

Artículo de revisión

Desafío emergente de la producción enzimática en la resistencia antimicrobiana

Emerging challenge of enzymatic production in antimicrobial resistance

Washington Paúl Culqui Molina^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1025-0110>

Fausto Sebastián Hurtado Garófalo¹ <https://orcid.org/0009-0005-5009-5401>

Rafael Alejandro López Haro¹ <https://orcid.org/0009-0008-1003-0795>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.washingtoncm67@uniandes.edu.ec

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana representa un desafío significativo para la salud pública global, exacerbado por el uso inadecuado de antimicrobianos y la rápida propagación de microorganismos resistentes. El objetivo de este estudio fue interpretar, mediante revisión bibliográfica, el desafío emergente de la producción enzimática en la resistencia antimicrobiana. Se realizaron búsquedas en bases de datos como PubMed, Scielo, Google Scholar y Scopus, utilizando términos específicos en español e inglés, y se incluyeron 29 artículos publicados entre enero de 2017 y julio de 2022. Los resultados destacan la prevalencia de enzimas como SARM, MRSA y BLEE en diversos microorganismos, lo que confiere

resistencia a múltiples clases de antibióticos. Se identificaron mecanismos de resistencia como la producción de enzimas degradantes, bombas de eflujo y transferencia de genes de resistencia. Se concluye que la resistencia antimicrobiana es un problema complejo que requiere una respuesta multidisciplinaria y sostenida en investigación y desarrollo de nuevos tratamientos para asegurar la efectividad continua de los antimicrobianos.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana; microorganismos; enzimas; antibióticos; mecanismos de resistencia.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance represents a significant challenge to global public health, exacerbated by the inadequate use of antimicrobials and the rapid spread of resistant microorganisms. The objective of this study was to interpret, through a literature review, the emerging challenge of enzymatic production in antimicrobial resistance. Searches were conducted in databases such as PubMed, Scielo, Google Scholar, and Scopus, using specific terms in Spanish and English, and 29 articles published between January 2017 and July 2022 were included. The results highlight the prevalence of enzymes such as MRSA, MRSA, and ESBL in various microorganisms, conferring resistance to multiple classes of antibiotics. Resistance mechanisms such as the production of degrading enzymes, efflux pumps, and the transfer of resistance genes were identified. It is concluded that antimicrobial resistance is a complex problem that requires a multidisciplinary and sustained response in research and development of new treatments to ensure the continued effectiveness of antimicrobials.

Keywords: antimicrobial resistance; microorganisms; enzymes; antibiotics; resistance mechanisms.

Recibido: 16/08/2024

Aceptado: 22/09/2024

Introducción

La capacidad de los microorganismos para volverse resistentes a las principales terapias utilizadas contra ellos es cada vez más evidente. Las tasas de resistencia de muchos aislados están aumentando, aunque de manera muy variable. Entre los factores responsables se encuentran la disponibilidad de antimicrobianos sin receta médica y sin controles profesionales, el uso de fármacos de baja potencia y eficacia debido a una fabricación deficiente o falsificación, y la disponibilidad de fármacos en puestos y vendedores ambulantes con poco o ningún conocimiento de los regímenes de dosificación, indicaciones o contraindicaciones.⁽¹⁾

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un problema global que requiere una serie de estrategias para su contención. La globalización incrementa la vulnerabilidad de los países a las enfermedades importadas, y las enfermedades infecciosas viajan más rápido y más lejos que nunca.⁽²⁾ Durante la década de 1990, por ejemplo, un *Pneumococcus* sp. Resistente, identificado por primera vez en España, se encuentra rápidamente en varios países, incluyendo Argentina, Brasil, Chile, China (provincia de Taiwán), Colombia, Malasia, México, Filipinas, República de Corea, Sudáfrica, Tailandia, Estados Unidos y Uruguay. Ningún país puede proteger adecuadamente la salud de su población contra la RAM actuando por su cuenta; la acción colectiva internacional es esencial, aunque la responsabilidad sanitaria sigue siendo predominantemente nacional.⁽³⁾

Las bacterias desarrollan resistencia a los antimicrobianos por diferentes mecanismos. Algunas especies bacterianas son naturalmente resistentes a ciertos agentes antimicrobianos, y todas las cepas de una especie bacteriana pueden ser resistentes a todos los miembros de una clase de antimicrobianos.⁽⁴⁾

La resistencia adquirida, en la que poblaciones bacterianas inicialmente susceptibles adquieren resistencia a los fármacos antimicrobianos y se multiplican debido a la presión de selección por el uso de antimicrobianos, es aún más preocupante.⁽⁵⁾

Los mecanismos de resistencia incluyen la adquisición de genes que codifican enzimas degradantes de antimicrobianos, como las lactamasas,⁽⁶⁾ la adquisición de bombas de eflujo que eliminan el agente antimicrobiano de la célula, y la adquisición de genes adicionales para las vías metabólicas que resultan en cambios en la pared celular bacteriana o mutaciones que limitan el acceso de los antimicrobianos a los sitios objetivo dentro de la célula.⁽⁷⁾ Las bacterias normalmente susceptibles pueden volverse resistentes mediante mutación y selección o adquiriendo información genética de otras bacterias.⁽⁸⁾ A través de estos mecanismos de intercambio genético, muchas bacterias se han vuelto resistentes a múltiples clases de agentes antibacterianos, especialmente en hospitales y otras instituciones sanitarias.^(9,34)

Las mutaciones espontáneas pueden causar resistencia alterando la proteína diana del agente antibacteriano, aumentando la producción de enzimas que inactivan el antimicrobiano, regulando a la baja o alterando canales de proteínas de la membrana externa, o regulando al alza las bombas de flujo.⁽¹⁰⁾ Las cepas resistentes son seleccionadas por el uso de antimicrobianos, que mata las cepas susceptibles, pero permite que las nuevas cepas resistentes sobrevivan y crezcan.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Los mecanismos de resistencia están relacionados con cambios estructurales en las enzimas. Las bacterias pueden producir enzimas que las hacen resistentes a los antibióticos mediante la modificación o alteración de la estructura de estos. Las enzimas hidrolíticas, como las β -lactamasas, y las transferasas, que modifican moléculas de AMD, son ejemplos de cómo las bacterias pueden neutralizar los efectos de los antimicrobianos.⁽¹⁵⁾

El objetivo de este estudio es interpretar, mediante revisión bibliográfica, el desafío emergente de la producción enzimática en la resistencia antimicrobiana.

Métodos

En esta investigación se realizaron búsquedas exhaustivas en diversas bases de datos científicas, incluyendo PubMed, Scielo, Google Scholar y Scopus. Se utilizaron términos de búsqueda tanto en español como en inglés, tales como “RAM” (resistencia a los antimicrobianos), “BLEE” (β -lactamasas de espectro extendido), “SARM” (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), “MSSA” (*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina) y “CREE” (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae). Asimismo, se emplearon términos en inglés como “carbapenem”, “vancomycin”, “organisms”, “microorganisms” y “antibiotics”.

Se revisaron un total de 30 artículos publicados entre enero de 2017 y julio de 2022 sobre la resistencia antimicrobiana. La selección de los artículos se basó en su relevancia y calidad, centrándose en estudios que abordaran aspectos críticos de la RAM, tales como:

- Epidemiología de la RAM.
- Microbiología y genómica de los organismos resistentes.
- Efectos clínicos de la RAM.

- Desarrollo de vacunas y otras terapias para prevenir y tratar infecciones por RAM.
- Pruebas de diagnóstico para identificar la RAM y optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos.
- Descubrimiento de nuevos agentes para combatir infecciones bacterianas resistentes.
- Técnicas no farmacológicas para erradicar o modificar bacterias resistentes.

De las 50 fuentes identificadas inicialmente, se seleccionaron 30 artículos que proporcionaban información pertinente y de alta calidad sobre el problema y las consecuencias de la RAM. Estos artículos fueron seleccionados por su capacidad para aportar una comprensión profunda de las tendencias recientes, los eventos actuales y los esfuerzos en curso para abordar la RAM. Previamente se consideró excluir a los que no estuviesen escritos en español o inglés.

El estudio se enfocó en analizar la resistencia antimicrobiana y los organismos más resistentes mediante una revisión exhaustiva de la literatura, destacando las principales estrategias y avances en el campo de la microbiología y el tratamiento de infecciones resistentes.

Resultados

Se revisaron un total de 50 artículos, de los cuales se excluyeron 10 en base al título, 4 en base a la información encontrada y 7 al leer el contenido completo de los artículos. Finalmente, se incluyeron 29 artículos en la revisión sistemática. Los resultados se resumen de la siguiente manera:

Chile

- Staphylococcus aureus: SARM, MRSA, BLEE, resistente a meticilina.⁽¹⁶⁾
- Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus: SARM, MRSA, BLEE, resistentes a amoxicilina y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.⁽¹⁷⁾
- Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Staphylococcus saprophiticus, Enterococcus spp., Candida spp.: Metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cotrimoxazol, nitroimidazólicos, ciprofloxacino.⁽⁸⁾

Perú

- Legionella pneumophila, Campylobacter, Bartonella, Staphylococcus aureus, Cryptosporidium parvum: BLEE, resistentes a vancomicina, teicoplanina y otros glucopéptidos.⁽¹¹⁾
- Legionella pneumophila, Campylobacter, Staphylococcus aureus: SARM, MRSA, BLEE, resistentes a β -lactámicos, penicilinas naturales y semisintéticas, oxaciclina, dicloxacilina, vancomicina, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.⁽⁵⁾
- Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae: Metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a ceftriaxona.⁽¹⁵⁾
- Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae: Metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a ceftriaxona.⁽¹⁸⁾

Estados Unidos

- Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa: SARM, MRSA, BLEE, CREE, metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a ciprofloxacino, β -lactamasas.⁽⁶⁾
- M. vaccae: resistente a levofloxacina.⁽⁷⁾
- Escherichia coli, Staphylococcus spp.: SARM, MRSA, BLEE, resistentes a ceftriaxona.⁽⁴⁾
- Staphylococcus aureus: SARM, MRSA, BLEE, resistente a meticilina.⁽³⁰⁾

Colombia

- Staphylococcus aureus: SARM, MSSA, BLEE, resistentes a ceftarolina de primera, segunda y tercera generación o tedizolid.⁽¹⁷⁾
- Staphylococcus spp.: resistente a oxacilina, cefoxitina, penicilina, ampicilina, tetraciclina, kanamicina, sulfametoxazol/trimetoprima, clindamicina y eritromicina.⁽³⁾
- Enterobacter y Enterococcus: resistentes a MTAD.⁽¹³⁾
- Escherichia coli: Metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a β -lactámicos, penicilinas naturales y semisintéticas, oxaciclina, dicloxacilina, vancomicina, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.⁽²⁸⁾
- Staphylococcus aureus: SARM, MRSA, BLEE, resistente a penicilina.⁽²⁹⁾

Venezuela

- Staphylococcus aureus: SARM, MRSA, BLEE, resistentes a meticilina y vancomicina.⁽¹⁸⁾
- Klebsiella sp., Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa: SARM, MRSA, BLEE, betalactamasas de espectro extendido, resistentes a quinolonas, ciprofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina.⁽¹⁹⁾

México

- Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa: CREE, MDR, BLEE, metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a penicilina, vancomicina, ceftarolina de primera, segunda y tercera generación.⁽²⁰⁾
- Baumannii, P. aeruginosa, K. pneumoniae, Enterobacter spp.: CREE, resistentes a carbapenémicos.⁽¹²⁾
- Pseudomonas aeruginosa: GTPasa, CREE, resistentes a β -lactámicos, penicilinas naturales y semisintéticas, oxaciclina, dicloxacilina, vancomicina.⁽²⁰⁾

Brasil

- Pseudomonas aeruginosa: cefalosporinasa tipo AmpC inducible, metalobetalactamasas SPM-1, CREE, resistentes a carbapenems, metalo- β -lactamasas.⁽²¹⁾
- Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae: SARM, MRSA, BLEE, metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a oxacilina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, meticilina, penicilina.⁽¹³⁾

Ecuador

- Pseudomonas aeruginosa: BLEE, MBL, EMA, MBLs, resistentes a β -lactamasas, penicilinas naturales y semisintéticas, oxaciclina, dicloxacilina, vancomicina, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.⁽²²⁾

Cuba

- Klebsiella spp., Staphylococcus spp., Escherichia coli: resistentes a vancomicina y colistina.⁽²³⁾

- Staphylococcus, Pseudomonas: CREE, resistentes a meticilina y gentamicina.⁽¹⁾

España

- Klebsiella pneumoniae: SARM, MRSA, BLEE, resistentes a β -lactámicos, penicilinas naturales y semisintéticas, oxaciclina, dicloxacilina, vancomicina, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.⁽²⁾
- Staphylococcus epidermidis, Enterobacter cloacae: resistentes a meticilina.⁽⁹⁾

Portugal

- Escherichia coli: metalobetalactamasas SPM-1, resistentes a ceftriaxona.⁽¹⁴⁾

Estos resultados destacan la amplia distribución geográfica y la diversidad de microorganismos resistentes, así como la variedad de enzimas implicadas y los antimicrobianos a los que han desarrollado resistencia.

Discusión

En esta revisión bibliográfica se encuentra que la RAM es un problema global de salud que afecta a microorganismos de todo tipo. La RAM se refiere a la capacidad de estos microorganismos para desarrollar resistencia a los medicamentos antimicrobianos que normalmente se utilizan para combatirlos. A medida que se vuelven más resistentes, los tratamientos que antes eran efectivos dejan de funcionar, complicando la lucha contra las infecciones y aumentando la morbilidad y la mortalidad.

Los microorganismos desarrollan resistencia mediante varios mecanismos que disminuyen la efectividad del antibiótico hacia su punto diana. Estos

mecanismos incluyen la creación de bombas de eflujo, la reducción de porinas y la producción de enzimas degradantes de antibióticos. La creación de enzimas degradantes es uno de los métodos más efectivos que utilizan los microorganismos para inhibir la acción de los antibióticos.

Las tres enzimas principales encontradas en la revisión son SARM, MRSA y BLEE. Estas enzimas son cruciales porque abarcan resistencia hacia un amplio grupo de antibióticos:

- La enzima SARM genera resistencia no solo a los betalactámicos sino también a macrólidos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, y está empezando a aparecer resistencia a la vancomicina y la penicilina.
- La enzima MRSA confiere resistencia a los microorganismos contra la metilina.
- La enzima BLEE actúa contra todo el grupo de penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación, con excepción de las cefamicinas. Sin embargo, el uso de estas últimas es limitado debido a la falta de expresión de porinas por donde ingresa el antibiótico.

Microorganismos como *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* y especialmente *Staphylococcus aureus* son los principales productores de estas enzimas.

En cuanto a enzimas secundarias, como CREE, metalobetalactamasas SPM-1, MBL, MBR, EMA y polimerasa, también presentan una alta gama de resistencia a antibióticos como penicilinas, betalactámicos, cefalosporinas de tercera generación y aztreonam. Las enzimas EMA modifican los antibióticos mediante procesos de acetilación y fosforilación. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son algunos de los microorganismos productores de estas enzimas.

En resumen, la RAM a los principales grupos de antibióticos se debe principalmente a las enzimas SARM, MRSA y BLEE, mientras que las enzimas MBL, MBR y EMA ofrecen resistencia complementaria a un conjunto más específico de antibióticos.

La producción de enzimas por los microorganismos evoluciona en respuesta a la necesidad de supervivencia, lo que resulta en una mayor tasa de mortalidad y morbilidad por infecciones causadas por estos virus, bacterias y hongos. No obstante, hay un esfuerzo continuo en la creación y modificación de fármacos para contrarrestar y controlar los efectos de la resistencia.

La resistencia antimicrobiana se debe en parte al uso excesivo e inadecuado de antimicrobianos en la medicina humana y veterinaria, así como en la agricultura. Esto crea una presión de selección que impulsa a los microorganismos a desarrollar resistencia. Además, la globalización y el movimiento de personas y mercancías facilitan la propagación de microorganismos resistentes a nivel mundial.

Para abordar este problema, es esencial fomentar prácticas más responsables en el uso de antimicrobianos, promover la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos, y mejorar la vigilancia de la resistencia antimicrobiana a nivel mundial. La RAM es una amenaza seria para la salud pública, y es fundamental tomar medidas para prevenir su propagación y garantizar que los tratamientos antimicrobianos sigan siendo efectivos en el futuro.

Los autores interpretan que los estudios revisados en la presente investigación resaltan la importancia de la RAM y sus implicaciones en diversos contextos clínicos y geográficos. Estos trabajos se alinean con investigaciones previas que subrayan la complejidad y la gravedad del problema de la RAM en el ámbito de la salud pública, tal como se ejemplifica a continuación:

- Tratamiento antibiótico específico de infecciones quirúrgicas:⁽²⁴⁾ este estudio enfatiza la necesidad de estrategias específicas en el uso de antibióticos para tratar infecciones quirúrgicas, lo cual es crucial en la lucha contra la RAM. La resistencia en entornos quirúrgicos destaca la necesidad de enfoques personalizados y la selección adecuada de antibióticos, conceptos que son centrales en la comprensión y manejo de la RAM.
- Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*:⁽²⁵⁾ la investigación sobre *Pseudomonas aeruginosa* y su resistencia enzimática complementa los presentes hallazgos al ilustrar cómo ciertos patógenos desarrollan resistencia mediante la producción de enzimas específicas. Este estudio subraya la importancia de monitorear y entender los mecanismos enzimáticos para desarrollar terapias más efectivas.
- Perfil de resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* en Brasil:⁽²⁶⁾ este estudio proporciona una visión sobre la resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa*, destacando la prevalencia de cepas resistentes en diferentes regiones. La información sobre la resistencia a estos potentes antibióticos es crucial para formular políticas de tratamiento y control en el contexto de la RAM.
- Infecciones por *Enterobacter* y *Enterococcus* en Hispanoamérica:⁽²⁷⁾ la revisión de infecciones asociadas a atención en salud por *Enterobacter* y *Enterococcus* resistentes subraya la problemática de la RAM en entornos hospitalarios. Esto refuerza la necesidad de estrategias de control de infecciones y el uso prudente de antimicrobianos en instalaciones de salud.
- Estudio teórico de compuestos derivados de Cefalosporinas:⁽²⁸⁾ este estudio teórico sobre la actividad inhibitoria de compuestos derivados de cefalosporinas frente a proteínas de unión a penicilina y enzimas β -

lactamasas de espectro extendido (BLEE) aporta información valiosa para el desarrollo de nuevos tratamientos. La innovación en el diseño de fármacos es esencial para combatir la RAM.

- Resistencia Antimicrobiana en el Siglo XXI:⁽²⁹⁾ la discusión sobre la era postantibiótica en este estudio resalta la urgencia de abordar la RAM con nuevas estrategias y enfoques. Esta perspectiva es fundamental para comprender el impacto global de la RAM y la necesidad de acciones concertadas.
- Resistencia en Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina (MRSA) a Nuevos Agentes Antimicrobianos:⁽³⁰⁾ este estudio explora la resistencia de Staphylococcus aureus a meticilina y su adaptación a nuevos agentes antimicrobianos, lo que subraya la capacidad de adaptación y evolución de los patógenos. Este hallazgo refuerza la necesidad de vigilancia continua y desarrollo de nuevos antimicrobianos.

Estos estudios en conjunto proporcionan un contexto amplio y detallado de los desafíos que presenta la RAM, así como las estrategias necesarias para su manejo y control. La integración de estos hallazgos fortalece la base de conocimientos sobre la RAM y apoya la formulación de políticas de salud pública y la investigación en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Finalmente, los autores consideran que para futuros estudios, sería relevante investigar la interrelación entre la RAM y la COVID-19, considerando que existe una vasta producción científica sobre la pandemia,⁽³¹⁻³³⁾ pero un vacío en esta área específica. Este estudio podría explorar cómo la pandemia ha influido en las tasas de RAM debido al aumento en el uso de antimicrobianos para tratar infecciones secundarias en pacientes con COVID-19. Además, se podría analizar si las prácticas de prevención y control de infecciones implementadas durante la

pandemia han afectado la propagación de microorganismos resistentes, proporcionando una visión integral de las consecuencias de la COVID-19 en la evolución de la RAM y estableciendo bases para estrategias de manejo más efectivas en futuras pandemias.

Conclusión

La creciente RAM es un recordatorio de la necesidad urgente de una respuesta multidisciplinaria y coordinada. La lucha contra la RAM no se limita al ámbito de la medicina; también involucra a sectores como la agricultura, la ganadería y la industria farmacéutica. La educación y la concienciación pública son esenciales para cambiar las actitudes hacia el uso de antimicrobianos y promover prácticas más responsables.

Abordar la RAM requiere una combinación de medidas que incluyan desde regulaciones más estrictas hasta la innovación en la investigación de nuevos tratamientos. Este estudio destaca cómo las bacterias desarrollan resistencia a través de diversos mecanismos, como mutaciones genéticas, producción de enzimas, bombas de eflujo y transferencia de genes de resistencia. Estos mecanismos pueden hacer que las bacterias sean resistentes a múltiples clases de antimicrobianos, lo que es particularmente preocupante en entornos de atención médica.

La resistencia bacteriana mediada por la producción de enzimas como las β -lactamasas, así como otros mecanismos de resistencia como los carbapenémicos y la presencia de cepas como el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), representa un desafío significativo en el tratamiento de infecciones comunes.

Es fundamental realizar inversiones sostenidas en investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos antimicrobianos. Esto implica no solo descubrir nuevas

moléculas, sino también comprender mejor los mecanismos de resistencia, lo que permitirá desarrollar terapias más específicas y efectivas en el futuro. La inversión en I+D es esencial para mantener la RAM bajo control y garantizar que las infecciones sigan siendo tratables en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. Yu H, Han X, Quiñones Pérez D. La humanidad enfrenta un desastre: la resistencia antimicrobiana. Rev Haban Cienc Med . 2021 Jun [citado 2023 Oct 26];20(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2021000300020&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
2. Rojo V, Vázquez P, Reyes S, Fuertes LP, Cervero M. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. Rev Esp Quimioter. 2018 Oct;31(5):427-34.
3. Jiménez Velásquez S del C, Torres Higuera LD, Parra Arango JL, Rodríguez Bautista JL, García Castro FE, Patiño Burbano RE. Perfil de resistencia antimicrobiana en aislamientos de *Staphylococcus* spp. obtenidos de leche bovina en Colombia. Rev Argent Microbiol. 2020 Apr 1;52(2):121-30.
4. Bungau S, Tit DM, Behl T, Aleya L, Zaha DC. Aspects of excessive antibiotic consumption and environmental influences correlated with the occurrence of resistance to antimicrobial agents. Curr Opin Environ Sci Health. 2021 Feb 1;19:100224.
5. Bisso-Andrade A. Resistencia a los antimicrobianos. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):50-9.

6. Varela MF, Stephen J, Lekshmi M, Ojha M, Wenzel N, Sanford LM, et al. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics*. 2021 May;10(5):593.
7. Pacífico C, Fernandes P, de Carvalho CCCR. Mycobacterial Response to Organic Solvents and Possible Implications on Cross-Resistance With Antimicrobial Agents. *Front Microbiol* . 2018 [citado 2023 Oct 25];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00961>
8. Durán L. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev Med Clin Condes*. 2018 Mar 1;29(2):213-21.
9. Tratamiento prolongado con dalbavancina en infección protésica de cadera por *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina - PMC . [citado 2023 Oct 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441993/>
10. Gutiérrez R, Ponce Alquicira E, Braña Varela D, Pérez Chabela M de L. Prevalencia de microorganismos patógenos en carne de cerdo al menudeo en supermercados de la Ciudad de México. *Nacameh*. 2020;14(1):31-40.
11. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce F de M. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Med Peru*. 2019 Apr;36(2):145-51.
12. Novales MGM. La resistencia bacteriana a los antimicrobianos, una amenaza persistente. *Enf Infec Microbiol*. 2020 Mar 17;39(2):47-8.
13. Silva MO da, Aquino S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Rev Epidemiol Control Infect*. 2018 Oct 8;8(4):472-82.
14. Marks FO, Oliveira TMS de, Ferreira G, Dallabrida MM, Bisewski CG, Souza PA de. Infecção do trato urinário: etiologia, perfil de sensibilidade e resistência aos

antimicrobianos em hospital pediátrico. Res Soc Dev. 2020 Jul 20;9(8)

DOI:[10.33448/rsd-v9i8.5807](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5807)

15. Silva RGU, López JMO, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Blácido ZPS. Resistencia a colistín mediado por el gen mcr-1 identificado en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Primeros reportes en el Perú. An Fac Med. 2018 Oct 9;79(3):213-7.
16. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. Rev Chil Infectol. 2018;35(1):7-14.
17. Cofré J, Pavez D, Pérez R, Rodríguez J, Cofré J, Pavez D, et al. Recommendations for the diagnosis and antimicrobial treatment of bacterial community acquired pneumonia in pediatrics. Rev Chil Infectol. 2019 Aug;36(4):505-12.
18. Marcos-Carbajal P, Salvatierra G, Yareta J, Pino J, Vásquez N, Diaz P, et al. Caracterización microbiológica y molecular de la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógenas de hospitales públicos peruanos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021 Jan;38(1):119-23.
19. Carmona-Torre F, del Pozo JL. Tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2018 Feb 1;12(49):2918-23.
20. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection. Rev Chil Infectol. 2019 Apr;36(2):180-9.

21. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero M del R, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. Gac Med Mex . 2020 [citado 2023 Oct 25];156(2). Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=405
22. Susceptibilidad a meticilina y vancomicina en Staphylococcus aureus aislados de hemocultivos. [citado 2023 Oct 25]; Disponible en: <https://zenodo.org/records/3712378>
23. Vereá LP, Ferrer AF, Reyes YO, Miranda YP, Méndez AR. Infecciones nosocomiales y resistencia antimicrobiana. Rev Cub Med Int Emerg. 2019;18(1):1-17.
24. Tratamiento antibiótico específico de las infecciones quirúrgicas. Rev Venez Cir. 2020 Oct 19 [citado 2023 Oct 25]; Disponible en: <https://www.revistavenezolanadecirugia.com/index.php/revista/article/view/32>
25. Espinoza Pesantez DI, Esparza Sanchez GF. Resistencia enzimática en Pseudomonas aeruginosa, aspectos clínicos y de laboratorio. Rev Chil Infectol. 2021 Feb;38(1):69-80.
26. Figueredo ACF, Freitas NL de, Dalmolin TV, Brandão F. Pseudomonas aeruginosa: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil / Pseudomonas aeruginosa: overview of the profile of resistance to carbapenems in Brazil. Braz J Dev. 2021 Jan 25;7(1):9661-72.
27. Moreno-Rovira LY, Tamayo-Quintero MT, Amariles-Tamayo N, Garrido-Zea EF. Infecciones por Enterobacter y Enterococcus resistentes asociadas a la atención en salud en Hispanoamérica 2002-2017. Med Lab. 2020 Jun 30;24(3):221-32.
28. Urbina-Daza A, Anaya-Ortega C, Ahumedo-Monterrosa M, Gaitan-Ibarra R, Anaya-Gil J. Estudio teórico de compuestos derivados de cefalosporinas con

- potencial actividad inhibitoria frente a proteína de unión a penicilina (PBP) y resistencia a enzimas betalactamasa de espectro extendido (BLEE) producidas por Escherichia coli. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2019 Jan 1;48(1):44-60.
29. Múnera JMV, Quiceno JNJ. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? Rev Fac Nac Salud Pública. 2020 Feb 13;38(1):1-6.
30. Watkins RR, Holubar M, David MZ. Antimicrobial Resistance in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus to Newer Antimicrobial Agents. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Sep 9;63(12):e01216-19. doi: 10.1128/AAC.01216
31. Balseca Valle M, Noroña Salcedo D. Factores de riesgo e impacto psicológico en adolescentes de alta vulnerabilidad durante el confinamiento por COVID-19. Salud, Ciencia y Tecnología . 4 de diciembre de 2022 [citado 24 de abril de 2024];2:135. Disponible en:
<https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/135>
32. Alvarado Chacón RE, Vilema Vízquete EG, Cuello Freire GE, Guevara Guamán VK. Situación de salud frente al COVID-19 en comunidades indígenas vulnerables de Pichincha, Ecuador. Revisión sistémica. Salud, Ciencia y Tecnología . 4 de abril de 2024 [citado 24 de abril de 2024];4:917. Disponible en:
<https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/917>
33. Beltrán-Culqui V, Herrera-Lazo Z, Betancourt-Rubio E. Estudio de casos y controles sobre exposición a COVID-19 y duración de la lactancia materna. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas . 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3279>
34. Quispe GV, Justiniano LMS, Espinoza SLT, Espinoza EST, Hidalgo MLM. Evaluación formativa y las tecnologías del aprendizaje y conocimiento. RUS . 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):339–48. Disponible en:
<https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2563>