

Resistencia Bacteriana a β -lactámicos. Evolución y Mecanismos

G Martin N¹.

1. Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina J.M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

Durante la segunda mitad del siglo XX se inicia el control de las infecciones bacterianas con antimicrobianos y la respuesta de las bacterias ha sido el desarrollo de resistencia, siendo *S. aureus* la primera en manifestar resistencia a la penicilina al poco tiempo de iniciado su uso.

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos tiene distribución mundial, ha motivado la introducción de nuevos antibióticos y actualmente hay pocos nuevos en proceso de evaluación clínica. Los β -lactámicos fueron los de primera aplicación y siguen siendo los de mayor uso tanto para infecciones nosocomiales como las de la comunidad y el mecanismo de resistencia más frecuente es la producción de β -lactamasas mediante plásmidos o de origen cromosomal. Presentamos los determinantes genéticos de resistencia bacteriana para los β -lactámicos y los mecanismos de resistencia y así tenemos: 1) Alteración del receptor, las proteínas fijadoras de penicilina (PFP o PBP en inglés). 2) Mecanismos que disminuyen la concentración del antimicrobiano en el interior celular bacteriano. 3) Producción de enzimas inactivantes (β -lactamasas). Mecanismo presente tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas, siendo más frecuente en las últimas. Estas enzimas se han clasificado con diferentes criterios y la más actualizada es la funcional de Bush-Jacoby-Medeiros.

Para combatir este tipo de resistencia se han elaborado inhibidores como: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, los cuales no son totalmente efectivos en la inactivación de todos los tipos de β -lactamasas.

Palabras Clave: Mecanismos de resistencia, Antibióticos β -lactámicos, β -lactamasas, Inhibidores de β -lactamasas, Bombas de eflujo, Programa de vigilancia de resistencia.

ABSTRACT

Bacterial infection control starts in the second half of the xxth century and bacterial response has been the development of resistance to the antimicrobial agents used. *S.aureus* was the first to show resistance to penicillin very soon after the beginning of its use.

Bacterial resistance has worldwide distribution and motivated the introduction of new antibiotics. At present, there are few new antimicrobial agents in process of clinical evaluation, b-lactams were the first used antibiotics and they remain the most frequently used for the treatment of infections in hospitals and the community and the most frequent mechanism of resistance is through chromosomal or plasmid transmission b-

lactamase production. We discuss the bacterial genetic determinants of resistance and their mechanisms as follow: 1) Changes in the receptor binding capacity: penicillin binding proteins (PBP). 2) Alterations of the mechanisms of entry to the bacterial cell of the antimicrobial agent. 3) Production of inactivating enzymes (b-lactamases). This mechanism is present in both grampositive and gramnegative bacteria, but is most common in the latter. b-lactamases have been classified according to different criteria and the most updated is the functional based named Bush-Jacoby-Medeiros. In order to overcome this type of resistance there have been produced inhibitors such as clavulanic acid, sulbactam and tazobactam. These inhibitors are not effective in all cases because they are unable to inhibit all types of bacterial b-lactamases.

Key Words: Mechanism of resistance, β -lactams, β -lactamases, β -lactamases inhibitors, Efflux pumps, Surveillance resistance program.

Antibióticos β -lactámicos y evolución de la resistencia bacteriana ante ellos

Hace más de 60 años comenzó la era antibiótica con el desarrollo de la penicilina y su uso en pacientes, hecho acaecido en Inglaterra y dirigido por Florey⁽¹⁾. A los pocos años de su introducción, aparecieron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina debido a la producción de β -lactamasa; éstas comenzaron a proliferar en los hospitales, y a producir infecciones nosocomiales graves⁽²⁾. Esto condujo pronto a la síntesis de penicilinas resistentes a penicilinasas (metecilina y posteriormente las isoxazolil-penicilinas).

En 1960, en Europa y en EE.UU.⁽²⁾, poco después de la síntesis de penicilinas penicilinasas-resistentes, aparecieron cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* a las mismas. Eran cepas de *S. aureus* metecilino-resistentes (MRSA) que sufrieron cambios estructurales de las proteínas fijadoras de penicilina_{2-a} (PBP_{2-a})⁽³⁾. Hasta mediados de 1960, el *Staphylococcus aureus* MR fue el patógeno resistente más importante⁽⁴⁾.

Desde entonces, hay una relación muy estrecha entre la aparición de resistencia a los β -lactámicos y el desarrollo de nuevos antimicrobianos.

Para ese momento, la infección por microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* no existía. En esos años *Escherichia coli* era el germen responsable de infecciones por gramnegativos, y se comenzaba a hablar de resistencia en especies como *Proteus* y *Klebsiella*⁽⁴⁾.

Progresivamente fueron introducidas las penicilinas semisintéticas con actividad contra gérmenes gramnegativos: la ampicilina (1963), la carbenicilina (1970) y también la primera cefalosporina (1964). Posteriormente, aparecieron otras cefalosporinas y penicilinas de espectro expandido. Estos antimicrobianos se constituyeron en fármacos de primera línea por más de una década hasta el momento de la aparición de bacilos gramnegativos resistentes, debido a la producción de **β -lactamasas**. La primera **β -lactamasa** observada en gramnegativos fue la TEM-1 descrita por primera vez en 1963⁽⁵⁾.

En poco tiempo predominaron las infecciones nosocomiales producidas por bacilos gramnegativos. Fue necesaria la síntesis de nuevas clases de antibióticos β -lactámicos resistentes a estas nuevas β -lactamasas. Los gérmenes gramnegativos productores de β -

lactamasas fueron responsables de epidemias en todo el mundo⁽⁶⁾. A partir de 1978, se introdujeron nuevas clases de β -lactámicos como las penicilinas anti-pseudomonas y las cefalosporinas de segunda y tercera generación (1981), los inhibidores de β -lactamasa (1984), los monobactámicos y los carbapenemos (1985). Las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenemos surgieron como una necesidad ante la presencia de bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas tanto cromosomales como plasmídicas⁽⁶⁾, capaces de inactivar a las cefalosporinas de segunda generación y a las penicilinas activas contra gramnegativos.

Las β -lactamasas aparecieron gradualmente, pero es a partir de los años 80 que se identificaron en forma alarmante^(7,8,9). Actualmente se describen unas doscientas β -lactamasas entre las cuales se encuentra un gran número de espectro expandido⁽¹⁰⁾, capaces de inactivar los nuevos grupos de β -lactámicos. Las últimas descritas son producidas por un gran número de bacterias y son activas contra los carbapenemos; entre las mismas se incluyen las metalo- β -lactamasas⁽¹¹⁾.

También fueron desarrollados los inhibidores de β -lactamasas, los cuales bloquean la actividad de dichas enzimas y representan el mecanismo más específico desarrollado para evadir la resistencia a los β -lactámicos. Esto constituyó un importante logro pues con estos fármacos se recupera la actividad de los β -lactámicos clásicos como ampicilina, amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, entre otros. Lamentablemente su eficacia clínica es limitada pues sólo son capaces de inactivar algunas β -lactamasas [clase mol. A, grupo 2 de Bush]⁽¹²⁾.

Luego siguió un periodo caracterizado por una disminución importante de la síntesis e introducción de nuevos agentes antimicrobianos, acompañado de un aumento alarmante de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos existentes, lo cual arrojó como resultado, la aparición de serios problemas en la salud pública mundial.

Los mecanismos de resistencia a los β -lactámicos por parte de las bacterias son diversos, también lo son sus mecanismos de transmisión^(13,14); por tanto, (después de esta visión general de los acontecimientos sobre la resistencia bacteriana a β -lactámicos) es pertinente referirnos en forma sucinta a los determinantes genéticos y a los mecanismos de resistencia de los que se valen las bacterias para enfrentarse a los antimicrobianos.

Determinantes genéticos

Las bacterias tienen una gran capacidad de resistencia a cualquier fármaco antimicrobiano. Esa resistencia puede ser natural o puede desarrollarse con el uso del antimicrobiano. La variación genética es esencial para que ocurra la evolución bacteriana y los agentes antimicrobianos ejercen una fuerte presión de selección sobre las poblaciones bacterianas, favoreciendo aquellos organismos que son capaces de resistir al antibiótico^(14,15).

Las variaciones genéticas pueden ocurrir por diversos mecanismos. Unos puntos de mutación pueden ocurrir en pares de bases de nucleótidos, proceso referido como cambio microevolucionario. Estos "puntos de mutación" pueden alterar el sitio activo del receptor para un agente antimicrobiano. Un segundo nivel de variabilidad genómica en la bacteria es referido como cambio macroevolucionario y resulta de rearrreglos de

largos segmentos de ADN; tales rearrreglos incluyen: inversiones, duplicaciones, inserciones o transposiciones de larga secuencias de ADN, de un sitio a otro del cromosoma bacteriano. Estos rearrreglos, en gran escala y de grandes segmentos de cromosomas, son creados frecuentemente por elementos genéticos especializados conocidos como transposones o secuencias de inserción, que tienen la capacidad de moverse independientemente del resto del cromosoma bacteriano.

Un tercer nivel de variación genética en bacterias es creado por la adquisición de ADN de otra bacteria, siendo transportados por plásmidos o transposones^(13,14).

Estos mecanismos favorecen a las bacterias y contribuyen con la habilidad de los microorganismos de ganar a la presión de selección impuesta por los agentes antimicrobianos.

Esto ayuda a las bacterias a desarrollar resistencia ante cualquier agente antimicrobiano. Una vez que aparece un gen con resistencia a un antimicrobiano, esta resistencia puede esparcirse a otras bacterias por: transformación, transducción, conjugación o transposición. De esta forma, los clones favorecidos de bacterias, pueden proliferar en la flora de pacientes expuestos a antibióticos.

La introducción de los antibióticos en las pasadas cinco décadas, ha provocado la diseminación de genes de resistencia a los antibióticos por vía de elementos genéticos extra-cromosomales y móviles: plásmidos, transposones y los casets de genes e integrones [los cuales tienen información de resistencia para muchos antimicrobianos a la vez]^(13,14). De igual manera se favorece la resistencia cromosomal. El rápido aumento y expansión de la resistencia a antimicrobianos, dentro de una especie y entre especies diferentes⁽¹⁶⁾ es debida a todos estos mecanismos⁽¹⁷⁾.

Mecanismos de resistencia a β -lactámicos

Los antimicrobianos más usados son los β -lactámicos; existen varias razones que lo explican: su espectro de actividad antimicrobiana, su seguridad, su eficacia y su baja toxicidad⁽¹⁸⁾. Sin embargo, por ser los primeros antibióticos introducidos en clínica, la resistencia bacteriana ante estos fármacos se ha constituido en un problema por más de 40 años. El desarrollo de resistencia ante los β -lactámicos es complejo e incluye algunas adaptaciones bacterianas manifestadas por un limitado número de mecanismos de resistencia:

- 1) Alteración del sitio receptor (PBPs)
- 2) Enzimas inactivantes (β -lactamasas)
- 3) Disminución de la concentración del antimicrobiano en el interior de la bacteria.

Se sabe que el mecanismo más importante de resistencia producida ante estos fármacos, es la síntesis de β -lactamasas, cuya esencia es la ruptura del anillo β -lactámico y como consecuencia su inactivación.

El problema de resistencia de microorganismos gramnegativos resistentes a antimicrobianos β -lactámico se describe a partir de 1960, cuando aparecieron cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas⁽⁵⁾. Posteriormente también se describieron *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, resistentes a β -lactámicos por producción de β -lactamasas⁽⁴⁾.

Pasaremos a discutir con más detalles los diferentes mecanismos de resistencia ante los β -lactámicos.

Cambios estructurales de las PBPs

Las PBPs (protein binding penicillin) son proteínas fijadoras de β -lactámicos, las cuales se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias. Se han descrito numerosas PBPs, de las cuales 6 son las más conocidas, y de ellas son cuatro: 1a, 1b, 2 y 3 las que aparentemente son responsables del mecanismo de acción antimicrobiano de los β -lactámicos⁽¹⁹⁾.

Estas PBPs son transpeptidasas responsables del entrecruzamiento, carboxipeptidasas responsables de la elongación, y endopeptidasas (terminación), las cuales intervienen en la síntesis y estructuración de la pared bacteriana. El efecto antibacteriano preciso de un β -lactámico depende de la PBP a la cual se una⁽¹⁹⁾. Así, dos β -lactámicos diferentes pueden ejercer sus efectos a través de su afinidad por dos diferentes PBPs y el efecto farmacológico final diferirá. Los cambios en la estructura de las PBPs, resultan en una sensibilidad disminuida a los antibióticos β -lactámicos⁽²⁰⁾. Este mecanismo parece ser comúnmente el responsable de la resistencia en bacterias grampositivas y especialmente en *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, las cuales producen PBP estructuralmente alteradas con baja afinidad por este antibiótico. Se incluyen especies de *Streptococcus*, *Enterococcus* y diferentes especies de *Staphylococcus* con este mecanismo de resistencia.

La disminución de afinidad de las PBP media la resistencia en gramnegativos, aunque su influencia es de menor cuantía. Entre estos últimos, está bien documentada en caso de *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus Influenzae*⁽²¹⁾.

Existen reportes de PBP alterada en otros bacilos gramnegativos. El mecanismo está relacionado a la emergencia de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* durante el tratamiento ya que la PBP-3 pierde la afinidad para unirse a penicilinas marcadas⁽²²⁾. También, recientemente se describió CEn esta clasificación podemos observar la existencia de cepas de *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae* y *Citrobacter sp.*, capaces de producir β -lactamasas mediadas por cromosoma o plásmidos, que inactivan las cefalosporinas de espectro expandido, lo que representa un grave problema terapéutico en pacientes con infecciones nosocomiales. Según esta clasificación existen cuatro grupos principales de β -lactamasas. Están descritas en el grupo 1 y 2, cefalosporinasas que hidrolizan las cefalosporinas de espectro ampliado y dependiendo de su capacidad de ser inhibidas o no por el ácido clavulánico, pertenecen a diferentes subgrupos. Sobre todo, constituyen un problema aquellas pertenecientes a los grupos 1,3 y 4, las cuales no son inhibidas por los conocidos inhibidores de β -lactamasas.

Recientemente apareció una clasificación denominada funcional, de Bush-Jacoby-Medeiros⁽²⁸⁾ ([tabla 1](#)), la cual se basa en la clasificación original de Bush. Algunas de las diferencias son:

Grupo 1: incluye 32 cefalosporinas, pobremente inhibidas por el clavulanato, pero el tazobactam tiene mayor actividad inhibitoria⁽¹²⁾. Su resistencia es cromosómica, aunque recientemente se incluyeron algunas mediadas por plásmidos y pertenecientes a cepas de *K. pneumoniae*; son clase molecular C.

Grupo 2: es la categoría más grande, incluye 138 β -lactamasas. Son de la clase molecular A, a excepción de cloxacilinasas que son clase D (2d). Se incluyeron carbapenemasas cromosomales.

Grupo 3: son clase molecular B, metalo- β -lactamasas que hidrolizan un amplio grupo de sustratos, incluyendo carbapenemos.

Grupo 4: está formado por un pequeño grupo de penicilinasas, no inhibidas por clavulanato y son cromosómicas.

La clasificación de las β -lactamasas en clases moleculares representa un esquema de clasificación obvio y de los primeros en aparecer⁽⁹⁾. Cuatro clases moleculares de acuerdo a su estructura han sido propuestas: *Clase A*, serina-penicilinasas; *clase B*, metaloenzima, estas dos identificadas por Ambler; *clase C*, serina-cefalosporinas, según Jaurin y Grundstrom; *clase D*, serina- β -lactamasas que hidrolizan la oxacilina, la última en ser propuesta. Lamentablemente no todas las β -lactamasas descritas tienen identificada su clase molecular.

En cuanto a la forma como es estimulada la síntesis de β -lactamasas se conocen dos tipos: 1) constitutiva 2) inducible, al ser afectada por la exposición al antimicrobiano. La constitutiva mantiene un nivel estable y basal, es independiente del estímulo externo (las β -lactamasas mediadas por plásmidos en gramnegativos son comúnmente constitutivas).

La β -lactamasa inducible se produce en gran cantidad después de la exposición a un determinado β -lactámico inductor. La inducción por β -lactámicos puede aumentar la producción de β -lactamasa tanto como mil veces. Las β -lactamasas cromosómicas de bacterias gramnegativas pueden ser altamente inducibles en presencia de un β -lactámico particular. Algunas cefalosporinas de segunda y tercera generación (cefoxitin, moxalactam, cefotaxima) son resistentes a la hidrólisis ante algunas β -lactamasas, pero han demostrado habilidad para inducir la producción de estas enzimas en algunos microorganismos.

De esta manera, existe un potencial para el antagonismo entre dos β -lactámicos, si está presente uno que sea fuerte inductor de β -lactamasa.

Otro punto álgido en el estudio de las β -lactamasas es la forma como ocurre la producción de la inducción en la bacteria⁽²⁹⁾. En grampositivos como el *Staphylococcus sp.*, la β -lactamasa es predominantemente codificada por plásmidos y se produce extracelularmente. Aparentemente, el paso al interior de la bacteria del antimicrobiano β -lactámico no es necesario para estimular la inducción enzimática; su

presencia es registrada por sensores de la cara externa de la membrana citoplasmática y esta información llega a los componentes reguladores intracelulares que controlan la expresión de β -lactamasas⁽²⁹⁾.

En gramnegativos, la perturbación de la síntesis de peptidoglicanos de la pared lleva a la acumulación de sus precursores en el espacio periplásmico, produciendo éstos la señal para la inducción enzimática⁽²⁹⁾. La β -lactamasa es producida en mucha menor cantidad que en grampositivos.

Es importante señalar que aunque el mecanismo más importante de resistencia a los β -lactámicos es la producción de β -lactamasas, cualquier microorganismo puede desarrollar más de un mecanismo de resistencia a la vez, pudiendo uno de ellos ser el origen más importante de la expresión de resistencia o ser solo un factor contribuyente que ayuda a la eficacia de la expresión de la misma⁽²³⁾.

La gran y frecuente producción de β -lactamasas como mecanismo de resistencia, condujo a la síntesis y purificación de sustancias que inhiben su actividad.

Tabla 1: Esquema de clasificación funcional para β -lactamasas de Bush-Jacoby-Medeiros*

Grupo	Tipo de enzima	Clase molecular	No. de enzimas	Ejemplo
1	Cefalosporinasa	C	53	E.cloacae
2a	Penicilinasas	A	20	S.aureus
2b	Amplio-espectro	A	16	TEM-1, SHV-1
2be	Espectro-ampliado	A	38	TEM-3, SHV-2, K
2br	Resistente a Inhibid	A	9	TEM-30,TRC-1
2c	Carbenicilinasas	A	15	PSE-1,CARB-3,BRO-1
2d	Cloxacilinasas	D o A	18	OXA-1,Pse-2,Streptomyc
2e	Cefalosporinasa	A	19	P.vulgaris, B.fragilis
2f	Carbapenemasas	A	3	E.cloacae
3	Metaloenzimas	B	15	S. Maltophilia
4	Penicilinasas	–	7	B. cepacia

*Según referencia 28

Inhibidores de β -lactamasas

El camino más obvio para acabar con la resistencia producida por las β -lactamasas es desarrollar un compuesto que las inactive. Como mencionamos anteriormente, la idea de que un β -lactámico pueda inhibir una β -lactamasa, se describió con el uso de la meticilina⁽³⁰⁾. Luego algunos otros compuestos han sido estudiados. La penicilina anti-estafilocócica cloxacilina no es hidrolizada por las β -lactamasas producidas por *S.aureus*; sin embargo, por su estrecho espectro de inhibición, su uso es restringido.

El nuevo concepto de inhibidores específicos de β -lactamasas comenzó con el reporte del ácido clavulánico en 1976⁽³¹⁾, siendo éste una sustancia aislada del *Streptomyces clavuligerus*, en el cual el átomo de azufre de la penicilina es reemplazado por un átomo de oxígeno. Fue el primero en ser efectivo in vitro e in vivo. Tiene una pobre actividad antibacteriana y su uso es posible al ser combinado con penicilinas y cefalosporinas susceptibles de ser inactivadas por β -lactamasas. Se ha combinado para su uso con amoxicilina y ticarcilina.

Luego fue sintetizado el sulbactam, molécula semisintética, a partir del ácido 6-amino penicilánico. Tiene actividad antibacteriana, es activo contra *N. gonorrhoeae* y *Acinetobacter sp.* Al igual que el ácido clavulánico, tiene utilidad terapéutica al combinarlo con otro β -lactámico que sea sensible a la inactivación por β -lactamasas. El sulbactam es combinado con ampicilina y cefoperazona. El sulbactam y el ácido clavulánico son excelentes inhibidores de β -lactamasas, pertenecientes a los grupos II, III y IV, de Richmond y Sykes o el grupo 2 de Bush. Sulbactam es buen inhibidor de β -lactamasas clase C, mostrando mayor actividad que el ácido clavulánico en algunos casos⁽³²⁾ ante algunas enzimas, pero este último tiene mayor permeabilidad y alcanza mayores concentraciones en el espacio periplásmico; de esto resulta que los dos son similares en su efecto de inhibición de algunas β -lactamasas. Sin embargo actualmente se conoce que el ácido clavulánico es mayor inductor de β -lactamasas.

En relación al mecanismo de inhibición de ellos, es a través de la formación de un complejo estable, irreversible (β -lactamasa-Inhibidor de β -lactamasa) siendo posteriormente destruida la molécula, tanto la del ácido clavulánico como el sulbactam; por esta razón se denominan inhibidores suicidas⁽³¹⁾. Se describe un doble mecanismo de acción: reversible e irreversible.

Se ha descrito la unión del sulbactam a PBPs de gramnegativos, específicamente a la PBP-1a y esto confiere actividad a bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter sp.* (especialmente) y *Serratia sp.*

Existe otra molécula similar a estas (clavulanato y sulbactam) en cuanto a su mecanismo de acción, el tazobactam. Dicha molécula tiene mayor actividad que sus antecesores ante β -lactamasas cromosomales (grupo 1, 2a, 2b, 2b'), las cuales hidrolizan a cefalosporinas de tercera generación, por lo que su espectro es mayor⁽²⁸⁾. Existen evidencias que muestran que se producen reacciones reversibles con cada enzima antes de que ocurra la completa inactivación⁽³¹⁾.

Por otra parte, el clavulanato es inductor de β -lactamasas del grupo I, al igual que el sulbactam y el tazobactam que parecen tener menor capacidad de inducción⁽³³⁾. Para todas las enzimas clase A, el tazobactam es el más activo. Sin embargo, el clavulanato fue más efectivo inhibiendo las b-LEE, derivadas de las TEM. En relación con los inhibidores de β -lactamasas, es importante conocer el efecto de su uso sobre la evolución de la resistencia a β -lactámicos por parte de los bacilos gramnegativos aeróbicos; en este sentido, hemos publicado algunos resultados^(34,35).

Algunas Ideas sobre epidemiología de la Resistencia

A la hora de examinar las infecciones producidas por bacterias resistentes, es conveniente considerar al hospital y a la comunidad como ecosistemas separados. Esta

división refleja diferentes poblaciones, presiones de selección, reservorios y otros factores que son importantes en la aparición, persistencia y transmisión de organismos resistentes a antimicrobianos.

Es en el ecosistema hospitalario donde tiene relevancia la resistencia de bacilos gramnegativos aeróbicos. En la actualidad, la responsabilidad de los bacilos gramnegativos productores de infecciones nosocomiales es alta, tanto en EE.UU., como en el resto del mundo⁽³⁶⁾.

De cuarenta millones de hospitalizados en los Estados Unidos, dos millones padecen la infección nosocomial y de ellos, del 50% al 60% desarrollan resistencia a antimicrobianos; la mortalidad entre ellos alcanza la cifra de 60.000 a 70.000.

Los bacilos gramnegativos han aumentado su resistencia, no solo a antimicrobianos β -lactámicos, si no también a las otras opciones de tratamiento como los aminoglicósidos y las quinolonas y las cepas multirresistentes son cada vez más frecuentes^(13,15,37).

Además de la resistencia de los bacilos gramnegativos, existen serios problemas de resistencia por parte de otras bacterias de importancia clínica y responsables de infecciones comunitarias como el *Streptococcus pneumoniae* y la *Neisseria gonorrhoeae* frente a la penicilina; y los *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, los *Enterococcus* resistentes a la Vancomicina y los *Mycobacterium sp.* multirresistentes responsables de infecciones nosocomiales⁽³⁸⁾. En países del tercer mundo ambos tipos de resistencia son alarmantes; en los países desarrollados, el problema se concentra mayormente en la resistencia nosocomial, en caso de enfermos crónicos e inmunosuprimidos.

Todos estos tipos de resistencia responsables de epidemias nosocomiales o comunitarias y diseminados a través de todo el mundo⁽¹³⁾, han llevado a una serie de expertos de diferentes especialidades, a dar la voz de alarma "estamos entrando en la era post-antibiótica"⁽³⁷⁾. La rápida aparición y diseminación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos constituye un grave problema de salud pública. Esto conduce a prolongar el tiempo de hospitalización y al aumento de costos para el paciente y las instituciones de salud^(36,39,40), además de aumentar la morbilidad y mortalidad, ya que la resistencia bacteriana incrementa el riesgo de selección inadecuada de antimicrobianos.

Esta alarmante situación ha llevado a elaborar programas de vigilancia de la resistencia bacteriana, regionales y locales, en países de la Comunidad Europea⁽⁴¹⁾ y en América^(36,40,42), donde desde hace algunos años existen programas con este propósito. Uno de ellos involucra a la Organización Mundial de la Salud, llamado «Programa de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana» y conocido como "WHONET"⁽⁴³⁾. En Venezuela existe un «Programa nacional de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana» (GVRB) que funciona desde 1988^(44,45).

Existen diferencias importantes en los valores de resistencia de gérmenes gramnegativos aeróbicos ante β -lactámicos, entre los países de la Comunidad Europea. Por otra parte los estudios de resistencia a β -lactámicos nacionales⁽⁴⁶⁾ tienen algunas similitudes con los de países como España, Portugal y Francia que difieren en forma importante con los resultados de Suecia [los porcentajes de resistencia mas bajos del planeta]⁽⁴⁷⁾. La relación hecha⁽⁴⁸⁾ con un estudio de resistencia bacteriana proveniente de instituciones

francesas⁽⁴⁹⁾ nos demuestra la necesidad que tenemos de estudios locales; no podemos predecir el grado de resistencia local, basados en resultados de estudios de otros países.

CONCLUSIONES

La información epidemiológica de la resistencia antimicrobiana puede provenir de diferentes orígenes: vigilancia, investigación de las epidemias y estudios prospectivos. Los datos de resistencia bacteriana a antimicrobianos obtenidos a través de un programa de vigilancia, tiene limitaciones. Esta información ayuda a identificar las tendencias en la frecuencia de resistencia. Sin embargo, es limitada en lo que se refiere a dar respuestas a factores asociados con la aparición, la persistencia y la transmisión de esa resistencia por las bacterias.

Existe relación entre optimización sanitaria, higiene, nutrición, nivel y calidad de vida y resistencia bacteriana; además de las diferencias en cuanto a problemas y practicas de cada país^(37,38,42,50,51).

Es alarmante el aumento de la resistencia a los β -lactámicos, hasta 1998^(44,46,48), ya que son fármacos de primera elección en el tratamiento de infecciones frecuentes. Los aumentos de resistencia reducen la utilidad de esos antimicrobianos, hasta ahora usados como fármacos de primera línea. Es de hacer notar el hecho de que los bacilos gramnegativos han desarrollado todos los mecanismos de resistencia descritos para los β -lactámicos, ante los carbapenemos⁽⁵²⁾, último grupo introducido; desde la más sofisticada bomba de eflujo⁽²⁶⁾, cambios en las porinas, cambios en las PBP, hasta la producción de diferentes grupos de β -lactamasas⁽⁵³⁾, incluyendo cromosomales y plasmídicas⁽⁵⁴⁾.

Existen diferencias de resistencia entre las cepas nosocomiales y las cepas comunitarias^(48,55). Debemos enfatizar sobre la necesidad de hacer una mayor prevención en los centros médicos. Allí se concentran una cantidad de variables que no están presentes en la comunidad y que deben ser controladas por el equipo de salud. Esto incluye desde las medidas de asepsia y antisepsia hasta el uso de las dosis y tiempos adecuados del antimicrobiano^(56,57,58,59,60). Esta es una medida válida en todos los casos, independientemente de su procedencia.

Aunque es importante mencionar el hecho de que se deben tomar medidas especiales en los hospitales y especialmente en las UCI⁽⁶¹⁾, se debe mencionar la mayor resistencia descrita en hospitales grandes (mas de 500 camas), fenómeno generalmente asociado a hospitales universitarios, donde es relevante la frecuencia de contactos persona a persona⁽⁶²⁾. Este último punto explicaría en parte, los menores porcentajes de resistencia en infecciones nosocomiales provenientes de clínicas privadas al compararlos con los porcentajes de resistencia de infecciones nosocomiales proveniente de hospitales grandes^(48,55).

Por todo lo expuesto es oportuno enfatizar el hecho de que se requiere del esfuerzo de todos los profesionales de la salud involucrados, para controlar este importante problema de salud pública⁽⁵⁰⁾.

Teniendo en consideración que los últimos elementos del problema son los genes de resistencia y sus productos, la aparición de cada gen inicia problemas de resistencia y su

diseminación determina su magnitud⁽⁵¹⁾. En este sentido debemos aumentar y divulgar el conocimiento de su presencia y evolución en nuestras instituciones.

La resistencia antimicrobiana necesita de monitoreo y de manejo global porque los genes de resistencia y las cepas portadoras viajan entre diferentes países. También necesitan de monitoreo y de manejo en cada país, porque cada país puede diferir grandemente en sus prácticas y políticas de control de infecciones; el monitoreo mas importante es el que se hace en cada centro médico.

Es en cada centro medico donde el equipo de salud debe implementar medidas para prevenir y controlar la aparición y diseminación de resistencia bacteriana.

Según algunos expertos estamos entrando en la era post-antibiótica, no solamente por la frecuencia de resistencia de las bacterias ante los diferentes antimicrobianos en uso (mas de doscientos), sino también por la ausencia de nuevos antibióticos con nuevos mecanismos de acción. Existen algunos nuevos mecanismos en estudio^(63,64,65) y en fases tempranas de Investigación⁽⁶⁶⁾, por lo que tomará algunos años antes de que conozcamos sobre su utilidad terapéutica.

La segunda mitad del siglo XX ha sido la edad de oro de los antibióticos, éstos revolucionaron la terapéutica de las enfermedades infecciosas y necesitamos que sigan siendo útiles en este nuevo siglo; a futuro contaremos con nuevas tecnologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Florey HW. The use of micro-organisms for therapeutic purposes. Yale J. Biol. Med. 1946; 19: 101-118.
2. Ayliffe GAJ. The Progressive Intercontinental Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus*. Clin Infect Dis. 1997; 24: s74-79.
3. Williamson PJ, Bornet M, Gutmann L. Presence of an additional penicillin-binding methicillin-resistant *Staphylococcus* with a low affinity for methicillin, cephalotin and cephamandol. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 34: 1691-4.
4. Phillips I. Lessons from the Past: A Personal View. Clin Infect Dis. 1998; 27: 2-4.
5. Datta N, Kontomicha LU. Penicillinase Synthesis Controlled by Infectious R factors in *enterobacteriaceae*. Nature. 1965; 208: 239-241.
6. Medeiros A. Recent Increases in Resistance: mechanisms and organisms: Evolution and Dissemination of b-lactamases Accelerated by Generations of b-lactam Antibiotics Clin Infect Dis. 1997; 24: S19-45.
7. Bush K. Classification of b-lactamases: group 2c, 2d,2e, 3, and 4. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 271-276.
8. Bush K. Classification of b-lactamases: groups 1, 2a,2b,2e, and 2b ϕ . Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 264-270.

9. Bush K. Characterization of b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 253-263.
10. Nordmann P. Trends in b-lactam Resistance Among *Enterobacteriaceae*. *Clinic Infect Dis.* 1998; 27: S100-106.
11. Bush K. Metallo-b-Lactamases: A Class Apart. *Clinic Infect Dis.* 1998; 27: s48-53.
12. Bush K, Macalinstal C. Kinetic Interactions of Tazobactam with b-lactamases from all majors structural classes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 851-858.
13. Davies J. Inactivation of Antibiotics and the Dissemination of Resistance Genes. *Science.* 1994; 264: 375-382.
14. Tait S. Mobile genetic elements in antibiotic resistance. *J. Med Microbiol.* 1993; 38: 157-159.
15. Neu HC. The Crisis in Antibiotic Resistance. *Science* 1992; 257:1064-1073.
16. Brisson-Noël A, Arthur M, Courvalin P. Evidence for natural gene transfer from grampositive cocci to J Bacteriol. 1988; 170: 1739-45.
17. Jacoby GA, Swartz MN. Plasmids: Microbiological and Clinical Importance. *Semin. Infect. Dis.* 1980; 3: 1-37.
18. Moellering R. Anti-Infective Therapy; In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed, Mandell, Bennett, Dolin. edition 1999; 1: 199-212.
19. Tomaz A. Penicillin binding protein and the antibacterial effectiveness of b-lactam antibiotics *Rev. Infect. Dis* 1986; 8: S 260-267.
20. Malovin F, Bryan LE. Modification of PBPs as mechanisms of b-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30: 1-5.
21. Spratt BG. Resistance to Antibiotics Mediated by Target Alterations. *Science* 1994; 264: 388-393.
22. Godfrey AJ, Bryan LE. b-lactam resistant with modified PBP. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 19: 705-711.
23. Bush K, Tamaky SH, Sykes RB. Resistance caused by decreased penetration of b-lactam antibiotic into. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 25: 555-560.
24. Pechere JC. Why are carbapenems active against resistant to third generation cephalosporins?. *Scand J Infect Dis.* 1991; 78: 17-21.
25. Buscher KH, Cullman W. Imipenem resistance in resulting from diminished expression of a outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 703-708.

26. Nikaido H. Antibiotic Resistance Caused by Gram-Negative Multi-drug Efflux Pumps. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: S32-41.
27. Richmond HM, Sykes RB. The b-lactamases of gramnegative bacilli and their possible physiologic role. *Adv Microbiol Physiol.* 1973; 9: 31-88.
28. Bush K, Jacoby GA, Medeiros A. A Functional classification scheme for b-lactamases and correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1211-1233.
29. Bennet PM, Chopra I. Molecular Basis of b-lactamases Induction in Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 153-158.
30. Rollinson GN, Batchelor FR. Bacteriological studies on a new penicillin-BRL-1241. *Lancet.* 1965; 2: 567-570.
31. Howorth TT, King TJ. Clavulanic acid, a novel b-lactam antibiotic isolated from *J Chem Soc Commun.* 1976; 27: 226-267.
32. Labia R, Barthelemy M, Péduzzi J, Morand A, Tiwari K, Kazmierczak A. Overcoming Enzymatic Resistance in Bacteria: Impact on Future Therapy. *The J. Int. Med. Res.* 1990; 18: 48-57.
33. Bolivar R, Weaver SS, Bodey GP. Activity of b-lactamase Inhibitor in Combination with New b-lactam Antibiotics against Resistant Gramnegative Organisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1984; 2: 255-260.
34. Martin G, Carmona O, Guzman M. Influencia de Inhibidores de β -lactamasa en la evolución de la resistencia de bacilos gram-negativos ante β -lactámicos en Venezuela (1988-1996). *Bol. Infect.* 1997; 7:54.
35. Martin G, Carmona O, Guzmán M. Efecto de Inhibidores de β -lactamasa sobre la evolución de la resistencia ante β -lactámicos en bacilos gram-negativos. *Revista de Microb.* 2001 Aceptado para publicación.
36. Fridkin S, Welbel S, Weinstein RA. Magnitude and Prevention of Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. *Infect. Dis. Clin of North Am.* 1997; 11: 479-496.
37. Cohen ML. Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. *Science.* 1992; 257: 1050-1055.
38. Moellering R. Antibiotic Resistance: Lessons for the Future. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: S135-140.
39. Holbert SD, Solomon SL, Blake P. A Health and economic impacts of antimicrobial resistance *Rev. Infect. Dis.* 1987; 9: 1065-1078.
40. Archibald LK, Gaynes RP. Hospital-Acquired Infections in the United States: The Importance of Inter-hospital Comparisons. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997; 11: 245-255.

41. Vincent JL, Bilmari DJ, Suter PM. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Unit in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA. 1995; 274: 639-644.
42. Hughes JM, Tenover F. Approaches to Limiting Emergence of Antimicrobial Resistance in Bacteria in Human Populations. Clin. Infect. Dis. 1997; 24: 131-135.
43. Stelling JG, O' Brian TF. Surveillance of Antimicrobial Resistance: The WHO Net Program. Clin. Infect. Dis. 1997; 24: S157-S168.
44. Carmona O, Martín NG. Resistencia Bacteriana a los β -lactámicos en Venezuela Antib. e Inf., 1994; 12(4): 39-50.
45. Carmona O, Guzmán M, Silva H, Pulido S y GVRB. Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos en Venezuela. Cuarto Informe. Bol. Soc. Ven de Microbiol. 1992; 12: 11-22.
46. Martin NG, Carmona O, Guzman M. Una Década en la Evolución de la Resistencia a β -lactámicos por bacilos Gramnegativos en Centros Médicos de Venezuela. Archiv Venez de Farmacol y Terap; 2000; 19(2).
47. Hanberger H, Garcia J, Gobernado M. Antibiotic Among Aerobic Gram-negative Bacilli in intensive Care Units in 5 European Countries. JAMA; 1999; 281: 67-71.
48. Martin NG. Aspectos y Tendencias de la Resistencia a β -lactámicos por Bacilos gramnegativos, durante una Década en Centros Médicos de Venezuela. Tesis de Ascenso. 2000.
49. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, et al. Resistance to Cefotaxime and seven other b-Lactams in members of the family e: a 3-year Survey in France. Antimicrob Agent Chemother. 1992; 36: 1677-1681.
50. Greenwood D. Resistance to antimicrobial agents: a personal view. J. Med. Microbiol. 1998; 47: 751-755.
51. O' Brian TF. The Global Epidemic Nature of Antimicrobial Resistance and the Need to Monitor and Manage it locally. Clin. Infect. Dis. 1997; 24: 2-8.
52. Iaconis J, Pitkin D, Sheikh W, Nadler H. Comparison of antibacterial activities of Meropenem and six other antimicrobia against *P. aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 24: 191-196.
53. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-Hydrolyzing b-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 223-232.
54. Ito H, Arakawa IH, Oshuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid mediated dissemination of metallo-b-lactamase gene bla-imp among clinical isolated strains of Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 824-829.

55. Martin NG, Carmona O, Guzman M. Tendencias de la resistencia a β -lactámicos por Centros Médicos de Venezuela. Resistencia Nosocomial y Comunitaria. Enviado a publicación. 2001
56. Acar JF, Goldstein FW. Consequences of Increasing Resistance to Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 125-134.
57. Drusano GL. Infection in the Intensive Care Unit: b-lactamase- Mediated Resistance Among Enterobacteriaceae and Optimal Antimicrobial Dosing, *Clin Infect Dis*. 1998; 27: S111-116.
58. Turnidge JD. The Pharmacodynamics of b-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 10-22.
59. Holt CD, Barrière SL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents. *Curr Opin in Infect Dis*; 1992; 5: 749-754.
60. Martinez JL, Baquero F. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44(7): 1771-1777.
61. Couper MR. Strategies for the Rational Use of Antimicrobials. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 54-6.
62. Goldmann DA, Huskins Ch. Control of Nosocomial Antimicrobial-Resistant Bacteria: A Strategic Priority for Hospitals Worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 139-45.
63. Poole K. Efflux-Mediated Resistance to Fluoroquinolones in Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 2233-2241.
64. Alksne LE, Burgio P, Hu W, Feld B, Singh MP, Projan SJ. Identification and Analysis of Bacterial Protein Secretion Inhibitors Utilizing a SecA- LacZ Reporter Fusion System. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 1418-1427.
65. Long R, Light B, Talbot J. Mycobacteriocidal Action of Exogenous Nitric Oxide. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 43: 403-405.
66. Hancock RE, Chapple D. Peptide Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43: 1317-1323.