



## EDITORIAL

# Reflexiones sobre la resistencia a antibióticos y qué hacer al respecto<sup>☆</sup>



## Reflections on antibiotic resistance and what to do about it

Hablar del uso y abuso de los antibióticos en un país como México, puede considerarse como algo que está de moda, pero lamentablemente y a pesar de los esfuerzos realizados es una práctica que continúa dejando consecuencias deletéreas e irreversibles. A partir del 27 de mayo de 2010 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Ley «para que únicamente se administren antibióticos cuando estos sean prescritos mediante receta emitida por los profesionales de la salud autorizados por ley, a fin de controlar su uso y abuso, y limitar las consecuencias negativas de una prescripción inadecuada, y contribuir a preservar la salud de los mexicanos»<sup>1</sup>. Múltiples fueron las razones para emitir esta ley, pero destaco 2:

1. La creciente resistencia bacteriana en patógenos causantes de infecciones comunitarias e intra-hospitalarias, documentadas en nuestro país.
2. Evitar la autoprescripción y la generación de cepas bacterianas resistentes a la efectividad de los medicamentos.

Las consecuencias del uso indiscriminado e injustificado de antibióticos son varias, pero quizás la más grave de estas es la resistencia, la cual por cierto es mucho mayor en países en vías de desarrollo como México<sup>2</sup>. Que tan alarmante es esta situación en el país? Para responder esta pregunta habría que sacar conclusiones de alguno de los siguientes ejemplos<sup>2</sup>:

<sup>☆</sup> Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2015.07.003>, Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA et al. Susceptibilidad de las bacterias aisladas de infecciones gastrointestinales agudas a la rifaximina y otros agentes antimicrobianos en México. Rev Gastroenterol Méx. 2016;81(1):3-10.

1. La resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* es del 70%.
2. La resistencia a ampicilina y cotrimoxazol de *Shigella* spp es del 81%, o que
3. Más del 40% de las cepas de *Pseudomona* son resistentes a imipenem, ceftazidima y levofloxacina.

En el presente número de la revista, Novoa-Farías et al.<sup>3</sup> presentan un trabajo excepcional respecto a la susceptibilidad a rifaximina y a otros antimicrobianos de bacterias enteropatógenas aisladas de pacientes con gastroenteritis aguda en México. Es importante destacar que el presente trabajo enfatiza el hecho de que en las gastroenteritis aguda, la terapia de rehidratación oral es el tratamiento estándar (tal y como lo recomienda las Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de las Diarreas de la AMG<sup>4</sup>), y que los agentes antimicrobianos se recomiendan solo en casos severos o prolongados. En este contexto conocer la susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias causantes de gastroenteritis es relevante en 2 aspectos: uno en el tratar de iniciar un manejo terapéutico temprano, por necesidad empírica, y el otro es la vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana. Como lo demuestran los autores a través del análisis de sensibilidad bacteriana y de coprocultivos obtenidos de 1,000 sujetos con infección enteral aguda en la Ciudad de México, la susceptibilidad de bacterias enteropatógenas (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, etc.) a antibióticos considerados antiguamente como de primera línea es menor al 70%: ciprofloxacina 67.3%, furazolidona 64.7%, trimetoprim-sulfametoxazol 54.1% o ampicilina 32.2%. En otras palabras, un paciente con un cuadro enteral, a día de hoy si recibe sulfas, tiene un 50% de probabilidad de que esta no sea efectiva.

Recientemente se ha descrito que la resistencia a antibióticos es una situación relacionada con factores genéticos y, por ejemplo, se ha postulado que fármacos que se utilizan con mayor frecuencia en América Latina como las quinolonas

o las tetraciclinas, promueven genes asociados a resistencia antimicrobiana<sup>5,6</sup>. La observación en el estudio de Novoa-Farías et al., de que cerca del 50% de las cepas de *E. coli* enteropatógena o enterotoxígena son resistentes a ciprofloxacina confirma este hecho.

No obstante, los desalentadores resultados epidemiológicos, los autores muestran que el uso de rifaximina con las dosis recomendadas es eficaz contra el 99-100% de las bacterias identificadas como causantes de gastroenteritis aguda bacteriana en nuestro país. La rifaximina es un antibiótico semisintético, análogo de la rifamicina, diseñado para tener poca absorción gastrointestinal. Inhibe la síntesis bacteriana de RNA al unirse a la subunidad  $\beta$  de la RNA polimerasa dependiente del DNA bacteriano<sup>7</sup>. Tiene una absorción menor del 0.4%, lo cual lo hace casi por completo un antibiótico de acción luminal, y la mayoría se excreta en la materia fecal sin cambios, además de que posee actividad de amplio espectro contra enteropatógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios, con baja probabilidad de resistencia bacteriana<sup>7-9</sup>.

En los últimos años, se ha demostrado que en pacientes con síndrome de intestino irritable sin estreñimiento (SII-NoE), la rifaximina en dosis de 400 mg/3 veces al día durante 10 días o 550 mg/3 veces al día durante 14 días es superior al placebo en la respuesta adecuada de los síntomas globales y en distensión abdominal (nivel de evidencia 1b, recomendación grado A)<sup>10</sup>. Aunque no está claro cuál puede ser el papel de la rifaximina en la microbiota, recientemente se ha descrito que puede disminuir las concentraciones de *Clostridium*, y promover el crecimiento de otras como *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>11</sup>. En un estudio piloto de 15 pacientes con SII-NoE se demostró que la administración de 550 mg de rifaximina/3 veces al día durante 14 días disminuyó la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y propició la biodiversidad intestinal<sup>11</sup>. Respecto a los efectos de la rifaximina sobre la microbiota, la interacción con factores relacionados con el huésped y la sinergia con probióticos quedan muchas preguntas sin contestar, las cuales seguramente en un futuro no muy lejano tendrán respuestas.

Finalmente, es pertinente mencionar que la situación de resistencia antimicrobiana no escapa de otros factores, a veces distantes a los conocimientos médicos pero reales, como por ejemplo el uso de antibióticos en la agricultura y ganadería, la calidad en la manufactura de los medicamentos y la inestabilidad del medio ambiente. Así pues, los invito a leer el artículo de Novoa-Farías et al., y reflexionar acerca de sus resultados.

## Financiamiento

No hubo ningún financiamiento para la escritura de este documento.

## Conflicto de intereses

El Dr. José María Remes-Troche es miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Sanfer y Menarini. Ponente

para Takeda, Sanfer, Asofarma, Alfa-Wassermann, Almirall y Astra-Zeneca.

## Referencias

1. Diario Oficial de la Federación. Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. 27/07/2010. [consultado 15 Ene 2016]. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010)
2. Amabile-Cuevas C. Antibiotic resistance in Mexico: A brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4:126-31.
3. Novoa-Farías O, Frati-Munari AC, Peredo MA, et al. Susceptibilidad de las bacterias aisladas de infecciones gastrointestinales agudas a la rifaximina y otros agentes antimicrobianos en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(1): 3-10.
4. Remes-Troche JM, Sagols Méndez GA, Trujeque Franco MA. Diagnosis and treatment guideline of chronic diarrhea. Management of the patient with chronic diarrhea and special situations [Article in Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75: 231-6.
5. Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*. 2004;427:72-4.
6. Salyers AA, Shoemaker NB. Resistance gene transfer in anaerobes: New insights, new problems. *Clin Infect Dis*. 1996;23 Suppl 1:S36-43.
7. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: Pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy*. 2005;51 Suppl 1:S36-66.
8. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: A nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:201-11.
9. Debbia EA, Maioli E, Roveta S. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. *J Chemother*. 2008;20:186-94.
10. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: An evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96-134.
11. Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: A molecular approach. *Clin Experiment Gastroenterol*. 2015;8:309-25.

J.M. Remes Troche<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Fisiología y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México

<sup>b</sup> Departamento de Cirugía, Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz, Veracruz, México

\* Autor para correspondencia. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Iturbide s/n, Col. Flores Mago, Veracruz, Veracruz CP 94299, México; Teléfono: +229 2021231.

Correos electrónicos: [jose.remes.troche@gmail.com](mailto:jose.remes.troche@gmail.com), [joremes@uv.mx](mailto:joremes@uv.mx)