



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

IMPACTO DE LA QUÍMICA MEDICINAL EN LA RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN BACTERIAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS.

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

Estivalys Nicole Lugo Cruz





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: SERRANO ANDRADE MIRIAM ISABEL

VOCAL: BAUTISTA PORTILLA PAVEL EBER

SECRETARIO: CRUZ TRUJILLO ARELI (ASESORA)

SUPLENTE 1: VARGAS NERI JESSICA LILIANA

SUPLENTE 2: ALVAREZ LIMÓN CARLOS ALBERTO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

MSP. ARELI CRUZ TRUJILLO

ASESOR TÉCNICO:

M. en C. GENARO ADRIÁN CARMONA REYES

SUSTENTANTE:

ESTIVALYS NICOLE LUGO CRUZ

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
1. RESUMEN.	4
2. INTRODUCCIÓN.	5
3. ANTECEDENTES	6
3.1. Clasificación de antibióticos.	7
3.1.1 Por el efecto sobre la población bacteriana.	7
3.1.2 Por su espectro de acción.	8
3.1.3 Por su mecanismo de acción.	9
3.1.4 Por su grupo Farmacológico/Estructura Química.	11
3.1.4.1 Antibióticos betalactámicos.	13
3.1.4.1.1 Penicilinas.	14
3.1.4.1.2 Cefalosporinas.	16
3.1.4.1.3 Carbapenémicos.	18
3.1.4.1.4 Monobactámicos.	19
3.1.4.1.5 Inhibidores de betalactamasas.	20
3.2 Mecanismos de Resistencia.	21
3.2.1 Producción de betalactamasas	22
3.2.1.1 De espectro extendido (BLEEs).	24
3.2.1.2 Betalactamasas AmpC.	25
3.2.1.3 Carbapenemasas.	25
3.3 Uso de antibióticos betalactámicos a nivel hospitalario.	25
3.3.1 Uso de Penicilinas.	26
3.3.2 Uso de Cefalosporinas.	26
3.3.3 Uso de Carbapenémicos.	27
3.3.4 Uso de monobactámicos.	28
3.3.5 Uso de Inhibidores de betalactamasas.	28
3.4 Consumo de antibióticos a nivel hospitalario.	28
3.5 Bacterias de importancia Clínica.	29
3.5.1 Morbilidad.	31
3.5.2 Mortalidad.	31
3.5.3 Programas de uso Racional de antibióticos.	31

3.6	Investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.	32
3.6.1	Química Medicinal.	33
3.6.1.1	Desarrollo de Fármacos.	33
3.6.1.2	Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC).	34
3.6.1.2.1	Docking.	34
3.6.1.2.2	HTS (High-throughput screening).	34
3.6.2	Diseño de antibióticos.	35
4.	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.	37
5.	HIPOTESIS.	38
6.	OBJETIVOS	38
6.1.	OBJETIVO GENERAL.	38
6.2.	OBJETIVOS PARTICULARES	38
7.	METODOLOGÍA.	39
7.1.	Enfoque I. Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica.	39
7.2.	Enfoque II. Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.	43
7.3.	Enfoque III. Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.	45
8.	RESULTADOS.	48
8.1.	Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica.	48
8.2.	Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.	55
8.3.	Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.	61
9.	DISCUSIÓN.	64
10.	CONCLUSIONES.	72
11.	PERPECTIVAS.	73
12.	REFERENCIAS.	74

ABREVIATURAS

3-NPBA – “3-nitrophenyl boronic acid” (Ácido 3-nitrofenil borónico)

A. baumannii – *Acinetobacter baumannii*.

ADN – Ácido desoxirribonucleico.

mARN – Ácido ribonucleico mensajero.

tARN – Ácido ribonucleico de transferencia.

ASP – “*Antimicrobial Stewardship Program*” (Programa de Administración de Antimicrobianos).

AUC – “*Area Under Curve*” (Área Bajo la Curva).

BARDA – “*Biomedical Advanced Research and Development Authority*” (Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomedico Avanzado).

BATSI – “*Boronic acid transition state inhibitors*” (Inhibidores del estado de transición del ácido borónico).

BLEEs – Betalactamasas de Espectro Extendido.

CARB-X – “*Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator*” (Combatiendo el Acelerador Biofarmacéutico de Bacterias Resistentes).

CBM – Concentración Bactericida Mínima.

Cmax – Concentración máxima sérica.

CMI – Concentración Mínima Inhibitoria.

CRE – “*Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*” (Enterobacterias resistentes a carbapenémicos).

DDD – Dosis Diaria Definida.

DOT – Días de Terapia.

DIFAC – Diseño Asistido por Computadora

E. coli – *Escherichia coli*.

GARDP – “*Global Antibiotic Research and Development Partnership*” (Asociación Global para la Investigación y Desarrollo de Antibióticos).

GPC – Guías de Práctica Clínica.

HTS – “*High -throughput screening*”

IAAS – Infección Asociada a la Atención de la Salud.

IUPAC – “*International Union of Pure and Applied Chemistry*” (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada).

IVUs – Infecciones de Vías Urinarias.

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*.

MBL – Metallo-betalactamasas.

MeSH – “*Medical Subject Headings*” (Encabezados de términos médicos).

MSSA – “*Meticillin Sensitive Staphylococcus aureus*” (*Staphylococcus aureus* sensible a metilina).

MRSA – “*Meticillin Resistant Staphylococcus aureus*” (*Staphylococcus aureus* resistente a metilina).

OMS – Organización Mundial de la Salud.

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*.

PBPs – “*Penicillin Binding Protein*” (Proteínas de Unión a Penicilinas).

PCR – “*Polymerase Chain Reaction*” (Reacción en cadena de la polimerasa)

PROA – Programa de Optimización de Uso de Antibióticos.

Px – Paciente.

QSAR – “Quantitative structure–activity relationships” (Relaciones cuantitativas estructura-actividad).

RAM – Reacción Adversa a Medicamentos.

RMN – Resonancia Magnética Nuclear.

SAR – “Structure–activity relationships” (Relaciones estructura-actividad).

Tx – Tratamiento.

UCI – Unidades de Cuidados Intensivos.

1. RESUMEN.

El constante aumento de IAAS, causada por microorganismos resistentes a antibióticos, y las pocas alternativas terapéuticas para tratar la infección, se ha convertido en un problema de salud pública; la necesidad del desarrollo de nuevos antibióticos es evidente, sin embargo, no hay un panorama claro de convergencia entre las distintas áreas involucradas, lo que como consecuencia ha traído una baja innovación y aprobación de nuevos antibióticos.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar una revisión de la literatura, donde se mostró el impacto de la Química Medicinal en el desarrollo de nuevos antibióticos betalactámicos, derivado de los reportes y mecanismos de resistencia más actualizados.

Mediante el enfoque clínico y bioquímico, se encontró que los betalactámicos siguen siendo la primera línea terapéutica, a la par se halló un incremento importante en la resistencia a estos antibióticos principalmente en *Acinetobacter baumannii*, con porcentajes de más del 80%, seguidas de *Escherichi coli* y *Klebsiella pneumoniae* (50%), y *Pseudomonas aeruginosa* (20%).

La presencia de familias de genes de resistencias con mayor detección en IAAS fueron: *CTX-M*, *SHV*, *NDM*, *DHA*, *IMP*, *OXA* y *TEM*; situando a la producción de betalactamasas como el mecanismo principal para la generación de resistencia, en especial en la producción de BLEE y carbapenemasas, lo cual impacta de manera inmediata la sensibilidad de carbapenémicos y cefalosporina.

Finalmente, lo analizado respecto a la Química Medicinal muestra un desarrollo enfocado predominantemente en betalactamasas del tipo C (ADC-7, FOX-4) y A (KPC-2), mostrando una recuperación de la sensibilidad a cefalosporinas; donde en el diseño destaca la utilidad del anillo de triazol para hacer más efectivo el enlace con la amida presente en las distintas enzimas.

Sin embargo, aunque se evalúan en los ensayos la interacción con distintas enzimas de cada una de las clasificaciones, el ligando principal al cuál va dirigido no corresponde con lo reportado en cuanto a la caracterización de genes, por consiguiente, se demuestra la necesidad del aumento de reportes de resistencia y de su caracterización molecular a nivel hospitalario, para un diseño de antibióticos más específico.

2. INTRODUCCIÒN.

La resistencia a los antibióticos es de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un estado en el cual la bacteria cambia su respuesta derivada de su exposición prolongada a estos, haciendo inefectiva la terapia antibiótica. Si bien la resistencia es un fenómeno natural debido a la adaptación del microorganismo, el uso excesivo e incluso la falta de uso al no completarse los tratamientos terapéuticos son actualmente causas del aumento de la resistencia a los antibióticos ¹.

Debido a ello, en el año 2015, la OMS propone el Plan de Acción Global para combatir la Resistencia Antimicrobiana, donde recalca (además de las estrategias de educación y prevención) la importancia del fortalecimiento del conocimiento y la evidencia basada en la vigilancia y la investigación, además de evaluar las necesidades de cada país para aumentar la inversión de nuevos medicamentos, herramientas de diagnóstico y otras intervenciones ².

Desde el 2017, solamente 8 antibióticos se aprobaron, de estos la mitad se dirige al tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), sin embargo, sólo uno de ellos representa una nueva clase (Varbobactam): un inhibidor de betalactamasas que contiene un farmacóforo cíclico de boronato que en combinación con meropenem actúa contra enterobacterias productoras de betalactamasas del tipo KPC. Por otro lado, de estos no están dirigidos al tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, lo cual implica un falta de coordinación entre los antibióticos aprobados y la lista de patógenos prioritarios de la OMS ^{2,3}.

Estas moléculas aprobadas tienen un beneficio clínico limitado frente a lo existente y al no contener propuestas de innovación concretas, la introducción a las Guías de Práctica Clínica (GPC) se vería de forma lenta debido a los altos costos de comercialización y, además, se podría pensar en una rápida generación de resistencia ya que estos antibióticos al ser derivados de moléculas ya existentes tienen un mecanismo de resistencia bien definido ².

Debido a lo anterior, es importante conocer las características necesarias para poder innovar un antibiótico para poder ser desarrollado en función de las necesidades de la población sustentado en los datos de resistencias, morbilidad y mortalidad.

3. ANTECEDENTES

El éxito terapéutico al usar antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias se ha dado por sentado desde el desarrollo de los primeros antimicrobianos ^{4, 5}. Sin embargo, el aumento de la resistencia a esta clase de medicamentos ha generado que los tratamientos de base tengan una falla terapéutica al no poder eliminar la carga bacteriana, por ende, la mortalidad al adquirir una infección bacteriana tiene un incremento; esto complica procedimientos como los trasplantes de órganos o cirugías mayores, entre otros más ⁶.

A nivel hospitalario representa un gran problema de salud, de acuerdo con la OMS entre los pacientes con sospecha de bacteremia, la proporción de aquellos donde el agente etiológico aislado fue una bacteria resistente al menos a un antibiótico ocurre hasta en un 82% ⁷.

Aunque el aumento de la proporción de adquisición de una infección bacteriana es preocupante, el fenómeno de resistencia lo es también. En México, sólo en la última década, la resistencia presente en microorganismos Gram (-) con antibióticos betalactámicos incrementó de manera importante alcanzando valores de hasta el 50% ⁸.

3.1. Clasificación de antibióticos.

Los antibióticos son moléculas orgánicas de origen natural, sintético o semisintético, que tienen la capacidad de inhibir temporal o totalmente el crecimiento de la bacteria ⁹. Estos pueden ser clasificados en cuatro categorías ¹⁰.

3.1.1 Por el efecto sobre la población bacteriana.

Los conceptos más relacionados a esta clasificación se refieren a los términos *bacteriostático* y *bactericida*. De manera general al primero se le caracteriza por inhibir el crecimiento bacteriano con efecto reversible, por su parte al segundo se le confieren las propiedades de poder eliminar de manera permanente el crecimiento bacteriano, es decir se tiene un efecto irreversible ¹¹.

Sin embargo, para aproximarse a una definición más acertada es necesario hacer una división de los conceptos:

o *Definición Microbiológica:*

Considera para definir si un antibiótico es bactericida o bacteriostático la relación entre la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM).

Siendo la CMI, la concentración que inhibe el crecimiento bacteriano a las 24 horas de crecimiento; mientras que CBM hace referencia a la concentración de un fármaco que produce una reducción de 1000 veces en la densidad bacteriana a las 24 horas de crecimiento. Debido a ello, se considera como un antibiótico bacteriostático cuando la proporción CBM/CMI es mayor a 4, en cambio un bactericida su relación CBM/CMI es menor o igual que 4 ¹².

o *Definición Clínica:*

Aunque los parámetros CBM/CMI son aceptados para definir las características de un antibiótico, en el ámbito clínico no resulta funcional considerando que carecen de un valor absoluto, lo que puede derivar en errores en la farmacoterapia

antibiótica. En este sentido antibióticos con CBM/CMI más bajas no necesariamente son preferibles a aquellos que poseen valores más altos; de manera que incluso antibióticos bacteriostáticos pueden demostrar eficacia bactericida en el ámbito clínico y viceversa ¹¹.

Debido a ello resulta imperativo para complementar estas definiciones, considerar la relación farmacocinética/farmacodinamia, por lo cual además se pueden clasificar como:

- o *Antibióticos con efecto dependiente de la concentración.*

Su eficacia depende de las concentraciones séricas (C_{max}), con una relación directamente proporcional entre la concentración de antibiótico y el efecto bactericida ¹⁰. Las dosis más altas del fármaco aumentarán tanto la reducción del microorganismo como el tiempo de exposición a concentraciones bactericida para el paciente; la combinación de parámetros de magnitud y duración implica que esta clase de fármacos dependa del área bajo la curva (AUC) y la C_{max} ¹³.

- o *Antibióticos con efecto dependientes del tiempo.*

Su eficacia se relaciona con el tiempo en que la concentración del antibiótico supera la CMI, y que por lo menos este efecto sea durante al menos el 40-50 % del intervalo de la dosificación. La eficacia de antibióticos dependientes del tiempo puede ser optimizada con estrategias de dosificación como utilizar fracciones más pequeñas de la dosis total a intervalos más frecuentes, el uso de dosis mayores o infusiones intravenosas más largas o continuas ¹³.

3.1.2 Por su espectro de acción.

Esta clasificación implica considerar la población contra la cuál puede ser eficaz un antibiótico para el tratamiento de una infección bacteriana, se asocian los términos *espectro amplio* y *reducido*. La OMS define a los primeros como aquellos que son eficaces contra un panel amplio de bacterias y tienen una mayor propensión a causar resistencia, mientras que a los de espectro reducido como aquellos que

actúan en contra de familias específicas de bacterias y tienen menor propensión a causar resistencia ¹⁴.

3.1.3 Por su mecanismo de acción.

- Inhibición de la síntesis de pared celular.

Uno de los componentes más importantes que conforma la pared celular de las bacterias es el peptidoglucano, el cual se encuentra reticulado rodeando la membrana interna y formando una capa protectora conocida como sáculo de mureína ¹⁵.

Este se compone de cadenas largas de glucanos de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico unidas por un enlace β -1,4 glucosídico, además se encuentran unidos a un péptido de hasta cinco aminoácidos ¹⁵, la cual es catalizada por enzimas del tipo transpeptidasas y carboxipeptidasas, o conocidas como proteínas de unión a penicilinas (PBPs) ¹⁶.

La inhibición de la pared celular se lleva a cabo por la unión covalente del antibiótico en el sitio activo de la serina de las PBPs generando la inhibición de éstas, evitando la formación de enlaces (transglicosilación) entre las capas de peptidoglucano ¹⁷, interrumpiendo su biogénesis ¹⁸.

Una vez que las PBPs se encuentran inhibidas, esto genera una acumulación de precursores de peptidoglucano, lo que activa a enzimas del tipo hidrolasa y da como resultado la lisis celular ¹⁵.

- Aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática.

La alteración de esta propiedad celular tiene implicaciones en los procesos de difusión y transporte activo, alterando la composición del medio interno celular ¹⁹.

Los antibióticos como las polimixinas y los lipopéptidos actúan sobre este proceso, generando una desorganización de la membrana plasmática ocasionada por la interacción electrostática y las interacciones intermoleculares generadas entre el

antibiótico y la membrana, esto tiene como consecuencia el aumento de la permeabilidad, seguido de la pérdida de metabolitos esenciales ²⁰. O bien, pueden ocasionar una despolarización rápida alterando el potencial eléctrico, seguido de la salida de iones potasio, lo que interfiere en la síntesis proteica y de ácidos nucleicos ²¹.

- Inhibición de la síntesis proteica.

Dentro de los antibióticos que actúan sobre este proceso se encuentran los Aminoglucósidos, Macrólidos, Tetraciclinas y los Fenícoles. Estos antibióticos actúan sobre la subunidad 30S o 50S del ribosoma bacteriano 70S, bloqueando la síntesis de proteínas ¹⁶.

La inhibición de síntesis de proteínas se puede llevar a cabo por la unión del antibiótico a la subunidad A del ribosoma 30S cambiando la traducción de intra helicoidal a extra helicoidal, generando un apareamiento erróneo (mARN-tARN) y conduciendo a una traducción incorrecta ²². También, puede ocurrir debido a la unión del antibiótico a la subunidad 50S entre el centro de la peptidil transferasa y el túnel de salida de péptidos nacientes evitando la adición de polipéptidos que puedan atravesar este túnel, modificando el proceso de elongación ^{23, 24}.

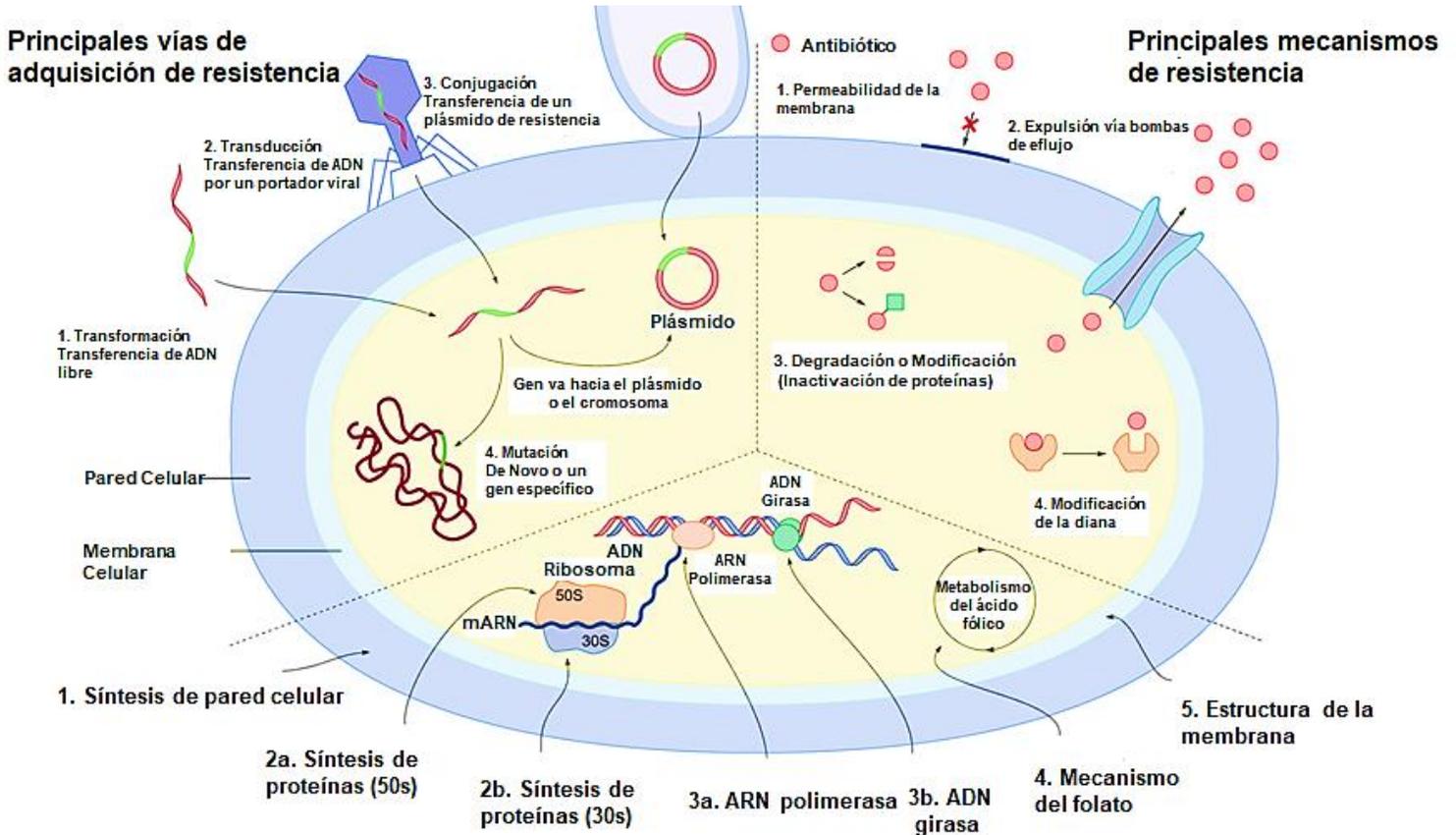
- Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Este proceso se lleva a cabo debido a la inhibición de la enzima ADN girasa, la cual es crucial para el inicio de la replicación del ADN, o bien, por la alteración del superenrollamiento del ADN mediante la unión a la topoisomerasa IV o II ²⁵. Este mecanismo es llevado a cabo por antibióticos como las Fluoroquinolonas o las Quinolonas ¹⁶.

- Inhibidores de las vías metabólicas.

Dentro de las vías más importantes donde los antibióticos como las Sulfonamidas actúan, se encuentra la alteración de la síntesis de folatos, vía importante que participa en el proceso de obtención de aminoácidos, bases púricas y pirimidínicas ¹⁹.

Los antibióticos que actúan sobre esta vía inhiben el uso del ácido p-amino benzoico (sustrato necesario para la enzima dihidropteorato sintasa), actuando como un inhibidor competitivo. Esto impide la formación de ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico ¹⁹.



Objetivos principales de los antibióticos

Figura 1. Representación de las principales vías de adquisición de resistencia, mecanismos de resistencia y objetivos de los antibióticos de acuerdo con el grupo de investigación de Chellat ⁴.

3.1.4 Por su grupo Farmacológico/Estructura Química.

Esta clasificación surge de modelos teóricos que se pueden utilizar para predecir las propiedades fisicoquímicas, biológicas y ambientales de las sustancias; estos modelos se conocen como relaciones estructura – actividad (SAR) y relaciones cuantitativas estructura – actividad (QSAR) ²⁶.

Donde un SAR se refiere a una asociación cualitativa entre una estructura química y el potencial que posee la sustancia que contiene a dicho componente, para mostrar una cierta propiedad o efecto biológico; mientras que el QSAR es un modelo matemático que relaciona cuantitativamente una medida numérica de la estructura, como una propiedad fisicoquímica, a un efecto biológico ²⁶.

Para fines de este trabajo debido a que el grupo de importancia se centra en los antibióticos betalactámicos, en la **Tabla 1** sólo se muestra la clasificación de los antibióticos no betalactámicos y los ejemplos más comunes de cada uno.

Tabla 1 Clasificación de los antibióticos de acuerdo con su grupo farmacológico.

Grupo Farmacológico	Ejemplos de antibióticos de acuerdo con su grupo
Glucopéptidos	Vancomicina
Polipéptidos	Polimixina B, Colistina
Sulfonamidas	Trimetoprim / Sulfametoxazol
Aminoglucósidos	Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Estreptomina, Kanamicina
Macrólidos	Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina
Tetraciclinas	Oxitetraciclina, Doxaciiclina, Minociclina
Fenicoles	Cloranfenicol
Lincosamidas	Clindamicina, Lincomicina
Rifamicinas	Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Rifaximina
Quinolonas	Ácido nalidíxico, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino
Fosfonatos	Fosfomicina
Nitrofuranos	Nitrofurantoína

La **Tabla 1** contiene la clasificación de los grupos farmacológicos de los antibióticos, así como los nombres de los antibióticos más utilizados por cada uno.

A lo largo de los años, el uso de antibióticos betalactámicos sigue siendo la primera línea a utilizar por el personal de salud para el tratamiento empírico de infecciones bacterianas ²⁷. Lo que ha desencadenado un aumento importante en la resistencia a esta clase de antibióticos ³; es por ello que a continuación se describen a fondo sus características.

3.1.4.1 Antibióticos betalactámicos.

Los betalactámicos son antibióticos capaces de inhibir la pared celular, su efecto depende del tiempo y su alcance hacia el grupo bacteriano depende de la estructura química del antibiótico en cuestión.

Su mecanismo se basa en la inhibición irreversible del último pasó de la síntesis de pared celular, interfiriendo con la reticulación de las cadenas de peptidoglucano. Su unión se dirige al residuo de serina de la enzima DD-transpeptidasa, acilando de forma irreversible una PBP; esto debido al anillo betalactámico que poseen este tipo de antibióticos ²⁸

Este anillo consiste en una β -lactama o un anillo de cuatro miembros (**Figura 2**), al funcionalizar el anillo betalactámico se da lugar a cinco subgrupos (**Tabla 2**) ²⁹.

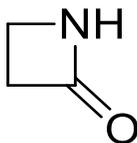


Figura 2. Estructura del anillo betalactámico.

Tabla 2 Estructuras químicas de los subgrupos de antibióticos betalactámicos.

Anillo Secundario	Núcleo betalactámico	Subgrupo betalactámico
Anillo tiazolidínico	Ácido 6-aminopenicilánico	Penicilinas
Anillo dihidrotiacínico	Ácido 7 α -cefalosporínico	Cefalosporinas
Anillo de dihidropirrol	Carbapenémico	Carbapenémicos
NA	Monobactámico	Monobactámicos
Anillo oxazolidínico	Clavámico/Oxapenémico	Inhibidores de betalactamasas

La **Tabla 2** contiene el nombre del anillo secundario que se encuentra unido al anillo betalactámico para la formación de las distintas clases de antibióticos betalactámicos, así mismo, se indica el nombre del núcleo resultado de la unión de los dos anillos que forma a cada clase ²⁹.

3.1.4.1.1 Penicilinas.

Corresponden al primer grupo de antibióticos betalactámicos encontrados en los años 1920's e introducidos al sistema de salud en los 1940's; estas se originan por la combinación del anillo betalactámico con un anillo tiazolidínico (**Figura 3**), formando un núcleo de Ácido 6-aminopenicilánico (**Tabla 2**).

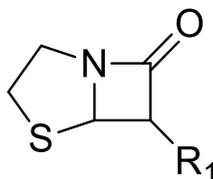


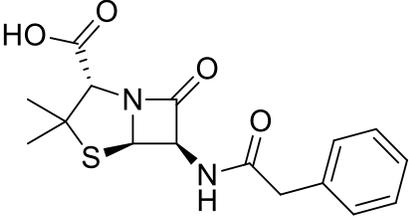
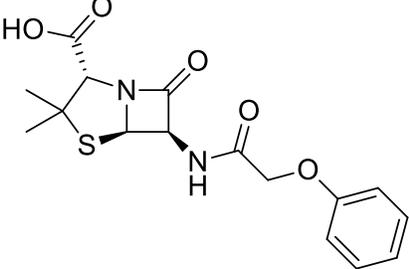
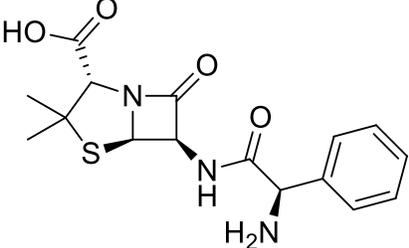
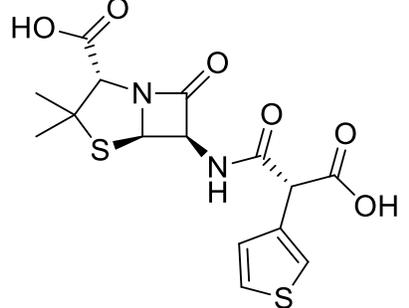
Figura 3. Núcleo Ácido 6-aminopenicilánico formado por el anillo betalactámico y el anillo tiazolidínico.

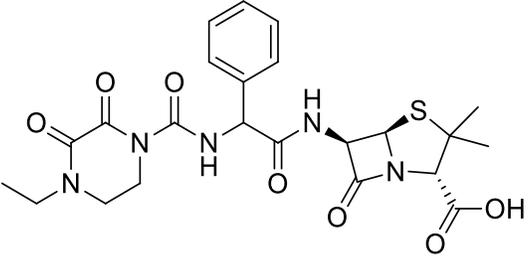
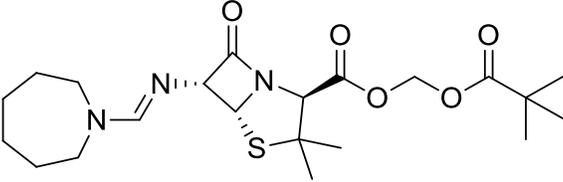
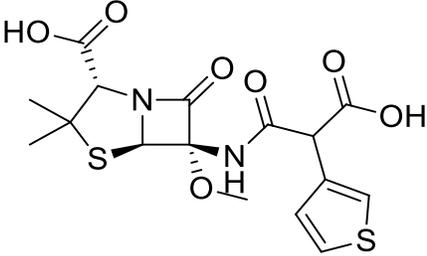
Su acción se debe a la unión a las PBPs, donde se inhibe la transpeptidasa que cataliza la formación de enlaces cruzados entre las cadenas peptídicas unidas al esqueleto del peptidoglucano. Además su actividad se debe a la inactivación de un

inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared bacteriana, produciendo lisis celular

30.

Tabla 3 Tipos de Penicilinas.

Grupo	Subgrupo	Antibióticos representativos	Estructura Química
Naturales ^a	Bencilpenicilinas	Penicilina G	
	Fenoximetilpenicilinas	Penicilina V	
Semisintéticas ^b	Aminopenicilinas	Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina	
	Carboxipenicilinas	Carbencilina, Ticarcilina	

	Ureidopenicilinas	Piperacilina, Azlocilina, Mezlocilina	
Sintéticas	Amidinopenicilinas	Mecilinam, Pivmecinilnam	
	Metoxipenicilinas	Temocilina	

La **Tabla 3** contiene la clasificación más reciente de las penicilinas, los fármacos más representativos y la estructura química que los caracteriza; a) Se obtienen sin la intervención biotecnológica a través de cultivos con *Penicillium chrysogenum*, b) Se obtienen por el aislamiento de un intermediario estable durante una producción microbiológica industrial, seguida de un proceso de modificación química o enzimática ³¹.

Aunque por su proceso de producción, las penicilinas se clasifican como Naturales, Semisintéticas y Sintéticas, una clasificación más utilizada en el ámbito clínico incluye tres grupos basados en su espectro de acción: Sensibles a betalactamasas de espectro reducido, sensibles a betalactamasas de espectro extendido y resistentes a betalactamasas ³¹; su uso a nivel clínico se profundizará más en el capítulo 3.3..1.

3.1.4.1.2 Cefalosporinas.

Las cefalosporinas al igual que todos los antibióticos de este grupo farmacológico comparten en su estructura el anillo betalactámico, sin embargo, la unión con el anillo Dihidrotiacínico (**Tabla 2**) produce la formación del núcleo Ácido 7 α -cefalosporínico (**Figura 4**).

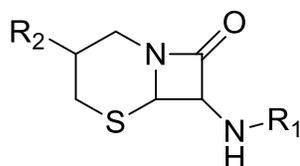


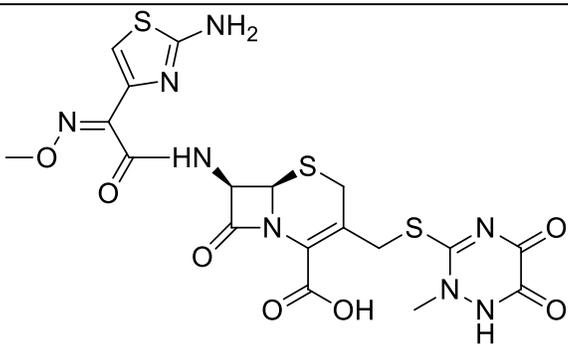
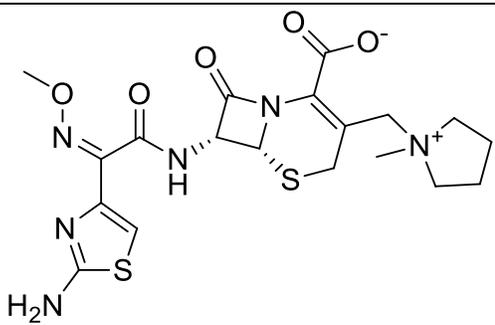
Figura 4. Núcleo Ácido 7 α -cefalosporínico formado por el anillo betalactámico y el anillo Dihidrotiacínico.

Estos antibióticos actúan sobre las PBPs causando una presión hiperosmótica intrabacteriana, promoviendo la lisis celular ³².

Las cefalosporinas se dividen en generaciones, donde hasta el momento son cuatro generaciones reconocidas; se considera que entre menor sea la generación se tiene una actividad sobre microorganismos Gram (+), mientras que a una mayor generación se le asocia con acción sobre Gram (-) ³².

Tabla 4 Descripción de las generaciones de las cefalosporinas.

Generación	Características principales.	Antibióticos representativos	Estructura química.
Primera	Actúan principalmente en Gram positivos.	Cefalexina, Cefalotina. Cefradoxilo, Cefradina.	<p>(Cefalexina)</p>
Segunda	Son utilizados como antibióticos de segunda línea. Incluyen a las cefamicinas (7- α -metoxicefalosporinas) y carbacefem (El azufre del anillo dihidrotiacínico esta	Cefuroxima, Cefoxitina, Cefamicina.	

	sustituido por un carbono de un grupo metileno).		(Cefoxitina)
Tercera	Antibióticos de amplio espectro. El C-7 del núcleo posee un anillo 2-aminotiazolil. Útiles con enterobacterias.	Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefixima, Ceftibuteno.	 (Ceftriaxona)
Cuarta	Poseen un grupo metoxi-imino aminotiazolil, esto les permite una mayor penetración a través de las porinas, alcanzando altas concentraciones del fármaco en el espacio periplásmico.	Cefepime	

La **Tabla 4** contiene los ejemplos más representativos por cada generación y las características principales de cada generación ³². Si bien se incluyen su principal uso, dicha sección se ahondará con mayor detalle en la sección **3.3..2**.

3.1.4.1.3 Carbapenémicos.

Los antibióticos carbapenémicos a diferencia de las penicilinas, su heterociclo unido al anillo betalactámico, posee un átomo de carbono en lugar del átomo de azufre, además de una insaturación entre las posiciones 2 y 3 en la estructura del anillo ³³ (**Tabla 2**).

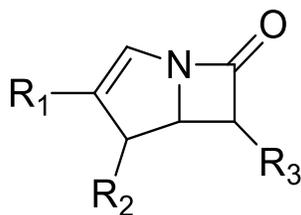


Figura 5. Núcleo Carbapenémico formado por el anillo betalactámico y el anillo dihidropirrol.

Se les consideran antibióticos de amplio espectro, tienen efecto en microorganismos Gram (+) y Gram (-); su mecanismo también corresponde al de inhibir la síntesis de la pared celular, sin embargo, en el caso de estos antibióticos se debe a que no permiten que se complete el proceso de transpeptidación de las cadenas del peptidoglucano ³³. Dentro de los antibióticos más representativos de este subgrupo se encuentran el Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem, etc (**Figura 6**).

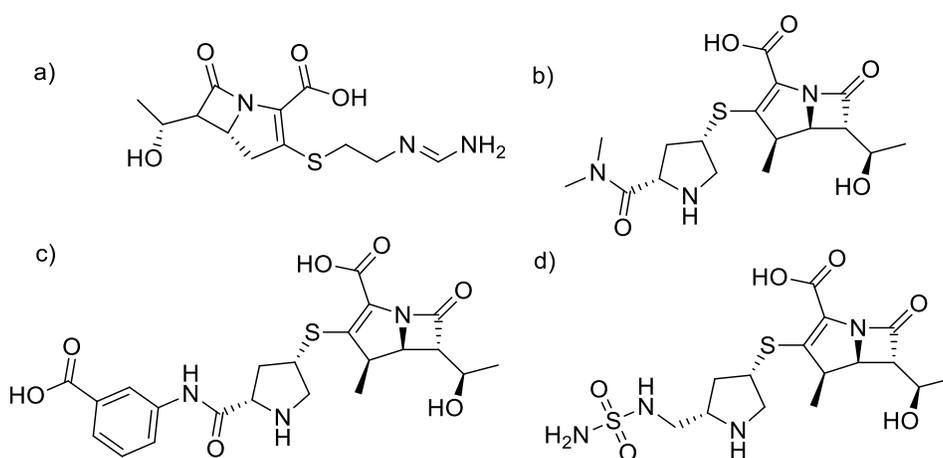


Figura 6. Estructuras de los carbapenémicos más representativos: a) Imipenem, b) Meropenem, c) Ertapenem, d) Doripenem.

3.1.4.1.4 Monobactámicos.

Conocidos también como betalactámicos monocíclicos, a diferencia del resto de los subgrupos; estos antibióticos no se encuentran unidos a otro anillo. Su estructura base está formada por un núcleo monobactámico (**Tabla 2, Figura 7**), que se caracteriza por la sustitución de distintos grupos al anillo betalactámico. El Aztreonam, es hasta ahora el único antibiótico de esta clase aprobado para su uso clínico.

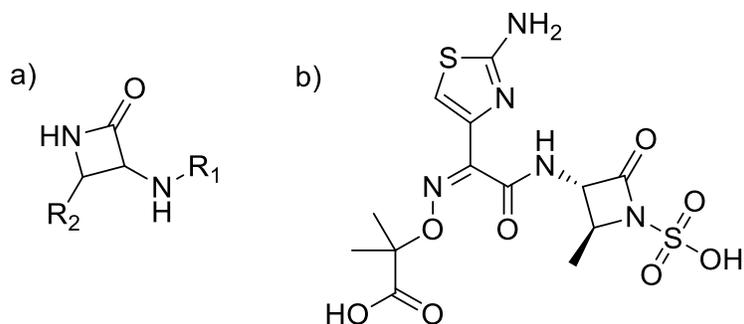


Figura 7. a) Estructura del anillo monobactamo, derivado de la sustitución del anillo betalactámico: b) Estructura del Aztreonam, formado por el anillo monobactamo con un sustituyente de Ácido N-1-sulfónico ³⁴.

Su mecanismo de acción consta en la unión a la *PBP-3* en bacilos Gram (-), y con menor frecuencia a las *PBP-1a*, lo que lleva a una filamentación seguida de una lisis celular ³⁴.

3.1.4.1.5 Inhibidores de betalactamasas.

Estos al igual que las cefalosporinas, carbapenémicos y penicilinas se forman a partir de la unión del anillo betalactámico con un heterociclo, en este caso un anillo oxazolidínico; los inhibidores de betalactamasas contienen un núcleo Clavámico/Oxapenémico (**Tabla 2, Figura 8**).

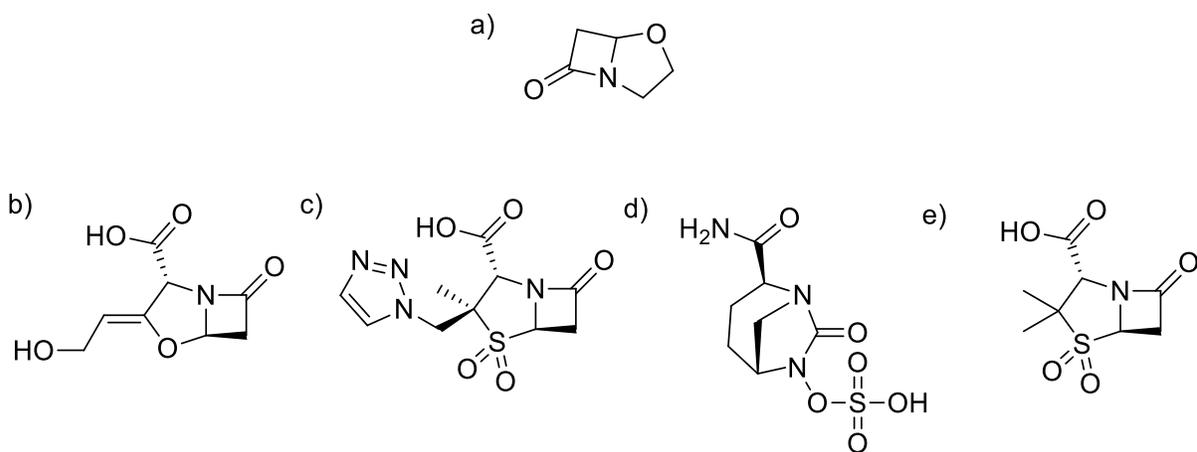


Figura 8. 1. a) Estructura del núcleo Clavámico/Oxapenémico formado por la unión del anillo betalactámico y un anillo oxazolidínico (Tabla 2). 2. Inhibidores de betalactamasas más comunes b) Ácido clavulánico, c) Tazobactam, d) Avibactam, e) Sulbactam.

Estos antibióticos usualmente se usan en combinaciones con penicilinas y cefalosporinas, para producir un efecto de sinergia; como su nombre lo indica estos antibióticos inhiben a las betalactamasas producidas por algunos microorganismos. Por ejemplo: Avibactam, tiene la capacidad de acilar el sitio activo de la serina de la betalactamasa que produce una inhibición irreversible ³⁵.

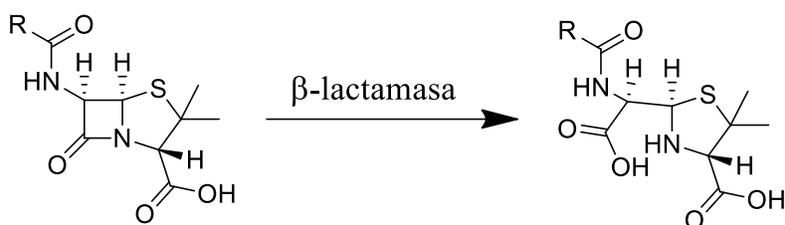


Figura 9. Mecanismo general de los inhibidores de betalactamasas ³⁶.

3.2 Mecanismos de Resistencia.

La resistencia antimicrobiana es un fenómeno por el cual un microorganismo se adapta y el fármaco en cuestión comienza a ser ineficaz, puede ocurrir en antivirales, antiparasitarios, antibióticos y antifúngicos; en particular para los antibióticos esto se le conoce como resistencia antibiótica ^{2, 3, 7, 37}.

Además, depende de parámetros evolutivos como: la velocidad de adquisición de resistencia, la presión selectiva y, la tasa y efectos de las mutaciones potenciales generadores de resistencia; estos se encuentran influenciados tanto por factores genéticos como por el entorno en el cual se desarrollan las bacterias ³⁸.

Para el grupo de los antibióticos betalactámicos se describen tres tipos de mecanismos de resistencia: Producción de betalactamasas (espectro extendido "BLEE", betalactamasas AMP-C y carbapenemasas), modificaciones en la diana de las PBPs y alteraciones de la permeabilidad.

Dado que la creciente resistencia a antibióticos betalactámicos ha tenido su auge debido a la presencia de los distintos tipos de betalactamasas será el mecanismo de resistencia a destacar en este trabajo. Sin embargo, es importante saber que también las modificaciones en la diana de las PBPs y las alteraciones en la

permeabilidad se generan por mutaciones, hiperexpresiones y cambios en la afinidad que dificultan la unión del antibiótico betalactámico a las PBPs o la entrada del mismo al espacio periplásmico, lo que disminuye su actividad ²⁹.

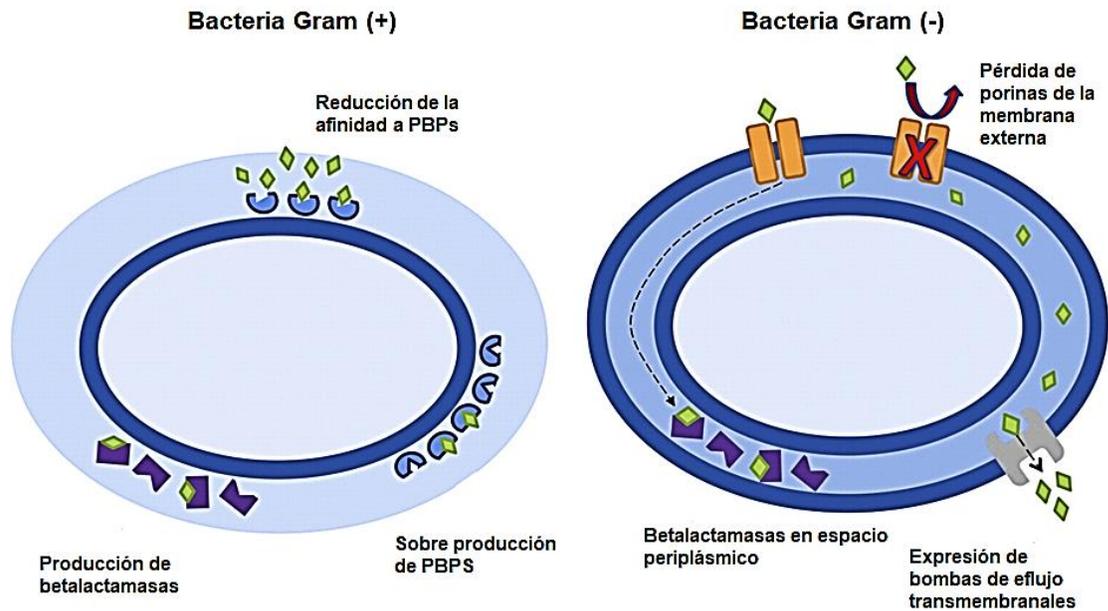


Figura 10. Representación de las principales vías de resistencia para antibióticos betalactámicos de acuerdo con el grupo de investigación de Tang ³⁹.

3.2.1 Producción de betalactamasas

Las betalactamasas son enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico (**Tabla 5**), por lo que impiden la unión del antibiótico con las PBPs, evitando su efecto bactericida ²⁹. Su producción puede estar mediada por plásmidos o pueden estar cromosómicamente codificados, el segundo caso al ser inducibles representa un gran problema para la generación de resistencia, pues aumentan su producción por medio de la exposición a antibióticos betalactámicos ²⁹.

Tabla 5 Tipos de betalactamasas.

Tipo de betalactamasa	Genes asociados	Grupo de antibióticos donde se genera resistencia.
<i>BLEEs</i>	<i>TEM, SHV, PER-1, VEB, GES, IBC-2, BES-1, IBC-1, SFO-1, TLA-1</i>	Aminopenicilinas, Bencilpenicilinas, Carboxipenicilinas, Monobactámicos, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefepima.
	<i>CTX-M</i>	Aminopenicilinas, Bencilpenicilinas, Carboxipenicilinas, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima.
	<i>OXA</i>	
<i>AmpC</i>	<i>FOX, LAT, CMY, DHA, MOX</i>	Aminopenicilinas, Bencilpenicilinas, Carboxipenicilinas, Cefoxitina.
<i>Carbapenemasas</i>	<i>IMP, VIM</i>	Aminopenicilinas, Bencilpenicilinas, Carboxipenicilinas, Carbapenémicos, Cefalosporinas.
	<i>KPC</i>	
	<i>OXA</i>	

La **Tabla 5** contiene las clases de betalactamasas que un microorganismo puede poseer así como las enzimas representativas y los antibióticos a los cuáles generan resistencia ⁴⁰.

La clasificación más utilizada de betalactamasas es de acuerdo con las letras A-D, de las cuales A, C y D utilizan serina para la hidrólisis de los betaláctamicos, mientras que las de clase B (conocidas como metaloenzimas), utilizan iones de zinc divalente ⁴¹.

Tabla 6 Clasificación de las betalactamasas.

Clasificación	Tipo de sustrato	Enzimas representativas
A	<i>Penicilinas, Cefalosporinas de Amplio espectro, Monobactámicos, Carbapenémicos, Carbenicilina</i>	<i>PC1, TEM-1, TEM-2, SHV-1, TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1, TEM-30, SHV-10, TEM-50, PSE-1, CARB-3, RTG-4, CepA, KPC-2, IMI-1, SME-1</i>
B	<i>Carbapenémicos</i>	<i>IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1, L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1, CphA, Sfh1</i>
C	<i>Cefalosporinas</i>	<i>E. coli AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1, GC1, CMY-37.</i>
D	<i>Cefalosporinas de espectro extendido, Cloxacilina, Carbapenémicos</i>	<i>OXA-1, OXA-10, OXA-11, OXA-15, OXA-23, OXA-48</i>

La **Tabla 6** contiene la clasificación de las betalactamasas agrupadas de acuerdo con la secuencia de aminoácidos ⁴¹.

3.2.1.1 De espectro extendido (BLEEs).

El incorrecto uso de los antibióticos y el continuo aumento de resistencia ha generado la producción de *BLEE*, esto le confiere al microorganismo la capacidad de hidrolizar incluso cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos ⁴². Este tipo de enzimas se encuentran en bacterias Gram (-) como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli.*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, lo que les confiere resistencia a muchos de los antibióticos betalactámicos, además los plásmidos que contienen a las *BLEE*, también contienen genes de resistencia a aminoglucósidos y sulfonamidas ⁴⁰.

3.2.1.2 Betalactamasas AmpC.

También son inducidas por la presencia de betalactámicos, se encuentran presentes en bacterias Gram (-); si bien la producción de este tipo de betalactamasas es reducida en microorganismos como *E. coli* y *K. pneumoniae*, la adquisición de plásmidos con este gen si promueve la generación de resistencia en quienes las adquieren ⁴⁰.

La vía de estas enzimas necesita de tres elementos: AmpG (permeasa en la membrana interna), AmpD (amidasa en el citoplasma) y AmpR (factor de transcripción). La mutación de nucleótidos en genes conduce a la deficiencia de AmpD y conduce a una mayor concentración de péptidos anhidro-MurNac en el citoplasma, como resultado la combinación de AmpR-péptidos anhidro-MurNac, genera que AmpR quede encerrado en una estructura que funge como un activador transcripcional de AmpC y produce mayores niveles de betalactamasas AmpC ⁴⁰.

3.2.1.3 Carbapenemasas.

Tienen la característica de hidrolizar a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, las bacterias que poseen este tipo de betalactamasas generalmente están asociadas con un IAAS ⁴⁰. Las carbapenemasas se clasifican en tres grupos (A, B, D); los que pertenecen a la clase A y D, también conocidas como metalo-betalactamasas (MBL) poseen un mecanismo hidrolítico a base de serina, mientras que la B (oxacilinasas) requieren de 1 o 2 iones de zinc para llevar a cabo su actividad catalítica ⁴³.

3.3 Uso de antibióticos betalactámicos a nivel hospitalario.

Dentro de la práctica clínica el uso de antibióticos betalactámicos va desde el tratamiento de infecciones de vías urinarias (IVUs), oído u oculares, hasta afecciones que aumentan la mortalidad del paciente como lo es el uso de ventiladores mecánicos ²⁷.

3.3.1 Uso de Penicilinas.

Siguen siendo primera línea el uso de Penicilina G y Penicilina V, para el tratamiento de infecciones que van de leves a moderadas, dentro de las que se incluyen las causadas por estreptococos, neumococos, meningococos y bacterias anaerobias ³¹.

El uso de penicilinas para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes se ha dado en combinación con Inhibidores de betalactamasas, siendo la combinación más usada la de Amoxicilina/Ac. Clavulánico, la cual es prescrita en complicaciones de infecciones intra abdominales y posterior a una cirugía ⁴⁴.

3.3.2 Uso de Cefalosporinas.

Dado que el espectro de acción de las cefalosporinas es relacionado directamente con la generación de la cual se esté hablando, se hará una breve descripción de las indicaciones clínicas de cada una de ellas.

Tabla 7 Uso clínico de las cefalosporinas.

Generación	Indicación clínica
Primera	No son la primera elección en infecciones en Px pediátricos. Su uso se relaciona a infecciones causadas por bacterias Gram (-) en especial por MSSA y estreptococos. Tienen poca actividad en infecciones con MRSA, el género <i>Listeria spp.</i> y enterococos. La principal vía de administración es la oral.
Segunda	Son usados como segunda línea para el Tx de infecciones en piel, respiratorias, otitis, neumonías, entre otras. Presenta buena actividad en contra de bacterias Gram (+), pero no de la misma manera que la primera generación.

	<p>Su acción se concentra en enterobacterias, <i>H. influenzae</i>, y <i>Moraxella catarrhalis</i>.</p> <p>Tienen menos actividad en bacterias Gram (-) que las cefalosporinas de tercera generación.</p> <p>Se consideran alternativa para Px con alergias a penicilinas y con aquellos donde la primera línea de Tx no funcionó.</p>
Tercera	<p>Los de vía intravenosa no se recomiendan como primera línea para infecciones causada por MSSA, sin embargo, por vía oral puede ser usado.</p> <p>Es útil para el Tx de Infecciones causadas por bacterias Gram (-), enterobacterias, bacterias productoras de betalactamasas, estreptococos del grupo A y B.</p>
Cuarta	<p>No es eficaz en infecciones por MRSA, enterococos, productores de BLEEs o betalactamasas AmpC.</p> <p>Tiene efecto en bacterias Gram (-), MSSA, estreptococos y algunas enterobacterias.</p>

La **Tabla 7** contiene los usos clínicos de las cefalosporinas detallados por cada generación, incluyendo datos de vías de administración y el espectro de acción ³².

3.3.3 Uso de Carbapenémicos.

Las infecciones causadas por bacterias que producen BLEEs o betalactamasas AmpC limitan la selección de la terapia antibiótica, por lo que para este caso el uso de carbapenémicos se considera el tratamiento de primera línea ⁴⁵.

Sin embargo, la epidemia mundial de la resistencia en los microorganismos Gram (-) ha aumentado el uso de carbapenémicos, esto se encuentra asociado con pronósticos no favorables para los pacientes y tiene una carga económica importante, especialmente en aquellos que se encuentran hospitalizados y desarrollan una bacteremia, puesto que se reducen aún más las opciones terapéuticas ⁴⁵.

3.3.4 Uso de monobactámicos.

De este grupo de antibióticos el Aztreonam, una alternativa ante alergia a Penicilina, es hasta ahora el único antibiótico utilizado en la parte clínica, se usa para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aerobios Gram (-) incluidos los que expresan MBLs, sin embargo, no tiene actividad en anaerobios Gram (+) ⁴⁶. Dado que las bacterias Gram (-) son capaces de producir más de un tipo de betalactamasas, hace ineficiente la actividad del Aztreonam, por lo cual se ha investigado la utilización de este antibiótico en combinación con inhibidores de betalactamasas o cefalosporinas ⁴⁶.

3.3.5 Uso de Inhibidores de betalactamasas.

Son empleados para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas, su uso generalmente siempre va acompañado de otro antibiótico betalactámico como las penicilinas, como resultado le permite un efecto dual, donde mientras el primero inactiva a la betalactamasa en cuestión el segundo tiene la capacidad de actuar sobre las PBPs sin ningún inconveniente ⁴⁷.

3.4 Consumo de antibióticos a nivel hospitalario.

Para el caso de antibióticos, el 70% de lo prescrito tanto a nivel hospitalario como ambulatorio corresponden a antibióticos betalactámicos ²⁹, siendo los primero en utilizarse las penicilinas (39%), seguidos de las cefalosporinas (20%). Aunque los carbapenémicos no entran entre los más utilizados, ha aumentado su consumo del 2000 al 2015 ⁴⁸; lo cual resulta importante, dado que se ha determinado que junto con la dosis y duración del tratamiento, este incremento tiene una correlación con la resistencia a antibióticos ⁴⁹.

El consumo de antibióticos usualmente se mide con los parámetros de Dosis Diaria Definida (DDD) o los Días de Terapia (DOT) cuando se trata de pacientes

pediátricos ⁵⁰. Esto proporciona una medida de exposición en una población definida, lo que permite comparaciones entre varios períodos de tiempo y grupos de población; se puede calcular por 1000 habitantes por día, 100 días cama o por paciente ⁵¹.

El cálculo se puede hacer de la siguiente manera:

$$\text{Utilización en DDD} = (\text{Número de empaques utilizados})(\text{Número de DDD en un empaque})$$

$$a) \text{ DDD}/1000 \text{ habitantes}/\text{Día} = \frac{\text{Utilización en DDD}}{(\text{No. habitantes})(\text{No. días en el período de recolección de datos})} \times 1000$$

$$b) \text{ DDD}/100 \text{ camas Día} = \frac{\text{Utilización en DDD}}{\text{No. Días de camas ocupadas}} \times 100$$

$$c) \text{ DDD}/\text{paciente} = \frac{\text{Utilización en DDD}}{\text{No. Pacientes}} \times 100$$

3.5 Bacterias de importancia Clínica.

Las diferencias en la distribución entre países, de los factores de riesgo para adquirir una infección por una bacteria resistente o multirresistente, así como la falta de vigilancia y de metodologías estándar para el intercambio de información, genera un sesgo para priorizar qué microorganismo representan un mayor desafío ³.

No obstante, de acuerdo con la OMS, tomando como criterio la prevalencia presentada por países de primer y segundo nivel, una de las problemáticas con mayor relevancia se centra en las infecciones nosocomiales mejor conocidas como Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud “IAAS” ³.

Las IAAS son infecciones derivadas del ambiente en el que se encuentra el personal de salud o del propio personal de salud; su propagación puede darse en diversos entornos como salas de quirófano, salas de urgencias e incluso derivado de técnicas invasivas para el paciente como el uso de catéteres y la ventilación mecánica ⁴⁰.

Alrededor de 1.4 millones de personas a nivel mundial, tiene una complicación por una IAAS, que va desde una discapacidad, estrés mental hasta el deceso del

paciente; convirtiendo a las IAAS en una de las primeras causas de muerte a nivel hospitalario ⁴⁰.

Si bien, todos los pacientes están expuestos a un gran panel de microorganismos incluyendo virus, hongos y protozoarios, existen algunos de ellos con mayor capacidad de propagación.

Tabla 8 Bacterias de importancia clínica a nivel hospitalario.

Microorganismo	Importancia en la salud
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gran capacidad de dispersarse en el medio hospitalario y de colonizar superficie. ○ Uno de los principales agentes etiológicos asociados con la neumonía asociada al uso de ventilador, a la generación de bacteremia y a la infección de heridas. ○ Presenta una resistencia intrínseca a varios antibióticos y tiene una gran capacidad para adquirir resistencia a nuevos antibióticos. ○ Tiene una alta mortalidad en los pacientes con una infección por este microorganismo, en específico en aquellos que tienen una variante resistente a carbapenémicos.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Generan propagación de la resistencia a carbapenémicos, principalmente debido a la producción de carbapenemasas. ○ Incremento en las tasas de resistencia. ○ Altas tasas de mortalidad. ○ Opciones terapéuticas escasas. ○ Resistencia a cefalosporinas de tercera generación debido a la producción de BLEE o betalactamasas Amp-C. ○ Asociadas a infecciones del tracto urinario, a bacteremias y a neumonías asociadas al uso de ventilación mecánica. ○ Aquellas cepas con la identificación del gen <i>Amp-C</i> se asocia al fracaso clínico con cefalosporinas de tercera generación.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Uno de los principales causantes de IAAS, debido a su cualidad de oportunista, afectando a pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades pulmonares.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Causa principal de neumonía. ○ Opciones de tratamiento muy limitadas. ○ Presenta una creciente resistencia a los carbapenémicos, lo que aumenta la mortalidad de pacientes con bacteremia.
--	--

La **Tabla 8** contiene las características principales de cuatro bacterias, que de acuerdo con la OMS tienen un impacto a nivel del sistema de salud de forma institucional o a nivel paciente ³. Cabe destacar que estos cuatro microorganismos están considerados como de importancia crítica para el desarrollo de nuevos antibióticos ³.

3.5.1 Morbilidad.

Si bien, existen distintas metodologías que fomentan actividades para reducir el número de IAAS, las infecciones nosocomiales causadas por los microorganismos mencionados (**Tabla 8**) siguen siendo una de las complicaciones más importantes asociadas con el prolongamiento de la hospitalización ⁵².

En México de acuerdo con el informe de la CONAMED del 2018, las IAAS más comunes fueron las bacteremias (24%), neumonías (20.7%), infecciones en vías urinarias (15.7%), infecciones en sitios quirúrgico (15%), entre otras ⁵³.

3.5.2 Mortalidad.

La severidad y agudez de la enfermedad son criterios que deben tomarse en cuenta al identificar una IAAS, ya que la mortalidad asociada es muy alta, considerándose en ocasiones un pronóstico no favorable para el paciente, incluso previo al inicio de la infección ⁵². Algunos estudios de cohorte ⁵⁴, han asociado la mortalidad por IAAS en UCI con un valor del 20-35% y con uso de ventiladores mecánicos con hasta el 50% ⁵²; en México, las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, representan un gran problema de salud, su mortalidad está asociada a valores mayores al 25% ⁸.

3.5.3 Programas de uso Racional de antibióticos.

Debido a la necesidad de encontrar una solución pronta al aumento de la resistencia a antibióticos, parte de las actividades que se han tratado de implementar es el uso

racional de estos medicamentos a través de programas como el Antimicrobial Stewardship Program (ASP) o Programa de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA), los cuales tienen la finalidad de realizar intervenciones que conllevan a la óptima selección de un antibiótico así como de su correcta dosis y duración del tratamiento, con la mínima toxicidad al paciente y minimizando el impacto de la resistencia microbiana ⁵⁵.

Si bien, la información que existe de este tipo de programas es amplia en cuanto a las recomendaciones estratégicas que deben implementarse, no es clara para especificar y/o categorizar aquellas acciones que promuevan en menor o mayor escala el funcionamiento de este. El ASP/PROA es un programa que ha dado resultados de la disminución del consumo de antibióticos y, en algunos casos, en la disminución de la resistencia, sin embargo, los resultados no son homogéneos puesto que dependen en gran parte del tipo de población a estudiar, del tipo de hospital (1° a 3° nivel) y la caracterización del país de acuerdo con su estado económico ⁵⁵.

Considerando lo anterior, resulta importante no dejar de lado la investigación en el desarrollo de nuevos antibióticos, pues la combinación de innovación y uso racional pueden ser un paso importante para combatir la resistencia a antibióticos.

3.6 Investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

Los antibióticos betalactámicos como cualquier fármaco, han estado en continuo desarrollo desde su descubrimiento, con la finalidad de mejorar propiedades como su eficacia, el espectro de acción, la farmacocinética y farmacodinamia, y la seguridad ³⁵. Dado que las bacterias tienen una gran capacidad adaptativa para adquirir resistencia, el desarrollo e innovación de este grupo farmacológico se ha dejado de lado ⁵⁶.

Sin embargo, la falta de opciones terapéuticas y la lenta adaptación del sistema de salud a los programas de uso racional de antibióticos siguen generando la necesidad del desarrollo de nuevos antibióticos.

Por lo que, es crucial entonces el desarrollo de enfoques para predecir y prevenir la evolución de la resistencia así como también lograr el diagnóstico rápido, sensible y correcto del agente etiológico en cuestión para evitar la prescripción incorrecta y el uso inadecuado ⁵⁶.

De acuerdo con la OMS, para el 2017 se encontraban en análisis entre las Fases 1-3, 50 antibióticos y combinaciones dirigidos a los patógenos prioritarios de la OMS, de los cuales 32 están dirigidos a las cuatro bacterias mencionadas en la **Tabla 8** ².

Los antibióticos propuestos corresponden a la combinación de un betalactámico con un inhibidor de betalactamasas, enfocado a la inhibición de BLEE, Oxaliciasas (OXA) y carbapenemasas de *K. pneumoniae*. Las propuestas que contienen estos diseños se caracterizan por contener un farmacóforo de boronato cíclico y análogos del diazobiciclo octano ².

3.6.1 Química Medicinal.

La Química Medicinal o farmacéutica es el área de la química que, de acuerdo con la IUPAC, tiene como objetivos el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación de nuevos compuestos, con la finalidad de optimizar las propiedades biológicas de un fármaco ⁵⁷.

3.6.1.1 Desarrollo de Fármacos.

La primera etapa del diseño y desarrollo de fármacos consiste en seleccionar el problema a solucionar, una enfermedad. Esta selección usualmente se basa en los datos de morbilidad y mortalidad de la población, seguidos del impacto económico que la compañía en cuestión pueda llegar a tener ⁵⁸.

Posteriormente, al tener en claro el grupo farmacológico con el cual se quiere trabajar, el siguiente paso consiste en seleccionar la diana sobre el cuál el fármaco va a actuar, esto permite identificar si el diseño debe ser con carácter agonista o

antagonista para un receptor en particular, o el tipo de inhibidor que debe ser para una enzima en particular ⁵⁸.

El encontrar estos sitios con especificidad y selectividad es crucial para el desarrollo de fármacos; entre más selectividad tenga un fármaco hay menos posibilidad de interacción con otra diana, evitando posibles reacciones adversas a medicamentos (RAM). En este paso el diseño debe ser cauteloso ya que puede encontrarse una molécula con múltiples sitios que bien pueden tener más de un beneficio terapéutico o un efecto no deseado ⁵⁸.

Para llevar a cabo lo anterior es necesario la elección de un bioensayo o sistema de prueba que permita encontrar un balance entre una buena actividad y el sitio de acción deseado.

3.6.1.2 Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC).

Tiene como principio comprender las relaciones estructura-actividad biológica o farmacológica de los compuestos; está formada por diversas disciplinas dentro de las que se encuentran el modelado molecular, la quimioinformática, química teórica y bioinformática ⁵⁹.

3.6.1.2.1 Docking.

El docking o acoplamiento molecular tiene como objetivo el predecir los modos más predominantes en la cuáles se puede acoplar un ligando con su proteína para determinar espacios efectivos, mismos que se clasifican. El docking puede ser utilizado también para realizar búsquedas virtuales en bases de datos y para generar hipótesis estructurales del mecanismo que pueden tener los ligandos para la inhibición de la diana en cuestión ⁶⁰.

3.6.1.2.2 HTS (High-throughput screening).

La reducción de ensayos in vitro en células genéticamente modificadas ha llevado a un proceso conocido como HTS, el cual es eficaz en la identificación de nuevos compuestos; la prueba es automatizada y permite generar ensayos de muchas moléculas a la vez frente a objetivos simultáneos. El efecto de la prueba se mide a través del crecimiento celular, una reacción catalítica con cambio de color o por el desplazamiento de radioactividad ⁶¹.

3.6.2 Diseño de antibióticos.

El diseño de antibióticos en la última década ha estado enfocado en los mecanismos de resistencia enzimáticos y en las bombas de eflujo, llevando el diseño hacia la combinación de antibióticos principalmente entre los inhibidores de betalactamasas y cualquier otro betalactámico, permitiendo la extensión del espectro de acción ⁶².

Para antibióticos betalactámicos dentro de los desarrollos más recientes se encuentran nuevas propuestas en inhibidores de betalactamasas, teniendo en consideración que este representa el mecanismo de resistencia con mayor relevancia ⁶²:

- ***Avibactam y derivados de diazabicyclooctano.***

Son inhibidores reversibles de betalactamasas que no contienen el anillo betalactámico, los cuales se unen covalentemente a la serina a través de un enlace carbamoilo, formando un complejo no hidrolizable. Actúan sobre las betalactamasas de clase A (*TEM-1*, *KPC-2*) y C (*AmpC*, *CTX-M-15*, *P99*), aunque también tienen afinidad por la *PBP-2*; los derivados de diazabicyclooctano se obtienen por la modificación del C2 (*Figura 8*) de la carboxamida ⁶².

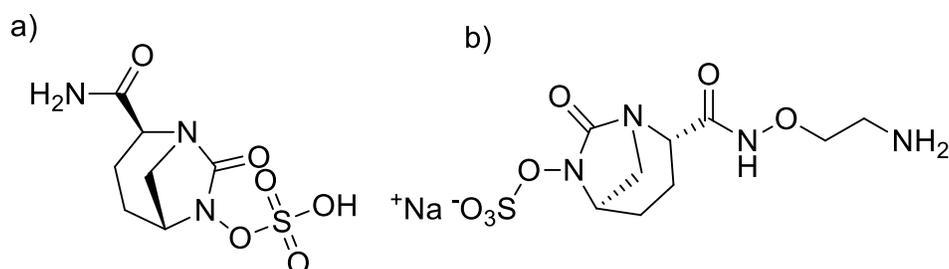


Figura 11. a) Estructura del Avibactam, b) FPI-1459 (Derivado de diazabiciclooctano) ⁶².

- **Derivados del ácido borónico (Inhibidores del estado de transición).**

Esta clase de compuestos tampoco contienen el núcleo betalactámico, su mecanismo de inhibición se debe a la formación de un enlace reversible, entre la molécula y la serina catalítica de la betalactamasa, produciendo un aducto tetraédrico que imita el estado de transición de la reacción de acilación o desacilación del mecanismo hidrolítico. Dentro de los derivados del ácido borónico más destacados se encuentran ⁶²:

- Ácidos m-carboxifenilglicilborónicos (Figura 12a), potentes inhibidores de TEM-1 y CTX-M-9.
- Ácidos α -aminoborónicos (Figura 12c), inhibidores de SHV, CTX-M-15 y KPC-2.
- Ácidos borónicos sulfonamídicos (Figura 12b), inhibidores de OXA-40, TEM-1, SHV-5, AmpC, P99.

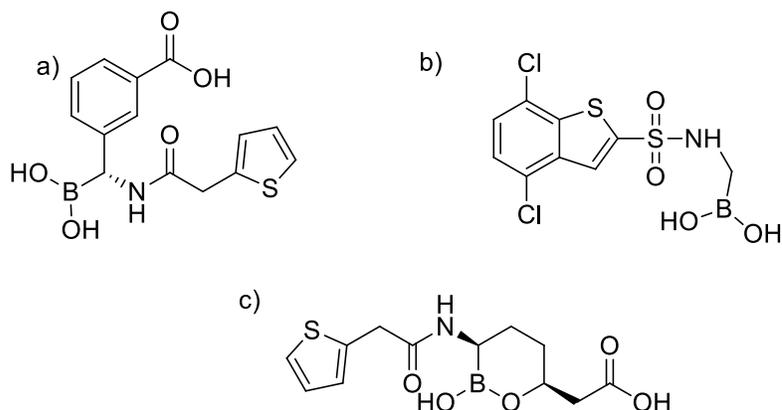


Figura 12. a) CHEMBL257468, b) BDBM50315411, c) Varbobactam ⁶².

- **Derivados de ácidos dicarboxílicos.**

Se consideran inhibidores de MBL y de IMP-1, se utilizan derivados de ácido succínico, ftálico y ácido dicarboxílico N-heterocíclico. El ácido (2S, 3S)-disustituido

succínico, se ha reportado como un potente inhibidor de *IMP-1*; existen dos claves importantes que los caracterizan como buenos inhibidores de betalactamasas: la estereoquímica y la presencia de sustituyentes hidrofóbicos ⁶².

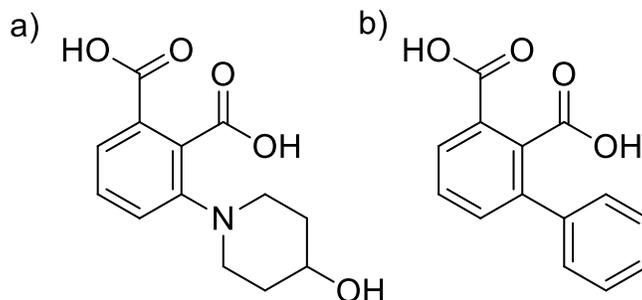


Figura 13. Ejemplo de derivados de ácidos dicarboxílicos: a) Ácido 3-(4-hidroxipiperidin-1-il) ftálico
b) Ácido bifeníl-2,3-dicarboxílico ⁶².

4. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.

Tras el uso inadecuado de antibióticos causado por el exceso de consumo, la falta de adherencia en el tratamiento de infecciones bacterianas o por la elección incorrecta de tratamiento, se ha generado un aumento en la resistencia bacteriana. Dejando casi por completo sin opciones terapéuticas a infecciones post operatorias, de transmisión sexual e incluso a neumonías y algunas del sistema digestivo como las diarreas ³.

La necesidad entonces de incrementar el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de infecciones causada por microorganismos resistentes o multirresistentes es evidente, sin embargo, sólo desde el 2017 se han aprobado ocho nuevos antibióticos, de los cuales sólo dos han cumplido con al menos un criterio de innovación, mientras que los demás son productos derivados de antibióticos ya conocidos ².

La OMS recomienda la investigación para el desarrollo de nuevos antibióticos, con enfoque en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram (-) multirresistentes a diversos grupos de antibióticos betalactámicos, esto representa un gran desafío dado que no existen criterios bien establecidos para categorizar la

importancia y el impacto que un microorganismo puede causar en la salud de cualquier individuo ³. Lo que hace necesario la participación de los profesionales de la salud, los investigadores, la industria farmacéutica e incluso el sistema gubernamental ⁶³.

El involucrar diferentes áreas del conocimiento parecería ser la estrategia más viable para afrontar el problema, no obstante, en el campo de la salud existe una divergencia entre las distintas áreas que la integran, haciendo más difícil el entendimiento del problema y por ende su solución. Si bien la prestación de servicios de salud posee diversos desafíos como lo son los cambios demográficos, las necesidades de salud relacionadas a la población y las crecientes limitaciones financieras ⁶⁴, no deja de ser importante fomentar el trabajo interdisciplinario para la reforma del sistema de salud ³⁷ y para afrontar un problema de salud pública como lo es la resistencia a los antibióticos.

5. HIPOTESIS.

El problema del control de resistencia de antibióticos no ha sido documentado y abordado desde el punto de vista multidisciplinario, lo que dificulta el planteamiento de nuevas estrategias para disminuir este fenómeno.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL.

Realizar una revisión de la literatura actualizada, contemplando datos clínicos de reportes de resistencia y mecanismos más actualizados en bacterias de importancia clínica a nivel hospitalario; proponiendo a la Química Medicinal como una de las estrategias que pueden ayudar a la solución de este fenómeno.

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir los datos de resistencia más actualizados en antibióticos betalactámicos reportados a nivel hospitalario en bacterias de importancia clínica.
- Describir los mecanismos de resistencia más relevantes reportados, asociados a infecciones adquiridas a nivel hospitalario.
- Describir el impacto de la Química Medicinal en el desarrollo de nuevos antibióticos betalactámicos.
- Describir si existe o no una relación entre lo reportado en cada una de las áreas y cómo ha afectado o beneficiado este panorama.

7. METODOLOGÍA.

Se realizó una revisión de la literatura, la cual se dividió en tres etapas con la finalidad de poder lograr el cumplimiento de los objetivos y demostrar la hipótesis planteada ⁶⁵. Las tres etapas comprenden:

- Enfoque I. Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*).
- Enfoque II. Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.
- Enfoque III. Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.

Esto se llevó a cabo a partir del uso de cuatro bibliotecas electrónicas: Pubmed, Scopus, Sciencedirect y Scifinder. En cada caso se usaron combinaciones de palabras y de recursos como términos Mesh, en el caso de Pubmed ⁶⁶, y/u operadores booleanos que permitió hacer una recolección de artículos para cada tópico; a continuación, se muestra el desarrollo de la metodología de acuerdo con cada caso ^{65, 67}.

7.1. Enfoque I. Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica.

- Métodos para la búsqueda de información.

Del conjunto de las cuatro bibliotecas electrónicas utilizadas se abarcaron artículos de entre el 2017 y el 2020; se limitó la búsqueda a artículos con factor de impacto igual o mayor a 3 y con idioma inglés y/o español. Se utilizaron palabras y términos Mesh tales como:

- *Carbapenems*
- *Bacterial*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Escherichia coli*
- *Acinetobacter Infections*
- *Therapeutic use*
- *Drug Resistance*
- *Infections*
- *Cefalosporins*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella Infections*
- *Escherichia coli Infections*
- *Pseudomonas Infections*

- Selección de estudios.

La selección de título, *abstract* y artículo completo fueron revisados conforme a los siguientes criterios de inclusión:

- El artículo debía como mínimo mencionar a alguna de las bacterias de importancia clínica: *A. baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y/o *K. pneumoniae*.
- Todos los datos debían provenir de pacientes hospitalizados sin importar la sala de la cual provinieran; en caso de reportar también datos de pacientes ambulatorios, solo se tomaba lo reportado en pacientes internados.
- Los artículos debían reportar datos de resistencia de las bacterias mencionadas como de importancia clínica; si los datos de resistencia incluían algún otro microorganismo, únicamente no se consideraban para el análisis.
- Los datos de resistencia reportados debían ser específicamente para antibióticos betalactámicos o en caso de incluir algún otro grupo

farmacológico, sólo se tomaban en cuenta los datos del grupo de betalactámicos.

- Las infecciones presentadas en los pacientes tenían que ser de origen hospitalario, descartando aquellos adquiridas en la comunidad.

Mientras tanto los criterios de exclusión se detallan en el **Diagrama I**, cuya estructura está basada en el elaborado por PRISMA del 2009 ⁶⁷.

- **Extracción de Datos.**

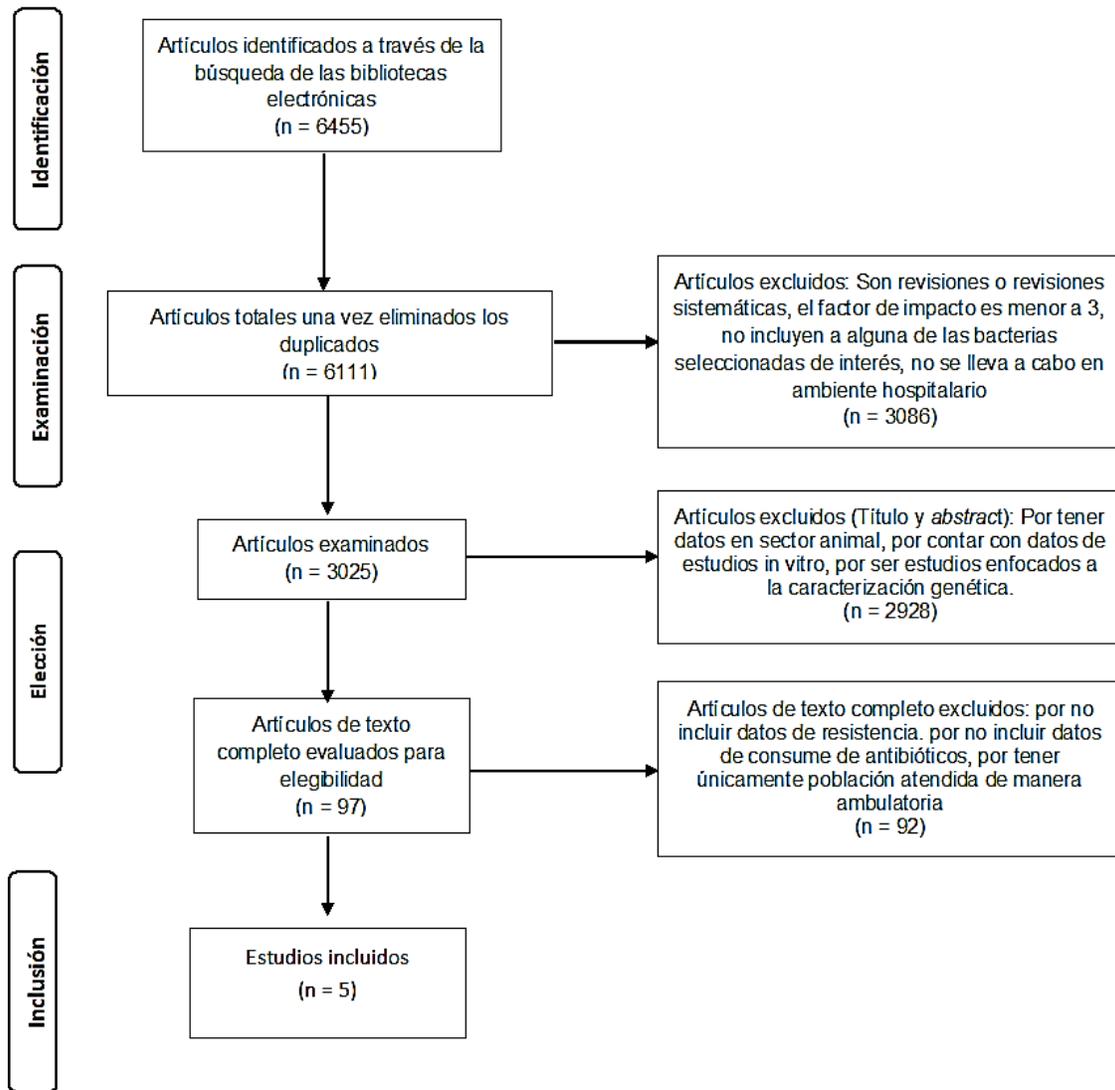
La información recabada por artículo seleccionado en la tabla de evidencia, de manera general incluye el año de publicación, país de procedencia, título de la publicación y autor principal. De esta sección además se incluyó la caracterización inicial de datos tales como el intervalo de tiempo del estudio, el tipo de estudio que se llevó a cabo, el tipo de hospital en el que se realizó el estudio y el tipo de población incluida.

Con fines de interpretación de los resultados reportados se extrajeron datos tales como:

- Tipo de infección adquirida por la población.
- La o las bacterias de análisis
- Los datos de resistencia incluidos asociados a las bacterias reportadas.
- Los datos de consumo de antibióticos betalactámicos.

Finalmente, con respecto a cada antibiótico se hace una clasificación del grupo betalactámico al que pertenece y la proporción con la cual son reportados tomando en cuenta los cinco estudios seleccionados.

Diagrama I: Enfoque I. Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica.



El **Diagrama I** contiene por cada etapa de selección los criterios de exclusión necesarios para descartar cada artículo, con la finalidad de encontrar los más adecuados para el análisis de la sección de Resistencia a Antibióticos en Bacterias de Importancia Clínica.

7.2. Enfoque II. Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.

- Métodos para la búsqueda de información.

Del conjunto de las cuatro bibliotecas electrónicas utilizadas se abarcaron artículos de entre el 2017 y el 2020; se limitó la búsqueda a artículos con factor de impacto igual o mayor a 3 y con idioma inglés y/o español. Se utilizaron palabras y términos Mesh tales como:

- *Molecular*
- *Carbapenems*
- *Molecular Epidemiology*
- *Resistance*
- *Escherichia coli*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Epidemiology*
- *Hospital*
- *Beta-Lactam*
- *Klebsiella penumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

- Selección de estudios.

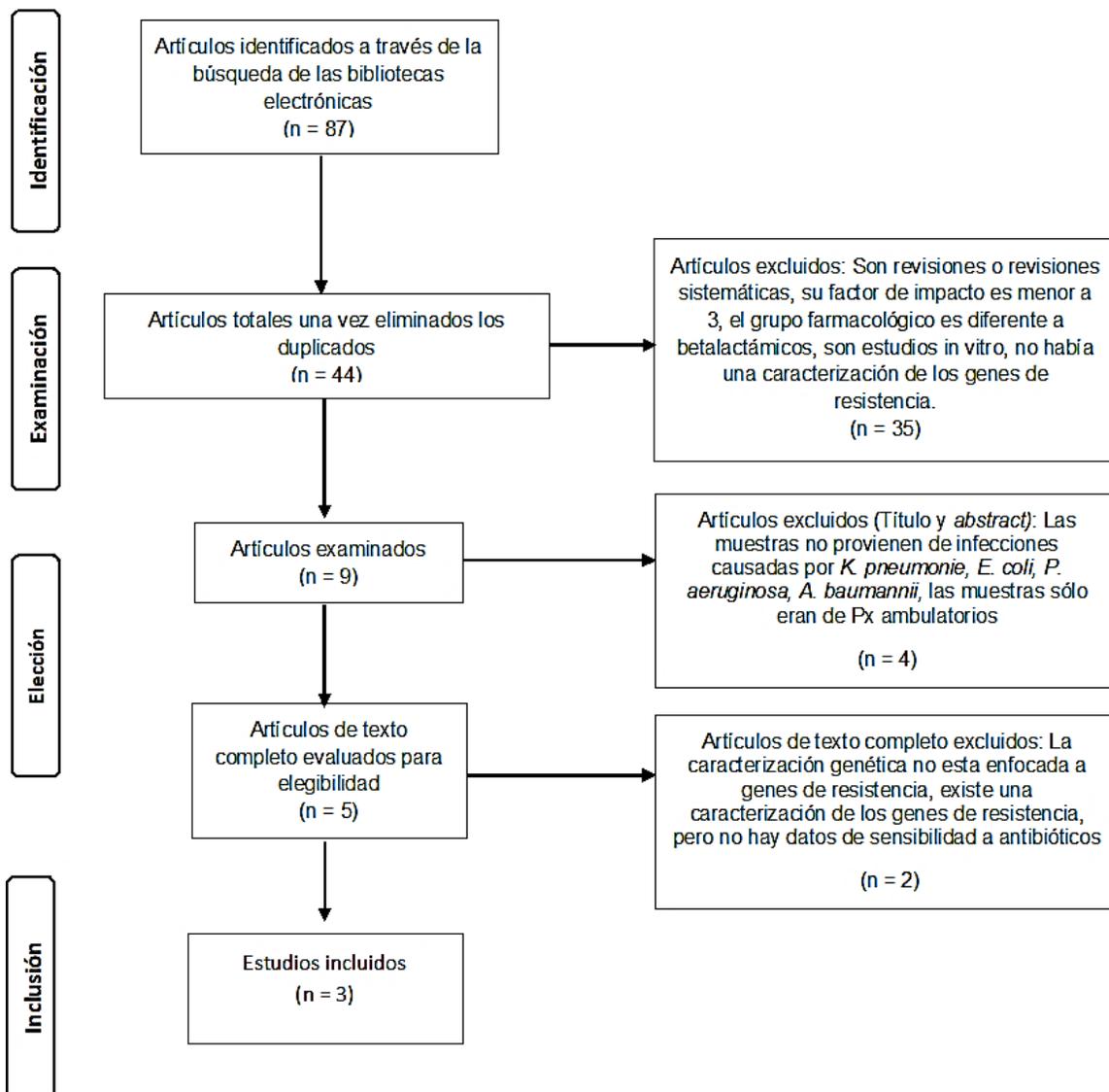
La selección de título, *abstract* y artículo completo fueron revisados conforme a los siguientes criterios de inclusión:

- De las muestras analizadas, con sospecha de infección de alguno de los cuatros microorganismos de importancia clínica, se les realizó una caracterización molecular para además de identificar el agente etiológico, identificar la cepa correspondiente.
- Los artículos presentaban datos de resistencia, mismas que estaban asociadas a la caracterización molecular.
- Los datos de resistencia eran de antibióticos betalactámicos
- Las muestras de los pacientes provenían de aquellos que se encontraban hospitalizados.

- Las muestras de los pacientes provenían de aquellos con sospecha de infección asociada al cuidado de la salud.

Mientras que los criterios de exclusión se detallan en el **Diagrama II**, cuya estructura está basada en el elaborado por PRISMA del 2009 ⁶⁷.

Diagrama II: Enfoque II. Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.



El **Diagrama II** contiene por cada etapa de selección los criterios de exclusión necesarios para descartar cada artículo, con la finalidad de encontrar los más adecuados para el análisis de la sección de Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.

- **Extracción de Datos.**

A diferencia del bloque anterior, la descripción inicial incluye el intervalo de tiempo de estudio, el tipo de hospital en la que se realizó y los métodos por los cuales se realizó la caracterización molecular de los genes de resistencia, así como los datos de resistencia. Mientras que para fines de la interpretación de los resultados fueron importantes:

- La caracterización de los genes de resistencia.
- La asociación de los genes identificados con los mecanismos de resistencia ya reportados.
- Los datos de resistencia asociados a los genes identificados.

7.3. Enfoque III. Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.

- **Métodos para la búsqueda de información.**

Del conjunto de las cuatro bibliotecas electrónicas utilizadas se abarcaron artículos de entre el 2017 y el 2020; se limitó la búsqueda a artículos con factor de impacto igual o mayor a 3 y con idioma inglés y/o español. Se utilizaron palabras y términos Mesh tales como:

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| ○ <i>Pharmaceutical Chemistry.</i> | ○ <i>Medicinal Chemistry</i> |
| ○ <i>Docking</i> | ○ <i>Development</i> |
| ○ <i>Antibiotics</i> | ○ <i>Beta-lactams</i> |
| ○ <i>Carbapenems</i> | ○ <i>Cephalosporins</i> |
| ○ <i>High -throughput screening</i> | ○ <i>Synthesis</i> |
| ○ <i>Boronic acids</i> | ○ <i>State Inhibitors</i> |

- **Selección de estudios.**

La selección de título, *abstract* y artículo completo fueron revisados conforme a los siguientes criterios de inclusión:

- La molécula descrita en el artículo debe ser un derivado del ácido borónico.
- La molécula descrita debe estar enfocada a cualquier tipo de betalctamasas.
- Las betalactamasas a la cual este dirigida debe ser producida por alguno de los microorganismos reportados como de importancia clínica (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*).
- Debe incluir datos de la evaluación de la molécula y la relación con los patrones de sensibilidad de algún antibiótico betalactámico.

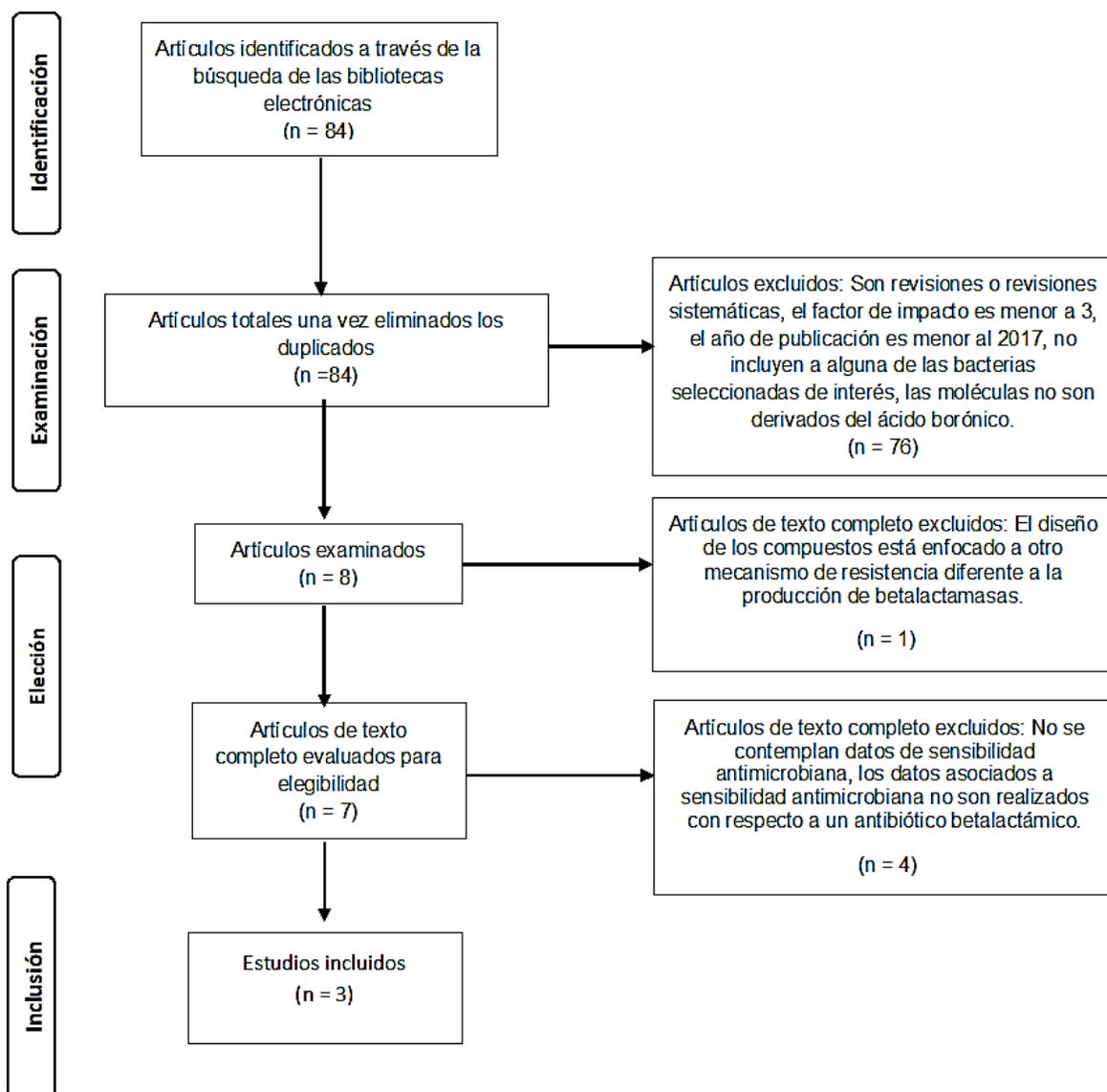
Mientras que los criterios de exclusión se detallan en el **Diagrama III**, cuya estructura está basada en el elaborado por PRISMA del 2009 ⁶⁷.

- **Extracción de Datos.**

En este enfoque únicamente se hace una extracción general de autor y año de publicación, sin embargo, los puntos a destacar en cada artículo son los siguientes:

- El tipo de derivado de ácido borónico y los sustituyentes utilizados.
- El tipo de betalactamasa a la que está dirigida.
- Los datos de sensibilidad asociados a un antibiótico betalactámico.

Diagrama III: Enfoque III. Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.



El **Diagrama III** contiene por cada etapa de selección los criterios de exclusión necesarios para descartar cada artículo, con la finalidad de encontrar los más adecuados para el análisis de la sección de Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.

8. RESULTADOS.

Al reunir los resultados de las tres estrategias de búsqueda en cada enfoque se obtuvieron un total de 6626 artículos, de los cuales una vez filtrados por duplicidad y pertenecer a una revista con factor de impacto menor a 3, la cifra se redujo a 3042 como candidatos para el presente trabajo.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión de cada etapa, detallados en el apartado 7, se obtuvo un conjunto de 11 artículos para análisis final. Sin embargo, considerando que la extracción de datos se llevó a cabo de acuerdo con particularidades requeridas, se describen a continuación los resultados obtenidos de cada enfoque.

8.1. Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica.

- Características generales.

De los estudios incluidos, el 60% fueron llevados a cabo en China mientras que el resto en Indonesia (20%) y en Israel (20%); siendo el 60% publicados en 2018; si bien, el año de publicación es muy reciente, los datos publicados son en un 80% a partir del año 2014. Por otro lado, el diseño de estudio representa 80% estudios retrospectivos, de estos el 25% es un estudio transversal y otro 25% un estudio de casos y controles; el porcentaje restante de los cinco artículos analizados representa un estudio transversal ⁶⁸.

Sólo un artículo analiza datos de un hospital del primer nivel, el resto (80%) de ellos provienen de hospitales de tercer nivel; en este sentido solo el 40% especifica la población estudiada dentro de los que se encuentran adultos y adultos mayores

En cuanto a la parte clínica el 60% evalúa infecciones en torrente sanguíneo y el 20% en vías urinarias; con respecto al microorganismo identificado el 40% muestra datos de una sola bacteria aislada por lo que el 60% identifica más de uno. Del total

el 80% identifica a *Klebsiella pneumoniae*, el 60% a *Acinetobacter baumannii* y a *Escherichia coli* y el 40% a *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabla 9 Características generales de los artículos incluidos en el Enfoque I.

País	Año de publicación	Intervalo de estudio	Tipo de estudio	Tipo de Hospital	Tipo de población	Tipo de infección	Microorganismo (s)
China	2018	enero 2014 - diciembre 2016	Retrospectivo	Tercer nivel	NE	Torrente sanguíneo	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 289 cepas aisladas (59/289) KPNS (230/289) KNS (72/289) Emergencias (69/289) UCI
China	2018	2014	Transversal - Retrospectivo	Tercer nivel	NE	NE	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Indonesia	2017	abril 2014 - mayo 2015	Transversal	Tercer nivel	Población adulta	Infección urinaria	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>
China	2018	enero 2004 - diciembre 2013	Estudio de casos y controles Retrospectivo	Tercer nivel	Adultos mayores Varones Px UCI	Torrente sanguíneo	<i>Acinetobacter sp.</i>
Israel	2019	2014 - 2017	Retrospectivo	Primer y Tercer Nivel	NE	Torrente sanguíneo	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

La **Tabla 9** contiene las características generales de los artículos incluidos en el Enfoque I: Resistencia a antibióticos en bacterias de importancia clínica; los datos relevantes en esta sección incluyen país y año de publicación, tipo de estudio, tipos de hospital, tipos de infección y microorganismos evaluados.

- **Reportes de resistencia en bacterias de importancia clínica a nivel hospitalario.**

Cuatro de los estudios incluidos (80%) reportan datos de resistencia de cuatro de las bacterias más importantes a nivel hospitalario ³: *K. pneumonia*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

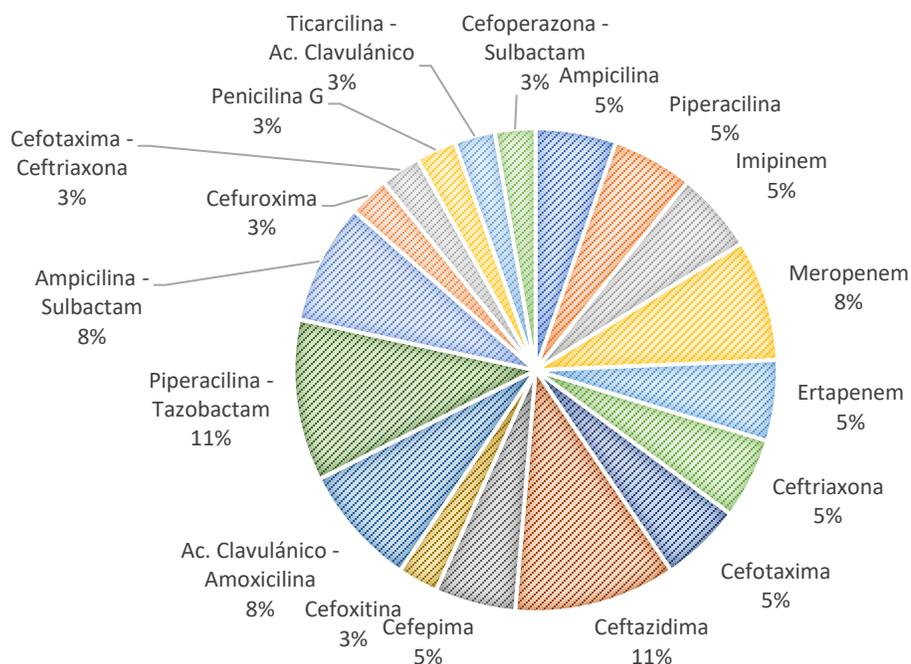
Todos los datos de resistencia extraídos corresponden únicamente a antibióticos betalactámicos, al subclasificarlos se tiene que el subgrupo más reportado es el de las penicilinas sintéticas, seguido de las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos e inhibidores de betalactámicos; mientras que los menos reportados fueron las penicilinas naturales y las cefalosporinas de cuarta generación, no figurando el uso de cefalosporinas de primera generación y monobactámicos (**Tabla 10**).

Tabla 10 Subclasificación de los antibióticos reportados en los artículos incluidos.

Grupo betalactámico	Subgrupo	Antibióticos reportados
Penicilinas	Naturales	Penicilina G
	Sintéticas	Ampicilina, Piperacilina, Amoxicilina*, Piperacilina*, Ticarcilina*
Cefalosporinas	Primera Generación	-
	Segunda Generación	Cefoxitina, Cefuroxima
	Tercera Generación	Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima, Cefoperazona
	Cuarta Generación	Cefepima
Carbapenémicos	-	Imipenem, Meropenem, Ertapenem
Monobactámicos	-	-
Inhibidores de beta - Lactamasas.	-	Ac. Clavulánico*, Tazobactam*, Sulbactam*

La **Tabla 10** Incluye el tipo de antibiótico betalactámico que fue evaluado para los reportes de los valores de resistencia. *Se encuentran reportados en combinación con otro antibiótico betalactámico.

Sin embargo, en la **Gráfica 1** se muestra la proporción reportada a lo largo de los cuatro estudios, siendo la combinación Piperacilina – Tazobactam y la Ceftazidima (11%) los antibióticos con más datos de resistencia, seguidos del Meropenem, y las combinaciones Ac. Clavulánico – Amoxicilina y Ampicilina – Sulbactam (8%).



Gráfica 1 Proporción de reporte de antibióticos betalactámicos. Dentro de los antibióticos reportados en los 5 artículos incluidos en la revisión, los medicamentos con mayores datos de resistencia corresponden a las penicilinas e inhibidores de betalactamasas (en combinación), cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos ⁶⁹⁻⁷³.

Los datos de resistencias se dividieron de acuerdo con el microorganismo identificado y se hace una comparación de lo reportado por cada una de las publicaciones.

Para *Klebsiella pneumoniae* en cuanto a lo publicado por el grupo de Zheng ⁷¹, se muestran datos de resistencia de un período entre enero 2014 a diciembre de 2016, encontrando los mayores índices de resistencia en las penicilinas, seguido de las cefalosporinas y los carbapenémicos (**Tabla 11**). En el caso de lo descrito por el grupo de Sugianli ⁷², los antibióticos con mayores índices de resistencia corresponden a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, seguido de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas y por últimos las cefalosporinas; situación similar en el caso del grupo de Dickstein ⁷³, ya que sus datos muestran una mayor resistencia en las combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas y en las cefalosporinas de tercera generación.

Tabla 11 Datos de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*.

Microorganismo evaluado	Antibióticos evaluados	Resistencias reportadas por artículo (%)		
		Zheng 2018	Sugianli 2017 *	Dickstein 2019 **
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilina	100	-	0
	Penicilina G	-	-	0
	Piperacilina	83.4	-	0
	Imipenem	15.9	-	4.6, 3.7, 3.8, 4
	Meropenem	16.6	21.3 – 20	
	Ertapenem	19.7	28 - 40	
	Ceftriaxona	48.1	85.3 -100	-
	Cefotaxima	47.7		-
	Ceftazidima	45.7	85.3 – 100	54, 50.6, 51.5, 50
	Cefepima	47.4	81.3 - 100	-
	Cefuroxima	-	86.7 – 100	-
	Cefoxitina	31.8		-
	Ac. Clavulánico - Amoxicilina	36.7	-	51.3, 47.8, 47.2, 43
	Piperacilina - Tazobactam	29.8	61.3 – 40	28.4, 26.7 27.5, 25
	Ampicilina - Ac. Clavulánico	-	85.4 – 80	-
	Ampicilina - Sulbactam	-	90.7 -100	63.4, 60.3, 58.7, 60
	Cefotaxima - Ceftriaxona	-	-	53.2, 50.3 51.5, 51
Ticarcilina - Ac. Clavulánico	-	-	62.5, 62.3 59, 41	

La **Tabla 11** contiene la recopilación de los datos de resistencia de *K. pneumoniae*, de cuatro de artículos incluidos en la revisión. *Los datos corresponden a Px con y sin uso de catéter, expresados de la siguiente manera [Px c/ Catéter vs Px s/ Catéter]; ** Los datos corresponden a lo reportado a lo largo de cuatros años [2015 - 2017].

Lo reportado para *Escherichia coli*, difiere en algunos casos en lo analizado por los grupos de investigación de Sugianli y Dickstein ^{72, 73}, mientras el primero reporta mayores índices de resistencia en las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, no obstante el segundo lo hace en las combinaciones entre las penicilinas y los inhibidores de las betalactamasas; coincidiendo en mostrar los datos de resistencia más bajos en los carbapenémicos (**Tabla 12**).

A diferencia de lo reportado en *Klebsiella pneumoniae* ⁷², donde se observa una mayor resistencia en aquellos pacientes que no tuvieron que usar un catéter, en el caso de *Escherichia coli* existe una mayor resistencia en las cepas aisladas de pacientes que tuvieron que usarlo.

Tabla 12 Datos de resistencia de Escherichia coli.

Microorganismo evaluado	Antibióticos evaluados	Resistencias reportadas por artículo (%)	
		Sugianli 2017 *	Dickstein 2019 **
<i>Escherichia coli</i>	Ampicilina	-	72.6, 71.5, 63.3, 71
	Penicilina G	-	0
	Piperacilina	-	
	Imipenem	-	0.3, 0.4,
	Meropenem	3.9 – 0	0.3, 0.3
	Ertapenem	28.9 - 11.1	
	Ceftriaxona	90.5 - 44.4	-
	Cefotaxima	-	-
	Ceftazidima	87.5 - 55.6	29.5, 32, 32.2, 31
	Cefepima	84.9 - 44.4	-
	Cefuroxima	91.8 - 55.6	-
	Cefoxitina	-	-
	Ac. Clavulánico - Amoxicilina	81 - 44.4	38.5, 37.7, 37.4, 37.0
	Piperacilina - Tazobactam	56 – 0	7.3, 8.1, 7.9, 9
	Ampicilina - Ac. Clavulánico	-	-
	Ampicilina - Sulbactam	88.8 - 55.6	50.1, 54.1, 52, 52
	Cefotaxima - Ceftriaxona	-	29.9, 32, 32.7, 32
Ticarcilina - Ac. Clavulánico	-	41.1, 46.5, 35.1, 11	

La **Tabla 12** contiene la recopilación de los datos de resistencia de *E. coli*, de cuatro de los artículos incluidos en la revisión. *Los datos corresponden a Px con y sin uso de catéter, expresados de la siguiente manera [Px c/ Catéter vs Px s/ Catéter]; ** Los datos corresponden a lo reportado a lo largo de cuatros años [2015 - 2017].

Particularmente para *Acinetobacter baumannii*, aunque los valores no son similares entre un autor y otro (**Tabla 13**), ambos ^{69, 73} coinciden que los grupos de las combinaciones penicilinas – inhibidores de betalactamasas, los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación son los antibióticos con mayor resistencia. El aumento de las resistencias de los años 2004 – 2013 ⁶⁹ a los años 2015 – 2017 ⁷³ es más evidente en el caso de la Ceftazidima (67.3% - 97%) y la Piperacilina – Tazobactam (59.4% – 83%).

Tabla 13 Datos de Resistencia de *Acinetobacter baumannii*.

Microorganismo evaluado	Antibióticos evaluados	Resistencias reportadas por artículo (%)	
		Xu 2018 ***	Dickstein 2019 **
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicilina	-	0
	Penicilina G	-	0
	Piperacilina	68.4	-
	Imipenem	52.5	79.6, 79.3, 74.8, 78
	Meropenem	59.4	
	Ertapenem	-	
	Ceftriaxona	-	-
	Cefotaxima	75.2	-
	Ceftazidima	67.3	90.9, 86.5, 96, 97
	Cefepima	-	-
	Cefuroxima	-	-
	Cefoxitina	-	-
	Ac. Clavulánico - Amoxicilina	-	0
	Piperacilina - Tazobactam	59.4	90.3, 86.7, 83.9, 83
	Ampicilina - Ac. Clavulánico	-	-
	Ampicilina - Sulbactam	64.4	67.4, 67.3, 64.7, 67
	Cefotaxima - Ceftriaxona	-	97.8, 97.2, 96, 97
	Ticarcilina - Ac. Clavulánico	-	87.3, 75.1, 70.2, 23

La **Tabla 13** contiene la recopilación de los datos de resistencia de *A. baumannii*, de cuatro de los artículos incluidos en la revisión. Los datos corresponden a lo reportado a lo largo de cuatro años [2015 - 2017]. *** Los datos originales fueron especificados en %Sensibilidad, por lo que se calculó la diferencia para obtener el porcentaje de resistencia y datos intermedios, ya que la publicación original no presenta los datos desglosados.

Sólo el grupo de investigación de Dickstein ⁷³ muestra resultados de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, donde aun teniendo una combinación de antibióticos similar (penicilina – inhibidor de betalactamasas), la resistencia es mayor en la combinación Ticarcilina – Ac. Clavulánico que en la de Piperacilina – Tazobactam; a diferencia de los microorganismos anteriores, el grupo de los carbapenémicos presenta en este caso una mayor incidencia de resistencia que el grupo de las cefalosporinas de tercera generación. Es importante también mencionar que se puede observar un aumento de la resistencia a lo largo de los cuatro años evaluados (**Tabla 14**).

Tabla 14 Datos de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

Microorganismo evaluado	Antibióticos evaluados	Resistencias reportadas por artículo (%)
		Dickstein 2019 **
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicilina	0
	Penicilina G	0
	Piperacilina	-
	Imipenem	16, 14.3, 14.5, 13
	Meropenem	
	Ertapenem	
	Ceftriaxona	-
	Cefotaxima	-
	Ceftazidima	12, 10.9, 11.1, 13
	Cefepima	-
	Cefuroxima	-
	Cefoxitina	-
	Ac. Clavulánico - Amoxicilina	0
	Piperacilina - Tazobactam	8.4, 9.4, 9.4, 13
	Ampicilina - Ac. Clavulánico	-
	Ampicilina - Sulbactam	0
	Cefotaxima - Ceftriaxona	0
	Ticarcilina - Ac. Clavulánico	54.3, 55.4, 55.6, 60

La **Tabla 14** contiene la recopilación de los datos de resistencia de *P. aeruginosa* de cuatro de los artículos incluidos en la revisión. ** Los datos corresponden a lo reportado a lo largo de cuatros años [2015 - 2017].

8.2. Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés.

El uso indiscriminado de antibióticos betalactámicos, ha generado que el principal mecanismo de resistencia a esta clase sea debido a la producción de diversas betalactamasas ^{74, 75}, con referencia a lo mencionado en la sección **3.2..1** la característica inducible que poseen este tipo de enzimas implica que a mayor exposición la producción de estas aumenta también. En este sentido es importante entonces identificar no sólo tasas de resistencia, sino su origen.

- Características generales.

Los tres artículos incluidos para esta sección (**Tabla 16**), abarcan los períodos de publicación del 2017 – 2020, donde el intervalo de estudio va desde el 2001 hasta

el 2018; de estos, dos de ellos provienen del continente asiático mientras que el restante del continente africano. Sólo de uno de ellos ⁷⁶, la información proviene de un hospital considerado de primer nivel, mientras que los demás corresponden a la atención del tercer nivel.

Dos de los artículos ^{75,76} se centran específicamente en la caracterización de genes de resistencia y de la resistencia a antibióticos *per se* de *K. pneumoniae*, mientras que el restante abarca los géneros de los cuatro microorganismos de interés ⁷⁷. Todos los artículos abarcan población pediátrica, sin embargo, dos de ellos incluyen además población adulta; las muestras de las cuáles provienen el análisis corresponden a muestras urinarias, sanguíneas y de catéteres.

Tabla 16 Características generales de los artículos incluidos en el Enfoque II.

País	Año de publicación	Intervalo de estudio	Tipo de Hospital	Tipo de población	Tipo de muestra	Microorganismo (s)
Pakistán	2018	julio 2015 - julio 2017	Tercer nivel	Población adulta y pediátricos	Muestras urinarias, de heridas, nasofaríngeas, de catéteres, otros tejidos.	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Escherichia spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>
China	2020	enero - diciembre 2018	Tercer nivel	Pacientes pediátricos	Muestras urinarias, de catéteres, sanguíneas, esputo.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Kenia	2017	2001 - 2011 y 2007 - 2011	Primer nivel	Población adulta y pediátricos	Muestras sanguíneas.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

La **Tabla 16** contiene las características generales de los artículos incluidos en el Enfoque II: Mecanismos de resistencia asociados a las bacterias de interés; los datos relevantes en esta sección incluyen país y año de publicación, tipo de hospital, tipos de muestra recolectada y microorganismos evaluados.

- **Caracterización de los genes de resistencia y su asociación con los datos de resistencia a antibióticos betalactámicos.**

El aporte de estos datos depende de las condiciones económicas y estructurales con las que cuenta cada hospital lo que genera que la metodología empleada para determinar los genes asociados a resistencia dependa de los recursos de cada laboratorio, por lo que se enlistan de cada artículo seleccionado la metodología utilizada en el hospital para realizar la caracterización (**Tabla 17**).

Tabla 17 Metodología para la detección y caracterización de genes y tasas de resistencia de antibióticos betalactámicos.

	Tipo de Hospital	Metodología		
		Sensibilidad	Caracterización	Detección de Fenotipos
Henson 2017	Primer Nivel	CMI	-	Difusión de doble disco
Wang 2020	Tercer Nivel	VITEK -2	PCR	-
Noor UI 2018	Tercer Nivel	Kirby Bauer	PCR	Disco combinado, MHT, E-test

La **Tabla 17** contiene los métodos utilizados por cada uno de los artículos seleccionados para el Enfoque II de este trabajo. Los métodos abarcan la identificación de tasas de resistencia indicados en la columna de Sensibilidad, para la caracterización de genes de resistencia indicados en la columna dos, y para la detección de fenotipos asociados a genes de resistencia que se muestran en la columna tres.

La caracterización y detección, de los genes asociados a resistencia para el grupo de investigación de Wang ⁷⁵, está centrada en población infantil y el microorganismo *K. pneumoniae* (**Tabla 18**).

De las muestras analizadas se obtuvo que al 96.5% se le identificó algún gen para carbapenemasa siendo KPC-2 el predominante (58.1%), seguido de NDM-5 (32.6%), NDM-1 (4.7%) e IMP-4 (1.2%); el gen NDM-5 fue identificado en UCI-Neonatos (71.4%) mientras que KPC-2 en UCI-Pediátricos (64%). Además, el grupo de Wang determinó que existe una diferencia significativa en cuanto a la identificación en bacterias de estos genes en muestras de Px con diagnóstico de neumonía o con algún absceso, siendo mayor este fenómeno con KPC-2 ($p < 0.05$).

Por otro lado, también determinaron que la mayoría de los aislamientos además contenían genes para betalactamasas del tipo BLEEs y AmpC; para el primer tipo los más representativos encontrados corresponden a CTX-M-14 (51.2%) y CTX-M-15 (40.1%), mientras que para el segundo DHA-15 (6.4%) y DHA-1 (4.1%). Finalmente, dentro de la misma familia de betalactamasas, también se detectaron los genes TEM-1 (94.8%), SHV-11,12,31,5 (62.2%, 21.5%, 8.7%, 2.3%, 1.7%).

Tabla 18 Descripción de los genes de resistencia asociados a betalactamasas.

Autor	Tipo de betalactamasas	Genes identificados asociados a betalactamasas
Henson 2017	BLEE	CTX-M-15
		SHV-2
		SHV-12
		SHV-27
Noor UI Ain 2018	Carbapenemasas	IMP-1
		VIM
	BLEE	OXA
		TEM
		SHV
Wang 2020	Carbapenemasas	KPC-2
		NDM-5
		NDM-1
		IMP-4
	AmpC	DHA-15
		DHA-1
	BLEE	CTX-M-14
		CTX-M-15

La **Tabla 18** contiene la información recabada de los tres artículos incluidos en el Enfoque II de este trabajo, donde se reúnen los datos de los diferentes tipos de betalactamasas aisladas.

En cuanto a los datos de resistencia recabados por el grupo de Wang, sólo se enfoca en el grupo de bacterias productoras de betalactamasas del tipo carbapenemasas, siendo las más relevantes KPC-2 y NDM-5 donde las resistencias a antibióticos carbapenémicos y cefalosporinas en ambos genes son mayores al 90% (**Tabla 19**). Aunque este trabajo sólo se enfoca en antibióticos betalactámicos, es importante mencionar que los microorganismos productores de este tipo de enzimas reportados por el grupo de Wang, mostraron un aumento en la resistencia de otra clase de antibióticos de los que destacan: Ciprofloxacino y Levofloxacino

(92% KPC-2 vs 1.8% NDM-5, $p < 0.05$), Amikacina (31% KPC-2 vs 0% NDM-5, $p < 0.05$), Gentamicina (38% KPC-2 vs 0% NDM-5, $p < 0.05$).

Al igual que el grupo de investigación de Wang, el liderado por Henson ⁷⁶ enfoca sus resultados en la caracterización de tasas y genes de resistencia para *K. pneumoniae*. A diferencia del grupo anterior, la metodología empleada por el hospital de Kenya para la sensibilidad es por medio de la CMI y de Difusión de doble disco para la identificación de fenotipos (**Tabla 17**).

La población en este estudio contempla tanto adultos como pacientes pediátricos, para los cuales hubo un incremento en el aislamiento de *K. pneumoniae* productoras de BLEEs (**Tabla 18**) asociadas a IAAS, pasando de 44% en el 2001 al 94% en el 2011 ($p < 0.001$).

De los aislamientos asociados IAAS, el 94% de ellas se caracterizaron como multirresistentes ($p < 0.0001$) (**Tabla 19**). Para el grupo de betalactámicos la resistencia se encontró en cefalosporinas de tercera generación como ceftazidima y ceftriaxona, en este caso no se encontraron resistencias para el grupo de carbapenémicos; también se encontraron resistencias a otra clase de antibióticos como aminoglucósidos (Gentamicina 43% 2001 vs 83% 2011, $p < 0.001$), sulfonamidas (Trimetropim-Sulfametoxazol 90%) y tetraciclinas (71.3%).

Tabla 19 Datos de resistencia de a betalactámicos asociados a los genes de resistencia.

Antibióticos	Gen		
	KPC-2 ⁽¹⁾	NDM-5 ⁽¹⁾	BLEE ⁽²⁾
	%Resistencia	%Resistencia	%Resistencia
Cefazolina	100	100	-
Ceftazidima	99	100	78.2
Ceftriaxona	100	100	78.2
Cefepima	99	100	-
Cefotetan	98	100	-
Ertapenem	100	100	-
Imipenem	100	100	0
Meropenem	100	100	-
Aztreonam	100	100	-
Ampicilina/Sulbactam	100	100	100*
Piperacilina/Tazobactam	100	100	-

La **Tabla 18** es una adaptación de los resultados presentados en los artículos seleccionados donde se describen los datos de resistencia a antibióticos betalactámicos asociados al gen de resistencia aislado. (1) Los datos corresponden a población pediátrica siendo las carbapenemasas los genes de interés ⁷⁵; (2) El gen de interés es para la betalactamasas de espectro extendido, detectado en muestras de pacientes adultos y pediátricos ⁷⁶. *El dato de resistencia está asociada sólo a Ampicilina.

Finalmente, el grupo de investigación de Noor ⁷⁷ enfoca sus resultados en los cuatros géneros de interés para este trabajo. Es importante aclarar que, aunque se utilizó un panel completo de antibióticos para la determinación de resistencia a través del método Kirby Bauer (**Tabla 17**), sólo se muestra en los resultados el patrón de cambio de carbapenémicos, sin embargo, se menciona que existe uno de resistencia completo también para cefalosporinas y monobactámicos.

La mayor resistencia a carbapenems se observó en *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas spp.* (61%), seguido de *Klebsiella spp.* (50.3%) y finalmente *Escherichia coli* (37.9%).

En cuanto a los genes asociados a resistencia se encontraron betalactamasas del tipo carbapenemasas (MBL) y BLEEs (**Tabla 18**); de las colonias analizadas en el 57.7% se encontraron los genes OXA (24%), TEM (46%) y SHV (34%), por otro lado, la proporción encontrada para los genes IMP-1 y VIM fueron 12.5% y 7% respectivamente. En este estudio, además, se encontró la coexistencia de varios

genes entre los que destacan TEM/OXA (21%), TEM/SHV (24%), OXA/SHV (12%) y TEM/OXA/SHV (9%).

8.3. Estrategias de la Química Medicinal para la obtención de nuevas sustancias activas.

Dados los resultados incluidos en el apartado **8.2**, se denota el aumento de producción de betalactamasas de los tipos carbapenemasas, BLEEs y AmpC, por lo que las estrategias de diseño de moléculas deben estar enfocadas a englobar la mayor cantidad posible de éstas. Es por ello que todos los artículos descritos en esta sección se enfocan en derivados de ácido borónico porque hasta el momento son las moléculas que podrían abarcar la inhibición de las cuatro clases de betalactamasa (De acuerdo con la clasificación mostrada en la **Tabla 6**)⁶².

Dentro del grupo de investigación de Zhou⁷⁸, se proponen nuevos derivados de triazoles que se encuentra dirigidos a una betalactamasa del tipo A (KPC-2) y con el propósito de demostrar la disminución de la CMI de la Cefotaxima; recordando resultados descritos en los enfoques I y II, este diseño es importante a causa de que *K. pneumoniae* es uno de los microorganismos que más produce esta enzima y además presenta una resistencia a Cefotaxima que va del 48.1% al 100%.

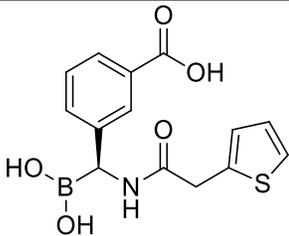
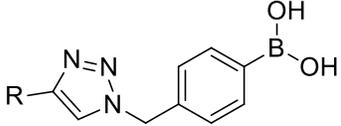
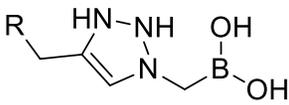
Desde el punto de vista de síntesis, en este artículo reporta el diseño del ligando a partir de la optimización del inhibidor de KPC-2, 3-NPBA (**Tabla 20**), ya que este último no optimiza interacciones (Covalentes no polares) con el sitio activo de la enzima dejando la afinidad con áreas de oportunidad para mejorar el diseño estructural⁷⁸.

En este sentido, este grupo de investigación, propone el diseño del ligando a partir de derivados del triazol, por medio de la metodología de *Click chemistry*⁷⁹, para incorporar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido; este grupo funcional se eligió debido a que posee un momento dipolar equivalente a un enlace amida, lo que hace capaz de formar puentes de hidrógeno⁸⁰. Esto a través del *docking* elaborado, muestra una ventaja importante en la interacción ligando-receptor.

Una vez realizada la síntesis al probar las características de los antimicrobianos, los ensayos de sensibilidad (realizados con una cepa de *E. coli* productora de KPC-2) muestran que, al combinar los diferentes compuestos sintetizados con la Cefotaxima, hay un aumento en el halo de inhibición medido entre > 5 cm y >15 cm ($p < 0.001$); alterando el fenotipo de la cepa de resistente a sensible. Además, se concluye que para que tengan efecto deben estar en combinación con algún antibiótico, puesto que al hacer el ensayo en ausencia de la Cefotaxima no se generó halo de inhibición.

Finalmente, para dilucidar mejor el espectro de acción de estos medicamentos, se repitió el ensayo en cepas clínicas (*E. coli*, *K. pneumoniae*) que expresan algún tipo de betalactamasa (A-D), sin embargo, sólo se encuentra una disminución en la CMI en contra de betalactamasas de tipo A y C.

Tabla 20 Características generales del Enfoque III.

Autor	Año de publicación	Derivado de ácido borónico	Tipo de betalactamasa	Molécula diseñada
Scott T. Lefurgy	2020	Análogo de m-carboxifenilcefalotin	FOX-4 Clase C Cefalosporinasa	 <p>SM23</p>
Jingyuan Zhou *	2018	Derivados de Triazol del Inhibidor (3-NPBA)	KPC-2 Clase A Carbapenemasa	 <p>Ácido (4-((4-(tiofen-n-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)borónico</p>
Emilia Caselli	2020	Derivados del ácido α-triazolilmetilmetanoboronato	ADC-7 Clase C Cefalosporinasa	

La **Tabla 20** contiene las características generales de los cuatro artículos incluidos para el Enfoque III, de los cuales incluyen el autor principal y el año de publicación, pero destacando el derivado de ácido borónico propuesto y el tipo de betalactamasa al que va dirigido; en cuanto a las estructuras mostradas, sólo se muestra un ejemplo del total de todas las moléculas descritas en cada artículo. (*) Las moléculas sintetizadas posicionan a los grupos sustituyentes en posición meta y para, mostrando un mejor acoplamiento en los compuestos meta.

Lo descrito por el grupo de investigación de Caselli, corresponde a la generación de moléculas en contra de betalactamasas de tipo C (ACD-7); si bien esta enzima no aparece en los resultados del apartado **8.2**, se sabe que está es responsable de conferir resistencia a cefalosporinas de generaciones avanzadas, identificada en su mayoría en *A. baumannii* ⁸¹.

El diseño elegido se basa en estudios anteriores ⁸² en los cuales el triazol mantuvo las interacciones canónicas en el sitio de unión de la amida, sugiriendo que el heterociclo puede funcionar como un buen bioisómero ⁸³. Los valores reportados de la constante de inhibición y de la CMI muestran coherencia entre la actividad cinética y la antimicrobiana, pues entre menor es la CMI mayor es la afinidad del compuesto.

Para la determinación de sensibilidad de las moléculas, se realizó tomando en cuenta tres cepas productoras de betalactamasas de tipo C (*E. coli*/CMY-2, ADC-7 y *P. aeruginosa*/PDC) en combinación con Ceftazidima, y una del tipo A (*E. coli*/CTX-M-9) en combinación con Cefepima. En estos casos, nuevamente se concluye que los derivados de ácido borónico en combinación con un betalactámico, son capaces de restaurar la sensibilidad para tratar infecciones con microorganismos productores de betalactamasas de tipo A y C, porque hubo una disminución en la CMI restaurando la sensibilidad a antibióticos como Cefepima (CTX-M-9: 8 µg/mL a 1 µg/mL) y Ceftazidima (ADC-7: 16 µg/mL a 2 µg/mL, CMY-2: 128 µg/mL a 8 µg/mL, PDC: 64 µg/mL a 32 µg/mL) lo cual es importante ya que todas las bacterias de importancia crítica descritos en este trabajo presentan resistencias a estos antibióticos de entre el 40% y el 100%.

Finalmente, la investigación realizada por el grupo de investigación de Lefurgy (84), al igual que Caselli, muestran el desarrollo de antibióticos hacia la inhibición de betalactamasas de tipo C, en este caso FOX-4.

Esta betalactamasa se caracteriza por la hidrólisis rápida de antibióticos de segunda generación de cefalosporinas como la Cefoxitina, y aunque dicha enzima no aparece en los aislamientos del apartado **8.2** es importante pues, en lo reportado por el grupo de investigación de Zheng (Sección **8.1**) si se muestra la resistencia de *K. pneumoniae* a la Cefoxitina con un valor de 31.8%. Además, se sabe que también actúan en otro grupo de segunda generación conocidas como Cefamicinas las cuales contienen un sustituyente 7 α -metoxi en el anillo de cefem que imita el grupo 6 α -2-hidroxiethyl característico de los carbapenémicos, lo que lleva a la hipótesis que el aumento de resistencia a cefamicinas puede evolucionar a contribuir en la resistencia a carbapenémicos ⁸⁵.

Los compuestos descritos en este estudio tienen como base la estructura del BATSI, añadiendo cadenas laterales que imitan las cefalosporinas ya existentes con la determinación de la sensibilidad, al utilizar una cepa de *E. coli* productora de FOX-4, combinando las diferentes variantes de BATSI con Ceftazidima, en donde se disminuyó la CMI de 128 $\mu\text{g/mL}$ a 16 $\mu\text{g/mL}$ e incluso en el análogo que poseía un carboxilo adicional la CMI logró alcanzar valores de hasta 1 $\mu\text{g/mL}$.

9. DISCUSIÓN.

De los cuatro artículos que presentan datos de resistencia, se encontró que dentro de los antibióticos betalactámicos existe un aumento en la resistencia a carbapenémicos y cefalosporinas, pero también existe un aumento importante con el uso de penicilinas e inhibidores de betalactamasas; lo cual es preocupante ya que el desarrollo de los nuevos antibióticos utilizados como tratamiento está enfocado a la combinación de estos dos últimos grupos ⁶².

Para el caso de los carbapenémicos la mayoría de los datos de resistencia oscilan entre el 0% y el 28%, sin embargo, para *Acinetobacter baumannii* las resistencias van desde el 52.5% al 79.6%, representando hasta el triple en comparación con los otros microorganismos. Aunque los autores identifican una disminución significativa en la incidencia de bacteremias generadas por *A. baumannii* (14.5 vs 12.1 por 100,000 pacientes-día, $p < 0.001$) ⁷³, también encuentran que de dichas cepas

aisladas del 75-80% siguen presentando resistencia a los antibióticos carbapenémicos; continuando con una alta incidencia en la mortalidad de aquellos que presentan una infección por este microorganismo.

En la **Tabla 18**, el grupo de investigación de Noor denota la presencia de betalactamasas de tipo carbapenemasas y de espectro extendido. Y aunque la identificación no fue llevada a cabo con las mismas cepas utilizadas en los artículos de los cuales se toman los datos de resistencia, si nos permite correlacionar que un gran porcentaje de las cepas del género *Acinetobacter*, podrían poseer estas enzimas.

Lo cual se confirma con la revisión en la literatura, ya que este microorganismo en particular es capaz de poseer las cuatro clases de betalactamasas (A-D), debido a que se ha identificado que posee una competencia natural para incorporar ADN exógeno lo que implica una alta frecuencia de transferencia horizontal de genes, por lo tanto, esta competencia natural contribuye a la identificación de un gran número de betalactamasas ⁸⁶, de entre ellas carbapenemasas, BLEE, metalobetalactamasas y AmpC.

Esta última clase de enzima (AmpC), le confiere resistencia además a cefalosporinas, la cual podría ser la explicación del porqué de los valores de resistencia en Ceftazidima (67.3%, 2018; >85%, 2019); esto la coloca también como el microorganismo con mayor resistencia en cefalosporinas de los cuatro presentados en este trabajo.

Por otro lado, en *Escherichia coli*, los grupos de investigación de Sugianli y Dickstein, demuestran que existe un incremento en la incidencia de una bacteremia causada por este microorganismo (101.60 vs 110.90 por 100,000 pacientes-día, $p < 0.001$), habiendo un alza en la incidencia de infección por aquellas cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación (24.10 vs 32.40 por 100,000 pacientes-día, $p < 0.001$); aumentando además, la proporción de cepas resistentes (29.50 vs 32.00%, $p = 0.017$).

Esa información comparada con la **Tabla 12**, posiciona a *E. coli* como el tercer microorganismo con mayor resistencia a Cefalosporinas oscilando entre el 29.5% y el 32.2% para el 2019. En esta misma tabla, haciendo una comparación entre los valores reportados en 2017 por el grupo de investigación de Sugianli, se puede denotar una disminución considerable, ya que en este año las resistencias en cefalosporinas llegaban hasta el 91.8% en este microorganismo.

Aunque se observa una disminución importante, las cepas que presentan resistencia siguen siendo altas, y es que, *E. coli* presenta betalactamasas de tipo intrínsecas y, aunque se considera que son de producción baja y no significativos fenotípicamente, este microorganismo tiene además, la capacidad de hacer transferencia a través de elementos genéticos móviles lo que le da la capacidad de producir cualquier tipo de betalactamasa ⁸⁷; esto coincide con lo reportado en la **Tabla 18**, y lo comentado por Noor.

Ahora bien, para *Pseudomonas aeruginosa*, existe un incremento significativo en la incidencia de bacteremia (22.20 vs 25.70 por 100,000 pacientes – día, $p < 0.001$), sin embargo, las cepas identificadas como resistentes a carbapenémicos no presentan ningún cambio significativo en la incidencia (3.50 vs 3.30 por 100,000 pacientes – día, $p = 0.72$); y aunque encuentra una disminución en la proporción de las cepas aisladas e identificadas como resistente, dicho cambio no es significativo (16.00 vs 13.00, $p = 0.057$).

Hasta el momento, este sería el microorganismo que presente menor resistencia al grupo de antibiótico de betalactámicos, sin embargo, se sabe que produce betalactamasas de tipo C, las cuales le confieren la capacidad de inhibir antibióticos del tipo de cefalosporinas, así como también tienen la capacidad de producción del tipo A, confiriéndole la capacidad de hidrolizar la oxacilina ⁸⁸.

Por último, con *K. pneumoniae*, al aislarse cepas susceptibles (*KPS*) y no susceptibles (*KPNS*) a carbapenémicos, se encuentra una correlación entre la

infección por alguna de estas cepas y el aumento de días de hospitalización siendo de 1 a 160 días para *KPNS* y de 1 a 68 días en el caso de *KPS* ($p < 0.001$).

Este microorganismo en particular lo podemos situar en el segundo con mayor resistencia a cefalosporinas con valores que alcanzan hasta el 54%, que podría ser caracterizado por su probable producción de las betalactamasas KPC-2 y NDM-5, que de acuerdo con la **Tabla 17** podría conferirle resistencia a los betalactámicos de hasta el 100%. Además, se encontró que hay un incremento de la frecuencia de aparición de *KPNS* en salas de UCI y de las salas de emergencia en comparación a *KPS* (47.46% vs 20.43%, $p < 0.001$; 32.20% vs 19.13%, $p < 0.001$); esto de acuerdo con el autor indica una mayor incidencia de *KPNS* a ser adquirida de forma nosocomial (83.05% vs 51.30%) ⁷¹.

Por otro lado, se encontraron diversos factores de riesgo para la adquisición de *KPNS* y la generación de bacteremia por este microorganismo; de entre ellos se encuentran el uso de dispositivos intravenosos (18.64% vs 6.52%, $p < 0.004$), muy probablemente debido a que posee adhesinas de tipo 1 y 3 que promueven la adhesión epitelial, a células inmunológicas y a superficies abióticas ⁸⁹, el uso previo de antibióticos carbapenémicos (71.19% vs 20.00% $p < 0.001$) e inhibidores de betalactamasas (64.41% vs 43.04%) y otro tipo de antibióticos.

Finalmente, el autor reporta una tasa de mortalidad debido al desarrollo de una bacteremia por *KPNS* del 54.24% en comparación con una tasa de mortalidad del 26.64% debida a *KPS*.

Dentro de los mecanismos de resistencia responsables de este aumento, la generación de betalactamasas es de los principales con los cuales se ha tenido que lidiar ya que debido a este mecanismo se ha provocado la ineficacia de los tratamientos ³⁴. Produciendo no sólo índices más altos de resistencia sino también de morbilidad y mortalidad, ya que la dispersión a nivel hospitalario de microorganismos productoras a betalactamasas se encuentra asociados con mayor frecuencia a *IAAS* ⁹⁰.

De los artículos analizados en la sección **8.2** se identificó que la presencia de familias de genes de resistencias con mayor detección en IAAS fueron: *CTX-M*, *SHV*, *NDM*, *DHA*, *IMP*, *OXA* y *TEM*; sin embargo, no existe una correlación esta identificación y el aumento de resistencia a los antibióticos betalactámicos.

De acuerdo con el informe del 2019 de la OMS '*Antibacterial agents in clinical development*'², la mayoría de los antibióticos desarrollados inhiben las enzimas de tipo A, C y algunas del tipo D (consistentes con los genes encontrados), sin embargo, la mayoría no inhiben todas la betalactamasas de importancia clínica, en específico las de *A. baumannii* y *P. aeruginosa*..

En el reporte de la OMS del 2019, la principal estrategia para evadir la hidrólisis del medicamento debido a este tipo de enzimas es la combinación de Inhibidores de betalactamasas con algún carbapenémico o cefalosporina que cubren la Inhibición de BLEEs, carbapenemasas y cefalosporinasas, pero no las MBLs. Sin embargo, los microorganismos presentados en este trabajo, hasta el 2019 presentan resistencias registradas en esta línea terapéutica: *A. baumannii* (64.7%-97.8%), *E. coli* (7.3%-54.1%), *K. pneumoniae* (26.7%-63.4%), *P. aeuroginosa* (55.6%-60%) (**Tablas 11-14**).

Esto denota la importancia de generación de estrategias para nuevos antibióticos en contra de bacterias productoras de betalactamasas, ya que debido a este mecanismo se ha provocado la ineficacia de los tratamientos³⁴. No sólo por la presencia de estas enzimas, sino porque debido a la exposición a antibióticos derivado del consumo de antibióticos, la adaptabilidad y la adquisición de nuevos genes con distintas mutaciones puntuales hacen más propensa la resistencia no sólo a los betalactámicos sino a cualquier otro grupo antibiótico.

Parte del problema podría radicar en la falta de identificación del tipo de betalactamasa que produce el microorganismo para la administración del medicamento idóneo, porque como ya se mencionó anteriormente, no todas las combinaciones tienen la capacidad de inhibir todas las clases de betalactamasas.

La importancia de dicha identificación podría no sólo dar una idea de las necesidades a nivel hospitalario sino además por región; ejemplo de ello es la identificación de la propagación de productores de NDM-1 que ha causado brotes con alta mortalidad en diferentes países, más recientemente en Toscana, Italia, donde 31 de 75 pacientes murieron de sepsis ².

A nivel hospitalario la identificación podría llevarse a cabo ya que la identificación de fenotipos sea realiza con técnicas sencillas tales como técnica de doble difusión con discos, combinación de discos, técnica de E-test, entre otras. En caso de evaluar la detección de cepas con fenotipos complicados (escasa hidrólisis de algunos de los sustratos o superposición con otros mecanismos de resistencia) el empleo de sistemas automatizados, técnicas especiales (isoelectroenfoque, PCR, secuenciación, etcétera), es recomendable también ⁹¹.

De los tres artículos incluidos en la sección **8.2**, en la **Tabla 17**, se puede observar que esto es posible puesto que las técnicas mencionadas con anterioridad son justo la que estos grupos de investigación utilizan para la identificación de fenotipos en sus respectivos hospitales; siendo más notorio que a pesar de que el grupo de investigación de Henson proviene de un hospital de primer nivel, donde los recursos destinados a estos servicios son menores puesto que este nivel en primer instancia sólo permite resolver necesidades de atención básica ⁹², aun así genera estos datos de identidad fenotípica.

Es por ello que además es importante no solo incentivar el reporte de resistencias, el consumo de antibióticos, o la caracterización de los genes de resistencia y/o del mecanismo de resistencia de cada microorganismo; sino incentivar la investigación multidisciplinaria que permitan que los reportes sean más completos e incluyan la correlación entre todos esos resultados, con la finalidad de dilucidar las necesidades de cada hospital para posteriormente escalarlo a una población más grande, y que por ende esto permita identificar las características que debe tener una molécula para fungir como tratamiento farmacológico.

Lo anterior es importante, ya que la inversión pública y filantrópica en el desarrollo de nuevos antibióticos ha aumentado a través de organizaciones como BARDA, GARDP, CARB-X, entre otras; sin embargo, la inversión privada (farmacéuticas e inversores de capital) ha disminuido considerablemente ².

En consecuencia se necesita demostrar que la innovación de antibióticos permite generar moléculas que garantizan eficacia y el porvenir de la medicina moderna (quimioterapia y trasplante de órganos), no obstante la participación del sistema gubernamental es imperativo, ya que de ellos depende que los modelos empleados permitan cambiar el valor y la dinámica del mercado de los antibióticos ².

Un estimado del 2017, calcula que de 1.5 billones de dólares invertidos, el promedio general de venta ingresado es sólo de 46 millones de dólares al año; lo que, para las compañías, no justifica la inversión. Esta carga económica recae en un 45% en la fase preclínica, donde previo a ello, la búsqueda de moléculas es el primer paso ⁹³.

Si bien el diseño preliminar de moléculas ha sido revolucionado a partir de herramientas computacionales e incluso de inteligencia artificial ⁹⁴, determinando el potencial antimicrobiano de los compuestos, el no dirigir la búsqueda hacia los microorganismos de importancias clínica y la poca ganancia económica que esto pudiera representar, ha restado interés en la innovación de nuevos compuestos.

Esto impacta en la elección de un adecuado tratamiento para infecciones causadas por cualquiera de los agentes etiológicos mencionados, pues los betalactámicos representan los primeros antibióticos en utilizarse ⁹⁵; por lo que la falta de eficacia o la falla terapéutica total, obliga a migrar, alargar o combinar tratamientos con antibióticos como los aminoglucósidos, polimixinas, quinolonas o tetraciclinas ⁸⁶, aumentando el riesgo de una posible reacción adversa a medicamentos y al aumento de resistencia no sólo de los betalactámicos sino del resto de la antibioticoterapia disponible.

Hasta ahora el panorama de la resistencia a nivel hospitalario parecería estar claro, en teoría se podría plantear una estrategia en el desarrollo de medicamentos para

poder modificar el espectro de acción de la molécula, ya que, si el principal mecanismo de resistencia está conformado por enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico, lo más lógico sería buscar la inhibición de éstas.

Uno de los antibióticos, con desarrollo que podría inhibir la mayoría de las betalactamasas es el Cefiderocol, una cefalosporina ligada a un sideróforo que hace uso del mecanismo del transporte de hierro bacteriano para facilitar la absorción a través de la membrana externa estable frente a la mayoría de las betalactamasas, incluidas algunas MBL. Sin embargo, dentro de su estructura aún contiene el anillo betalactámico lo que, dada la facilidad de adaptabilidad de los microorganismos, y al posible sobre uso del medicamento, podría llevar a la rápida resistencia de éste ².

Es por ello, que en el desarrollo de nuevos antibióticos no sólo es importante nuevas formas de poder extender el espectro en el cuál actúan, sino alternativas que permitan a largo plazo la eficacia del medicamento, de tal manera que haga costear la inversión privada. Es por ello, que los artículos analizados en la sección **8.3**, muestran el desarrollo de antibióticos derivados del ácido borónico.

Este tipo de compuestos además de tener la capacidad de abarcar los cuatro tipos de betalactamasas (a diferencia de los desarrollados hasta el momento), dentro de su estructura no contienen un anillo betalactámico; lo que podría retrasar el tiempo en el cual se generara resistencia a estos antibióticos y, por ende, podría ser financieramente redituable ⁶².

En esta sección, las moléculas analizadas en los artículos coinciden en que los compuestos derivados de ácido borónico en combinación con una carbapenémico o con una cefalosporina, pueden restaurar el espectro de acción del antibiótico, ya que en los tres se vio disminuida la CMI. Comparado con la literatura, uno de los compuestos derivados de ácido borónico, que se encuentran más reciente en estudio clínico es el VNRX-5133 o Tanoribactam el cual restauró la actividad inhibidora de cefepime en cepas resistentes; actualmente, la combinación

Tanoribactam/cefepime se encuentra en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de infecciones de tracto urinario ⁹⁶.

Aunque si bien estos artículos nos permiten mostrar un panorama general de la problemática, genera también un sesgo el que los datos no provengan de la misma muestra. Por lo que lo ideal para la mejor comprensión del comportamiento de la resistencia a nivel hospitalario es incentivar sus reportes acompañados de la caracterización fenotípica, categorizados por población de estudio y de ser posible por servicio.

Todo esto en conjunto contribuiría a la identificación de áreas de oportunidad para mejorar la forma de prescripción y administración de estos medicamentos, impactando en el consumo de antibióticos, lo que lo encaminaría a un consumo responsable, a una educación continua y a la implementación y funcionamiento de los programas de uso racional de antibióticos.

Lo anterior, aplicado en el sistema de salud mexicano (y a nivel global), mejoraría la calidad de la información, permitiría la estandarización de metodologías y podría ponernos como referencia en programas como el GLASS de la OMS ⁷, para el reporte de resistencias de cualquier microorganismo, datos que pudieran ser de utilidad para la reactivación en el desarrollo de nuevos antibióticos.

10. CONCLUSIONES.

- La mayor resistencia al grupo de antibióticos betalactámicos de la clase de carbapenémicos y cefalosporinas es representada por *Acinetobacter baumannii* con un intervalo que oscila entre el 52.5% y el 79.6%, representando hasta el triple en comparación con los otros microorganismos.
- La presencia de familias de genes de resistencias con mayor detección en IAAS fueron: *CTX-M*, *SHV*, *NDM*, *DHA*, *IMP*, *OXA* y *TEM*; situando a la producción de betalactamasas como el mecanismo principal para la

generación de resistencia, en especial en la producción de BLEE y carbapenemasas.

- El uso de compuestos derivados del ácido borónico, en combinación con un antibiótico betalactámico ha demostrado la restauración de la sensibilidad a esta clase de antibióticos.
- La falta de investigación de forma interdisciplinaria es un factor que impide la integración del conocimiento, lo cual, en la problemática del control de la resistencia en antibióticos, no permite el planteamiento correcto de estrategias para el desarrollo de nuevos antibióticos.

11. PERSPECTIVAS.

Con la finalidad de generar un mayor impacto en la sociedad, a partir de este trabajo se proponen las siguientes actividades que complementarían lo expuesto en las páginas anteriores:

1. La creación de una institución, departamento o programa, que homologue y analice los datos recabados en todo el territorio nacional. O bien promover y apoyar a programas como el INVIFAR y el PUIS de la UNAM, de tal manera que puedan trabajar en conjunto para el análisis de todo el territorio nacional.
2. Incentivar al sector salud, tanto público como privado para realizar los reportes de resistencia de los microorganismos aislados, principalmente de los cuatro patógenos mencionados en este trabajo, pero en general de cualquier aislamiento con carácter de importancia clínica.
3. Generar educación continua, así como innovación en los laboratorios clínicos para poner en práctica la identificación de fenotipos.
4. Reportar, a la par que lo citado en el punto 2, el consumo de antibióticos respectivo por cada hospital, analizando su asociación (si es que la hay), con el aumento o disminución de la resistencia en antibióticos.
5. Derivado del punto anterior, promover la realización de la toma de cultivos de manera oportuna con la elaboración de su antibiograma correspondiente.

Todo esto previo a la toma de decisiones para definir un tratamiento definitivo, con la finalidad de promover el uso racional de antibióticos.

6. Involucrar a las instancias regulatorias correspondientes para que, en conjunto con el sector hospitalario, se haga un análisis de las características y necesidades que existen en el sector salud, de manera que puedan equilibrarse y se implemente el reporte de resistencias a nivel nacional de manera estandarizada. De manera que se involucren los puntos 1-5 mencionados con anterioridad.

12. REFERENCIAS.

1. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:35.
2. Organization WH. 2019 Antibacterial Agents in Clinical Development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. 2019 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf>].
3. Organization WH. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization 2017 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>].
4. Chellat MF, Raguž L, Riedl R. Targeting Antibiotic Resistance. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016;55(23):6600-26.
5. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):572-5.
6. Organization WH. Report on Surveillance Of Antibiotic Consumption: 2016 - 2018 Early Implementation. 2018.
7. Organization WH. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: Early implementation 2020. 2020.
8. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial

resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One*. 2019;14(3):e0209865.

9. Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:237-72.

10. B. L-V. *Farmacología Básica y Clínica*. 18 ed2008.

11. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38(6):864-70.

12. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of "Static vs Cidal": A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1470-4.

13. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):791-815, vii.

14. Hajdu Á SE, Kurcz A, Benkő R, Matuz M, Székely É et al. Policy brief. Promoting the appropriate use of antibiotics to contain antibiotic resistance in human medicine in Hungary.2018; 2. Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/373918/ebp-hun-eng.pdf.

15. Dhar S, Kumari H, Balasubramanian D, Mathee K. Cell-wall recycling and synthesis in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* - their role in the development of resistance. *J Med Microbiol*. 2018;67(1):1-21.

16. Abushaheen MA, Muzaaheed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon*. 2020;66(6):100971.

17. Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, Cano RJ, Adams S, Schuyler JA, et al. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(12).

18. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2008;32(2):361-85.

19. Calvo J, Martínez-Martínez L. [Antimicrobial mechanisms of action]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(1):44-52.

20. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):589-601.
21. Kanafani ZA, Corey GR. Daptomycin: a rapidly bactericidal lipopeptide for the treatment of Gram-positive infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(2):177-84.
22. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(1):35-48.
23. Ban N, Nissen P, Hansen J, Moore PB, Steitz TA. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science*. 2000;289(5481):905-20.
24. Makarov GI, Makarova TM. A noncanonical binding site of chloramphenicol revealed via molecular dynamics simulations. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2018;1862(12):2940-7.
25. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(9).
26. Charles Pittinger and Asish M. Chapter 69 - Software Tools for Toxicology and Risk Assessment. In: Philip Wexler and Steve GGaPJHaAM, editor. *Information Resources in Toxicology (Fourth Edition)*. Fourth Edition ed. San Diego: Academic Press; 2009. p. 631-8.
27. Thakuria B, Lahon K. The Beta Lactam Antibiotics as an Empirical Therapy in a Developing Country: An Update on Their Current Status and Recommendations to Counter the Resistance against Them. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):1207-14.
28. Decuyper L, Jukič M, Sosič I, Žula A, D'hooghe M, Gobec S. Antibacterial and β -Lactamase Inhibitory Activity of Monocyclic β -Lactams. *Med Res Rev*. 2018;38(2):426-503.
29. Suárez C, Gudiol F. [Beta-lactam antibiotics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29.
30. Rang H.P. RJM, Flower R.J., Henderson G. *Farmacología*. 8 ed 2016. 760 p.
31. Kadurina M, Bocheva G, Tonev S. Penicillin and semisynthetic penicillins in dermatology. *Clin Dermatol*. 2003;21(1):12-23.

32. Harrison CJ, Bratcher D. Cephalosporins: a review. *Pediatr Rev.* 2008;29(8):264-7; quiz 73.
33. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67(7):1027-52.
34. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8).
35. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3472-500.
36. Sarah MDaKMP-WaRAB. New β -Lactamase Inhibitors: a Therapeutic Renaissance in an MDR World. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(4):1835-46.
37. Organization WH. The world health report 2008 : primary health care now more than ever. 2008 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43949>].
38. Durão P, Balbontín R, Gordo I. Evolutionary Mechanisms Shaping the Maintenance of Antibiotic Resistance. *Trends Microbiol.* 2018;26(8):677-91.
39. Sarah STaAAaLYH. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2014;78:3-13.
40. Xia J, Gao J, Tang W. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Biosci Trends.* 2016;10(1):14-21.
41. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
42. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:3-10.
43. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1290-7.
44. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):871-9.

45. Nguyen CP, Dan Do TN, Bruggemann R, Ten Oever J, Kolwijck E, Adang EMM, et al. Clinical cure rate and cost-effectiveness of carbapenem-sparing beta-lactams vs. meropenem for Gram-negative infections: A systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(6):790-7.
46. Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2704-12.
47. Crass RL, Pai MP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of β -Lactamase Inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2019;39(2):182-95.
48. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E70.
49. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 3:12-5.
50. Cižman M, Plankar Srovin T. Antibiotic consumption and resistance of gram-negative pathogens (collateral damage). *GMS Infect Dis*. 2018;6:Doc05.
51. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, et al. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(2):113-8.
52. Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(1):5-13.
53. Marlenne RS. Frecuencia de infecciones asociadas a la atención de la salud en los principales sistemas de información de México. Comisión Nacional de Arbitraje Médico.; 2018.
54. Klebanoff MA, Snowden JM. Historical (retrospective) cohort studies and other epidemiologic study designs in perinatal research. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):447-50.
55. McCarthy KN, Hawke A, Dempsey EM. Antimicrobial stewardship in the neonatal unit reduces antibiotic exposure. *Acta Paediatr*. 2018;107(10):1716-21.

56. González-Bello C, Rodríguez D, Pernas M, Rodríguez Á, Colchón E. β -Lactamase Inhibitors To Restore the Efficacy of Antibiotics against Superbugs. *J Med Chem.* 2020;63(5):1859-81.
57. Ganellin R. Medicinal Chemistry in IUPAC Accomplishments During the Past Decade and Relationships With Industry. *Chemistry International* ed2002.
58. P. GL. *An Introduction to Medicinal Chemistry. Fifth Edition* ed. Oxford: University Press; 2013.
59. Yu W, MacKerell AD. Computer-Aided Drug Design Methods. *Methods Mol Biol.* 2017;1520:85-106.
60. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82.
61. Entzeroth M, Flotow H, Condrón P. Overview of high-throughput screening. *Curr Protoc Pharmacol.* 2009;Chapter 9:Unit 9.4.
62. Schillaci D, Spanò V, Parrino B, Carbone A, Montalbano A, Barraja P, et al. Pharmaceutical Approaches to Target Antibiotic Resistance Mechanisms. *J Med Chem.* 2017;60(20):8268-97.
63. Gajdács M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules.* 2019;24(5).
64. O'Reilly P, Lee SH, O'Sullivan M, Cullen W, Kennedy C, MacFarlane A. Assessing the facilitators and barriers of interdisciplinary team working in primary care using normalisation process theory: An integrative review. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177026.
65. Baker JD. The Purpose, Process, and Methods of Writing a Literature Review. *AORN J.* 2016;103(3):265-9.
66. Yang H, Lee HJ. Research Trend Visualization by MeSH Terms from PubMed. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(6).
67. Moher D LA, Tetzlaff J, Altman DG. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.* *PLoS Med.* 2009.
68. Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. *Evid Based Dent.* 2006;7(1):24-5.

69. Xu S, Li Y, Xu X, Su J, Zhu D, Hu F, et al. A Case-Control Study: Clinical Characteristics of Nosocomial Bloodstream Infections Versus Non-bloodstream Infections of *Acinetobacter* spp. *Clin Infect Dis*. 2018;67(suppl_2):S189-S95.
70. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:137.
71. Zheng SH, Cao SJ, Xu H, Feng D, Wan LP, Wang GJ, et al. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(6):443-51.
72. Sugianli AK, Ginting F, Kusumawati RL, Pranggono EH, Pasaribu AP, Gronthoud F, et al. Antimicrobial resistance in uropathogens and appropriateness of empirical treatment: a population-based surveillance study in Indonesia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1469-77.
73. Dickstein Y, Temkin E, Ish Shalom M, Schwartz D, Carmeli Y, Schwaber MJ. Trends in antimicrobial resistance in Israel, 2014-2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:96.
74. Dong F, Zhang Y, Yao K, Lu J, Guo L, Lyu S, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections in a Chinese Children's Hospital: Predominance of New Delhi Metallo- β -Lactamase-1. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):154-60.
75. Wang B, Pan F, Wang C, Zhao W, Sun Y, Zhang T, et al. Molecular epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a paediatric hospital in China. *Int J Infect Dis*. 2020;93:311-9.
76. Henson SP, Boinett CJ, Ellington MJ, Kagia N, Mwarumba S, Nyongesa S, et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* invasive infections over a decade at Kilifi County Hospital in Kenya. *Int J Med Microbiol*. 2017;307(7):422-9.
77. Ain NU, Iftikhar A, Bukhari SS, Abrar S, Hussain S, Haider MH, et al. High frequency and molecular epidemiology of metallo- β -lactamase-producing gram-

negative bacilli in a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:128.

78. Zhou J, Stapleton P, Haider S, Healy J. Boronic acid inhibitors of the class A β -lactamase KPC-2. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(11):2921-7.

79. Hein CD, Liu XM, Wang D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm Res*. 2008;25(10):2216-30.

80. Katritch V, Totrov M, Abagyan R. ICFF: a new method to incorporate implicit flexibility into an internal coordinate force field. *J Comput Chem*. 2003;24(2):254-65.

81. Caselli E, Fini F, Introvigne ML, Stucchi M, Taracila MA, Fish ER, et al. 1,2,3-Triazolylmethaneboronate: A Structure Activity Relationship Study of a Class of β -Lactamase Inhibitors against. *ACS Infect Dis*. 2020;6(7):1965-75.

82. Bouza AA, Swanson HC, Smolen KA, VanDine AL, Taracila MA, Romagnoli C, et al. Structure-Based Analysis of Boronic Acids as Inhibitors of Acinetobacter-Derived Cephalosporinase-7, a Unique Class C β -Lactamase. *ACS Infect Dis*. 2018;4(3):325-36.

83. Lima LM, Barreiro EJ. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr Med Chem*. 2005;12(1):23-49.

84. Lefurgy ST, Caselli E, Taracila MA, Malashkevich VN, Biju B, Papp-Wallace KM, et al. Structures of FOX-4 Cephamecinase in Complex with Transition-State Analog Inhibitors. *Biomolecules*. 2020;10(5).

85. Lefurgy ST, Malashkevich VN, Aguilan JT, Nieves E, Mundorff EC, Biju B, et al. Analysis of the Structure and Function of FOX-4 Cephamecinase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(2):717-28.

86. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:55.

87. Fleece ME, Pholwat S, Mathers AJ, Houpt ER. Molecular diagnosis of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(3):207-17.

88. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-92.

89. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17).
90. Mirsalehian A, Kalantar-Neyestanaki D, Taherikalani M, Jabalameli F, Emaneini M. Determination of carbapenem resistance mechanism in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients, in Tehran, Iran. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(3):155-9.
91. Álvarez Almanza D. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2010;9:516-24.
92. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Archivos de Medicina Interna*. 2011;33:7-11.
93. Plackett B. No money for new drugs. *Nature*; 2020.
94. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, et al. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*. 2020;180(4):688-702.e13.
95. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(1):69-76.
96. Plescia J, Moitessier N. Design and discovery of boronic acid drugs. *Eur J Med Chem*. 2020;195:112270.