

# La invasión silenciosa de las superbacterias: una amenaza global

Laura Soldevila<sup>1,2,3</sup>, Lluís Valerio<sup>1,2,3</sup>, Sílvia Roure<sup>1,2,3</sup>, Xavier Vallès<sup>1,4</sup>, Andrés Martínez-Arias<sup>5</sup>, Israel López-Muñoz<sup>1,2</sup>, Olga Pérez-Quílez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Salut Internacional Metropolitana Nord del Institut Català de la Salut (PROSICS). Badalona. <sup>2</sup>Direcció Territorial de Malalties Infeccioses Metropolitana Nord. <sup>3</sup>Fundació Lluita Contra les Malalties Infeccioses. Badalona. <sup>4</sup>Fundació Institut per la Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>5</sup>Servicio de Urgencias. Consorci Corporació Sanitària Part Taulí Sabadell. Universitat Autònoma de Barcelona.

## Resumen

Considerada uno de los mayores retos a nivel mundial, la resistencia antimicrobiana (RAM) se ha convertido en una de las principales amenazas para el bienestar de la humanidad, los sistemas sanitarios, agrícolas y medioambientales con alta carga económica asociada. Específicamente, la resistencia antibiótica ha sido desarrollada por las bacterias a través de una gran variedad de mecanismos y, actualmente, la multirresistencia es la regla más que la excepción siendo el uso inadecuado y extendido de los antibióticos el mayor factor de riesgo de su emergencia y perpetuación. Por este motivo, es esencial combatir su propagación implementando políticas multidisciplinares de control y prevención para limitar estos virulentos patógenos. En esta revisión se han incluido aspectos definitorios de los antimicrobianos y su aparición alarmante de resistencias, des de los factores implicados hasta su impacto en la actualidad. Así mismo, se han analizado las diferentes políticas y programas reguladores para combatir este problema, siendo conscientes de la rápida evolución de las superbacterias que impulsan paso a paso a un punto de no retorno.

### Palabras clave:

Superbacterias. Resistencia antibiótica. Multirresistencia. Resistencia antimicrobiana. Panresistencia.

## The silent spread of superbugs: a global concern

### Summary

Considered one of the greatest challenges worldwide, antimicrobial resistance (AMR) has become one of the major threats to human welfare, health, agricultural and environmental systems with an associated high economic burden. Specifically, antibiotic resistance has been developed by bacteria through a variety of mechanisms and, currently, multi-resistance is the rule rather than the exception, with inappropriate and widespread use of antibiotics being the major risk factor for its emergence and perpetuation. For this reason, it is essential to combat their spread by implementing multidisciplinary control and prevention policies to limit these virulent pathogens. This review includes defining aspects of antimicrobials and their alarming emergence of resistance, from the factors involved to their current impact. The different policies and regulatory programmes to combat this problem have also been analysed, being aware of the rapid evolution of superbugs that are pushing step by step to a point of no return.

### Key words:

Superbugs. Antibiotic resistance. Multidrug resistance. Antimicrobial resistance. Pan resistance.

## Introducción

Considerada uno de los mayores retos a nivel mundial, la resistencia antimicrobiana (RAM) se ha convertido en una de las mayores amenazas para el bienestar de la humanidad, los sistemas sanitarios, agrícolas y medioambientales con elevada repercusión económica asociada. Específicamente, la resistencia antibiótica ha sido desarrollada por las bacterias a través de una gran variedad de mecanismos y, actualmente, la multiresistencia es la regla más que la excepción siendo el uso inadecuado y extendido de los antibióticos el mayor factor de riesgo de su emergencia y perpetuación. En esta revisión se presenta una visión general de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, los factores implicados en su evolución y propagación, así como estrategias para combatirlos pudiendo aportar un enfoque innovador dirigido al diseño de nuevas dianas terapéuticas. Para ello, se han realizado búsquedas en Pubmed, Embase y Cochrane sobre el tema de interés. Se han combinado los términos: “superbugs”, “antibiotic resistance”, “multidrug resistance”, “antimicrobial resistance” y “panresistance”, revisando el resumen y el texto completo de los artículos de interés.

## ¿Qué son los antimicrobianos?

Los antimicrobianos son medicamentos ampliamente utilizados en humanos para tratar y prevenir infecciones. Su empleo se ha visto extendido a otros niveles dominados por el hombre como son los ecosistemas agrícolas y el sector animal. Estos incluyen los antibióticos (o antibacterianos), antivíricos, antifúngicos y los antiparasitarios. Su descubrimiento y uso en la salud pública ha sido uno de los mayores avances en la medicina moderna permitiendo combatir infecciones así como dando lugar a un avance en el campo de la cirugía, en el trasplante de órganos, quimioterapia y en el uso de dispositivos artificiales<sup>1-3</sup>.

## ¿En qué consiste la resistencia antimicrobiana (RAM) y qué impacto tiene a nivel mundial?

Hablamos de RAM cuando bacterias, virus, hongos y parásitos cambian a lo largo del tiempo y dejan de presentar una respuesta eficaz a los medicamentos. La adquisición y la transmisión de la RAM da lugar a un serio problema de salud limitando las opciones terapéuticas frente a infecciones e incrementando el riesgo de propagación de enfermedades con aparición de formas de mayor gravedad e incluso mortales<sup>4,5</sup>.

Perpetuada por el elevado e inadecuado uso de los antibióticos en humanos y animales, no solo a nivel terapéutico sino en alimentación animal y empleo agrícola, la RAM tiene un impacto negativo en varios sectores (salud pública, medioambiental, veterinario, social, etc.) induciendo costes sociales y económicos de gran envergadura<sup>1,6,7</sup>. Por ejemplo, en Estados Unidos se estiman más de 2 millones de infecciones farmacorresistentes con 29.000 muertes anuales y un coste sanitario mayor a 4,7 billones de dólares en comparación con Europa, donde la cifra de mortalidad supera las 33.000 muertes con un total de 874.000 años de vida perdidos ajustados por discapacidad cada año y un coste de 1,5 billones de dólares<sup>7</sup>.

En consecuencia, debido a la adicional presión selectiva en este ámbito junto con la habilidad acelerada de las bacterias de desarrollar nuevos mecanismos de resistencia, da lugar a un inevitable fenómeno de recopilación de múltiples resistencias promoviendo la aparición de las llamadas bacterias multiresistentes (MDRB: bacterias resistentes al menos a 1 antibiótico de 3 o más clases de antibióticos), bacterias con resistencia extensa (bacterias susceptibles únicamente a 1 o 2 clases de antibióticos) y a las superbacterias (panresistentes a todas las clases de antibióticos)<sup>2,8</sup>.

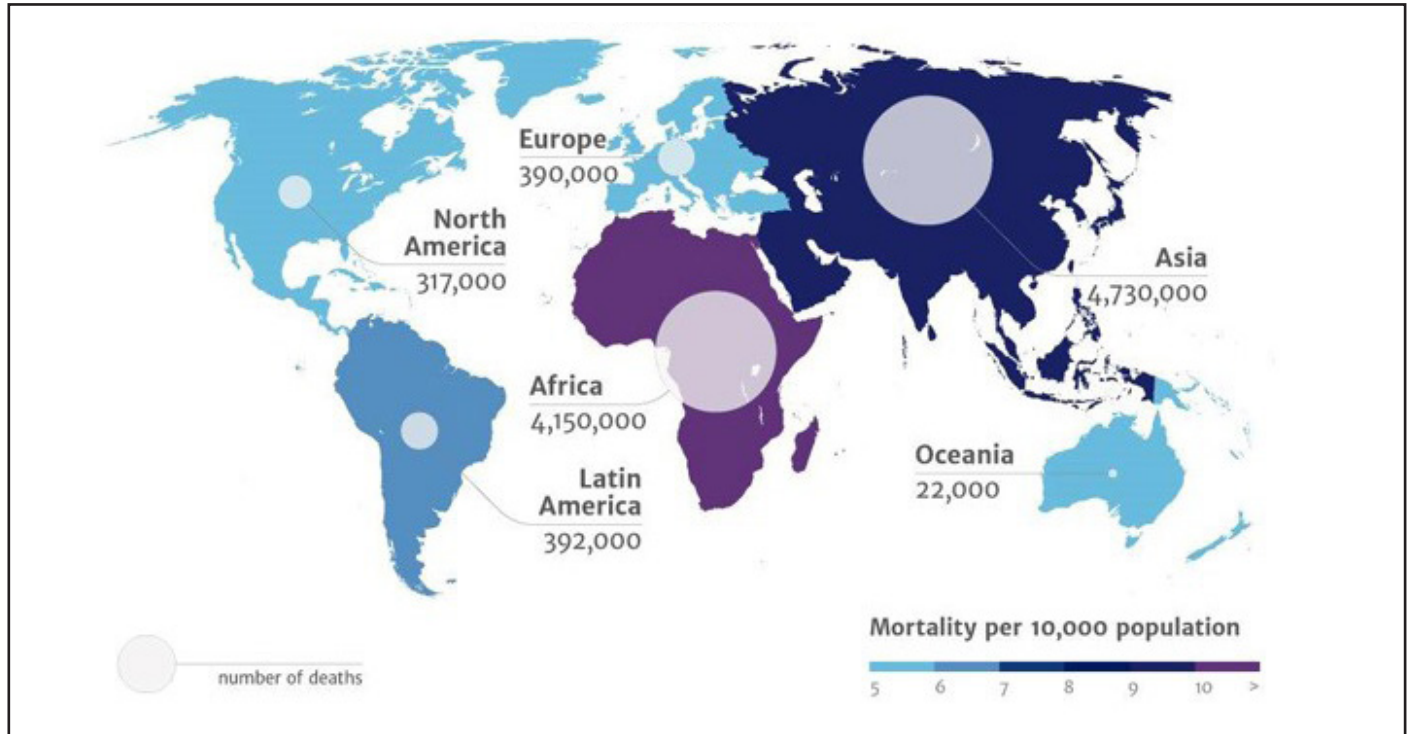
Si a ello le añadimos un descenso en la investigación de nuevos antibióticos y el escaso interés adyacente en revertir la situación, se estima que en 2025 muchos de los antibióticos actuales no serán eficaces y, en 2050, 10 millones de muertes al año serán causadas por las superbacterias liderando la lista por encima de la diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Y es que, actualmente, ya se atribuyen 700.000 muertes por año a la RAM (Figura 1)<sup>9,10</sup>.

Cada vez los antibióticos son más ineficaces a medida que se propagan los mecanismos de resistencia a expensas de la globalización, el vehículo de transmisión más frecuente y óptimo. Este problema está conduciendo a graves consecuencias, ya no solo en el tratamiento clínico de infecciones, sino en el mantenimiento del equilibrio de las comunidades microbianas en la biosfera. Por este motivo, se ha establecido la RAM como uno de los grandes retos del siglo XXI para evitar la transición a la temida “era post-antibióticos”. Ahora bien, si no se establecen políticas de regulación de uso de estos nuevos antibióticos u otras estrategias, su futuro seguirá siendo el mismo que los actuales<sup>3</sup>.

## ¿Qué factores están relacionados con su aparición y propagación?

Los antibióticos son productos naturales producidos por microorganismos o sus derivados semisintéticos. Son un com-

**Figura 1. Mortalidad por año por continente atribuibles a la resistencia antimicrobiana en el 2050 según datos del CDC (Centers for Disease Control and Prevention).**



ponente más del medioambiente, por lo que las bacterias se han visto presionadas creándoles la necesidad de desarrollar diferentes formas de RAM para sobrevivir. Por ejemplo, la adquisición de genes resistentes a antibióticos (*antibiotic resistance genes* o ARGs) es una de las vías principales<sup>4,11</sup>.

Estos organismos con resistencias están presentes en humanos, animales, plantas y en el medioambiente pudiéndose propagar de persona a persona, de persona a animales o al revés a través de alimentos de origen animal (Figura 2)<sup>12</sup>.

En la Figura 3 se representan los principales factores de resistencia a antimicrobianos.

## Situación actual de la farmacoresistencia

En el contexto de un mundo interconectado por la globalización, la farmacoresistencia es una de las principales consecuencias con gran impacto en todos los niveles imaginables. El impacto negativo del cambio climático, la superpoblación así como de la pandemia por SARS-CoV-2, han sido tres factores inequívocos que han contribuido desfavorablemente en el control de la RAM<sup>13,14</sup>.

Cabe destacar que la RAM afecta tanto a bacterias, virus, hongos como parásitos. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos dividida en tres categorías según la urgencia de incentivar y promover la investigación de fármacos innovadores. En ella se incluyen las 12 familias de bacterias con alta peligrosidad para el sistema sanitario (Tabla 1).

## Bacterias

Algunos de ellos con especial interés y nombrados bajo el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp*) constituyen una amenaza inminente para la salud humana siendo los principales responsables de las infecciones nosocomiales con la habilidad de escapar a la acción biocida de muchos agentes antimicrobianos. La adquisición de ARGs por estos patógenos ha reducido notablemente las opciones terapéuticas para infecciones graves, incrementando consecuentemente la tasa de morbilidad debido a tratamientos fallidos y poniendo en el punto de mira la vigilancia activa epidemiológica de las resistencias circulantes y la necesidad imperativa de nuevos

Figura 2. Mecanismos de resistencia y One Health.

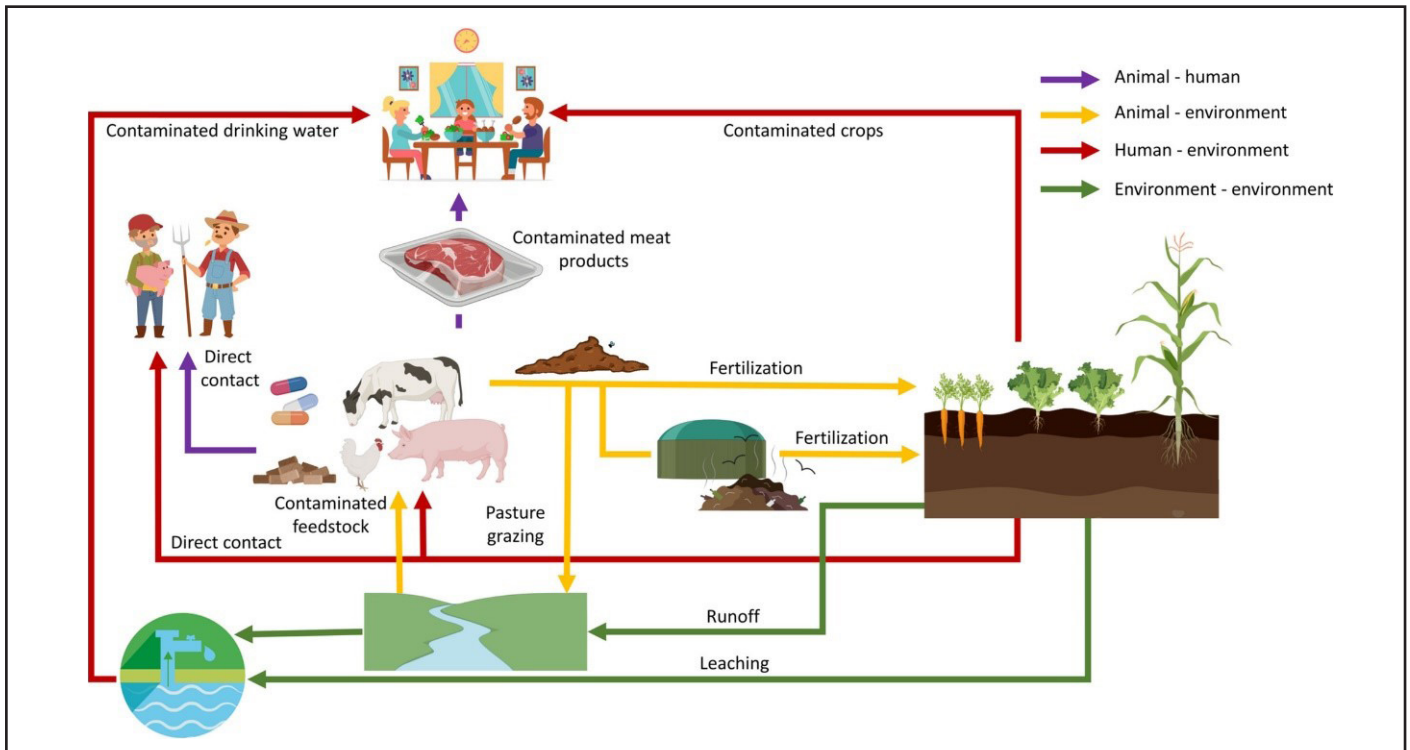


Figura procedente de Jadeja NB<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Lista de la OMS de los patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.**

Prioridad 1: crítica
1. <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos
3. <i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenémicos, productoras de ESBL*
Prioridad 2: elevada
4. <i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina
5. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a vancomicina
6. <i>Helicobacter pylori</i> resistente a claritromicina
7. <i>Campylobacter</i> spp resistente a fluoroquinolonas
8. <i>Salmonellae</i> resistentes a fluoroquinolonas
9. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente a cefalosporina, resistente a fluoroquinolonas
Prioridad 3: media
10. <i>Streptococcus pneumoniae</i> sin sensibilidad a penicilina
11. <i>Haemophilus influenzae</i> resistente a ampicilina
12. <i>Shigella</i> spp resistente a fluoroquinolonas

Modificada de WHO. Germs Develop Antibiotic Resistance. 2019.

fármacos<sup>7,13,15</sup>. En la Tabla 2 se puede visualizar un esquema de los principales mecanismos de resistencia y de las posibilidades terapéuticas según el tipo de infección<sup>8</sup>.

Así mismo, según el informe del GLASS (*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*), cabe poner especial mención en ciertos tipos de antibióticos comúnmente utilizados tanto en ámbito comunitario como hospitalario, con elevadas tasas de resistencias a nivel mundial según diferentes bacterias<sup>2,16</sup>:

- *Escherichia coli*: causante común de infecciones del tracto urinario. Presenta un incremento en la resistencia a ciprofloxacino del 8,4% al 92,9%, siendo ya en algunos países del 100% en los últimos años.
- *Klebsiella pneumoniae*: protagonista principal de infecciones nosocomiales (neumonía, bacteriemias, infecciones neonatales y en pacientes críticos), algunas de elevada mortalidad. A pesar del amplio uso de las quinolonas a nivel mundial, esta bacteria presenta resistencias *in crescendo* del 4,1% al 79,4%, por lo que su uso como una de las primeras opciones estaría desaconsejado.
- *Enterobacterias resistentes a carbapenémicos*: colistina podría ser uno de los pocos recursos terapéuticos. No obstante, ya se han descrito resistencias a la misma, siendo la ventana opcional escasa actualmente.

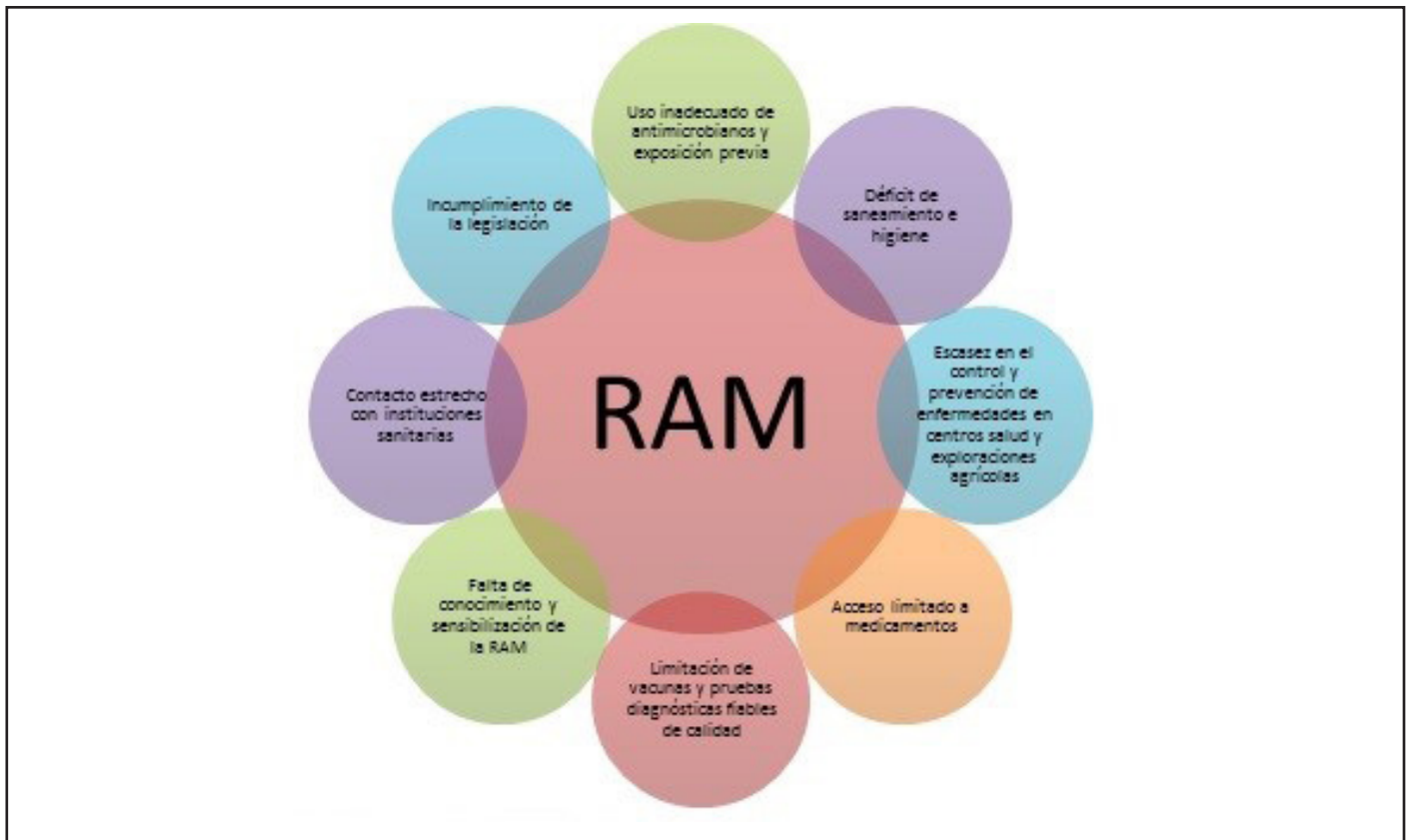
Tabla 2. Mecanismos de resistencia y manejo terapéutico.

Clase de resistencia	Detección	Tratamiento infección no complicada	Tratamiento infección complicada
<i>S aureus</i> meticilin-resistente (MRSA)	Test genético mecA Perfil susceptibilidad e interpretación CMI	Vancomicina Linezolid Daptomicina Ceftarolina Ocasionalmente: bactrim, minociclina/ doxiciclina, clindamicina	Vancomicina Linezolid Daptomicina Ceftarolina
<i>S aureus</i> vancomicina-intermedio (VISA)	Aislamiento MRSA con CMI 4-8 microg/mL a vancomicina	Linezolid Ceftarolina Ocasionalmente: minociclina/doxiciclina, tigeciclina, bactrim, clindamicina	Linezolid Ceftarolina
<i>S aureus</i> vancomicina-resistente (VRSA)	Aislamiento MRSA con CMI >16microg/mL a vancomicina	Linezolid Daptomicina Ceftarolina	Linezolid Daptomicina Ceftarolina
<i>Enterococcus</i> vancomicina-resistente (VRE)	Aislamiento <i>Enterococcus</i> con CMI ≥ 32microg/mL	Linezolid Daptomicina Ocasionalmente: ampicilina, aminoglicósidos	Linezolid Daptomicina Ocasionalmente: ampicilina, aminoglicósidos
Betalactamasas de espectro extendido (ESBL) Subtipos: CTX-M, SHV, TEM, OXA	Test molecular Doble disco de difusión cefalos. 3aG y sin amoxi/clav.	Carbapenémicos Aminoglicósidos Fosfomicina Tetraciclinas Fluoroquinolonas Nitrofurantoina Cefepime Piperacilina-tazobactam Ceftazidima-avibactam Ceftalozano-tazobactam	Carbapenémicos Ceftazidima-avibactam Ceftalozano-tazobactam Ocasionalmente: fluoroquinolonas
CRE / <i>K pneumoniae</i> carbapenemasa Subtipos: - Clase A ( <i>K pneumoniae</i> carbapenemasa) - Clase B (metalo-beta-lactamasas) - Clase C - Clase D (tipo OXA)	Test molecular Test Hodge modificado	Polimixinas Tigeciclina Aztreonam Fosfomicina Nitrofurantoina Aminoglicósidos Ceftazidima-avibactam	Terapia combinada con o sin carbapenémico con: Polimixinas Ceftazidima-avibactam Tigeciclina Aztreonam
New Delhi metalo-beta-lactamasa	Test molecular	Según antibiograma Polimixinas Tigeciclina	Terapia combinada según antibiograma+ocasionalmente antibióticos no susceptibles
Plásmido colistin-resistente (MCR-1)	Test molecular	Según antibiograma + antibiótico no susceptible	Según antibiograma + antibiótico no susceptible
<i>Pseudomonas</i> MDR	Test de susceptibilidad Interpretación CMI CDC/ECDC criterios	Carbapenémicos Polimixinas Aminoglicósidos Fosfomicina Ocasionalmente: cefepime, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, aztreonam	Carbapenémicos Polimixinas Aminoglicósidos Ocasionalmente: cefepime, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, aztreonam
<i>Acinetobacter</i> MDR	Test de susceptibilidad Interpretación CMI	Aminoglicósidos Polimixinas Ocasionalmente: tigeciclina, minociclina/ doxiciclina, ampicilina/sulbactam, fluoroquinolonas	Aminoglicósidos Polimixinas Ocasionalmente: tigeciclina, minociclina/doxiciclina, ampicilina/sulbactam, fluoroquinolonas

CMI: concentración mínima inhibitoria; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ECDC: European Center for Disease Prevention and Control.

Modificada de De Oliveira et al<sup>7</sup>.

Figura 3. Representación de los principales factores implicados en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana.



Fuente: Elaboración propia.

- *Staphylococcus aureus meticilin-resistente* (MRSA): series de casos han reportado que el 64% de los pacientes con infección por MRSA tienen más riesgo de muerte que los meticilin-sensibles. Cabe destacar la emergencia de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (cepas VISA, del inglés *vancomycin intermediate susceptible S. aureus*) como consecuencia del uso significativo de este antibiótico y la frecuencia de aislamiento de MRSA en unidades de hemodiálisis<sup>17</sup>.
- *Neisseria gonorrhoeae*: la abrupta y emergente multiresistencia a sulfamidas, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de primeras generaciones ha comprometido el manejo y control de la gonorrea. A día de hoy, ceftriaxona es el único tratamiento empírico en monoterapia remanente.

## Micobacterias

Una de las mayores amenazas para la contención de la epidemia de tuberculosis (TB) es la aparición de cepas resistentes,

estimándose medio millón de nuevos casos resistentes a la rifampicina (TBRR) y siendo un gran porcentaje de ellos multiresistentes (TBMR). La TBMR implica una forma de tuberculosis resistente a, por lo menos, dos de los fármacos más potentes contra ella (rifampicina e isoniazida), provocando, en consecuencia, tratamientos más largos, caros y parcialmente eficaces: menos del 60% de los pacientes tratados contra la TBMR o la TBRR se curan por completo. Según la OMS, un 18% de los casos había recibido previamente tratamiento antituberculoso por lo que, la incesante presentación de resistencias a nuevas terapias de último recurso como en el caso de la TB extremadamente resistente (TB XDR) (definida como TBRR/TBMR resistente a fluoroquinolonas y a la bedaquilina, a linezolid o a ambos), da lugar a un grave problema mundial<sup>18-20</sup>.

## Virus

El uso continuo de antivirales en población inmunodeprimida (en especial VIH) donde la replicación viral se ve frenada por la exposición prolongada de estos tratamientos, da lugar a una

preocupación *in crescendo* por la fallida parcial o completa de varias opciones terapéuticas, incluidas las más innovadoras. Por lo tanto, pacientes seropositivos pueden adquirir resistencias a través del tratamiento antirretroviral (*drug-resistant* HIV o HIVDR) o bien por infección de cepas VIH con resistencias intrínsecas. Por ejemplo, los niveles de farmacoresistencia pretratamiento contra los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos supera el 10% siendo alarmantemente mayor del 50% entre niños de reciente diagnóstico<sup>21–25</sup>.

## Hongos

La capacidad adaptativa y transmisora de los hongos al uso indiscriminado de productos antifúngicos a nivel terapéutico, agrícola e industrial, ha supuesto la expansión de la alarmante especie *Candida auris*, también conocida como el *superbug* fúngico. Identificada en Japón por primera vez en 2009, ya ha recorrido todo el mundo identificándose en 33 países de lo más distantes, siendo Suráfrica, EE.UU., India y España los líderes en la lista. Esta especie tiene la capacidad de colonizar o infectar a humanos, especialmente pacientes inmunocomprometidos ingresados en unidades de cuidados intensivos u otras instituciones sanitarias (residencias), siendo la bacteriemia el principal problema con una mortalidad asociada no menospreciable de entre 59–68%<sup>26,27</sup>. Por este motivo, estas dos entidades (colonización e infección) deben ser bien diferenciadas debido a estrategias terapéuticas y pronósticas tan diferentes. Varios estudios han reportado elevada resistencia a fluconazol y moderada a anfotericina B, quedando como una de las mejores opciones terapéuticas el uso de las equinocandinas (micafungina, anidulafungina) a las que presentan elevada sensibilidad<sup>28</sup>. Se le suma la capacidad innata de crear un biofilm altamente resistente que promocionaría la rápida transmisión nosocomial<sup>29,30</sup>. En resumen, si bien es cierto que *C. auris* presenta una baja incidencia (probablemente infraestimada por su dificultad identificativa), no se debe desatender sobre todo en una era basada en situaciones inmunomoduladoras incluyendo la inmunosenescencia<sup>26</sup>.

## Parásitos (malaria)

El tratamiento con terapias combinadas con artemisinina (ACTs – *artemisin combination therapies*) se considera de primera elección en la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* y es usada de forma extendida en los países de alto riesgo endémico. No obstante, la emergente aparición de resistencias parciales reportada en algunos países (Ruanda, Camboya, Laos, Myanmar, Tailandia y Vietnam, entre otros), ha dado lugar a un incremento de la morbimortalidad asociada a esta enfermedad

poniendo en el punto de mira la necesidad de un seguimiento más exhaustivo, si bien es cierto que el amplio rango de ACTs siguen manteniendo su eficacia<sup>31,32</sup>.

## Medidas implementadas en el presente y necesarias en un futuro

En un mundo donde la RAM es la voz cantante en las infecciones, se prevé un futuro incierto donde los patógenos que nos afecten no solo serán intratables por la mayoría de los antibióticos sino más agresivos y con una capacidad transmisora aún superior a la esperada. Por lo tanto, no solo es importante un enfoque multidisciplinar para entender los riesgos de esta multiresistencia, sino también para prever las consecuencias en el medioambiente<sup>33</sup>. De aquí nace el concepto “*One Health*”, un programa multi e interdisciplinar que engloba la salud de los seres humanos, animales, plantas, alimentos y del medioambiente estableciendo programas, políticas, legislaciones e investigaciones con el fin de afrontar este problema<sup>3,11,13</sup>.

En la Figura 4 se engloban los puntos clave a tener en cuenta en un programa de optimización de uso de antibióticos (PROA).

Para ello, la OMS ha remarcado la RAM como una de las prioridades sanitarias más importantes estableciendo cinco objetivos claves:

- Concienciación y entendimiento de la RAM.
- Conocimiento sólido a través de la vigilancia e investigación.
- Reducción de la incidencia de infecciones.
- Optimización del uso de antibióticos (ATB).
- Desarrollo económico sostenible para la investigación de nuevos fármacos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.

Paralelamente, en el plano mundial se han establecido diferentes programas y políticas para combatir la RAM de forma internacional, entre los que destacan los siguientes con objetivos muy definidos:

- *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos (PAM)*: regulación de los acuerdos de financiación y aplicación de planes nacionales para garantizar el progreso sostenible.
- *Secretaría Conjunta Tripartita sobre la Resistencia a los Antimicrobianos*: formada por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la OMS; impulsar una colaboración multipartidista en relación con la RAM.
- *Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antimicrobianos*: campaña mundial para concienciar sobre el uso

Figura 4. Representación de los elementos clave de un programa de optimización del uso de antibióticos.



Fuente: Modificada de Majumder MAA<sup>13</sup>.

de antimicrobianos a nivel mundial y fomentar prácticas de optimización de los mismos.

- *Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS)*: vigilancia epidemiológica de la RAM, uso de antimicrobianos y resistencia de éstos en la cadena alimentaria y medioambiental.
- *Establecimiento de prioridades mundiales de investigación y desarrollo para la RAM*: orientar la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos, medios diagnósticos vacunas partiendo de la lista OMS de patógenos prioritarios.
- *Alianza Mundial para la Investigación y Desarrollo de Antibióticos (GARDP)*: elaborar y distribuir cinco nuevos tratamientos contra las bacterias farmacorresistentes que representan una mayor amenaza según la OMS.

## Nuevas dianas y estrategias complementarias para combatir la RAM

Una herramienta adicional a lo anterior y altamente útil en la alteración patogénica y mitigación de la RAM es los avances en el campo de la ingeniería genética y metagenómica. Diferentes enfoques han sido explorados centrándose en nuevas dianas o en distintas fases, entre los cuales destacan:

- *Toxina-antitoxina (T:A)*: presentes únicamente en genoma bacteriano y arcaico, en situaciones de estrés (nutricional o de colonización), el complejo T:A se fragmenta liberando la toxina y provocando la muerte celular o estado quiescente. Se ha evidenciado sobre todo su uso como antivirales o agentes antitumorales.



- *Interferencia con la estabilidad del moviloma*: el conocimiento de la transferencia genética mediante el moviloma podría interferir en la estabilidad del plásmido y disminuir la expansión de la RAM.
- *Patrones de virulencia*: el objetivo no es eliminar la bacteria patógena sino disminuir su capacidad de virulencia con el uso de modificación de genes involucrados en la movilidad bacteriana o en proteínas participantes.
- *Inhibición de sistemas de secreción*: restricción de la secreción de proteínas efectoras implicadas en la patogénesis con tal de limitar la virulencia bacteriana mediante interferencia con macromoléculas. Tres estrategias relevantes se han propuesto para su uso: inhibidores de interacciones proteína-proteína, pequeñas moléculas o fragmentos y ARNs antisentido.

Por otro lado, se han estudiado estrategias complementarias a lo anteriormente descrito para reducir la carga de la RAM, tales como: trasplante del microbioma, combinaciones de bacteriófagos, vacunas contra patógenos, péptidos antimicrobianos, metales (cobre, plata y galio), moléculas contra biofilm y el uso de bacterias como agentes terapéuticos (bacterias depredadoras como agentes de biocontrol – “antibióticos vivos” – o como fuentes biológicas de nuevos antibióticos – “microfactorías”)<sup>9,11</sup>.

## Conclusiones y recomendaciones

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud global que pone en el punto de mira el concepto de *One Health*. La magnitud de esta amenaza es real y aumentará con el paso del tiempo habiéndose reportado una mortalidad no menos apreciable asociada con el riesgo de sobrepasar un punto de no retorno en un futuro.

Es por este motivo que la implementación de programas de regulación y políticas legislativas de un correcto uso de antimicrobianos es fundamental para garantizar su efectividad en los próximos años, bajo un contexto de avance y protección de la salud pública. De hecho, varios estudios han puesto de manifiesto el éxito evidente de algunas políticas reguladoras promocionando el uso racional de los antimicrobianos como medida contra la RAM. Para ello, se deberá asegurar, universalmente, un acceso equitativo, sostenible y de calidad de estos medicamentos.

Esta acción debe ser implementada no solo a nivel mundial e institucional como es el sistema sanitario, veterinario agrícola, etc., sino también a nivel individual. Este objetivo de frenar la RAM será alcanzable y factible si se siguen unos programas multidisciplinarios de la mano de una evidencia científica robusta y de guías definidas por organizaciones nacionales e internacionales.

## Bibliografía

1. Zaman S Bin, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus* [Internet]. 2017 Jun 28;9(6):e1403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28852600>
2. WHO. Germs Develop Antibiotic Resistance. 2019;2019.
3. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2018;6(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600770>
4. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2018;42(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069382>
5. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol* [Internet]. 2020;88(1):26–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31659373>
6. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;30(2):313–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208761>
7. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):1–49.
8. Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial Resistance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2020 Oct;30(4):619–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891221>
9. Bravo A, Ruiz-Cruz S, Alkorta I, Espinosa M. When Humans Met Superbugs: Strategies to Tackle Bacterial Resistances to Antibiotics. *Biomol Concepts* [Internet]. 2018 Dec 31;9(1):216–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811343>
10. Allison D, Higginson P, Martin S. Antibiotic resistance awareness. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2017;25(1):235. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443787/>
11. Pérez J, Contreras-Moreno FJ, Marcos-Torres FJ, Moraleta-Muñoz A, Muñoz-Dorado J. The antibiotic crisis: How bacterial predators can help. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:2547–55.
12. Jadeja NB, Worrish A. From gut to mud: dissemination of antimicrobial resistance between animal and agricultural niches. *Environ Microbiol* [Internet]. 2022 Feb 16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172395/>
13. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, et al. Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–38.
14. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in catalonia: Impact of the covid-19 pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(8):1–12.
15. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol*. 2019;10(APR).

16. Dodds DR. Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2017;134:139–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956111/>
17. Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate Staphylococcus aureus (VISA) and heterogenous-VISA. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2014 Jan;21:575–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567819>
18. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J-W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2018;77(6):469–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30339803>
19. Eimer J, Patimeteeporn C, Jensenius M, Gkrania-Klotsas E, Duvignaud A, Barnett ED, et al. Multidrug-resistant tuberculosis imported into low-incidence countries—a GeoSentinel analysis, 2008–2020. *J Travel Med* [Internet]. 2021;28(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987682/>
20. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. [Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: contribution of constituent and acquired mechanisms]. *Rev Salud Publica (Bogota)* [Internet]. 20(4):491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30843986>
21. Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas CJ, Atkins KE, Hué S, Gascuel O. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2021;51:56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34597873>
22. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2019;48:24–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029861/>
23. Parikh UM, McCormick K, van Zyl G, Mellors JW. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017;12(2):182–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059958/>
24. Komal D, Khushboo J, Aaftaab S, Lakshmi S, Mallika A. Targeting Integrase Enzyme: A Therapeutic Approach to Combat HIV Resistance. *Mini Rev Med Chem* [Internet]. 2020;20(3):219–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613727>
25. Tarasova O, Poroikov V. HIV Resistance Prediction to Reverse Transcriptase Inhibitors: Focus on Open Data. *Molecules* [Internet]. 2018 Apr 19;23(4). Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/956>
26. Chen J, Tian S, Han X, Chu Y, Wang Q, Zhou B, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of Candida auris. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–10.
27. Srinivasan A. Antibiotic Resistance (AR), Antibiotic Use (AU), and COVID-19. *Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis*. 2021;1–35.
28. Zhen X, Stålsby Lundborg C, Sun X, Zhu N, Gu S, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1).
29. Horton MV, Nett JE. Candida auris Infection and Biofilm Formation: Going Beyond the Surface. *Curr Clin Microbiol Reports*. 2020;7(3):51–6.
30. Ademe M, Girma F. Candida auris: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020;13:1287–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32440165>
31. Plowe CV. Malaria chemoprevention and drug resistance: a review of the literature and policy implications. *Malar J* [Internet]. 2022 Mar 24;21(1):104. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-022-04115-8>
32. Su X-Z, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. Plasmodium Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019;32(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31366610>
33. Gray DA, Wenzel M. Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs. *ACS Infect Dis* [Internet]. 2020;6(6):1346–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32156116>