

## CAPÍTULO VI RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Pinos, K., Zhagñay D., Calderón J., Parra, M.  
DOI: 10.55204/pmea.35.c80

**Kerly Monserrath Pinos Larrea** <sup>1</sup> [0000-0003-3085-937X]   
kerly.pinos@est.ucacue.edu.ec

**Doménica Dayanara Zhagñay Segarra** <sup>1</sup> [0009-0004-7256-6852]   
segarra.zhagnay@est.ucacue.edu.ec

**Jefferson Alejandro Calderón Sisalima** <sup>1</sup> [0000-0003-3338-3215]   
jefferon.calderon@est.ucacue.edu.ec

**Mateo Isaac Parra Calderón** <sup>1</sup> [0000-0002-8752-3722]   
mateo.parra@est.ucacue.edu.ec

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

**Resumen:** La resistencia antimicrobiana constituye un problema de salud pública, es un proceso en el cual un microorganismo sobrevive ante los efectos de antimicrobianos, un mecanismo de supervivencia, disminuyendo la capacidad microbicida del antimicrobiano, siendo una temática importante para analizarse hoy en día, por lo cual es necesario realizar esta revisión. Existen diferentes mecanismos de resistencia como a nivel del material genético tenemos limitar su acceso, deshacerse del fármaco, destruir el medicamento, eludir efectos del medicamento y cambiar los objetivos del medicamento; en cambio a nivel extracelular fabricar biopelículas, intervención del sistema quorum sensing; a nivel de la envoltura celular, impermeabilidad de membranas, porinas de membranas, bombas de expulsión e inhibición de la síntesis de la pared celular; y a nivel intracelular tenemos sistemas de protección ribosomal y modificación del sitio activo. La bacteria farmacorresistente más destacada es la *Escherichia Coli*, siendo las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido el tipo de resistencia más común a nivel de América y el mundo. En relación a virus, producen inmunosupresión, por tal motivo se relaciona especialmente con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En relación con los hongos, se ha reconocido a la *Cándida Albicans* como el microorganismo más frecuente farmacorresistente. Y con relación a los parásitos, tenemos a *Plasmodium falciparum* y *Schistosoma* spp. Al tener una gran magnitud y ser una problemática creciente, se debe tomar en cuenta planes, guías, campañas, vigilancia epidemiológica, educación profesional médica y a la sociedad, sobre las complicaciones que podríamos evitar si estamos correctamente informados.

**Palabras clave:** resistencia antimicrobiana, antimicrobianos, farmacorresistencia.

**Abstract:** Antimicrobial resistance is a public health problem, it is a process in which a microorganism survives the effects of antimicrobials, a survival mechanism, decreasing the microbicidal capacity of the antimicrobial, being an important topic to be analyzed today, which is why it is necessary to carry out this review. There are different mechanisms of resistance such as at the level of the genetic material we have limiting its access, getting rid of the drug, destroying the drug, eluding drug effects and changing the drug objectives; on the other hand, at the extracellular level we have biofilms, intervention of the quorum sensing system; at the level of the cellular envelope, impermeability of membranes, membrane porins, expulsion pumps and inhibition of cell wall synthesis; and at the intracellular level we have ribosomal protection systems and modification of the active site. The most outstanding drug-resistant bacteria is *Escherichia coli*, being extended-spectrum  $\beta$ -lactamases the most common type of resistance in America and the world. In relation to viruses, they produce immunosuppression, which is why they are especially related to the Human Immunodeficiency Virus. In relation to fungi, *Candida Albicans* has been recognized as the most frequent drug-resistant microorganism. And in relation to parasites, we have *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma* spp. Having a great magnitude and being a growing problem, we should take into account plans, guidelines, campaigns, epidemiological surveillance, medical professional education and society, about the complications that we could avoid if we are properly informed.

**Key words:** antimicrobial resistance, antimicrobials, drug resistance.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es considerada actualmente un problema de salud pública que lleva consigo un sinnúmero de complicaciones a largo plazo, algunas fuentes establecen que podemos hablar de una pandemia por esta causa a futuro. La resistencia antimicrobiana consiste en un mecanismo de supervivencia de un microorganismo ante antimicrobianos, sea uno o varios, mediante este proceso disminuye la capacidad microbicida o inhibitoria que tienen los fármacos, según diversos mecanismos que posteriormente abordaremos <sup>(1,2)</sup>.

Para abordar esta temática, consideremos a Alexander Fleming, personaje que introdujo los antibióticos en nuestra vida cotidiana en 1928, lo mencionamos porque la resistencia antimicrobiana es especialmente observada en bacterias ante los antibióticos, pero eso no quiere decir que sea el único tipo de resistencia antimicrobiana que exista, puesto que tenemos otros microorganismos como virus, hongos y parásitos. Desde ese entonces han transcurrido muchos años encontrándonos con la necesidad de seguir descubriendo medicamentos nuevos a los cuales los microorganismos no sean resistentes <sup>(3)</sup>.

Actualmente es muy frecuente encontrar resistencia antimicrobiana establecida por diversos factores, cada día supone una nueva amenaza para la salud pública mundial, requiriendo cada vez más gastos en salud pública, es por ello la importancia de conocer este tema, muy común hoy en día, sabiendo que en unos años nos enfrentaremos a escenarios peores, como enfermedades prolongadas, discapacidad y muerte, que podemos evitar si tomamos cartas en el asunto.

Teniendo claro esto, empezaremos con los tipos de resistencia antimicrobiana, estos los dividimos en natural y adquirida. La primera abarca todo tipo de resistencia intrínseca, cambios en genes de resistencia y cambios del estado fisiológico del microorganismo, siendo una propiedad de la bacteria que se modifica antes del uso de antimicrobianos, transmitiéndose de manera vertical de generación en generación; mientras que la adquirida por otro lado refiere a la mutación de genes cromosómicos o adquisición de plásmidos o transposones, siendo la consecuencia del uso clínico, dándose una transferencia de genes de manera horizontal <sup>(4)</sup>.

Los diferentes mecanismos de resistencia que adquieren las bacterias son otorgados por su propio ADN, debido a que en este se encuentran plásmidos en donde se albergan los genes denominados “los de resistencia”; mismos que, son capaces de

hacer a otras bacterias resistentes compartiendo su ADN. Al hablar específicamente de los antibióticos, se pueden encontrar algunos procesos que impiden que estos medicamentos sean eficaces, como: <sup>(5)</sup>.

- **Limitar su acceso:** Ya sea modificando las entradas o disminuyendo su número. Un ejemplo de este mecanismo se encuentra en la membrana que recubre a las bacterias gram negativas que no solo cumple su propósito de protegerlas sino también que puede elegir que entra y que no, restringiendo el paso del medicamento antibiótico <sup>(5)</sup>.
- **Deshacerse del fármaco:** Se logra con la ayuda de la pared celular de las bacterias que se encarga de producir bombas para suprimir al antibiótico que ha logrado ingresar <sup>(5)</sup>.
- **Cambiar o destruir el medicamento:** Mediante las enzimas o proteínas de las bacterias que trabajan en deshacerse del antibiótico. Como, por ejemplo, las enzimas que destruyen a los carbapenems y otros betalactámicos producidas por la *Klebsiella pneumoniae* son conocidas como carbapenemasas <sup>(5)</sup>.
- **Eludir los efectos antibióticos:** Esta cualidad solo la tienen algunas bacterias, pues mediante procesos celulares nuevos llegan a evitar que el fármaco cumpla con su meta <sup>(5)</sup>.
- **Cambiar los objetivos de los antibióticos:** La mayoría de estos medicamentos han sido creados para eliminar selectivamente una fracción específica del microorganismo; entonces el germen cambia el objetivo del fármaco por lo que le impide que este encaje y cumpla con su labor <sup>(5)</sup>.

Por otro lado, hablando de manera más específica a nivel extracelular se puede encontrar los mecanismos que se describen detalladamente a continuación: <sup>(6)</sup>.

- **Fabricar biopelículas:** En su conformación poseen una capa exterior llena de viscosidad y de aspecto pegajoso que se encarga de impedir la dispersión de los antibióticos además de que protege a las bacterias del sistema inmune. La biopelícula obstaculiza el trabajo del medicamento ya que crea un ambiente con un oxígeno y pH bajo, pero con un dióxido de carbono alto con agua limitada. Tampoco se debe olvidar a las enzimas antes mencionadas que son encontradas en la matriz extracelular <sup>(6)</sup>.
- **Sistema quorum sensing (QS):** Es un mecanismo que interviene en el crecimiento y constitución de la biopelícula lo que a la vez protege a los

microorganismos de la acción farmacológica. Este sistema se encuentra regulado por señales químicas que sintetizan las bacterias de igual o distinta especie <sup>(6)</sup>.

En la envoltura celular existen también mecanismos de gran importancia que generan resistencia: <sup>(6)</sup>.

- **Impermeabilidad de membranas:** Las bacterias tienen una barrera propia encargada de regular el ingreso de materia desde el exterior al interior, esta es conocida como envoltura celular y a la vez se encuentra conformada por la pared celular y la membrana plasmática, en el caso de las bacterias gram negativos también se encuentra a la membrana externa. Para producir la resistencia bacteriana, los microorganismos alteran los sitios por donde van a ingresar los medicamentos al modificar las diferentes membranas <sup>(6)</sup>.
- **Porinas de membranas:** Es el mecanismo más común de las resistencias, su acción se centra en evitar el ingreso del fármaco, dando como consecuencia una reducida acción citoplasmática como en la envoltura de la célula. Las porinas están constituidas por canales que son encargados del paso de las sustancias <sup>(6)</sup>.
- **Bombas de expulsión:** Es un mecanismo que tiene lugar en la envoltura de la célula, son proteínas que tienen como objetivo ayudar a que las sustancias salgan, removiendo los antibióticos desde el compartimento intracelular. <sup>(6)</sup>
- **Inhibición de la síntesis de la pared celular:** Las bacterias logran esta inhibición mediante la producción de enzimas, dando como resultado una baja actividad del antibiótico ya que las enzimas rompen enlaces químicos del medicamento <sup>(6)</sup>.

Así mismo, a nivel intracelular se encuentran los siguientes mecanismos: <sup>(6)</sup>.

- **Sistemas de Protección Ribosomal:** Se centra especialmente en los antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas y como ya se sabe el ribosoma es el encargado de este proceso. De esta manera, los sistemas que le brindan protección al ribosoma, desplazan al medicamento conjuntamente con las bombas de expulsión <sup>(6)</sup>.
- **Modificación del sitio activo:** Es conocido también como “alteración de las vías de metabolitos”, orientado a competir con el fármaco y su sitio activo. La resistencia aparece como producto de una mutación involuntaria o por transferencia de esta mutación mediante plásmidos. También se describen a las enzimas como alteradoras del sitio al que el fármaco tiene como objetivo <sup>(6)</sup>.

Finalmente, hablando de la genética, se dice que es un factor muy importante al momento de presentarse una resistencia bacteriana ya que al alterarse el ADN del único cromosoma del microorganismo da como resultado cambios importantes mediante varios mecanismos como lo son las mutaciones del gen y la regulación de la transcripción que llegan a afectar a las membranas, la creación de porinas y bombas de expulsión y por ende generan resistencia <sup>(6)</sup>.

Una de las principales causas de resistencia es el uso inadecuado de los medicamentos, en especial de los antibióticos, tanto la falta de conocimientos de los médicos como de los pacientes provoca un uso innecesario de estos fármacos que, al ser de venta libre, así no sean recetados son comprados para automedicarse y la mayoría de las veces para tratar patologías que ni siquiera necesitan antibióticos para su tratamiento. Es así, como la falta de control también se engloba en este problema, pues la carente prevención e información que posee la sociedad ha conllevado a generar resistencias y con el paso del tiempo esto se convertirá en una epidemia en la cual ningún medicamento va a funcionar <sup>(7,8)</sup>.

Por otro lado, la irresponsabilidad del propio individuo en abandonar su tratamiento y tomárselo incompleto es también una de las etiologías de estas resistencias, sumado a un mal o tardío diagnóstico que hace aún más difícil tratar la enfermedad. Además, la poca sanidad y limpieza de espacios y nuestro propio cuerpo ha contribuido a que muchos microorganismos puedan habitarlos, expandirse y terminar enfermando a la población <sup>(7,8)</sup>.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente trabajo se enfocó en una revisión bibliográfica sistémica con una metodología descriptiva analítica y sintética, partiendo de la búsqueda de artículos relacionados con Resistencia Antimicrobiana. Las bases de datos consultadas fueron Scielo, PubMed, Lilacs, Redalyc, Scopus y Web of Science, la búsqueda se realizó en idioma inglés y español, mediante palabras clave que facilitaron la recolección de información utilizada en el desarrollo del escrito.

Se recolectaron 73 artículos de los cuales se seleccionaron 42, que fueron aceptados y aprobados por los autores, mismos que se incluyen en introducción, resultados y discusión, de todos los seleccionados se excluyeron 12 por información repetida, 9 por información incompleta y 10 por no cumplir criterios de elegibilidad.

## RESULTADOS

Luego de la pandemia por Covid 19 el mundo aún no se recupera del todo, alrededor del globo los impactos socioeconómicos y humanos se encuentran aún latentes, el planeta entero sintió de primera mano lo que es no contar con un antimicrobiano y todo el daño que un microorganismo puede causarnos. Fue esta catástrofe sanitaria la oportunidad para que la comunidad científica voltee la vista hacia los campos de salud pública, epidemiología e infectología, revalorizando la labor desarrollada por estos entes de la salud que muchas veces son invisibilizados en el área salud <sup>(1,9)</sup>.

Si bien la situación pudo controlarse el peligro no ha pasado pues solo fue una pequeña muestra de lo potencialmente destructivos que pueden llegar a ser los microorganismos, ahora imaginemos un mundo en donde estos desarrollen una resistencia eficaz ante cada fármaco existente, pues ¿qué pensarían si les dijera que no estamos lejos de esa realidad? En la actualidad el uso indiscriminado de fármacos como antibióticos han generado patógenos multirresistentes que amenazan con llevar al mundo a un nuevo estado de crisis y mientras que cada vez es más difícil combatir las infecciones menos opciones tenemos en la mesa <sup>(9)</sup>.

De acuerdo con la OMS la resistencia antimicrobiana es una de las 10 principales amenazas de la humanidad, durante 2019 la misma organización mundial de la salud reporta el haber identificado cerca de 32 antibióticos nuevos de los cuales solo 6 fueron clasificados como innovadores, y aun si estos salieran al día de hoy los costos serían extremadamente elevados generando un problema para los deficientes sistemas de salud en países como el nuestro que se encuentra en vías de desarrollo <sup>(1)</sup>.

Esta problemática muchas veces se ha visto desatendida por gobiernos sin tener en cuenta que es una realidad que anualmente cobra la vida de alrededor de 700 000 personas. Según el informe de resistencia antimicrobiana (RAM) presentado en el año 2021 por HIRIS en asociación con SEQ en España cerca de 4 millones de personas presentan cuadros graves por RAM, además de que de acuerdo con la SEIMC (“Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica”) en España anualmente se producen 35 mil muertes por bacterias multirresistentes <sup>(1,9)</sup>.

### Principales microorganismos farmacorresistentes bacterianos

De acuerdo con datos del 13 de octubre del 2020 proporcionados por OMS por medio del “Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y de su

Uso” (GLASS) la tasa de resistencia al ciprofloxacino se encuentra entre el 8,4% al 92,9% para *E. coli* y entre el 4,1% al 79,4% para *Klebsiella*, se ha llegado a registrar países en los que existe una resistencia ampliamente generalizada del patógeno *K. pneumoniae* ante los carbapenémicos lo que complica el tratamiento de estos cuadros infecciosos pues te grupo de medicamentos eran los de último recurso para este microorganismo <sup>(1,10)</sup>.

Este mismo informe de OMS nos habla acerca el tratamiento de infecciones urinarias por *E. coli* con fluoroquinolonas ya no se recomienda puesto que por su uso indiscriminado existe un alto nivel de resistencia. Actualmente la Organización mundial de la salud introdujo un ítem de vigilancia a ciertos patógenos dentro de los objetivos de desarrollo sostenible, este ítem dio como resultado el reporte al GLASS de 25 países con casos de septicemias por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) que representan una tasa media 12,11%, mientras que en 49 países se reportaron casos de septicemia *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación con una tasa media observada de 36,0% <sup>(1,9,11)</sup>.

Dentro del contexto latinoamericano es importante mencionar al *Mycobacterium tuberculosis* pues es un agente infeccioso aun presente en nuestra región, para el año 2018 se reportaba la existencia de al menos 500 000 casos nuevos de tuberculosis resistente a rifampicina (RR), de los cuales la mayoría son casos de tuberculosis multirresistente (MR). De acuerdo con estimaciones 3,4% de los nuevos casos de tuberculosis son MR o RR y a esto se le suma los pacientes tratados anteriormente que se reinfectan o no cumplen con el tratamiento haciendo que la cifra de RR y MR asciendan a 18% <sup>(1)</sup>.

Por recomendación de OMS el uso de betalactámicos como método empírico en poblaciones con una resistencia mayor al 20% no se recomienda, es por ello que es necesario un control epidemiológico que permita actualizar manuales de manejo antibiótico. En Chile según el “informe de vigilancia de infecciones asociadas a la salud”, la resistencia a ampicilina, amoxicilina + ácido clavulánico, cotrimoxazol y ciprofloxacino excedieron el 20% de resistencia, por lo que no son aptos para su uso empírico <sup>(12)</sup>.

El ministerio de salud de Argentina brindo datos a OPS los mismo que fueron empleados en la síntesis política de noviembre del 2021 con el tema “La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia del Covid 19”, la data brindada por el

país sudamericano nos permite ver una evolución anual en la proporción de patógenos no susceptibles a Carbapenem detectados por el sistema de salud, la data abarca de 2015 a 2020 y se centra en tres agentes bacterianos: *Klebsiella pneumoniae* que para 2015 solo el 14% era resistente mientras que para 2020 ese porcentaje tuvo una vertiginosa elevación hasta alcanzar un 29,5%; El *Enterobacter Cloacae* que en 5 años paso de un 10% a un 12,5%; y *Escherichia coli* con un porcentaje inicial en 0,6% y para 2020 un valor de 1,8% <sup>(13)</sup>.

Pero este problema no es exclusivo de países en vías de desarrollo, según datos publicados por Red europea de la vigilancia de la resistencia antibiótica, más del 50% de cepas de *E. coli* y aproximadamente el 33.3% de cepas de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a por lo menos un grupo antibiótico. La situación de la RAM está llegando a un punto crítico en donde la producción de antibióticos competentes está paralizada casi por completo y las bacterias se vuelven cada día más resistentes, es importante el desarrollo de planes estratégicos para el manejo de antimicrobianos como elementos de prescripción médica exclusiva, realizando controles y auditorias en farmacias y droguerías, teniendo un estricto control y registro de los antibióticos adquiridos <sup>(1,9,11)</sup>.

### **Principales microorganismos farmacorresistentes virales**

Sin duda dentro la resistencia viral uno de los puntos más preocupantes para el área de salud es la aparición de VIH fármaco resistente, este patógeno puede ser producto del tratamiento prolongado con antirretroviral en pacientes con VIH o una transmisión directa de alguien que portaba este microorganismo resistente. OMS manifiesta al respecto que el nivel de farmacorresistencia del VIH a inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa se encontraban por encima del 10% en las regiones estudiadas (África, Asia y América Latina). En África Subsahariana la farmacorresistencia en menores de un año es superior al 50%. Con base en estos resultados OMS establece directrices en las que recomienda la adopción del dolutegravir como tratamiento de primera elección para evitar los efectos adversos de la fármaco resistencia <sup>(1,11)</sup>.

Daniel Rodríguez et al. nos presenta un caso de resistencia viral asociada al VIH, en este caso el antecedente de VIH/SIDA y el consecuente estado de inmunosupresión condicionan el avance de la infección por Herpes simple (VHS) y le otorga resistencia a el tratamiento antiviral. En los estados Unidos se reporta que cerca del 95% de los pacientes con VIH tienen una coinfección por virus herpes simple, y

aunque se ha visto VHS resistente no asociado a otra patología, es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos con conteos linfocitarios T CD4 < 100 células. En países de la región como Colombia que se estima que entre 24-50 personas por cada mil habitantes presentan VIH el conocimiento de estas cepas resistentes cobra mayor importancia pues a mediano/largo plazo representa un problema para la salud pública el tratar a este tipo de infecciones <sup>(14)</sup>.

Pero no solo la infección viral por VIH ha mostrado desarrollo de resistencia, en los últimos años se ha visto una situación emergente y es que se ha empezado a registrar citomegalovirus resistente a antivirales, esto debido a nuevas variantes que han ido surgiendo secundarias a un tratamiento inadecuado con ganciclovir, permitiendo mutaciones en el gen UL97 que los dota de resistencia al ganciclovir o en los genes UL54 y UL97 que los hace multirresistentes.

La sospecha clínica será establecida en torno a la evolución clínica de un paciente con un tratamiento adecuado, y confirmado por caracterización fenotípica. Es importante recordar que debido a los costos de estas pruebas genómicas no es algo que se haga de manera rutinaria siendo que la misma enfermedad por citomegalovirus no es un evento tan frecuente, se estima que en la población pediátrica la incidencia del cuadro ronda entre el 11 y el 18% y de estos casos tan solo un 2% tiene algún tipo de resistencia <sup>(15)</sup>.

### **Principales microorganismos farmacorresistentes fúngicos**

Cada año para el médico, son un reto las infecciones fúngicas. A nivel mundial según explica la OMS, se piensa que este tipo de infecciones fúngicas de tipo invasivo se encuentran vinculadas a 1,5 millones de muertes cada año, los géneros más comunes responsables de infecciones son la *Cándida* y *Aspergillus*. Hay que recalcar que, el tratamiento para las infecciones micóticas no es tan extenso como es el caso con los antibióticos, ya que la batalla contra estos microorganismos está mediada únicamente por cuatro grupos de fármacos, siendo estos los azoles, polienos, los análogos de la pirimidina y las equinocandinas <sup>(16)</sup>.

Si bien ya fue explicado anteriormente, la resistencia antifúngica al pasar los años ha ido en acrecentamiento hacia algunos microorganismos, haciendo el tratamiento un trabajo difícil para el paciente, en especial con aquellos que poseen el sistema inmunitario comprometido. Según explica Kidd et al. entre los principales microorganismos fúngicos resistentes en todo el mundo, destaca la *Candida auris*, en

donde se evidencia que la resistencia hacia algunos fármacos va en constante crecimiento, como el voriconazol, el fluconazol, la Anfotericina B, entre otras <sup>(16, 17)</sup>.

Se ha demostrado, además, que la Anfotericina B es altamente efectiva en contra de microorganismos fúngicos del género *Cryptococcus* y *Candida*, Quiles y García, mencionan en su artículo que varios estudios multicéntricos han evidenciado cierto grado de resistencia a este fármaco. Señalan que la *Candida auris* actualmente posee tasas de resistencia entre el 10 al 30%, por otro lado, el género de *Trichosporon* llega a presentar una resistencia de hasta el 50% a este fármaco <sup>(17,18)</sup>.

Kidd et al. en su artículo menciona que el método AFST por sus siglas en inglés (Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ha sido de gran utilidad en los últimos años para determinar mediante pruebas la susceptibilidad a los antifúngicos, especialmente efectuando estos estudios en los microorganismos fúngicos de gran importancia clínica <sup>(17)</sup>.

Estudios realizados en Sudamérica, aunque escasos reportan que los principales hongos reconocidos como resistentes son *C. albicans* y *C. glabrata* principalmente, representando 10-10,5% ante voriconazol y fluconazol. En Perú, se destaca a la *Candida* spp, *C. albicans* con un 19,5% de resistencia al fluconazol y un 21,7% al voriconazol. En Ecuador ante el mismo microorganismo se evidenció una resistencia del 23% al fluconazol <sup>(19-21)</sup>.

En cuanto a la realización de nuevos fármacos para combatir la resistencia antifúngica, Wiederhold et al. publicó un estudio en 2019 en la revista "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" describe la eficacia de un nuevo fármaco antifúngico llamado "Ibrexafungerp" en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Se demostró que Ibrexafungerp es eficaz contra varias cepas de *Candida*, incluyendo aquellas resistentes a los azoles, lo que sugiere que puede ser una alternativa útil para pacientes con candidiasis resistente a los tratamientos actuales <sup>(22)</sup>.

Además, en otro estudio publicado en 2020 por parte de Dong et al. en la revista "Cell Reports", los investigadores descubrieron una nueva clase de compuestos antifúngicos llamados "Melanin Synthesis Inhibitors" (MSIs). Los MSIs tienen como objetivo la producción de melanina en los hongos, lo que es esencial para su supervivencia y patogenicidad. Los investigadores encontraron que los MSIs fueron efectivos en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva, una infección fúngica potencialmente mortal en pacientes inmunocomprometidos <sup>(23)</sup>.

Y, en un estudio publicado por Lee et al. en 2021 denominado “Identification of the antifungal target of the bacterial peptide lasso dodecapeptide compound JS-SA01” en la revista "Nature Communications", los investigadores identificaron una proteína llamada "Fks1" como un objetivo clave para el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos. Los investigadores encontraron que al inhibir Fks1, se podía evitar la formación de la pared celular en los hongos, lo que los hacía más susceptibles a los tratamientos antifúngicos actuales <sup>(23)</sup>.

### **Principales microorganismos farmacorresistentes parasitarios**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los fármacos antiparasitarios es una preocupación creciente en muchas partes del mundo, especialmente en regiones donde las infecciones parasitarias son endémicas. Esta resistencia suele producirse cuando los parásitos desarrollan mecanismos para evadir los efectos de los fármacos, haciéndolos ineficaces. La resistencia a los fármacos antiparasitarios puede provocar fracasos terapéuticos, un aumento de la morbilidad y la mortalidad y mayores costes sanitarios <sup>(24)</sup>.

Diversos estudios demuestran que existe evidencia que demuestra que los parásitos más comunes que informaron resistencia son *Plasmodium falciparum* (agente causal de la malaria) y *Schistosoma* spp. (agente causal de la esquistosomiasis, ante la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, representando en 18,8%. Los métodos para evaluar la resistencia a los fármacos para la malaria son diversos, sin embargo, la OMS ha recomendado los estudios in vivo como el método por excelencia para valorar la susceptibilidad del microorganismo al parásito. Estos tipos de estudios consisten en observar diversas mutaciones en los genes de los microorganismos, efectuando el hallazgo del gen mutante resistente al fármaco administrado <sup>(25-29)</sup>.

La resistencia a los fármacos en la leishmaniasis es un problema creciente a nivel global. Se ha informado de casos de resistencia en diferentes partes del mundo, incluyendo Asia, África, Europa y América Latina. La resistencia a los fármacos antileishmaniales se ha asociado con una variedad de factores, como el mal uso de los fármacos, la variabilidad genética de la especie de *Leishmania*, la interrupción del tratamiento, la exposición repetida a los mismos fármacos y la resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos <sup>(30)</sup>.

Lamentablemente, no hay estudios recientes que proporcionen porcentajes precisos sobre la resistencia a los fármacos en la leishmaniasis a nivel mundial,

latinoamericano o específicamente en Ecuador durante los últimos 5 años. La mayoría de los estudios se centran en casos aislados o regiones específicas y no proporcionan datos generales sobre la frecuencia de la resistencia a los fármacos en una población determinada <sup>(31)</sup>.

Sin embargo, los estudios han informado que la resistencia a los fármacos es un problema creciente en todo el mundo, y que la variabilidad genética de la especie de *Leishmania* está relacionada con la resistencia a los fármacos. En Ecuador, se ha informado que la resistencia a los fármacos utilizados para tratar la leishmaniasis es más común en la región de la costa del país que en la región de la sierra. En general, se necesitan más investigaciones para evaluar con precisión la frecuencia de la resistencia a los fármacos en la leishmaniasis en todo el mundo y en América Latina <sup>(30)</sup>.

Uno de los fármacos más comúnmente utilizados para tratar la leishmaniasis es el antimonio pentavalente, pero se ha informado de un aumento en la resistencia a este fármaco en varias partes del mundo. Otros fármacos, como la miltefosina y la paromomicina, también se han utilizado para tratar la leishmaniasis, pero se han informado casos de resistencia a estos fármacos también.

La resistencia a los fármacos es un desafío importante para el tratamiento de la leishmaniasis, ya que limita la eficacia de los tratamientos y puede conducir a una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes. Se necesitan más investigaciones para comprender la frecuencia y los mecanismos de la resistencia a los fármacos en la leishmaniasis y desarrollar estrategias efectivas para prevenir y tratar la resistencia a los fármacos <sup>(32)</sup>.

Sudamérica es una región con una alta prevalencia de infecciones parasitarias, como la malaria, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis, entre otras. También hay informes de resistencia a los medicamentos antiparasitarios en la región. Por ejemplo, la OMS informa de que se ha detectado resistencia a los antipalúdicos en varios países de Sudamérica, como Brasil, Colombia, Guyana, Perú y Surinam. Además, hay informes de resistencia a los fármacos antileishmaniosis en varios países, entre ellos Brasil, Colombia y Perú <sup>(24)</sup>.

En América del Sur se encontró una resistencia ante *Plasmodium* spp, *Trypanosoma cruzi* (agente causal de la enfermedad de Chagas) y *Leishmania* spp (agente causal de la leishmaniasis), sin porcentajes establecidos. En Ecuador, los agentes reconocidos fueron el *Plasmodium* spp, *Giardia* spp (agente causal de la giardiasis) y

Entamoeba histolytica (agente causal de la amebiasis), entre el 0% y el 34,5%. En Argentina el principal es el T. cruzi, en un 26,5% al igual que en Colombia representando el 0% y el 32,3% <sup>(33-35)</sup>.

### **Complicaciones de la resistencia antibiótica**

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente que tiene graves consecuencias para la salud pública, al ser el más frecuente, abordaremos sus consecuencias. El uso excesivo y el mal uso de los antibióticos han contribuido al desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos, lo que hace que sea más difícil tratar las infecciones. Las infecciones resistentes a los antibióticos están asociadas con tasas más altas de morbilidad y mortalidad que las infecciones no resistentes. Según un estudio publicado por Van Duin et al. en la revista Clinical Infectious Diseases en 2020, los pacientes con infecciones resistentes a los antibióticos tenían un 62% más de riesgo de morir en comparación con los pacientes con infecciones no resistentes <sup>(38)</sup>.

Un aspecto importante para mencionar es la automedicación, en la actualidad es una preocupación debido a la libertad de poder comprar la misma sin una prescripción médica, según nos demuestra González Mendoza et al. en su artículo denominado “La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio” menciona que las tasas de automedicación son diversas dependiendo el país que se valore, pero fluctuando entre un 5% a 45% en todo el mundo <sup>(39)</sup>.

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en 2019, la resistencia a los antibióticos sigue siendo una amenaza importante para la salud pública en todo el mundo. En particular, la resistencia a los antibióticos está aumentando en bacterias responsables de infecciones graves, como la neumonía, la sepsis y la tuberculosis <sup>(40)</sup>.

Las infecciones resistentes a los antibióticos requieren estancias hospitalarias más largas y cuidados más intensivos, lo que conduce a mayores costos de atención médica. Santevecchi et al. determinó en su estudio publicado en la revista Antimicrobial Resistance & Infection Control en 2020, que el costo promedio de tratar a un paciente con una infección resistente era de \$18,588, en comparación con \$11,285 para un paciente con una infección no resistente <sup>(41)</sup>.

Las bacterias resistentes a los antibióticos pueden propagarse fácilmente de persona a persona, lo que dificulta contener los brotes. Un estudio publicado por Collignon, P. et al. en The Lancet Planetary Health en 2020 mostró que el aumento del

uso de antibióticos en el ganado está contribuyendo a la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos en el medio ambiente y en los seres humanos <sup>(42)</sup>.

## **DISCUSIÓN**

En el año 2022 Espinoza C. et al realiza un estudio no experimental de tipo descriptivo transversal en el cual a partir de 124 historias clínicas (HC) de gestantes registradas en el “Hospital de Sangolquí” durante el periodo 2017-2018 que constaran con urocultivos positivos (>100 000 unidades formadoras de colonias), este estudio nos dio como resultado que el patógeno más común en vía urinaria fue el E. Colli presentándose en un 73,39% de las pacientes y en segundo lugar el Staphylococcus spp con un 12,10 % <sup>(1)</sup>.

En cuanto la resistencia antimicrobiana de los patógenos encontrados, el antibiograma del E. Colli reportó una resistencia a: ampicilina 61,5%; cefuroxima 63,7%; cefaxolina 40,7%; cefalexina 58,2% y ampicilina sulbactam 23,1%. Por otra parte, la sensibilidad de dicho patógeno es: 71,4% a la fosfomicina; 60,4% a ceftriaxona y 45,1% a nitrofurantoina. Los reportes de antibiograma del Staphylococcus spp mostraron resistencia de 73,3% a ampicilina; 33,3% para clindamicina; 66,7% para la eritromicina y 45,1% para nitrofurantoina. Mientras que resulto sensible a ciprofloxacino 46,7% y gentamicina 53,3% <sup>(1)</sup>.

De acuerdo con los resultados es este estudio podríamos decir que el fármaco de primera elección en infecciones de vías urinarias por E. colli debería ser la ceftriaxona (en el área en donde se realizó el estudio Sangolquí Pichincha- Ecuador) y en el caso del Staphylococcus spp el ciprofloxacino. Considerando las recomendaciones de OMS en las cuales se recomienda no emplear como empírico un medicamento con una resistencia en un porcentaje mayor al 20% de la población estudiada <sup>(1,43)</sup>.

Para hacer una comparativa de una realidad cerca analizamos el estudio de Matta J. et al realizado en Perú y el cual se centra específicamente en E. Colli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) esto como parte del proyecto “Vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes en infecciones asociadas a la atención en salud en los servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 2017-2018”. De acuerdo con los resultados de esta investigación el área con mayor presencia de este patógeno fue Urología con un 30% y su resistencia fue de 91% para ciprofloxacino; 51% a la gentamicina; 3 % a meropenem; 3 % a imipenem y 3% amikacina <sup>(44)</sup>.

De acuerdo con Zamora L. et al en su estudio “Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal” el patógeno más frecuente en el estudio fue el *Staphylococcus epidermidis* con un 51,28% seguido por el *Escherichia coli* 17,94% y en tercer lugar el *Staphylococcus aureus* con 15,38%. En cuanto a la sensibilidad de los patógenos, los *S. epidermidis* y *S. aureus* fueron sensibles en un 80% al linezolid y la vancomicina, pero fueron resistentes a oxacilina 80% el *S. epidermidis* y 83,33% el *S. aureus* <sup>(45)</sup>.

Comparando los resultados obtenidos en distintos países y tomando en cuenta la información dada por OMS es claro decir que el patógeno multirresistente más común es el *Escherichia coli*, el cual ha aparecido entre el primero y segundo lugar de frecuencia en la bibliografía revisada. Hay que resaltar la resistencia generalizada que existe al ciprofloxacino que en muchos casos suele usarse como opción empírica, pero debemos recordar que el manejo se basará en la realidad única de cada territorio por lo que sería importante el desarrollar campañas de medición epidemiológica que nos permitan generar manuales de atención primaria y empírica para no contribuir al problema de resistencia <sup>(1, 43-46)</sup>.

En cuanto a la resistencia viral, hemos visto que esta se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos ya sea con una patología inmunitaria de base o con patologías como VIH que predispongan este estado, tal como lo manifiesta OMS en su “reporte sobre la resistencia antimicrobiana” la resistencia antimicrobiana del VIH se ha manifestado esta hasta en un 50% de menores de un año de regiones africanas, quienes no han sido expuestos a tratamiento con anterioridad, lo que nos haría pensar en una resistencia heredada <sup>(2)</sup>.

Otros estudios como el de Rodríguez et al del año 2019 apuntan a una resistencia parcial de otros virus asociados al VIH como el virus herpes simple, generada más que por mecanismos propios del microorganismo, por una baja en la capacidad del cuerpo para apoyar el efecto de los fármacos, siendo que hasta en un 5% de estas infecciones asociadas se ha visto resistencia a foscarnivir, aciclovir y valaciclovir para el tratamiento y control del herpes <sup>(2,5)</sup>.

En relación a la resistencia ante los hongos, en Sudamérica se han encontrado estudios escasos sobre la susceptibilidad ante los antifúngicos en el continente, Herreras Gómez et al. en su artículo del 2022 en Perú, denominado “Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes

etiológicos” elaborando un estudio de tipo transversal, detalla en sus resultados destaca que los microorganismos principales aislados fueron *C. albicans* y *C. glabrata* principalmente, en donde el 10,5% de *C. albicans* mostró cierta resistencia al voriconazol y fluconazol, y *C. glabrata* demostró gran sensibilidad dosis dependiente al voriconazol, mientras que al fluconazol evidencia resistencia de 10% <sup>(19)</sup>.

Por otro lado, en Perú, Vásquez et al. realizó un estudio transversal denominado “Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (no *C. albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte del Perú” el cual en sus resultados destaca, la presencia de *Candida* spp, en pacientes de UCI fue de igual medida que la *Candida albicans*, en donde recalca que la primera demuestra una resistencia del 19,5% al fluconazol y un 21,7% al voriconazol. A su vez, En Ecuador, Lara en su investigación realizada en Guayaquil denominada “Cepas de *Candida albicans*, aisladas en pacientes con diabetes Mellitus y su resistencia a los antifúngicos en el Hospital del día IESS” determinó que en los pacientes que padecen de diabetes, son propensos a las infecciones micóticas, en donde la cepa más frecuente fue la *C. albicans*, la cual presentó una resistencia del 23% al fluconazol <sup>(20,21)</sup>.

Al hablar de la resistencia antiparasitaria, Alkhamis et al. realizó una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en 2020 por en donde examinaron la prevalencia de la resistencia a los fármacos antiparasitarios en humanos en todo el mundo. Incluyeron 60 estudios realizados entre 2008 y 2018 y encontraron que la prevalencia general de resistencia fue del 18,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 14,3-24,3). Los parásitos más comunes para los que se informó resistencia fueron *Plasmodium falciparum* (agente causal de la malaria) y *Schistosoma* spp. (agente causal de la esquistosomiasis). En el cual López coincide que, la Cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina al ser de los fármacos de elección para el tratamiento de la malaria, en los últimos años se ha determinado las primeras resistencias de *P. falciparum*, destacando sectores del continente africano y Latinoamérica <sup>(25,26)</sup>.

Un ejemplo claro en el continente africano, Jalei et al. a inicios del presente año, su estudio realizado en Somalia denominado “Monitoring antimalarial drug-resistance markers in Somalia” determinó que la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina estaba mediada por ciertas mutaciones, entre ellas; K76T, A220S, Q271E, N326S y R371I. Identificando que el gen de la multiresistencia estaba presente en el 84,7% de los

microorganismos mencionados, alegando además la recomendación de la artemisinina a estas cepas debido a su alta sensibilidad <sup>(28)</sup>.

Por otro lado Vera Lizcano et al. destaca la resistencia del *P. vivax* hacia la cloroquina, haciendo referencia que su resistencia se reportó casi tres décadas después de la resistencia al *P. falciparum* en Papua, Nueva Guinea, y posteriormente en Latinoamérica, sin embargo menciona que, a pesar de casi 20 años de evidencia sobre la resistencia menciona “los mecanismos de actividad de este antimalárico contra el parásito aún no están bien comprendidos, y además, pocas técnicas han sido estandarizadas para la determinación de la resistencia a la cloroquina” <sup>(29)</sup>.

Un estudio publicado en 2019 por Castro et al. evaluó la resistencia a los medicamentos antiparasitarios en América del Sur con base en datos de 2007 a 2017. Encontraron información relevante sobre la resistencia en 22 de 32 países, con la mayor prevalencia en la región andina (Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela). Los parásitos más comunes para los que se notificó resistencia fueron *Plasmodium* spp, *Trypanosoma cruzi* (agente causal de la enfermedad de Chagas) y *Leishmania* spp (agente causal de la leishmaniasis). Lamentablemente, no se han podido establecer porcentajes específicos de prevalencia de la resistencia en el conjunto de Sudamérica <sup>(33)</sup>.

En Ecuador un estudio publicado en 2018 por Padilla et al. evaluó la resistencia a los medicamentos antiparasitarios en Ecuador basándose en datos de 2000 a 2016. Descubrieron que se notificó resistencia en 11 de las 20 provincias, con la mayor prevalencia en la región amazónica. Los parásitos más comunes para los que se notificó resistencia fueron *Plasmodium* spp, *Giardia* spp (agente causal de la giardiasis) y *Entamoeba histolytica* (agente causal de la amebiasis). La prevalencia de la resistencia varió en función del fármaco y del parásito, oscilando entre el 0% y el 34,5% <sup>(34)</sup>.

Un estudio realizado por Balouz et al. en 2018 en Argentina, reportó que un 26,5% de las cepas de *T. cruzi* aisladas de pacientes infectados con la enfermedad de Chagas presentaron resistencia in vitro al benznidazol, el fármaco de primera línea utilizado para tratar la enfermedad. De igual manera coincide en Colombia, un estudio publicado en 2019 en Colombia por Thomas et al. encontró que la resistencia al benznidazol en cepas de *T. cruzi* aisladas de pacientes con enfermedad de Chagas varió entre el 0% y el 32,3% dependiendo de la región geográfica de origen de las cepas. Por otro lado, en nuestro país, Hernandez et al. en 2021 evaluó la respuesta clínica y

parasitológica de pacientes con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol y encontró que un 28,9% de los pacientes no respondió adecuadamente al tratamiento, sugiriendo la presencia de resistencia <sup>(35-37)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Ante todo, lo expuesto en este trabajo podemos decir que debemos tomar acciones que eviten la resistencia antimicrobiana, ofreciéndole al paciente una atención de calidad y calidez, brindándole la información correcta sobre el manejo de la enfermedad, el abordaje terapéutico, su cumplimiento, etc. Puesto que especialmente la resistencia está producida por el mal empleo de estos en la medicina, por parte de la sociedad. Tomando en cuenta que este problema de salud pública se puede controlar a tiempo, tomemos consciencia de la magnitud de esto, y trabajemos en ello, como actores de la salud.

La resistencia antimicrobiana es uno de los problemas más grandes a los que se enfrentan los sistemas de salud mundial, y es que año con año crece la necesidad de antimicrobianos más potentes puesto que los que tenemos a disposición en muchos casos nos resultan obsoletos, es por eso que en el año 2015 durante una asamblea de la OMS se planteó la creación del “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos”, manuscrito en el cual se apunta al cumplimiento de 5 objetivos específicos que buscan: mejorar la educación las personas acerca del uso adecuado de los antimicrobianos y generar conciencia sobre la resistencia de los mismos; Reforzar conocimientos de la realidad individual de cada nación y el mundo por medio de la investigación y la labor de vigilancia epidemiológica; Promover la programas de saneamiento, higiene y prevención de las enfermedades infecciosas; Gestionar controles sobre la venta, distribución, administración y uso de antimicrobianos tanto para humanos como para animales; y por ultimo promover la inversión pública de cada país en el área de la salud poniendo énfasis en métodos diagnósticos, vacunas y medicamentos actuales.

Es importante como país ser autocríticos y pensar en que tan cerca de cumplir los objetivos planteados por OMS nos encontramos, a lo largo de esta investigación hemos comprobado como en nuestro país la resistencia antimicrobiana es un problema latente que ha sido desatendido por mucho tiempo partiendo por la poca importancia que le dan los gobiernos de turno al campo epidemiológico y de salud pública, el pobre

control a la venta de antimicrobianos y las escasas campañas de concientización sobre resistencia antimicrobiana.

Un punto de partida para empezar a combatir este problema en nuestro país es investigar, crear y difundir, tres puntos clave que debes ser adoptados por los miembros del cuerpo de salud, investigar acerca de los patógenos más comunes de nuestra comunidad y con base en el historial disponible en bases de datos del ministerio de salud pública (MSP) determinar niveles de resistencia y sensibilidad de los mismos; crear una base de datos en la cual basada en la evidencia de la realidad local se pueda sugerir antimicrobianos para el uso empírico en el tratamiento de nuestros pacientes; y finalmente difundir estos manuales creados con colegas de la comunidad para así evitar el uso indiscriminado de fármacos al tratar pacientes resistentes o no resistentes.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2020 [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial - OPS/OMS | [Internet]. 2021 [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>
3. Giraldo-Hoyos N. Historia de la penicilina: más allá de los héroes, una construcción social. Iatreia. junio de 2021;34(2):172-9.
4. Fernández Riverón F, López Hernández J, Ponce Martínez LM, Machado Betarte C. Resistencia bacteriana. Revista Cubana de Medicina Militar. marzo de 2003;32(1):0-0.
5. Díaz G, Alberto J, Rojas M, Padilla V, Eduardo D, Díaz M, et al. Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. 2021;41. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2021/ei213e.pdf>
6. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. Int J Morphol. diciembre de 2017;35(4):1214-23. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v35n4/0717-9502-ijmorphol-35-04-01214.pdf>
7. Pérez DQ. Resistencia Antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque «Una salud». Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2 de octubre de 2017 [citado 8 de febrero de 2023];69(3). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/263>
8. Bisso-Andrade A. Resistencia a los antimicrobianos. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):50-9. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/32/31>
9. OMS. La OMS determinará cuáles son los patógenos capaces de causar futuros brotes y pandemias. En Ginebra; 2022 [citado 8 de febrero de 2023]. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/21-11-2022-who-to-identify-pathogens-that-could-cause-future-outbreaks-and-pandemics>
10. HIRIS. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana [Internet]. España: HIRIS; 2021 p. 48. (Hiris Care). Report No.: 1. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/10/Informe-RAM-2021.pdf>
11. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Rayo Morfin-Otero M del, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD, Giono-Cerezo S, et al. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0016-38132020000200172&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132020000200172&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Durán L. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 1 de marzo de

- 2018 [citado 8 de febrero de 2023];29(2):213-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300294>
13. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de COVID-19. Síntesis de política, noviembre del 2021 [Internet]. IRIS PAHO; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55928>
  14. Rodríguez D, Patiño S. Presentación atípica anogenital de virus herpes simple en un adulto VIH positivo, manejo exitoso con foscarnet: reporte de caso. INFECTIO. 23(2) Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000100022](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000100022)
  15. Rojas C, De la cruz G, Vilacarromero S, Villacaqui R. Reporte de caso de resistencia al ganciclovir en enfermedad por citomegalovirus postrasplante cardíaco. Rev Perú Med [Internet]. 2019;35(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000100022](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000100022)
  16. Quiles-Melero I, García-Rodríguez J. Antifúngicos de uso sistémico. Rev Iberoam Micol. 1 de abril de 2021;38(2):42-6.
  17. Kidd SE, Crawford LC, Halliday CL. Antifungal Susceptibility Testing and Identification. Infect Dis Clin North Am. junio de 2021;35(2):313-39.
  18. Diniz-Neto H, Silva SL, Cordeiro LV, Silva DF, Oliveira RF, Athayde-Filho PF, et al. Antifungal activity of 2-chloro-N-phenylacetamide
  19. Herreras Gómez LR, López VC, Herreras Gómez LR, López VC. Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes etiológicos. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. abril de 2022 [citado 8 de febrero de 2023];21(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1729-519X2022000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2022000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  20. Vásquez-Zamora KG, Villalobos-Barboza K, Vergara Espinoza MA, Ventura-Flores R, Silva-Díaz H, Vásquez-Zamora KG, et al. Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (no *C. albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte del Perú. Horizonte Médico (Lima) [Internet]. octubre de 2020 [citado 8 de febrero de 2023];20(4). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2020000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  21. Icaza JDL. Cepas de *Candida albicans*, aisladas en pacientes con diabetes Mellitus y su resistencia a los antifúngicos en el Hospital del día IESS. RECIMUNDO. 30 de enero de 2019;3(1):329-44.
  22. Wiederhold NP, Najvar LK, Olivo M, Morris KN, Patterson HP, Catano G, et al. Ibrexafungerp Demonstrates In Vitro Activity against Fluconazole-Resistant *Candida auris* and In Vivo Efficacy with Delayed Initiation of Therapy in an

- Experimental Model of Invasive Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 65(6):e02694-20.
23. Dong Y, Chen L, Zhang X, Zou G, Xie J, Chen J. Melanin synthesis inhibitors: promising antifungal agents for aspergillosis treatment. *Cell reports.* 2020;32(13).
  24. Sanchez JD, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Resistencia a los antimaláricos [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2405:resistance-antimalarials&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2405:resistance-antimalarials&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0)
  25. Alkhamis AM, Alkhamis MA, Alghamdi SS, Alrabiah ZM. Prevalence of antiparasitic drug resistance in humans: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2020;22:38-47.
  26. López Ferro JM. Resistencias de la Malaria a los fármacos antipalúdicos en 2021. Resistencias da Malaria aos fármacos antipalúdicos no 2021 [Internet]. junio de 2022 [citado 8 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/29745>
  27. Zhong A, Zhang H, Li J. Insight into molecular diagnosis for antimalarial drug resistance of *Plasmodium falciparum* parasites: A review. *Acta Tropica.* 1 de mayo de 2023;241:106870.
  28. Jalei AA, Na-Bangchang K, Muhamad P, Chaijaroenkul W. Monitoring antimalarial drug-resistance markers in Somalia. *Korean Journal of Parasitology.* 2023;61(1):78-83.
  29. Vera Lizcano O, Grassini Gomes C, Gustavo Zalis M. Marcadores genéticos de resistencia a la cloroquina en *Plasmodium vivax*. En: *Plasmodium, Trypanosoma y Salmonella: marcadores moleculares* [Internet]. Colombia; 2020. p. 15-59. Disponible en: <https://libros.usc.edu.co/index.php/usc/catalog/download/407/565/7715?inline=1>
  30. Sundar S, Chakravarty J, Meena LP. Leishmaniasis: treatment, drug resistance and emerging therapies. *Exp Opin Orphan Drugs.* 2 de enero de 2019;7(1):1-10.
  31. García-Hernández R, Manzano J, Castanys S. Drug resistance in leishmaniasis: current status and new strategies for prevention and treatment. *Rev Int Parasitol.* 2019;9(2):55-66.
  32. Domagalska MA, Barrett MP, Dujardin JC. Drug resistance in *Leishmania*: does it really matter? *Trends in Parasitology.* 2023;39(4):251-9.
  33. Castro MC, Espinosa B, Vargas M. Resistant neglected tropical diseases in South America: A mapping of the current evidence. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2019;13(12).
  34. Padilla C, Moncayo AL, Ortiz-Prado E, Tello R. Drug resistance in parasitic diseases in Ecuador: Systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica.* 2018;178:276-81.
  35. Balouz V, Agüero F, Buscaglia C, Chiribao M, Cura C, Fichera L. Uncovering *Trypanosoma cruzi* diversity through whole-genome sequencing of Chagas disease patients. *PLoS Pathog.* 2018;14(12).

36. Thomas M, Talyuli O, Soares Medeiros L, Lescano S, Secundino N, de Castro A. Molecular characterization of *Trypanosoma cruzi* populations in a region at high risk of transmission of Chagas disease in Brazil. *Acta Trop.* 2019;197.
37. Hernández C, Cucunubá Z, Flórez C, Olivera M, Valencia-Hernández C, Zambrano P. Molecular diagnosis and treatment monitoring of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* to an infant with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2021;116.
38. Van Duin D, Ferrer D, Dillon A, Wilson W, Halliday B. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020;20(10):250-61.
39. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce F de M. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peruana.* abril de 2019;36(2):145-51.
40. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. WHO. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
41. Santevecchi A, Diaz s, Salas d, Aceituno Z. Economic and clinical impact of antibiotic resistance in nosocomial infections. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2020;9(1):1-9.
42. Collignon P, Halliday g, Riley n, Najvar t. The need to adopt One Health in the fight against antibiotic resistance. *The Lancet Planetary Health.* 2020;4(9).
43. Romero CE, Morales KRDP, Oviedo DKA, Zapata KSH. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de urocultivos de pacientes gestantes del cantón Rumiñahui, Ecuador. *Rev Eugenio Espejo.* 2022;16(2):47-54.
44. Matta-Chuquisapon J, Valencia-Bazalar E, Sevilla-Andrade C, Barrón-Pastor HJ. Filogenia y resistencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido a los antibióticos en pacientes con cáncer hospitalizados en Perú. *Biomédica.* septiembre de 2022;42(3):470-8.
45. Paucar LLZ, Romero ACG, Tenempaguay REC, Martínez M del CC. Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal. *Rev Eugenio Espejo.* 2022;16(1):4-17.
46. Rodríguez-Herrera D, Patiño-Giraldo S, Rodríguez-Herrera D, Patiño-Giraldo S. Presentación atípica anogenital de virus herpes simple en un adulto VIH positivo, manejo exitoso con foscarnet: reporte de caso. *Infectio.* junio de 2019;23(2):212-