibióticos, es un fenómeno mediante el cual un microorganismo, en este caso las bacterias dejan de ser afectadas por un antibiótico al que anteriormente eran sensibles, consecuencia de esta farmacorresistencia los antibióticos se vuelven ineficaces por lo que las infecciones son cada vez más difíciles e imposibles de tratar.<sup>5</sup> Desde hace miles de años la lucha por la supervivencia de las bacterias ha producido mecanismos de ataque, pero también de defensa frente a ello, los antibióticos se pueden clasificar en dependencia de los efectos sobre las bacterias en bacteriostáticos, si inhiben el crecimiento bacteriano (efecto reversible) ó bactericidas, los que producen la muerte o lisis bacteriana (bacteriolítico). Cuando la bacteria permanece intacta a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de los antibióticos ya sea de manera natural o adquirida se dice que es resistente”.<sup>6</sup>

### 2.2. “Causas de la resistencia a los antibióticos”

Una de las causas principales para la resistencia de los antibióticos es el uso inadecuado de los mismos antibióticos. Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades nos menciona *“el uso inapropiado se produce fundamentalmente de cuatro formas”*.<sup>7</sup>

- *“Prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones virales, contra las que no tienen ningún efecto”*.<sup>7</sup>
- Uso demasiado frecuente de "antibióticos de amplio espectro" en lugar de antibióticos específicos seleccionados mediante un diagnóstico más preciso.<sup>7</sup>
- Existe pacientes que usan inadecuadamente los antibióticos de forma que no respetan la dosis de administración y el tiempo de duración del tratamiento, con lo cual permite a las bacterias sobrevivan, volviéndose resistentes.<sup>7</sup>
- Se puede definir a la automedicación como el consumo de medicamentos sin la prescripción de una receta por parte de un médico. Esta práctica es un problema de salud pública a nivel mundial y es la causante principal de la resistencia a antibióticos.<sup>8</sup>

“La OMS define a la automedicación como la selección y el uso de medicamentos por parte de las personas con el propósito de prevenir y tratar síntomas de enfermedades leves que ellas mismas puedan identificar, es importante destacar que cuando contamos con el conocimiento adecuado es posible una automedicación responsable”.<sup>4</sup>

Sin embargo, en ocasiones las personas no cuentan con la información suficiente para tomar buenas decisiones sobre su salud, llámese a esto automedicación irresponsable, en donde los pacientes al recurrir al uso de antibióticos sin previa consulta del profesional sanitario, en lugar de curar, detener o aliviar enfermedades infecciosas, pueden producir efectos y complicaciones no deseadas que ponen en riesgo su salud.<sup>4</sup>

## **2.3. Los tipos de Resistencia en enterobacterias se pueden clasificar en:**

### **2.3.1. Resistencia Natural**

La resistencia natural a los medicamentos es única para cada familia, especie o grupo bacteriano. Es permanente, está determinada por genes y no tiene nada que ver con la cantidad de antibióticos administrados.<sup>9</sup> Por ejemplo, "*Citrobacter freundii* presentan una resistencia natural a cefalosporina de primera generación (ejemplo: Vancomicina)".<sup>9</sup>

### **2.3.2. Resistencia Adquirida**

La resistencia adquirida es variable y se obtiene de una cepa de una especie bacteriana que inicialmente es sensible a un determinado antibiótico, y la capacidad de resistir al compuesto se ha adquirido mediante modificación genética, Por ejemplo, "*Escherichia coli* resistente a ampicilina.<sup>9</sup> La resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el germen que produce la infección".<sup>9</sup>

### **2.3.3. Resistencia Transmisible**

En este caso, la bacteria obtiene información genética que codifica la resistencia de otra bacteria resistente.<sup>10</sup> En primer lugar, se pueden elegir mutantes de resistencia (rifampicina, macrólidos), pero lo más importante es la propagación de la resistencia, que está mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden derivarse de una bacteria transmitida a otro tipo de bacteria.<sup>10</sup>

Los mecanismos de resistencia adquiridos y transmisibles son los más importantes y básicamente incluyen la producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos o la modificación para evitar que los fármacos lleguen al sitio objetivo o la modificación del sitio objetivo en sí.<sup>10</sup>

## 2.4. Mecanismos de Resistencia Bacteriana:

- Inactivación enzimática: Una de las razones por las que el medicamento no cumple los objetivos del tratamiento terapéutico es que estas bacterias produzcan alguna sustancia que la degrade.<sup>11</sup>
- Disminución de la entrada: en los últimos años se ha comprobado que las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a vancomicina. Ya que consta con una característica principal que es un engrosamiento de la pared celular, esto hace que disminuya la capacidad de penetración de los glucopéptidos como la vancomicina.<sup>11</sup>
- Aumentar el flujo de expulsión: esto se da principalmente con las bombas de expulsión donde el medicamento no alcanza las concentraciones suficientes dentro del citoplasma. Como ejemplo de este sistema tenemos la bomba AcrAB presente en *Klebsiella pneumoniae* produciendo cepas multirresistentes.<sup>11</sup>
- Modificación del sitio de acción: cabe recalcar que a los *Staphylococcus aureus* que son resistentes a meticilina (SARM). Estos genes *mecA* permiten que estos cocos adquieran resistencia a la penicilina, que codifica otra proteína de unión a penicilina (PBP2a) llamada proteína de unión a penicilina (PBP). Al mutar la proteína sobre la que actúa el antibiótico, deja de funcionar.<sup>11</sup>

## 2.5. Metodología

Estudio descriptivo mediante la investigación de relevantes artículos científicos relacionados con el tema correspondiente.

## 2.6. Análisis del reactivo práctico

La resistencia de las enterobacterias a los antibióticos está aumentando a niveles peligrosos a nivel mundial. Todos los días siguen apareciendo nuevos mecanismos de resistencia a los medicamentos y se extienden por todo el mundo, lo que pone en peligro nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes. Cada vez son más las infecciones, como la neumonía, la sepsis, la gonorrea o las enfermedades transmitidas por los alimentos, que se vuelven cada vez más complicadas debido a la reducida eficacia de los antibióticos, y en ocasiones incluso incurables.

“De acuerdo a la OMS, la causa principal que genera esta problemática radica cuando los antibióticos se pueden adquirir sin receta médica ya sea para uso humano o veterinario, y que gracias aquello la aparición y propagación de la farmacoresistencia empeora, sobre todo cuando los países carecen de directrices terapéuticas normalizadas, el personal

sanitario y veterinario tiene tendencia a prescribirlos y la población general a consumirlos en exceso, sin medir las graves consecuencias”.<sup>4</sup>

En la actualidad se han descrito en las enterobacterias tipos de resistencia bacteriana como: natural, adquirida y transmisible, siendo estas dos últimas las que generan interés ya que se asocian directamente al uso irracional de antibióticos, en donde se producen betalactamasas capaces de inactivar a todos los betalactámicos lo que se ha traducido en fracasos terapéuticos, es importante en el diagnóstico clínico realizar una lectura cuidadosa del antibiograma con el fin de evitar “falsas sensibilidades”, por lo tanto también se debe hacer seguimiento a ciertas  $\beta$ -lactamasas que pueden propagarse y causar brotes epidémicos..<sup>13</sup>

### **2.6.1 Enterobacterias**

Las enterobacterias son un grupo heterogéneo de bacterias, aproximadamente el 80% de los aislamientos Gram negativos en enfermedades humanas corresponden a este grupo, tales como: infección de tracto urinario, neumonía, diarrea, meningitis y sepsis, como se ha mencionado los géneros más frecuentemente vistos incluyen *Escherichia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella* y *Salmonella*.<sup>14</sup> Desde el punto de vista microbiológico se caracterizan por tener forma de bacilos, no esporulados, con movilidad variable, anaerobios facultativos (pueden crecer en ambientes aeróbicos y anaeróbicos), fermentan glucosa, oxidasa negativos y reducen nitratos a nitritos.<sup>14</sup>

“La OMS publicó el 27 de febrero de 2017 su primera lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos incluyendo las 12 familias de bacterias que son más peligrosas para la salud humana. La lista destaca la amenaza que representan las bacterias gramnegativas que son resistentes a múltiples antibióticos.”.

“Estas bacterias tienen la capacidad innata de descubrir nuevos métodos para resistir el tratamiento y pueden diseminar material genético, haciendo que otras bacterias sean resistentes a los medicamentos. Según la urgencia de la necesidad de nuevos antibióticos, la lista de la OMS se divide en tres categorías: prioridad crítica, alta o media”.<sup>12</sup>

Existe un grupo de prioridad crítica que abarca algunas bacterias que son multirresistentes que presentan alta peligrosidad en algunos lugares como hospitales, asilos y entre ciertos pacientes que utilizan equipos como catéteres intravenosos o como ventiladores. Entre tales bacterias se incluyen varias enterobacterias como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, y *Proteus*, que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como infecciones de la corriente sanguínea y neumonías (Ver Anexo 1).

### 2.6.2 Klebsiella

“Se la define como una bacteria gramnegativa, anaeróbica facultativa, principalmente oportunista que puede ser adquirida por la comunidad o de manera nosocomial. Este género de bacteria presenta una cápsula de polisacárido gruesa que actúa como un factor antifagocítico, además adquiere comúnmente determinantes de multirresistencia, y en particular una impresionante variedad de  $\beta$ -lactamasas”. Los más preocupantes son BLEEs ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido), y más recientemente, NDM-1 (Nueva Delhi Metallo- $\beta$ -lactamasa-1), la cual es una Metallo- $\beta$ -lactamasa.<sup>15</sup> Los dos últimos han causado múltiples epidemias y, lo que es aún más preocupante, son capaces de propagarse a otras especies como *K.pneumoniae* quien actualmente es resistente a los carbapenémicos conocida también por las siglas CRKP, esto presenta un desafío importante ya que los carbapenémicos son antibióticos de último recurso ante gramnegativas.<sup>15</sup>

La resistencia a fármacos adicionales a veces surge a través de mutaciones cromosómicas, sin embargo, la mayor parte de la resistencia antimicrobiana en *K. pneumoniae* se debe a genes de resistencia de forma de transmisión horizontal de genes, principalmente a través de plásmidos conjugativos.<sup>15</sup>

### 2.6.3 Escherichia coli.

*E. coli* es una bacteria gramnegativa, anaerobio facultativo y suele ser comensal, pero en otros casos es muy patógena. Recientemente se ha visto un aumento de cepas altamente resistentes debido a la transferencia horizontal de genes cuando, tradicionalmente, ha sido susceptible al arsenal terapéutico. Esto es preocupante ya que las infecciones por este microorganismo son las más habituales en humanos en cuanto a infecciones por gramnegativas, aquí tendríamos la causa principal las infecciones a las vías urinarias, pero también han observado que las bacteriemias tienen resistencia cruzada con fluoroquinolonas (80%) y gentamicina (40%). *E. coli* ha adquirido en muchos continentes la enzima NDM-1 desde *K. pneumoniae*, lo que le confiere una amplia resistencia a todos los betalactámicos incluidos los carbapenémicos.

### 2.6.4 Serratia

Ciertas especies de *Serratia* son inherentemente resistentes a diversos antibióticos, como los  $\beta$ -lactámicos como la penicilina G, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas. La cepa *marcescens* tiene carbapenemasa cromosómica y  $\beta$ -lactamasa codificada por el gen del cromosoma ampC, que puede hidrolizar cefalosporinas y penicilinas.<sup>16</sup>

“Una variedad de antibióticos  $\beta$ -lactámicos bacterianos pueden inducir el gen ampC de *S. marcescens* a través de un mecanismo complejo que involucra el reciclaje de la pared celular. La resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos en *S. marcescens* viene dada por la expresión de  $\beta$ -lactamasas activas capaces de degradar antibióticos de la familia de las cefalosporinas, carbapenémicos y penicilinas”.<sup>16</sup>

### 2.6.5 Proteus

El género *Proteus* forma parte de la familia Enterobacteriaceae. Este género se define como un bacilo gramnegativo de tipo motilidad con flagelos pertricos, aerobios y anaerobios facultativos. Tradicionalmente, este género se ha incluido en la tribu *Proteae*, que también incluye los géneros *Providencia* y *Morganella*.<sup>17</sup>

Existen dos especies que sobresalen en este grupo son: *Proteus penneri* y como *Proteus roteus mirabilis*. Referente a la resistencia *Proteus penneri* es resistente a amoxicilina y a cefuroxima, mientras que *Proteus mirabilis* puede ser sensible a cefuroxima y resistente a la amoxicilina, la resistencia en estas bacterias es debido a la producción de BLEEs,  $\beta$ -lactamasas AmpC.<sup>17</sup>

### 2.6.6 $\beta$ -lactamasas comunes en enterobacterias:

“Las betalactamasas son enzimas capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos”.<sup>18</sup>

El gen blaOXA-48, descubierto por primera vez en 2004 en una cepa de *K. pneumoniae* aislada en Turquía, es la más extendida en las enterobacterias. De hecho, OXA-48 se ha descrito en diferentes Enterobacteriaceae, incluyendo “*Escherichia Coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia rettgeri* y *Citrobacter freundii*”.<sup>18</sup> Esta enzima hidroliza los carbapenémicos a un nivel bajo, pero, en combinación con un mecanismo de impermeabilidad de la membrana, puede desencadenar resistencia bacteriana más intensa a los mismos. Algunas variantes como OXA-48, incluyendo OXA-181, OXA-204 y OXA-232, también se han informado en Enterobacteriaceae, y han mostrado una actividad similar contra los carbapenémicos.<sup>18</sup>

En el anexo 2, se podrá encontrar la clasificación de B-lactamasas más comunes en enterobacterias.

### 3. CONCLUSIÓN

La búsqueda y el estudio del material científico ha sido indispensable para dar respuesta al caso práctico de interés. En el presente trabajo hemos analizado las causas y los mecanismos asociados al desarrollo de resistencia bacteriana en enterobacterias, tomando como referencia a la lista establecida por la OMS, en donde se menciona que el grupo crítico y de prioridad a la vez se enfoca en: *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* y *Proteus*.

Si bien es cierto, “la resistencia a los antibióticos” en enterobacterias la han considerado como una causante de muertes de hoy en día, no obstante, la causa primordial que está acelerando este proceso, es el uso indiscriminado de los medicamentos, tanto en el hombre como en animales, lo cual conlleva a la aparición de resistencias adquiridas y transmisibles en esta familia de bacterias.

“El principal mecanismo de resistencia en enterobacterias es el enzimático”, específicamente la elaboración de  $\beta$ -lactamasas específicamente: BLEEs, Metallo- $\beta$ -lactamasas,  $\beta$ -lactamasas AmpC y OXA  $\beta$ -Lactamasas, el cual es mediado por mecanismos de transferencia de resistencia, principalmente por plásmidos quienes poseen la función de transferir los genes de forma horizontal.

“Es necesario que se cambie urgentemente la manera de prescribir y utilizar los antibióticos, aunque se desarrollen nuevos medicamentos, si no se modifican los comportamientos actuales, la resistencia a los antibióticos seguirá representando una grave amenaza, provocando el incremento de los costos médicos, las estancias hospitalarias y la mortalidad”.

“La OMS viene liderando múltiples iniciativas para luchar contra la resistencia a los antibióticos, en donde también las personas debemos ser partícipes del mismo, ya que si no se toman medidas lo más pronto posible el mundo está abocado a una era post-antibióticos en la que muchas infecciones comunes y lesiones menores volverán a ser potencialmente mortales”.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) González-Bello, C. Antibiotic Adjuvants – A Strategy to Unlock Bacterial Resistance to Antibiotics. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (18), 4221–4228. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.027>.
- (2) Banin, E.; Hughes, D.; Kuipers, O. P. Editorial: Bacterial Pathogens, Antibiotics and Antibiotic Resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* **2017**, *41* (3), 450–452. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux016>.
- (3) Gonzáles Mendoza, J.; Maguiña Vargas, C.; Gonzáles Ponce, F. de M. La Resistencia a Los Antibióticos: Un Problema Muy Serio. *Acta Medica Peru.* **2019**, *36* (2), 145–151. <https://doi.org/10.35663/amp.2019.362.816>.
- (4) OMS. *Resistencia a Los Antimicrobianos*; 2020.
- (5) OMS. *Resistencia a Los Antimicrobianos*; 2017.
- (6) Oteo Iglesias, J. Comprendiendo La Resistencia a Antibióticos. *Rev. Investig. y Educ. en Ciencias la Salud* **2019**, *4* (2), 84–89. <https://doi.org/10.37536/riecs.2019.4.2.164>.
- (7) Guzmán-terán, C.; Grupo, M. S.; Farmacéuticas, D. I.; Facultad, I.; De, D. C. Artículo Antibióticos Montería. **2018**, *24* (2), 75–80.
- (8) Galindo Medina, Jacqueline; Alvarez-Solorza, Isabel; Toxqui-Tlachino, María Juana Gloria; Román Miranda, B. Percepción de La Resistencia Bacteriana a Antibióticos Por El Uso Prolongado de Antibióticos y Automedicación En La Población En General Perception of Bacterial Resistance to Antibiotics Due to Prolonged Use of Antibiotics and Self-Medication in the Gener. *XVI Coloq. Panam. Investig. en Enfermería* **2018**, *0* (0), 1–5.
- (9) Bisso-andrade, A. Resistencia a Los Antimicrobianos Resistance to Antimicrobials. **2018**, *31* (2), 50–59.
- (10) Yovera-Aldana, M.; Rodríguez, A.; Vargas, M.; Heredia, P.; Huamán, M. O.; Vargas-Vilca, J.; Yalán, C.; García-Orbegoso, E. Resistencia Bacteriana y Factores Asociados En Pacientes Con Pie Diabético Infectado Sin Desenlace de Amputación Mayor En Un Hospital Nacional Peruano. *Acta Medica Peru.* **2017**, *34* (3), 173–181. <https://doi.org/10.35663/amp.2017.343.396>.

- (11) Gastelo Acosta, R.; Maguiña Vargas, C. Mecanismos de Resistencia Bacteriana. *Diagnóstico* **2018**, *57* (2), 82–86. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.139>.
- (12) Lavagnoli, L. S.; Bassetti, B. R.; Kaiser, T. D. L.; Kutz, K. M.; Cerutti, C. Factores Asociados à Aquisição de Enterobactérias Resistentes Aos Carbapenêmicos. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* **2017**, *25* (1), 1–7. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1751.2935>.
- (13) Jubeh, B.; Breijyeh, Z.; Karaman, R. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules* **2020**, *25* (12). <https://doi.org/10.3390/molecules25122888>.
- (14) Gomez Bossa, M. A.; Herrera Mendez, M. Resistencia Bacteriana En Urocultivos de Una Población de Embarazadas de Control Prenatal En Bogotá Junio 2013 –Junio 2015. *Biociencias* **2018**, *13* (2), 111–124.
- (15) Claudia, M. G.; Siever, M. C.; Miluska, N. Z. Antibiotic Resistance of Enterobacteria Isolated from Monkeys (*Ateles*, *Callicebus* and *Lagothrix*) in Semi-Captivity in a Rescue Centre, Peru. *Rev. Investig. Vet. del Peru* **2017**, *28* (2), 418–425. <https://doi.org/10.15381/rivep.v28.i2.13073>.
- (16) Villanueva, G. T.; Morales, S. C. Resistencia Antibiótica de Patógenos Bacterianos Aislados de Mastitis Clínica En Bovinos de Crianza Intensiva. *Rev. Electron. Vet.* **2017**, *18* (12).
- (17) Castrillón Spitia, J. D.; Machado-Alba, J. E.; Gómez Idarraga, S.; Gómez Gutierrez, M.; Remolina León, N.; Ríos Gallego, J. J. Etiología y Perfil de Resistencia Antimicrobiana En Pacientes Con Infección Urinaria. *Infectio* **2018**, *23* (1), 45. <https://doi.org/10.22354/in.v23i1.755>.
- (18) Ayala, G. U.; Chuquimia, J. A.; Mamani, G. A. Bacterial Resistance By Extended Spectrum Beta Lactamase : A Growing Problem. *Rev. Médica La Paz* **2018**, *24* (2), 77–83.

## 5. ANEXOS

### Anexo 1. Lista de la OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos.

Prioridad 1: CRÍTICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a los carbapenémicos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a los carbapenémicos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacteriaceae (<i>Klebsiella</i>, <i>E. coli</i>, <i>Serratia</i>, y <i>Proteus</i>), resistentes a <math>\beta</math>-lactámicos y Carbapenémicos, productoras de Betalactamasas.</li> </ul>

**Fuente:** OMS, (2017) Lista de prioridad crítica de nuevos antibióticos dada por la OMS.

### Anexo 2. Clasificación de Ambler y Blush

$\beta$ -lactamasas comunes en <i>Enterobacteriaceae</i>		
<b>Clase A*</b>	$\beta$ -lactamasas de amplio espectro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEM</li> <li>• SHV</li> </ul>
	BLEEs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEM</li> <li>• SHV</li> <li>• K1</li> <li>• CTX-M</li> </ul>
<b>Clase B*</b>	Metallo- $\beta$ -lactamasa	
<b>Clase C*</b>	$\beta$ -lactamasas AmpC Cromosómicas plasmídicas	
<b>Clase D*</b>	OXA- $\beta$ -lactamasas	

**Fuente:** Ayala, Guillermo; Chuquimia, Jackeline; Mamani, Gladys (2018) Revista de Medicina La Paz.