



Comentarios sobre Resistencia Antimicrobiana (RAM) y el uso de moléculas de antibióticos ya conocidos y nuevos por conocer

Marco Luis Herrera Hidalgo¹

AFILIACIONES: ¹Microbiólogo Pensionado Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica

RESUMEN. Este artículo pretende hacer comentarios sobre los usos de antibióticos, algunos viejos y otros nuevos y de las combinaciones de antibióticos con nuevas moléculas de "inhibidores suicidas" y pretende llamar la atención sobre la necesidad de conocer estas nuevas armas que están o estarán disponible para el tratamiento especialmente de bacilos Gram negativo multiresistentes.

PALABRAS CLAVE. antibióticos, inhibidores suicidas, tratamiento, multi resistencia.

ABSTRACT. This article aims to comment on the uses of antibiotics, some old and other news, as well as on the combinations of antibiotics with new molecules of "suicide inhibitors". It seeks to draw attention to the need to become familiar with these new weapons that are or will be available for the treatment especially of multidrug-resistant Gram-negative bacilli.

KEYWORDS. antibiotics, suicide inhibitors, treatment, multi resistance.

INTRODUCCIÓN. La humanidad lleva décadas preocupadas por el creciente aumento en la RAM y que ésta se presenta no solo en bacterias sino también en virus, hongos, levaduras y parásitos. Debemos tener claro que la resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural y tiene mucho sentido para los microorganismos. Si estas en un hábitat y para sobrevivir encuentras una manera de eliminar competencia, esto te permitirá prosperar y perpetuar tu especie. Por el lado contrario, si te atacan y pierdes espacio en el nicho ecológico donde te desenvuelves, lo lógico es que si me atacan me defiendo y desarrollo resistencia contra lo que trata de destruirme y esta resistencia te va a permitir sobrevivir mejor y perpetuar tu especie. Desde las épocas prehistóricas, la especie humana tuvo que desarrollar formas de defensa. No tenemos garras, no tenemos dientes prominentes, nuestra velocidad de carrera no se compara con la exhibida por la mayoría de los seres vertebrados de este planeta. Primera desarrollamos cuchillos, luego espadas, hondas etc. Cuando eso no fue suficiente nos protegimos con cascos, corazas, protectores para piernas y pies y desarrollamos armas de largo alcance como las jabalinas y tantas otras cosas que hemos desarrollados para atacar y defendernos.

Dirección para correspondencia,
dirigida a:

Marco Luis Herrera Hidalgo
mherrera1157@gmail.com

Recibido: 14 de diciembre del 2025

Aceptado: 7 de enero del 2026

Publicado: 15 de enero del 2026

De esta manera, regresamos al punto de que la resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural y esto significa que podemos, controlarlo y tal vez reducirlo, si pero eliminarlo nunca.

Ahora bien, una de las muchas razones del aumento en RAM, y sobre todo en los últimos tiempos, viene del mal uso de los antibióticos que por décadas hemos hecho. No es mi interés discutir RAM por lo que los invito a descubrirlo por ustedes mismo. En esta oportunidad, yo quiero comentar varias cosas y entre ellas hacer una muy pequeña revisión de los mecanismos de resistencia más conocidos, comentar sobre los agentes bacterianos con mayor relevancia en el campo de la RAM y por último comentar algunos aspectos sobre terapia antimicrobiana con relación a algunos antibióticos que conocemos hace ya sus años y que hoy podrían ser vueltos a utilizar y comentar sobre las nuevas moléculas antibióticas y las nuevas combinaciones de antibióticos viejos y nuevos con nuevos inhibidores “suicidas”.

Un inhibidor suicida es una molécula que no tiene acción antibiótica, pero que se une al antibiótico y lo quela, ósea que forma un complejo irreversible con el antibiótico y este pierde totalmente su actividad.

Ejemplos de este tipo de moléculas son: sulbactam, ácido clavulánico, tazobactam y hoy día hay una serie de nuevos inhibidores de este tipo como: avibactam, relebactam, varbovactam, enmetazobactam, zidebactam, durlobactam, taniborbactam, nacubactam y más adelante comentaremos sobre los usos de algunas de estas moléculas.

Debo dejar claro que este escrito se centrará en agentes bacterianos y no me referiré a RAM en virus, hongos, levaduras y parásitos.

Me parece que dentro de los Gram positivo hay dos géneros de especial relevancia, *Staphylococcus* y *Enterococcus* y me centraré en *Staphylococcus aureus* y en *Enterococcus faecalis* y algún otro género y especie que presente resistencia a vancomicina.

Dentro de los Gram negativo, solo me referiré a algunos bacilos Gram negativo fermentadores de glucosa como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* y dentro de los bacilos Gram negativo no fermentadores de glucosa me referiré a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

Mecanismos de acción de los antibióticos: Se ha desarrollado 6 diversos tipos de antibióticos y estos son los mecanismos de acción más reconocidos:

1. Inhibición de la síntesis de pared celular
2. Inhibición de la síntesis de proteínas (inhibición ribosomal 30S o 50S)
3. Inhibición de la síntesis de ácido nucleares
4. Alteración de la membrana celular
5. Inhibición de vías metabólicas (bloqueo de la síntesis de ácido fólico necesario para la producción de nucleótidos)

Recientemente se ha desarrollado un nuevo antibiótico con un nuevo mecanismo de acción y me refiero al cefiderocol, el cual es un antibiótico beta lactámico que fue desarrollado para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativo multirresistentes y en él se combina el mecanismo de acción típico de los beta lactámicos (inhibición de la síntesis de pared celular por su unión a las proteínas fijadoras de penicilinas o PBPs) con un innovador sistema de entrada al interior de la célula bacteriana dependiente del hierro. Este nuevo antibiótico tiene una cadena lateral siderófora que capta hierro y que se aprovechan los sistemas bacterianos de captación de hierro de las bacterias Gram negativo para ingresar al espacio periplásmico. De esta forma se superan los procesos de impermeabilidad y la presencia de las bombas de eflujo o porinas que sacan activamente los antibióticos que lleguen al espacio periplásmico.

MECANISMOS DE RESISTENCIA. En primer lugar, hay que recordar que existen dos formas de resistencia y la primera es la resistencia natural y la otra es la resistencia adquirida. La resistencia natural es intrínseca y está muy conservada dentro del core genom de las bacterias, no es transferible y no se pierde. Podemos decir que es ancestral por lo que se dice que es predecible. Si *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia natural a trimetoprim/sulphamethoxazole (septran), no es necesario realizar una prueba de susceptibilidad (PSA) para saber que una *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a septran. Los laboratorios de bacteriología deben conocer la resistencia natural de las bacterias más conocidas porque no se deben reportar dichas resistencias naturales.

Esta resistencia natural nos ayuda a no cometer errores, si se aísla una *Pseudomonas aeruginosa* y al realizar la prueba de susceptibilidad se observa que la cepa es sensible, esto nos debe hacer pensar que hay un error ya sea en la identificación o en la PSA y revisar donde está el error (Ver Cuadro Número 1).

La resistencia adquirida es aquella en donde la bacteria adquiere la resistencia a un antibiótico específico, por lo que este tipo de resistencia se puede perder ya que no está dentro del core genom y por lo tanto no está protegida y lo más complicado es que este tipo de resistencia puede ser transferida de una bacteria que lo posea a otra que no lo tiene y diseminarse con facilidad. Por último, ese tipo de resistencia no es predecible, lo que significa que para detectarla hay que hacer una PSA.

Los bacilos Gram negativo entéricos como *Escherichia coli* tienen resistencia natural a antibióticos como macrólidos, rifampicina, clindamicina, vancomicina y ácido fusídico. Estos son los mecanismos de acción que han utilizado las bacterias para crear resistencia a los antibióticos:

1. Disminución de la permeabilidad de la membrana celular o por modificación de porinas
2. Tolerancia
3. Desarrollo de bombas de eflujo
4. Modificación o superproducción del blanco enzimático

5. Hidrólisis del antibiótico

6. Formación de biopelículas

La disminución de la permeabilidad de la membrana celular de Gram negativos explica porque la vancomicina no tiene efecto sobre este tipo de agentes.

La tolerancia puede no ser un mecanismo de resistencia como tal, pero si la bacteria tolera la presencia del antibiótico, pero no se muere, existe un mayor tiempo de exposición, lo que les permite a las bacterias, a su vez, un mayor tiempo para desarrollar algún tipo de resistencia. En general las bacterias tolerantes necesitan mayor tiempo de terapia.

Las bombas de eflujo se encuentran en el espacio periplásmico que es exclusivo de bacterias Gram negativo y lo que hacen estas bombas es utilizar porinas para sacar activamente el antibiótico hacia el exterior de la bacteria. Este mismo mecanismo se puede utilizar para sacar detergentes y antisépticos.

En relación con la modificación o superproducción del blanco enzimático, el ejemplo clásico es la modificación de las proteínas fijadoras de penicilina o PBPs ya que, al modificar estas proteínas, los antibióticos que utilizan esta estructura para fijarse a la pared de las bacterias e impedir la formación de nueva pared pierden su actividad. Lo normal es que exista una cantidad limitada de antibiótico y si la bacteria logra producir altas cantidades del blanco enzimático, el antibiótico puede inactivar una parte de este blanco, pero no la totalidad, por lo que la bacteria sigue con su actividad normal.

En relación con la hidrólisis de antibiótico, ésta se da por la producción bacteriana de enzimas que destruyen antibióticos y existen dos tipos, una de producción directa contra un antibiótico en especial como es el caso de la Cloranfenicol Acetil Transferasa (CAT) o la Aminoglucosil transferasa (AAT), destruyen cloranfenicol en el primer caso o aminoglucósidos en el segundo caso.

El otro tipo es por la producción de beta lactamasas, las que pueden ser simples o de amplio espectro. Las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos poseen una estructura química que se conoce como el anillo beta lactámico y las betalactamasas destruyen este anillo y la actividad enzimática se pierde (Ver Cuadro Número 2 y 3).

La clasificación de las diferentes beta lactamasas es sumamente compleja y de manera inicial vamos a discutir que existen 4 grandes grupos.

El grupo 1 está constituido por cefalosporinasas y confieren resistencia a todos los beta lactámicos excepto carbapenemes. Tiene la característica de que es cromosomal por lo que no se trasfiere de una bacteria a otra y no es inhibido por el ácido clavulánico.

El grupo 2 son penicilinasas y hay varios tipos: están las de amplio espectro como TEM 1, TEM2 y SHV1

Este grupo tiene la particularidad de que no inhiben cefalosporinas.

Siempre dentro de este grupo 2 están las penicilinasas de espectro ampliado (BLEA) y de espectro extendido (BLEE) y una serie importante de cefotaximasas.

También están las IRT (inhibitor resistant TEM) que tienen resistencia a sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico. Estas IRA son modificaciones de TEM1 y TEM 2 y son frecuentes en bacilos Gram negativo entéricos.

Además, allí se clasifican las de tipo AmpC y OXA. Las de tipo AmpC son muy frecuentes en el grupo de *Enterobacter cloacae* y las OXA son frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*. En el grupo 3 se clasifican la metalo beta lactamasas como la IMP, VIM, KPC y NDM, frecuentes en *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y el *Pseudomonas aeruginosa*.

Existe un grupo 4 que son muy diversas poco estudiadas e infrecuentes, pero allí están carbapenemasas que no responden a los inhibidores suicidas clásicos (sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico) lo que las hace muy peligrosas.

La clasificación de las betalactamasas como vimos es muy compleja y hay dos clasificaciones muy diferentes pero que se complementan bastante bien y son la clasificación de Bush-Jacoby y la de Ambler. La de Bush -Jacoby es principalmente funcional y describe cómo actúan las enzimas frente a distintos antibióticos y la de Ambler es molecular, por lo que está basada en la secuencia de aminoácidos de la enzima. Desde mi punto de vista, Bush-Jacoby tiene una mayor utilidad práctica y a nivel de laboratorio nos puede ayudar a interpretar pruebas de laboratorio y a predecir formas de resistencia clínica. La formación de biopelículas es el último de los mecanismos de resistencia y se produce cuando las bacterias forman comunidades con gran número de bacterias superpuestas una sobre otra con una matriz de canales que les permiten sobrevivir. La idea es que los antibióticos pueden eliminar las partes exteriores de las biopelículas, pero no las partes centrales o profundas. Estas biopelículas se observan sobre o en el interior de los catéteres y cuando hay formación de biopelículas lo adecuado es retirar este catéter para que no sea fuente de émbolos sépticos.

Tabla 1. Algunas de las resistencias naturales más reconocidas.

Agente	Resistencia Natural
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefalosporinas de primera y segunda generación, Cefotaxima, ceftriaxona Ampicilina, amoxicilina Trimetoprim/sulfametoxazole Tetraciclinas Cloranfenicol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilina
<i>Proteus mirabilis</i>	Nitrofurantoína, imipenem Tetraciclinas Colistina
<i>Serratia marcescens</i>	Ampicilina, imipenem, piperacilina/Tazobactam
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Beta lactámicos, carbapenems
<i>Burkholderia cepacia</i>	Aminoglucósidos, colistin Ceftazidime, trimetoprim/sulfamethoxazole, Carbapenems
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Ampicilina
<i>Morganella morganii</i>	Nitrofurantoína, imipenem
<i>Providencia rettgeri</i>	Nitrofurantoína, imipenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicilina, amoxicilina Cefalosporinas de primera generación Macrólidos
<i>Listeria monocytogenes</i>	Cefalosporinas
<i>Enterococcus spp.</i>	Clindamicina Cefalosporinas Aztreonam Estreptograminas Trimetoprim/Sulfamethoxazole Ácido nalidixico
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Trimetoprim/Sulfamethoxazole

Tabla 2. Clasificación de Beta Lactamasas (Bush-Jacoby y Ambler).

	Grupos	Ambler	Atributos
Grupo 1 Cefalosponinasas Tipo AmpC		C	Cromosomales, resistencia a beta lactámicos pero no carbapenemes y no son inhibidos por clavulanato
Grupo 2 Penicilinasas susceptibles a clavulanato	2a	A (serin beta lactamasa)	Penicilinasas de <i>Staphylococcus spp.</i> KPC
	2b	A	Amplio espectro (BLEA) TEM1, TEM2 y SHV1
	2be	A	Espectro extendido (BLEE)
	2c	A	Carbenicilinasas
	2e	A	Cafalosporinasas inhibidas por clavulanato
	2f	A	Carbapenemasas inhibidas por clavulanato
	2d	Oxacilinasas	Hidrolizan Oxacilina Hidrolizan carbapenémicos (OXA-23, OXA 48, OXA 58)
Grupo 3 Metallo beta lactamasa	3a	B (metaloenzimas)	Carbapenemasas zinc dependientes
	3b	B	Hidrolizan carbapenémicos, pero no son inhibidos por clavulanato IMP, VIM
	3c	B	Penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos NDM, KPC
Grupo 4			No inhibidas por clavulanato

Tabla 3. Carbapenemasas Ambler

Clase	Enzima	Inhibidas por Clavulanato EDTA		Aztreonam	Genética	Agentes
A	SME IMI NMC-A	Positivo	Negativo	Resistente	Cromosómica	<i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i>
	KPC	Positivo	Negativo	Resistente	Plasmídica	Entéricos
	GES	Positivo	Negativo	Resistente	Plasmídica	Entérico <i>P. aeruginosa</i>
B	NDM VIM IMP SPM GIM	Negativo	Positivo	Sensible	Cromosomal o Plasmídica	Entéricos <i>P. aeruginosa</i> Otros No ferment de glucosa
C	OXA-23 OXA-48 OXA-58	Positivo	Negativo	Sensible	Cromosomal	<i>A.baumannii</i> <i>P. aeruginosa</i> Entéricos

Usos de Cefiderocol y de las nuevas combinaciones entre antibióticos y los nuevos inhibidores “suicidas”

Antes de empezar con estos comentarios, quiero aclarar que la mayoría de estas nuevas moléculas no están disponibles para América Latina principalmente por su alto costo económico pero mi idea es la de despertar el interés por estas moléculas y que estemos preparados para cuando empiecen a llegar porque llegarán dado su alto impacto en las tasas de mortalidad asociadas a infecciones RAM.

Cefiderocol: Este es un antibiótico de administración intravenosa y su estrategia de caballo de troya es muy novedosa y recordemos que es un beta lactámico de cuarta generación y que se utiliza para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativo con resistencia altas incluyendo a productores de carbapenemasas como KPC, NDM, OXA-48 son unos de sus usos. También se emplea contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* carbapenemasas positivo. No tiene actividad contra Gram positivo no contra anaerobios.

Ceftolozano/Tazobactam: Esta es una combinación principalmente anti pseudomónica y de muy buena actividad contra los integrantes de la Clase A de Ambler, pero no es activo contra KPC. Puede ser utilizado contra entéricos productores de ESBL.

Ceftazidime/Avibactam: Esta combinación es activa contra cepas productoras de KPC, BLEE, AmpC y OXA-48, pero no es activo contra metalobetalactamasas.

Imipemen/Relebactam: Esta combinación es muy activa contra cepas clasificadas como A y C como KPC y AmpC. Presenta una aceptable actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* pero no tiene actividad contra metalobetalactamasas.

Meropenem/Varbobactam: Varbobactam es un inhibidor derivado del ácido borónico que puede bloquear KPC, AmpC, CTX-M, SME y NMC-A pero no tiene actividad contra metalobetalactamasas. No tiene actividad contra bacilos Gram negativo no fermentadores de glucosa.

Aztreonam/Avibactam: Esta combinación fue desarrollada pensando en el tratamiento de cepas productoras de metalobetalactamasas y presenta actividad contra KPC, AmpC, CTXM y la mayoría de las OXA. Esta molécula aún está en etapa de desarrollo, por lo que está disponible solo en pocos países y bajo programas especiales.

Cefepime/Enmetazobactam: Esta combinación está en desarrollo por lo que inicialmente se le conoció como Cefepime/Taniborbactam y presenta actividad contra KPC, AmpC, BLEE y CTX-M, pero no cubre metalobetalactamasas.

Cefepime/Zidebactam: Esta combinación es una de mis preferidas, aunque aún está en desarrollo. Tiene una novedad muy interesante y es que combina la acción de cefepime con zidebactam quien posee dos acciones: es un inhibido de beta lactamasas tipo clase A, C y algunas D y posee acción antibacteriana directa ya que se une fuertemente con la proteína fijadora de penicilina PBP2 y esta refuerza la actividad de cefepime.

Sulbactam/Durlobactam: Esta combinación recibió aprobación por la FDA recientemente para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente.

Ceftazidime/avibactam+aztreonam: Esta combinación está en desarrollo y es muy interesante porque utiliza una cefalosporina de tercera generación con un nuevo inhibidor suicida activo contra KPC, AmpC y OXA-48 más un monobactámico estable frente a cepas productoras de metalobetalactamasas pero muy susceptible a otras beta lactamasas. Esta combinación promete ser muy efectiva.

Meropenem/Nacubactam: Esta combinación está en desarrollo (ensayos clínicos fase II y III) activo contra KPC, AmpC pero sin actividad contra metalobetalactamasas. Lo interesante de esta combinación es el nacubactam que tiene actividad dual como inhibidor de beta lactamasas y también se une a las PBPs.

1. Para infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR), las alternativas terapéuticas no han cambiado mucho y varían dependiendo del paciente y del tipo de infección, pero vancomicina, daptomicina, linezolid, ceftarolina, tigeciclina o quinupristin/dalfopristina son las mejores opciones. Recordemos que linezolid aún y cuando es un bacteriostático, es una excelente opción en algunos tipos de infecciones especialmente respiratorias.
2. Las infecciones por *Staphylococcus* spp. son un problema en ascenso y no solo tiene relevancia *Staphylococcus epidermidis*, sino que hay otro grupo de estos agentes que también son cada vez más importantes. Es en este grupo de agentes donde el reporte de la CMI es aún más relevante ya que CMI cercanas al punto de corte, especialmente de vancomicina (4 micro gramos) se relacionan, cada vez con mayor frecuencia a fallo terapéutico.
3. Las infecciones por bacilos Gram negativo productores de beta lactamasa sea cual sea la betalactamasa, conllevan un reto muy fuerte para cualquier laboratorio hospitalario, por lo que se debe mejorar la detección de estos agentes y estar muy seguros del tipo de betalactamasa detectada porque según sea esta betalactamasa así sería la escogencia de las nuevas combinaciones de antibióticos con los nuevos inhibidores "suicidas"
4. Ya hay desarrolladas nuevas metodologías para detectar estos nuevos mecanismos de resistencia, pero su precio es muy alto por lo que creo que se puede hacer mucho en el campo de la biología molecular y desarrollar PCR que nos permitan confirmar la resistencia que estamos observando al revisar los resultados obtenidos de los equipos automatizados y recordemos que los sistemas expertos con los que cuentan estos equipos es una herramienta invaluable para un buen trabajo microbiológico.
5. Creo necesario introducir al país un antibiótico como cefiderocol que presenta actividad contra betalactamasas de clase A, B, C y D. Creo necesario comentar el buen desempeño de este antibiótico contra cepas metalobetalactamasa positivo y hoy día parece ser la alternativa para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* multi resistentes.
6. Es importante que los resultados de PSA se reporten como concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y no reportar halos de inhibición. Para los procesos de Pk/Pd, es indispensable, para el ajuste de la dosis del antibiótico en pacientes quemados, obesos, con insuficiencia renal o hepática, con infecciones pulmonares severas o deshidratados, el reporte del valor de la CMI. El uso de discos es de gran importancia para la confirmación de algunas resistencias antibióticas, por lo que su uso en laboratorios de referencia es indiscutible. En especial en este grupo de los *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo, el reporte de la CMI es crucial ya que está documentado que las cepas con CMI de 2 ug/ml, considerados aún sensibles a la vancomicina, presentan altas tasas de fallo terapéutico tal y como lo vimos en comentarios anteriores.

7. En resumen, los cuatro inhibidores suicidas (tazobactam, avibactam, vaborbactam y relebactam) que han sido utilizados especialmente en Europa, todos son activos contra cepas productoras de beta lactamasa clase A de espectro reducido, AmpC y ESBL. Tazobactam no es activo contra carbapenemasas Clase A, pero los tres restantes si. Ninguno de los cuatro es activo contra metalobetalactamasas y solo avibactam es activo contra OXA-48.
8. Por último, quisiera hacer un comentario referente a Burkholderia cepacia. Este es un agente sumamente complicado dada la resistencia natural con la que cuenta. Durante muchos años se utilizó vancomicina para el tratamiento de infecciones meníngeas en recién nacidos y los laboratorios hospitalarios que tenían sistema experto se le ponía una leyenda recordando la importancia de montar Etest de vancomicina en estas cepas. Hoy día sabemos que es un error, error que arrastramos por muchos años. La terapia actual se basa en el uso de trimetoprim/sulfametoxazol, ceftazidime y meropenem. La opción de uso de cefiderocol contra este agente es clara y promete ser una alternativa real para el tratamiento de infecciones severas por este agente.