

TEMA DE ACTUALIDAD

Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos

Silent epidemics from the XXI century. Microbial Resistance to antibiotics

María Mayda Oliva Martínez,^I  Ana Lina Báez Gómez.^{II}

I Licenciada en Alimentos. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Investigador Auxiliar. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. San José de Las Lajas, Cuba. Correo electrónico: mom@infomed.sld.cu

II Licenciada en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. San José de Las Lajas, Cuba.

RESUMEN

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos es una de las mayores amenazas a la salud humana en todo el mundo. Los servicios sanitarios presentan problemas para contener algunas enfermedades bacterianas, a medida que el arsenal antibiótico que tienen a su disposición ve disminuida su eficacia, existiendo muy pocos medicamentos en desarrollo. El objetivo es actualizar sobre esta temática a nivel internacional y nacional para lo que se realizó una búsqueda de información en revistas cubanas y en las memorias del Congreso Internacional "Resistencia Antimicrobiana del Laboratorio a la Clínica" efectuado en el año 2018. Cuba se ha incorporado a la comunidad internacional en el control de este problema de salud mundial, involucrando sectores que pueden accionar a favor de la detención de la resistencia antimicrobiana. Se concluye que es necesario revertir la situación nacional con medidas efectivas que garanticen la salud humana.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, microorganismos, medicamentos antibióticos

Descriptores: resistencia bacteriana a los medicamentos; farmacoresistencia bacteriana; antibacterianos

ABSTRACT

The resistance of microorganisms to antibiotics is one of the highest threats to human health all over the world. The sanitary services present problems to stop some bacterial diseases in the way that the great quantity of antibiotics in disposition diminishes its efficacy, because there are very few medications under development.



The objective is to update on this topic at international and national level, for which an information research was performed in Cuban journals and in the reports of the International Congress “Antimicrobial Resistance from the Laboratory to the Clinic” carried out in 2018. Cuba has been incorporated to the international community in the control of this worldwide health problem, involving sectors able to act in favor of the stopping of the antimicrobial resistance. It can be concluded that it is necessary to change the national situation with effective measures that guarantee human health.

Key words: antimicrobial resistance, microorganisms, medicines

Descriptors: drug resistance, bacterial; bacterial drug resistance, microbial; anti-bacterial agents

INTRODUCCIÓN

La falta de energía procedente de los recursos fósiles y la falta de agua potable están amenazando la sobrevivencia de la humanidad en nuestro planeta, pero existe un fenómeno por el cual los humanos no podrán controlar las infecciones y las epidemias y es la resistencia microbiana a los antibióticos, que se produce por las mutaciones de los microorganismos patógenos, para resistir el combate por los antibióticos, es así que la resistencia microbiana se considera también una epidemia de importancia para el siglo XXI.¹

Los microorganismos tienen una adaptabilidad increíble, son capaces de sobrevivir a temperaturas elevadas, heladas, a salinidad extrema, en volumen de cero oxígenos, en presencia o ausencia de luz, entre otras condiciones adversas; muchas bacterias se reproducen entre 20 y 30 minutos, mientras que el hombre puede necesitar 20 y 30 años. Por otro lado, la aprobación de nuevos antimicrobianos no satisface las necesidades porque es muy lenta y costosa, demora mucho tiempo recuperar la inversión, que se estima entre 400 y 800 millones de dólares para cada nueva formulación, y esto disminuye el incentivo de los fabricantes. Los antibióticos se usan en períodos cortos, entre 7 y 10 días, a diferencia de otros medicamentos de usos prolongados para enfermedades crónicas.²

La capacidad de los microorganismos de resistir los efectos de la antibioterapia es un fenómeno que atrae la atención de la ciencia moderna, y en relación a esta problemática se ha pronunciado la Organización Mundial de la Salud, solicitando a los países minimizar este riesgo, ya que es un problema de la salud pública mundial.¹

El uso indiscriminado de antibióticos que aumentan el número de microorganismos resistentes, es un factor que contribuye a la resistencia, además de los diagnósticos incorrectos, prescripciones innecesarias, la automedicación y el uso de antibióticos en la alimentación del ganado, que luego es consumido por el hombre. Estos

factores pueden ser controlados y ayudar a evitar el ritmo creciente de la resistencia con respecto a la producción de nuevos antibióticos y probar su eficiencia y efectividad antes de salir al mercado.³

Todo lo anterior motiva la realización de este trabajo basado en la información recopilada de diferentes fuentes, tales como revistas cubanas e información procedente del Congreso Internacional “Resistencia Antimicrobiana del Laboratorio a la Clínica” realizado en el año 2018; con el objetivo de actualizar sobre esta temática a nivel internacional y nacional.

DESARROLLO

La resistencia microbiana a los antibióticos (RAM) no es un fenómeno nuevo, desde 1945 se reportan los primeros casos de resistencia a la penicilina, medicamento que fue muy valioso durante la Segunda Guerra Mundial. Posteriormente otros antibióticos como las cefalosporinas y macrólidos se han vuelto obsoletos por esta causa.

En los años 60, la aparición del género *Staphylococcus spp* o aureus resistente a la meticilina y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina confirman la gravedad de la resistencia antimicrobiana. Este fenómeno se fue haciendo más dramático con el incremento de la resistencia a la ampicilina en los 70; la aparición de *Enterococcus* resistente a la vancomicina en los 90 y la extensión de la resistencia a diferentes familias de antimicrobianos acordes con su velocidad de uso y cuantía en la práctica médica la que ya involucra, incluso, a antibióticos de última generación.⁴ Cabe resaltar la resistencia emergente transferible a la linezolid mediada por plásmidos en *Staphylococcus ciuri* y *Enterococcus faecium*.⁵

Algunos científicos del área de la Microbiología, como Vega, afirman que un antibiótico empieza a perder vigencia a medida que empieza a usarse de forma masiva. Las mutaciones genéticas de las bacterias cada vez son más frecuentes. En la actualidad el *Staphylococcus aureus* es considerado muy resistente a los antibióticos comunes. Los antibióticos creados en la década del 90 ya comienzan a tener resistencia en el año 2003. Los *Enterococos* en los hospitales fueron resistentes en 1983 a la penicilina, y en 1987 a la vancomicina. El *Streptococcus pneumoniae* causante de neumonía, otitis, meningitis, sinusitis, peritonitis y artritis, normalmente es resistente a la penicilina y a otros betalactámicos.⁶

Las especies del género *Proteus* tan infectantes del tracto urinario, también son resistentes al igual que la *E. coli*, a algunos aminoglucósidos sin embargo las fluoroquinolonas han sido eficaces en estos casos.*

* Vega S. Resistencia a los antimicrobianos en Las Américas. En: Conferencia Internacional. Resistencia a los antimicrobianos, del laboratorio a la clínica. Cuba: Asociación Panamericana de Infectología; septiembre 27-28, 2018.

Los β -lactámicos constituyen los antibióticos más ampliamente usados correspondiendo al 50 % de todas las recetas médicas antibióticas en todo el mundo.⁶ Sin embargo, las bacterias han desarrollado disímiles mecanismos de resistencia para vencer hasta los más modernos fármacos de esta familia.

La producción de β -lactamasas ha constituido desde la década de los 80 uno de los mecanismos de resistencia más importantes en bacilos gran negativos y gram positivos para eliminar la eficacia de los β -lactámicos. Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), principalmente detectadas en *Enterobacterias*, hidrolizan y causan resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem).⁷ Las de mayor diseminación son el tipo SHV, TEM y la CTX-M. Esta última es la de superior impacto epidemiológico tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad.⁸

Después del surgimiento de las BLEE continuaron emergiendo nuevas enzimas capaces de hidrolizar un espectro más amplio de β -lactámicos entre ellas, las carbapenemasas⁹ las cuales son enzimas producidas por bacterias gram-negativas, mediadas por plásmidos asociadas muchas veces a clones hiperepidémicos por lo que experimentan una gran diseminación mundial. Se relacionan con la asistencia sanitaria con tasas de mortalidad del 40 al 80 %.¹⁰

Las carbapenemasas tipo KPC y NDM predominantemente en enterobacterias son las de mayor impacto epidemiológico. Otras enzimas clínicamente importantes incluyen las oxacilinasas La mayor repercusión clínica terapéutica de los patógenos productores de carbapenemasas está dada por su resistencia a todos los fármacos β -lactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 (New Delhimetallo-beta-lactamase) pueden conservar la susceptibilidad al aztreonam. Por otra parte, estas bacterias pueden compartir otros mecanismos de resistencia mediados por plásmidos comprometiendo la eficacia clínica de varias familias de antibióticos.¹¹

Esta situación deja muy pocas opciones terapéuticas como la colistina, la tigeciclina y los aminoglucósidos. En la actualidad se comercializan β -lactámicos con inhibidores de carbapenemasas como ceftazidima-avibactam y ceftolozan-tazobactam pero su utilidad está limitada en los países de bajos y medianos ingresos por su elevado costo. Por otro lado, ya se reporta resistencia a la ceftazidima-avibactam entre las bacterias productoras de KPC (*Klebsiella Pneumonie Carbapenemasa*).¹¹

Resistencia a quinolonas.

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos sintéticos, entre las que se encuentran el ácido nalidíxico y las quinolonas fluoradas, como norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina cuyo espectro de actividad se centra en las bacterias gram negativas. La resistencia a las quinolonas está

relacionada con su introducción, una amplia diseminación desde hace 30 años y actualmente es epidémica.⁷

Hasta 1998 todos los mecanismos de resistencia a quinolonas eran cromosómicos, en este año, se documenta la resistencia mediada por el plásmido *qnrA*, en aislamientos clínicos en *K. pneumoniae*, en los Estados Unidos. Los genes *qnr* codifican para las proteínas Qnr, que enmascaran el sitio diana de acción de las fluoroquinolonas. Hasta el momento se reconocen casi cien variantes de proteínas Qnr distribuidas en seis grupos denominados QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrS y QnrVc.¹²

La importancia clínica de este mecanismo se explica por su capacidad de complementar la resistencia cromosómica a quinolonas conferida por mutaciones en las topoisomerasas, disminución en la expresión de porinas o la sobreexpresión de bombas de eflujo. Adicionalmente, facilitaría la selección de mutaciones cromosómicas a concentraciones de quinolonas, que de otro modo resultarían letales en ausencia de dicho gen.

Existen otros determinantes plasmídicos de resistencia a quinolonas como los genes que median las bombas de expulsión activa *QepA* y *OqxAB* y la variante de la aminoglucósido-acetiltransferasa *AAC(6')-Ib-cr*, capaz de acetilar a ciprofloxacina y norfloxacino además de amikacina, kanamicina y tobramicina. Aunque la resistencia a quinolonas mediada por genes plasmídicos es de bajo nivel, se ha observado (tanto *in vitro* como *in vivo*) que facilitan la selección de mecanismos adicionales de resistencia, que contribuirán a un mayor nivel de resistencia.¹³

En los últimos años existe un aumento de la resistencia a las quinolonas en aislados productores de BLEE, que portan los genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB* o, *qnrS*), *qepA* o *aac(6')-Ib-cr*, que confieren resistencia de bajo grado a estos antibióticos. Estos genes se localizan en plásmidos y se describen en distintas especies de enterobacterias.¹³ La OMS ha hecho un llamado, recientemente, para evitar el uso de las fluoroquinolonas a escala mundial para rescatar su eficacia clínica.¹

Resistencia a polimixinas

La más reciente preocupación en términos de resistencia es la relacionada a la colistina en bacilos gram negativos que ya se ha reportado en diferentes países de América Latina, Estados Unidos, Corea del Sur, Italia, Grecia, Arabia Saudita, entre otros países.¹⁵

En la década del 90, la colistina resurge como una opción de tratamiento de última línea para los patógenos gram negativos multirresistentes, incluyendo a carbapenémicos, tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* responsables de infecciones asociadas a la atención de salud con alta morbilidad y mortalidad. Hasta hace dos años, la resistencia a la colistina obedecía, principalmente, a mutaciones en los genes cromosómicos

causantes de modificaciones en el lipopolisacárido de la pared bacteriana, el sitio de acción de este antibiótico.¹⁵

El descubrimiento del gen *mcr-1* mediado por plásmidos, en el 2015 en China, constituye una emergencia en la actualidad al ser la primera evidencia de la transferencia horizontal de genes que confiriera resistencia a la colistina.¹⁶ Esto resalta la importancia de mejorar la vigilancia mundial ya que las bacterias pueden compartir y diseminar fácilmente dicha resistencia.

Las polimixinas se emplean en animales de granja para prevenir infecciones y promover su crecimiento. Por ello es importante que la vigilancia de la propagación de *mcr-1* no se limite únicamente a la medicina humana, sino que también abarque al ámbito de la medicina veterinaria. El uso de polimixinas en la cría de animales ha favorecido la aparición del plásmido de resistencia a la colistina. En ese sentido, es urgente que el uso de este antibiótico sea limitado al tratamiento de animales afectados clínicamente.¹⁷

El tratamiento dirigido de los pacientes con infecciones causadas por bacilos gram negativos multirresistentes es una tarea ardua, pues ha de recurrirse a un escaso número de antibióticos que, a menudo, son más tóxicos y posiblemente menos eficaces que β -lactámicos y fluoroquinolonas. En términos generales, se recomienda la utilización de al menos dos fármacos activos o con actividad sinérgica *in vitro*, tanto porque varios estudios observacionales han asociado esta estrategia con mejores desenlaces clínicos, como en un intento de evitar la emergencia ulterior de resistencia.¹⁸

Por la dispersión de las BLEE y carbapenemasas (KPC y NDM) en servicios de salud de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) ha emitido cinco alertas epidemiológicas en los últimos años.¹⁹ La más reciente sobre la emergente resistencia transferible a colistina con hallazgos en países de la región como Brasil, Colombia, Argentina, Estados Unidos y Canadá.¹⁵

La *Neisseria gonorrhoeae* resistente a todos los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, también fue objeto de alerta epidemiológica en el 2011 en la región. La cepa denominada H041 es resistente a penicilina, ciprofloxacina, tetraciclina y cefalosporinas de tercera generación siendo sensible a espectinomicina y con sensibilidad reducida a azitromicina.²⁰

La resistencia a antifúngicos también evoluciona con el transcurso de los años, aunque con menos impacto clínico y epidemiológico que en bacterias. Recientemente, la OPS/OMS emitió una alerta en la región de Latinoamérica relacionada con *Candida auris*, identificado como patógeno humano desde 2009 en Japón y ha sido causa de brotes afectando a Venezuela y Colombia. Se ha relacionado en pacientes con estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos neonatales y de adultos. Su aislamiento estuvo circunscrito a muestras de

sangre, orina y lavado broncoalveolar. La resistencia al fluconazol, voriconazol y anfotericina B fue evidente en este patógeno emergente.²¹ Esto ratifica la trascendencia en la actualidad de la resistencia a antifúngicos por hongos de importancia clínica.

Los pronósticos emitidos según las tendencias estadísticas, por la Asociación Panamericana de Infectología, refieren que para el año 2050 de los 10 000 000 de fallecidos por la resistencia antimicrobiana en el mundo, 700 000 individuos morirán América Latina, casi 9 millones entre África y Asia y 390 000 en el continente europeo.*

Sería interminable un artículo que se refiera a la resistencia a los antimicrobianos hasta donde se han estudiado mundialmente; pero sólo, refiriéndose al problema de salud mundial en el manejo de la Infecciones de transmisión sexual, por desconocimiento de las cepas y sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana y genético.

Se plantea que los *Micoplasmas* asociados a enfermedades como la uretritis, cervicitis, endometritis, que pueden traer la infertilidad a la mujer, embarazo ectópico y parto pretérmino y en los hombres puede causar la prostatitis y epididimitis. Sobre todo, cuando se trata del *Mycoplasma genitalium*, o la mayoría de las vaginosis bacterianas que tienen su causa en el *Mycoplasma hominis*, también son microorganismos con gran resistencia antimicrobiana.^{22,23}

El *Mycoplasma hominis* cuyo tratamiento de elección era la azitromicina, debido a la alta resistencia que los microorganismos han presentado a los macrólidos se ha tenido que orientar al uso de las quinolonas fluoradas, para lograr la efectividad deseada al igual que los *Ureaplasmas* en los cuales se indicaban las tetraciclinas y se ha tenido que recurrir también a las quinolonas pues han hecho resistencia a las lincosamidas. Sin embargo, el *Mycoplasma genitalium* todavía mantiene sensibilidad a los macrólidos y a las lincosamidas en algún porcentaje.^{22,23}

Los principales mecanismos de resistencia adquirida se basan en las modificaciones o protección del sitio de acción del antibiótico, mecanismo de flujo activo, y resistencia mediada por mutaciones cromosomales y sobre esto se prevé para el futuro. Los *Micoplasmas* han causado muchas enfermedades respiratorias, en especial el *Mycoplasma pneumoniae* que causa grandes problemas de salud especialmente en niños y adolescentes, ya que infectan el tracto respiratorio bajo y alto apareciendo las bronquitis, neumonías, bronquiolitis y otras complicaciones extrapulmonares.

*Vega S. Resistencia a los antimicrobianos en Las Américas. En: Conferencia Internacional. Resistencia a los antimicrobianos, del laboratorio a la clínica. Cuba: Asociación Panamericana de Infectología; septiembre 27-28, 2018.

Los *Mycoplasmas* han afectado los sistemas digestivo, cardiovascular, hematológico y hasta neurológico, para los cuales el tratamiento de elección era la azitromicina. El tratamiento con este macrólido no ha sido efectivo por lo que han surgido graves complicaciones, evidenciándose la alta resistencia lograda por este microorganismo. En estos casos para atenuar los síntomas se ha usado quinolonas y corticoides con buenos resultados.^{22,23}

Antes del año 2011 el tratamiento antimicrobiano de los *Mycoplasma* era empírico, según las diferentes drogas en relación con la región geográfica y no se establecían puntos de corte con la investigación in vitro. Después del 2011 según las normas internacionales del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) se orientan a la unificación de los tratamientos y la homogenización de los mismos según especies, la vigilancia atendiendo a los resultados usando drogas recomendadas, en base a puntos de corte establecidos con la experimentación in vitro, haciéndose más ciencia en el campo de la microbiología aplicada a la clínica.²⁴

El panorama mundial de la resistencia antimicrobiana amenaza con volver a la era preantibiótica. La mejor solución es evitar las infecciones con vacunas y cumplir con las precauciones universales, tales como, el lavado de manos y respetar la unidad individual, así como aplicar debidamente las medidas de aislamiento hospitalario en pacientes colonizados o infectados por microorganismos multidrogaresistentes. Es necesario crear sistemas de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos desde el hospital hasta los centros de referencia, que permitan conocer los datos de los servicios, región o país. Cada hospital debe disponer de un equipo de soporte y administración de antimicrobianos que incluya: infectólogo, epidemiólogo, farmacólogo, y realizar auditorías de control.²⁴

En la antigüedad no existían los antibióticos y en la actualidad de no preservar los medios para asegurar que los mismos sigan siendo efectivos, las generaciones futuras van a vivir en un mundo sin ellos.

Dada las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a todos los jefes de estado a través de los ministerios de salud de los países, se puede concluir que el problema es serio y hay que tener percepción del riesgo que corre la humanidad;²⁵⁻²⁸ es por esto que el estado cubano se ha pronunciado dando garantías de que se trabajará en ello con todo el rigor que se requiera.

En Cuba existe un plan nacional para el enfrentamiento a este fenómeno que tiene cinco áreas claves de acción para mitigar los daños de la resistencia antimicrobiana y son: mejorar el conocimiento y comprensión de la resistencia antimicrobiana, basado en la educación, formación y desarrollo sectores sanitarios, veterinarios y agrícolas, también se propone fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia e investigación, mejorando la capacidad de los laboratorios de Investigación y desarrollo, además reducir la incidencia de infecciones a través de medidas

efectivas de higiene; para esto se trabaja en la prevención a nivel de la comunidad en humanos y en la prevención y control de la salud animal.²⁵⁻²⁸

Unas de las medidas más importantes radica en optimizar el uso de antimicrobianos en la salud humana y animal lo que se hace a través del Plan Nacional de Medicamentos, la garantía del acceso a antimicrobianos de calidad y con el control del uso de los antimicrobianos en veterinaria y agricultura y por último, se ha propuesto asegurar la sostenibilidad de la inversión a través de investigación y desarrollo midiendo la carga de la resistencia a los antimicrobianos en lo que se ha destacado el Instituto de Medicina Tropical “ Pedro Kourí” (IPK) , así como evaluar las necesidades de inversión y establecer mecanismos para la participación activa del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), el Ministerio de la Agricultura (MINAGRI) y otras dependencias.²⁹

En el IPK se ha llevado a cabo la introducción en los Laboratorios Nacionales de Referencia de protocolos avalados internacionalmente para la búsqueda de fenotipos emergentes de resistencia y la vigilancia sostenida. Esto permitió detectar y alertar oportunamente sobre la circulación en Cuba de patógenos gram negativos causantes de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria productores de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1, una de las más temibles amenazas sobre la que la OMS ha llamado la atención, así como una prevalencia elevada de *E. coli* y *K. pneumoniae* productora de BLEE, a nivel nacional.³⁰

Otro hallazgo importante ha sido la resistencia plasmídica transferible a fluoroquinolonas en aislamientos invasivos de *E. coli* extraintestinal mediada por los genes *qnr* que codifican para las proteínas Qnr, que enmascaran el sitio diana de acción de las fluoroquinolonas, así como la producción de la enzima AAC6'(Ib)-cr que afecta a ciprofloxacina y norfloxacina (dato no publicado). Se ha notificado una resistencia elevada en *N. gonorrhoeae* a penicilina, tetraciclina y ciprofloxacina, resistencia moderada a azitromicina y se han encontrado aislados con sensibilidad disminuida a ceftriaxona. Por otro lado, es significativa la circulación de *S. aureus* resistente a la meticilina, en situación similar a la que exhiben otros países de Latinoamérica.^{31, 32}

La circulación de *Enterococcus* spp resistentes a glucopéptidos mediado por los genes *vanA* y *vanB* aunque de prevalencia baja, como en Latinoamérica, también se ha documentado.³³ Asimismo, se notifica la circulación de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogaresistente en baja frecuencia y con predominio en individuos coinfectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana-Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH-Sida), lo que avala el éxito del programa de control de la tuberculosis en Cuba.³⁴

Por otra parte, en el laboratorio de micología del IPK se realiza la vigilancia de la resistencia a los antifúngicos, un fenómeno que, aunque de manera más lenta, también está aumentando a nivel mundial. Esta actividad se ha enfocado en las levaduras de interés clínico, fundamentalmente de los géneros *Candida* y

Cryptococcus,³⁵ donde no se han encontrado valores de resistencia que pudieran constituir problemas de salud. Sin embargo, se ha encontrado resistencia a polienos y azoles en aislados del género *Aspergillus* de origen clínico y ambiental.³⁶

En la agricultura son numerosos los productos que se emplean para el control de plagas de tipo fúngico y existe la hipótesis de que los azoles agrícolas son capaces de generar una presión selectiva sobre microorganismos salvajes e inducir resistencia cruzada a azoles de uso clínico, por lo que en este sentido el enfrentamiento al problema debe hacerse de manera integral.

La implementación de la vigilancia de la resistencia del VIH a drogas antirretrovirales es otro de los logros de Cuba en la lucha contra la RAM. Se han desarrollado múltiples estudios desde el 2009 que evidencian altos niveles de resistencia en pacientes tratados y no tratados, lo que ha permitido sugerir a las autoridades de salud la necesidad de ampliar el acceso a potentes medicamentos antirretrovirales (ARV), así como realizar un análisis integral de los factores que pueden incidir en este hallazgo.³⁷

La RAM representa una grave amenaza para la salud mundial. Aunque los avances en la investigación médica son promisorios en el campo de la prevención y tratamiento de la RAM, se requiere de acciones mundiales para reducir la diseminación y mitigar los efectos negativos de las bacterias, virus, hongos y parásitos resistentes que afectan a los seres vivos en diferentes ecosistemas.³⁸

El compromiso político de los gobiernos, con el apoyo de los diferentes actores involucrados en la lucha contra la RAM, representan un papel importante en el cumplimiento de las acciones para disminuir la prescripción inadecuada de antimicrobianos, incrementar la inmunización contra patógenos, la implementación de medidas de prevención y control de las infecciones y el fortalecimiento de la vigilancia de los patógenos resistentes en la medicina humana, veterinaria y agricultura. Cuba responde, positivamente, al llamado de la OMS, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) con fortalezas y desafíos.³⁸

CONSIDERACIONES FINALES

Es necesario detener la resistencia antimicrobiana con medidas efectivas que garanticen la salud futura de la humanidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gérvas J. La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. Atención Primaria [Internet]. 2000 [citado 17 Ene 2019]; 25(8): 589-96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-resistencia-los-antibioticos-un-S0212656700785738>
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 Jan 1 [citado 17 Ene 2019]; 48(1):1-12. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/48/1/1/288096>
3. Organización Mundial de la Salud. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 5 Sep 2017]. Disponible en: <https://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en/>
4. Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública [Internet]. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; 2004 [citado 5 Sep 2017]. Disponible en: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XF2016039643>
5. Run F, Dexi L, Yang W, Tao H, Andrea T, Feßler, Stefan S, et al. Presence of the *optrA* gene in methicillin-resistant *staphylococcus sciuri* of porcine origin. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2016 [citado 5 Sep 2017]; 60(12):7200-5. Disponible en: <https://aac.asm.org/content/60/12/7200.long>
6. King D, Sobhanifar S, Strynadka N. The mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. En: Gotte M, Berghuis A, Matlashewski G, Wainberg M, Sheppard D, editors. Handbook of antimicrobial resistance. New York: Springer Science; 2017. p. 177-95.
7. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram negativos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2017]; 29(7):524-34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccion-fenotipica-mecanismos-resistencia-microorganismos-S0213005X11001546>
8. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion [Internet]. Frontiers Microbiology. 2012 [citado 5 Sep 2017]; 3(110):1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316993/>
9. Echeverri Toro LM, Cataño Correa JC. Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Latreia [Internet]. 2010 Sep [citado 18 Jul 2019]; 23(3): 240-49. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012107932010000300006&lng=en.Doi
10. Doi Y, Paterson D. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2015 [citado 18 Jul 2019]; 36(1):74-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470611/>

11. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a kpc-3- expressing klebsiella pneumonia isolate. *Antimicrob Agents Chemother*[Internet]. 2015[citado 18 Jul 2019];59(10):6605-7. Disponible en: <https://aac.asm.org/content/59/10/6605.long>
12. Jacoby G, Strahilevitz J, Hooper D. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiol Spectr*[Internet]. 2014[citado 18 Jul 2019];2(2):1-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288778/>
13. Elgorriaga Islas E, Guggiana Niloa P, Domínguez Yévenes M, González Rocha G, Mella Montecinos S, Labarca Labarcac J, et al. Prevalencia del determinante de resistencia plasmídica a quinolonasaac(6')-Ib-cr en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE aisladas en diez hospitales de Chile. *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin*[Internet]. 2012[citado 18 Jul 2019];30(8):466-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X12000699>
14. WorldHealthOrganization. Vigilancia del uso de los antimicrobianos [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [citado 5 Sep 2017]. Disponible en: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/optimize-use/surveillance/es/>
15. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, implicaciones para la salud pública en las Américas, 10 de junio de 2016[Internet]. Washington, D.C: OPS/OMS; 2016[citado 5 Sep 2017]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-jun-10-alerta-epi-enterob-resist.pdf>
16. Liu YY, Wang Y, Walsh TR. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*[Internet]. 2016[citado 5 Sep 2017]; 16(2):161-8. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S1473309915004247?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1473309915004247%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
17. European Medicine Agency. Use of colistin-containing products within the European Union: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. European Medicine Agency[Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2017]:7. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf
18. Martínez JA. Aproximación terapéutica dirigida tras el conocimiento del aislado: enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. *Rev Esp Quimioter*[Internet]. 2016[citado 5 Sep 2017];29(Suppl.1):31-4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6314066>

19. Quiñones D. Alerta epidemiológica: emergencia de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1 en Cuba. Boletín Epidemiológico del IPK [Internet]. 2014 [citado 5 Sep 2017]; 24(9):64. Disponible en: <https://boletines.sld.cu/ipk/2014/03/01/vol-24-no-09-2014/>
20. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: *Neisseria gonorrhoeae* multirresistente. 2011 [Internet]. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2011 [citado 5 Sep 2017]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=neisseria-gonorrhoeae-multirresistente-3838&alias=43500-2-febrero-2018-neisseria-gonorrhoeae-alerta-epidemiologica-500&Itemid=270&lang=en
21. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: brotes de *Candida auris* en servicios de atención de salud. 3 de octubre, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2016. Disponible en: https://aam.org.ar/src/img_up/30112016.4.pdf
22. Mondeja Rodríguez BA, Fernández Molina C, Rodríguez González I, Rodríguez Preval NM, Martínez Romero MR, Mederos Cuervo LM. Aislamiento de *Mycoplasmaspp.* a partir de pacientes cubanos VIH-positivos con síntomas respiratorios. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2013 Sep [citado 17 Ene 2019]; 65(3):381-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037507602013000300011&lng=es
23. Fernández Molina C, Zamora Martínez Y, Rodríguez Preval Na, Rodríguez González I, Berdasquera Corcho D, Ortega González LM. Diagnóstico de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes con vaginosis bacteriana. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2007 Ago [citado 17 Ene 2019]; 59(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037507602007000200006&lng=es
24. González Alemán M. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2013 Dic [citado 17 Ene 2019]; 85(4): 414-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000400001&lng=es.
25. 71^o Asamblea General de la ONU. Declaración política de jefes de estado que se comprometieron a adoptar una estrategia de amplio alcance y coordinada para abordar las causas fundamentales de la RAM en múltiples sectores, en especial en la salud humana, la salud animal y la agricultura y brindaron apoyo al Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Nueva York: ONU; 2016.
26. Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Global sobre RAM [Internet]. Washington, DC: WHO; 2015. [citado 17 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>
27. 39^o Conferencia de la FAO. Resolución 4/2015 sobre la RAM [Internet]. Roma: FAO; 2015 [citado 17 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/MO153S/MO153S01.htm#Resolucion4>

28. 83^o Asamblea Mundial de los delegados de la OIE. Resolución N^o 26 sobre la RAM [Internet]. Paris: OIE; 2015 [citado 17 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.oie.int/es/quienes-somos/textos-principales/resoluciones-y-recomendaciones/resoluciones-adoptadas-por-el-comite-internacional-de-la-oie/>
29. Llop A. La epidemia silente del siglo XXI: resistencia Antimicrobiana. En: Llop A, Valdés Dapena M, Zuazo J. Microbiología y parasitología médicas. La Habana: ECIMED; 2001. pp. 91-99.
30. Quiñones D, Valverde A, Rodríguez Banos M, Kobayashi N, Zayaz A, Abreu M, Canton R et al. High clonal diversity in a non-outbreak situation of clinical ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the first national surveillance program in Cuba. *Microbial Drug Resistance*[Internet]. 2014[citado 17 Ene 2019];20(1):45-51. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2013.0021>
31. Dillon JA, Trecker MA, Thakur SD. Two decades of the gonococcal antimicrobial surveillance program in South America and the Caribbean: challenges and opportunities. *Sex Transm Infect*[Internet]. 2013 Dec[citado 17 Ene 2019];89(Suppl 4):iv36-41. Disponible en: https://sti.bmj.com/content/89/Suppl_4/iv36.long
32. Toraño G, Monzote A. Meticillin-resistant *S. aureus* in Cuba. *The APUA Newsletter*. 2013; 3(3):20-1.
33. Quiñones D, Abreu M, Marrero D, Llop A, Campo R, Kobayashi N. Report from National Surveillance Program (2000-2009) of *Enterococcus* in Cuba: phenotype and genotype studies. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17
34. Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llanes MJ, Suárez L, Marrero A. Antituberculosis Drug Resistance in Pulmonary Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, Cuba 2012-2014. *MEDICC Review*[Internet]. 2017[citado 17 Ene 2019];19(1):10-5. Disponible en: <http://mediccreview.org/antituberculosis-drug-resistance-in-pulmonary-isolates-of-mycobacterium-tuberculosis-cuba-2012-2014/>
35. Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Illnait Zaragoz MT, Perurena Lancha MR, Águila Sánchez A, Brito Galloso M. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Candida* frente a fluconazol y anfotericina B. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2007 Ago [citado 18 Jul 2019]; 59(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037507602007000200007&lng=es
36. San Juan Galán JL, Fernández Andreu CM, Almaguer M, Perurena Lancha MR, Martínez Machín G, Velar Martínez R, et al. Susceptibilidad *in vitro* de cepas cubanas de *Aspergillus* de origen clínico y ambiental. *Biomédica* [Internet]. 2017[citado 18 Jul 2019];37(4). Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3447/3786>
37. Kourí V, Alemán Y, Pérez L, Pérez J, Fonseca C, Correa C, et al. High frequency of antiviral drug resistance and non-b subtypes in HIV-1 patients failing antiviral therapy in Cuba. *J Int AIDS Soc*[Internet]. 2014[citado 18 Jul 2019];17(4 Suppl 3):19754. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7448/IAS.17.4.19754>

38. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf>

Recibido: 14/5/19

Aprobado: 19/7/19

MSc. *María Mayda Oliva Martínez*.  Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. San José de Las Lajas, Cuba. Correo electrónico: mom@infomed.sld.cu

Citar como: Oliva Martínez MM, Báez Gómez AL. Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos. Medimay [Internet]. 2019 [citado: fecha de acceso] May-Ago;26(2):233-47. Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1419>

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la elaboración del artículo y aprobaron el texto final.

Copyright Revista Electrónica Medimay. Este artículo se encuentra protegido con [una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.