

Observaciones y reflexiones durante una visita de enfermedades infecciosas

Insights and observations during an infectious diseases visit

Sergio Mella Montecinos^{1,2,4}, Alejandro Aguayo-Reyes^{1,2,4}, Martha Quezada-Siles^{1,2,4}, Mario Quezada-Aguiluz^{1,3,4} y Gisela Riedel Molina^{1,2,4}

¹Grupo de Estudios en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Concepción (GrEEn-UdeC); Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

²Sección Infectología, Servicio Medicina Interna, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

³Laboratorio de Investigación en Agentes Antimicrobianos, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile.

⁴Grupo de Estudios en Resistencia Antimicrobiana (G-RAM), Universidad de Concepción.

La presente publicación no utilizó fuente de financiamiento.

No hay conflictos de interés que declarar para el presente artículo.

Recibido: 3 de abril de 2024

Resumen

La visita diaria por parte de un equipo de enfermedades infecciosas en un hospital asistencial docente del sistema público está enfocada principalmente en el ejercicio diagnóstico-terapéutico de las distintas patologías, y en los esfuerzos en el control del uso de antimicrobianos. Sin embargo, ofrece además, la invaluable oportunidad de reflexionar sobre distintos aspectos que complementan la formación y desempeño clínico de los médicos y otros profesionales de la salud. En este artículo los autores ofrecen su visión acerca de diversos temas, algunos generales como el valor del Humanismo, el necesario equilibrio entre academia y asistencia, y los efectos paradójales del desarrollo tecnológico; y otros específicos como el impacto de la resistencia antimicrobiana, el rol de la antibioterapia clásica, y los avances y contratiempos en el desarrollo de nuevas moléculas.

Palabras clave: infectología; humanismo; resistencia antimicrobiana.

Abstract

The daily infectious diseases round in a public teaching hospital is mainly focused on diagnostics, therapeutics and antimicrobial stewardship. But it also provides a precious opportunity to reflect on various topics that add to the educational background and professional performance of the healthcare worker. In this article, the authors offer their point of view about different issues, such as the role of Humanism, the necessary balance between academy and healthcare assistance, the paradox of technological development; and others -more specific to the ID specialist- like the impact of antimicrobial resistance, the role of traditional antibiotic treatments, and the progress and setbacks in the new antibiotics pipeline.

Keywords: infectious diseases; humanism; antimicrobial resistance.

Introducción

Durante la jornada laboral, que incluye asistencia y academia –en general en compañía de residentes de Medicina Interna y, algunas veces, de estudiantes de pregrado y otros profesionales como Químico Farmacéuticos– se plantea no solo la disquisición diagnóstica y terapéutica propia de la especialidad, sino también se reflexiona acerca de un tema inseparable del espíritu universitario, como es el valor de las Humanidades en la formación del futuro médico

o especialista en Medicina Interna¹⁻³. En este marco, Revista Chilena de Infectología que, pese a que ha ido adquiriendo mayor dimensión internacional con la creciente presencia de artículos de investigadores de otros países de habla castellana, mantiene, a nuestro juicio, un complemento humanista particularmente interesante y particular. Basta leer y apreciar distintas secciones como Microscopio del Arte y la Cultura, Anecdotario Infectológico, Patrimonio de la Naturaleza, Nota Histórica y diversos puntos de vista publicados.

Esta perspectiva está relacionada con una línea de pensamiento que

Correspondencia a:

Gisela Riedel Molina
giseriedel@udec.cl

enfatisa la necesidad de las Humanidades en la formación y en la vida médica y que no pretende reemplazar la base científico-técnica de la Medicina, pero sí complementarla; ya que las Humanidades incluyen algunas de las disciplinas más arraigadas de la cultura, sociedad y de la propia condición humana, tales como la literatura, filosofía, poesía y las artes¹⁻⁷.

Lejos de ser especialistas en un campo tan vasto, dentro del cual tampoco hay consenso sobre qué, quién y cómo enseñar, creemos que las humanidades son un complemento necesario en la especialización del conocimiento, particularmente en momentos de tensión en la forma en cómo se enseña y se practica la Medicina, por la irrupción de nuevas tecnologías, como el uso de la inteligencia artificial.

“Sé que muchos de los monjes que aquí viven proceden de abadías situadas en diferentes partes del mundo. Unos vienen por poco tiempo, el que necesitan para copiar manuscritos que sólo se encuentran en vuestra biblioteca, y regresan a sus lugares de origen llevando consigo esas copias, no sin haberos traído a cambio algún otro manuscrito raro para que lo copiéis y lo añadáis a vuestro tesoro”.

El Nombre de la Rosa por Umberto Eco, intelectual italiano, destacado escritor y especialista en semiótica.

En “La séptima función del lenguaje” de Laurent Binet, el novelista francés le realiza un homenaje a este intelectual italiano. Esta novela permite entender la base de la Semiología. A su vez, en su reciente obra “Civilizaciones”, Vinet vuelve a enfatizar la estrecha relación entre las infecciones y la historia del hombre.

Creemos que el médico en particular -incluimos al profesional en formación- no puede estar ajeno a la expresión del arte y la cultura, dado que representamos, al menos teóricamente, parte de una élite profesional que porta sobre sus hombros una carga de responsabilidad y respeto que se remontan en la Historia Universal al comienzo de la civilización (baste como ejemplo el código de Hammurabi), logrando una gran expresión en el mundo Greco-Romano, incluyendo la olvidada Bizancio. Así, se plantea que la utilización tradicional en Enfermedades Infecciosas de semanas como medida de duración de tratamiento versus la corriente “*short is better*” está basada en Constantino⁹, quien instauró la semana de siete días en vez de la semana etrusca de ocho, incorporando la tradición judía en la duración de la semana, siendo el domingo el día del Señor, a diferencia del *shabbat* (sábado) judío.

A su vez, el desarrollo de la Medicina fue evidente en aquellas sociedades más avanzadas no solo en el ámbito científico tecnológico sino también cultural, con científicos tan destacados en la historia de la Humanidad como Pasteur en Francia y Koch en Alemania; o en clínicos de renombre mundial que marcaron la Medicina

y la preeminencia de ésta en la cultura occidental, como Sir William Osler, quien realizó gran parte de su carrera en Estados Unidos, pero finalizó su carrera como *Regius Professor* en Oxford⁷.

Los siguientes párrafos contienen algunas observaciones durante nuestra práctica clínica y académica: una visita infectológica en un hospital público, asistencial y docente.

Un poco de historia

“En 1901, británicos, franceses, rusos y alemanes, que en esa época ejercían un dominio global tanto a nivel político militar como médico y científico, creían que la peste y el cólera se propagaban a Europa y el resto del Mundo desde la Meca y Medina, y quienes llevaban esas enfermedades hacia el Oeste (al Asia occidental, el sur de Europa y el norte de África) eran los musulmanes que acudían en peregrinación al Hiyaz”

“Las noches de la peste”, Orhan Pamuk. Escritor turco, premiado con el Premio Nobel, perseguido por sectores nacionalistas de su país por su defensa de las minorías étnicas que viven en Turquía. Una de sus obras más bellas, con un fuerte componente biográfico es “Estambul: ciudad y recuerdos”.

La visita del infectólogo comienza con la revisión de los hemocultivos -la visita al laboratorio de Microbiología para conocer los resultados de estos exámenes, la susceptibilidad *in vitro* de los aislados microbiológicos y también de aquellos procedentes de sitios estériles, particularmente LCR- para luego proceder a la evaluación y/o seguimiento de esos pacientes y llevar adelante la tarea cada vez más paradigmática de ajustar la terapia antimicrobiana al antimicrobiano de menor espectro, toxicidad y costo, piedra angular de los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), el conocido “des escalamiento”^{9,10}.

En nuestro caso es bueno retrotraernos al momento en que uno de los autores (SMM) regresó desde la capital como especialista en Enfermedades Infecciosas del Adulto al Hospital Guillermo Grant Benavente, encontrándose con la necesidad de desarrollar esta área. Así rápidamente se instaló un fichero donde paulatinamente comenzaron a ingresar interconsultas dirigidas a la especialidad, primero en forma tímida, pero paulatinamente creciente hasta que finalmente se llegaban a apilar verdaderos fajos. Actualmente están llegando en forma digital, reflejando el *zeitgeist* o espíritu de nuestro de tiempo. Además, se fueron creando nexos e interacciones con el laboratorio de Microbiología, se generaron documentos como guías clínicas y se elaboró un Programa de Uso de Antibióticos.

Estas interacciones no estuvieron exentas de serias dificultades, particularmente porque se planteaba en

ese entonces que la evaluación de los resultados de los hemocultivos correspondía sólo al médico tratante y que correspondía, por lo tanto, solo a éste definir el mejor tratamiento para el enfermo. La evaluación y publicación de la experiencia habría de demostrar lo contrario¹⁰⁻¹². Más aún, se empezó lenta y paulatinamente a apreciar la importancia del seguimiento de estos pacientes, ya que por una parte se realizaba una evaluación clínica exhaustiva y por otra se comenzaba a sistematizar el ya mencionado des escalamiento^{10,12-14}. Así mismo, en la Unidad de Paciente Crítico se generó una relación profesional inicialmente tensa y no exenta de fricciones, pero que finalmente dio también paso a la actual situación de colaboración y sinergia.

Otras voces señalaron: ¿para qué se necesita de un infectólogo si se cuenta con el Manual Sanford? La respuesta en el mundo real fue apabullante: desde los agentes antimicrobianos disponibles en nuestro medio y la prevalencia de los mecanismos de resistencia locales y nacionales, hasta las características propias del paciente tipo consultante en el sistema público de salud chileno, la infraestructura física, el capital humano y el seguimiento clínico sistemático, descartaron que la infectología fuera nada más que la adecuada utilización de este manual. Posteriormente se incorporaron otros especialistas en el área que fueron trabajando o complementando ámbitos como la atención de pacientes con inmunodepresión adquirida e infecciones asociadas a atención de salud.

La situación actual es la antítesis de la que era al inicio y, como sucede en la mayoría de los centros con especialistas en el área, se solicitan interconsultas que podrían ser resueltas sin mayores inconvenientes por colegas no especialistas y, por otra parte, el número de pacientes inmunodeprimidos y el tipo de infecciones en inmunocompetentes se han vuelto abrumadores.

Academia y Asistencia, un equilibrio difícil de alcanzar

“El emperador bizantino llegó a Roma con uno de sus sabios, el anciano de 80 años Geminthus Pletho, en busca de una alianza contra los turcos que avanzaban hacia Constantinopla, capital bizantina. Cósimo de Médicis, el banquero más rico de Florencia, así como su jefe político, se arriesgó a invitar a Pletho a cenar -pese a la reticencia de muchos por considerar a los bizantinos cismáticos e infieles-. Al final de la cena, Cósimo decidió fundar una escuela de pensamiento griego. La idea se coció durante algún tiempo y cuatro años después de la caída de Constantinopla, en 1453, se abrió dicha escuela. Cósimo la llamó Accademia en honor al lugar donde había enseñado Platón en Atenas, un jardín consagrado al héroe Academos. De ahí la palabra moderna que de-

signa escuelas, universidades e instituciones que vigilan oficialmente el saber”.

“Del amanecer a la decadencia. Quinientos años de vida cultural en Occidente”: en esta obra extensa y llena de conocimiento, Jacques Barzun, un erudito de origen francés educado en E.U.A., nos plantea que la cúspide del progreso de occidente es un hecho del pasado. Por otro lado, un hecho poco destacado desde la perspectiva histórica es cómo la caída de Constantinopla fue en gran medida favorecida por la cuarta cruzada.

¿De qué se trata la interconsulta? Se le pregunta al residente de primer año de una especialidad quirúrgica que solicitó nuestra evaluación. Replica que se trata de un paciente de 68 años que tiene una *Klebsiella* spp. multirresistente aislada en orina, por lo cual se le indicó amikacina. Después de una evaluación clínica acuciosa, que incluyó esa arma olvidada en la Medicina tecnológica, la anamnesis¹⁵, nos damos cuenta de que el paciente no tiene síntomas ni signos de infección urinaria y que el cuadro que motivó su ingreso, después de una larga estancia hospitalaria, varios aseos quirúrgicos y múltiples antimicrobianos ya está controlado, y que además el enfermo no necesita catéter urinario.

Como unidad que trabaja en forma interdependiente entre una Facultad de Medicina y un Hospital Clínico, una de las actividades docente asistenciales más interesantes y estimulantes ha sido nuestra participación en la formación de especialistas en Medicina Interna, entendiendo que las enfermedades infecciosas serán una causa frecuente de complicación y/o consulta tanto para el internista como para distintos subespecialistas del área. Más aún, en el medio hospitalario uno de los grupos de fármacos con mayor prescripción son los agentes antimicrobianos. Las implicancias negativas del sobreuso de estos agentes, tanto en el ámbito económico como biológico son ampliamente conocidas pero su uso es modulable^{16,17}.

Dado que nuestra especialidad es eminentemente clínica y que su ámbito de influencia es transversal, no es de extrañar la dificultad de compatibilizar las actividades de docencia y asistencia en un mundo cada vez más complejo, tecnológico y menos humanista.

La paradoja del avance tecnológico, el aumento de pacientes susceptibles y la persistencia de enfermedades infecciosas clásicas

“Si queremos que todo siga igual, es necesario que todo cambie”. La novela “El Gatopardo” escrita por Giuseppe Tomasi di Lampedusa está ambientada en Sicilia, isla donde también se desarrolla la saga del querido personaje Salvo Montalbano, policía carismático y amante de la cultura mediterránea, creado por el fallecido escritor italiano Andrea Camilleri, en homenaje al escritor catalán

Sánchez Montalbán. La vida y personalidad de Montalbán son un claro reflejo del calor de Sicilia y contrastan con la del inspector Kurt Wallander, creado por el recordado Henning Mankell, en la gélida Escandinavia.

En una visita habitual encontramos uno de los hechos más significativos de la Medicina Moderna. No se encuentran, como varias décadas atrás, enfermos con cirrosis alcohólica y ascitis a tensión, pacientes con neumonías neumocócicas con la semiología clásica que incluía desde el desgarro herrumbroso hasta el soplo tubario y que se curaban con dosis bajas de bencil penicilina, pacientes con fiebre tifoidea que en ese entonces se trataban con cloranfenicol o pacientes con hepatitis virales no filiaadas (denominadas por un breve lapso No A No B); pero sí pacientes propios del avance médico que incluye desde pacientes oncohematológicos con cuadros sindrómicos de neutropenia febril junto a pacientes inmunodeprimidos celulares que abarcan desde receptores de trasplantes cardiacos, renales y hepáticos hasta aquellos con complicaciones infecciosas por uso de terapia inmunomoduladora de enfermedades reumatológicas, para finalizar con enfermos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y múltiples complicaciones oportunistas. Sin embargo, esta realidad entendible por el progreso de la Medicina, la mayor complejidad y diversidad de la sociedad, tiene un contrapunto sorprendente con la persistencia de la tuberculosis¹⁸⁻²⁰.

En una visión clásica en nuestro campo, Bennet Lorber²¹ ya planteó el cambio epidemiológico respecto a la descripción de un número creciente de nuevas enfermedades infecciosas en relación con las que él conoció durante su formación académica. Esta situación no ha cambiado (basta recordar la reciente pandemia y la descripción de *monkeypox*) pero lo que no se esperaba era la persistencia e, inclusive en ciertas circunstancias, el aumento de enfermedades infecciosas clásicas que han acompañado al hombre desde los albores de la civilización. Nos referimos a la ya comentada tuberculosis y la sífilis que históricamente dieron origen a verdaderas subespecialidades como la tisiología y venereología, respectivamente²²⁻²⁵.

El desarrollo de la Medicina y la occidentalización, que permiten el aumento de la esperanza de vida del ser humano, también lo predisponen a la adquisición de infecciones por el fenómeno de inmunosenescencia, gatillan un aumento epidémico de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, enfermedad renal, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, demencia y cáncer; posibilitan viajes -turismo y migración- aumento de mega-ciudades o presencia humana en zonas geográficas remotas, generando así un ciclo aberrante y propio de sistemas complejos^{26,27}. Más aún, esta perspectiva de cambio y complejidad dado por la reemergencia de enfermedades infecciosas que debieran encontrarse prácticamente controladas, tal vez pueda entenderse en el marco conceptual del declive

de la cultura de Occidente -brillantemente analizado por Jacques Barzun-, y/o también desde una perspectiva post modernista, la cual pone en duda el triunfo de la ciencia²⁸.

De qué hablamos cuando hablamos de resistencia bacteriana

“Correr era para mí, entre las numerosas costumbres adquiridas a lo largo de mi vida, tal vez la más provechosa y la que más sentido tenía. Y creo que, gracias a haber corrido ininterrumpidamente durante veintitantos años, mi cuerpo y mi espíritu se fueron formando y fortaleciendo”

“De qué hablo cuando hablo de correr”. Haruki Murakami tituló así su ensayo en honor a Raymond Carver, quien escribió el clásico relato “De qué hablamos cuando hablamos de amor”. Murakami tradujo parte de la obra de Carver al japonés.

Post pandemia de COVID-19 nos hemos encontrado evaluando con alarmante frecuencia a pacientes con infecciones producidas por bacilos gramnegativos difíciles de tratar (en inglés DTR: *difficult to treat resistance*)²⁹. El incremento de aislados con estas características ocurre principal, pero no exclusivamente, en pacientes críticos, motivándonos a reflexionar con los colegas en formación cómo ha incrementado el arsenal farmacológico para el tratamiento de infecciones bacterianas producidas por bacilos gramnegativos DTR en comparación con las múltiples nuevas familias de agentes antirretrovirales disponibles para enfermos portadores de VIH/SIDA. Cuando el autor senior de esta perspectiva terminó su subespecialidad, existían sólo tres familias de antirretrovirales, a las cuales se fueron agregando inhibidores de la integrasa, de fusión, del correceptor de quimiocinas e inhibidores de la cápside (lenacapavir), inhibidores post unión al CD4, inhibidores de unión a gp120; además de la introducción al arsenal de fármacos de administración mensual³⁰ (Figura 1).

Como contrapartida, sobre bacilos gramnegativos MDR (del inglés *multi drug resistant*) tenemos:

- Por un lado, nuevas moléculas que pertenecen a las grandes familias de antimicrobianos descritas seis décadas atrás. Debe recordarse que Lescher y cols., descubrieron el ácido nalidíxico ya en el año 1962, fármaco que constituye, en el fondo, la primera quinolona³¹.
- Por otra parte, la presencia de nuevos inhibidores de β -lactamasas no derivados de anillo β -lactámico, fundamentalmente (al momento de escribir este artículo) diazabicyclooctanos y derivados del ácido borónico³², que corresponden a nuevos inhibidores con limitada actividad antibacteriana *per se*, con excepciones como durlobactam³³, es decir, sin la característica básica histórica de la *antibiosis*.

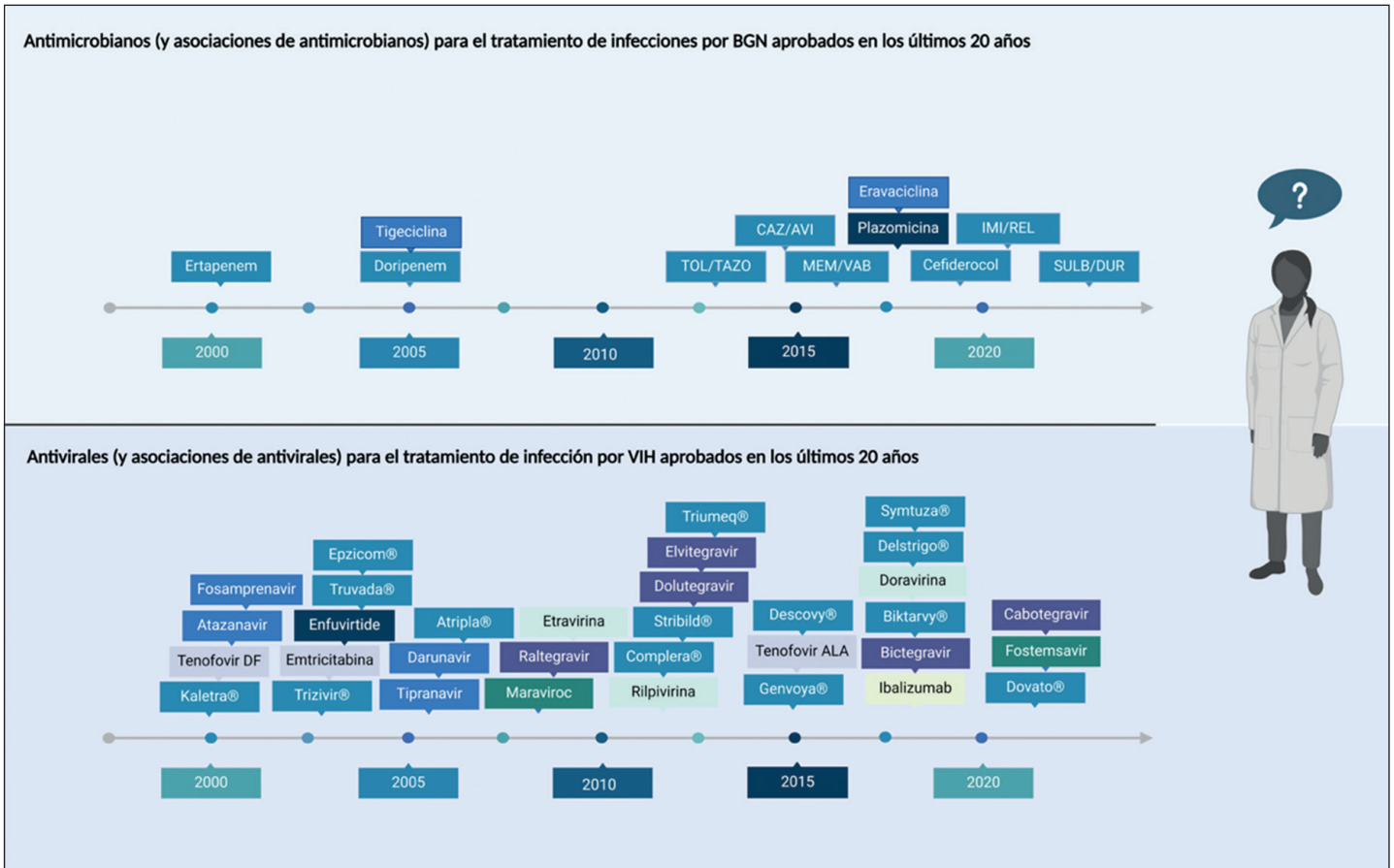


Figura 1. Esquema comparativo de nuevos antimicrobianos para el tratamiento de bacilos gramnegativos versus antirretrovirales en los últimos 20 años. CAZ/AVI: ceftazidima/avivactam; TOL/TAZ: ceftolozano/tazobactam, MEM/VAB: meropenem/varbactam, IMI/REL: imipenem/relebactam, SULB/DUR: sulbactam/durlobactam.

Así, se va vislumbrando la paradoja de múltiples alternativas disponibles para una enfermedad infecciosa crónica, y pocas alternativas para el grupo de bacterias que más problemas producen en el contexto de la resistencia bacteriana y que se asocian a las infecciones con peor pronóstico clínico.

Destacamos que para muchos patógenos clásicos la terapia antibacteriana tradicional, que cambió la historia de la humanidad, sigue desplegando una elevada efectividad. En casos de bacteriemia estafilocócica o neumocócica antes del advenimiento de los antimicrobianos (“la bala mágica” de Paul Ehrlich) la mortalidad era aproximadamente de 80%^{34,35}, con los antibacterianos esta mortalidad disminuyó sustancialmente en todo el mundo. Ante otro patógeno clásico, el recientemente nombrado *Treponema pallidum*, penicilina sigue siendo activa y efectiva a muy bajas concentraciones³⁶. Incluso, ante la irrupción de los bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, el uso de carbapenémicos demostró

también resultados favorables y superiores a los comparadores^{37,38}.

En nuestro país, el cambio de siglo - en el mundo desarrollado décadas antes- trajo la descripción creciente de infecciones producidas por bacilos gramnegativos extremadamente resistentes a antimicrobianos, existiendo incluso controversia sobre cómo denominar a estos aislados (Tabla 1). Es en este contexto donde la falta de nuevos antimicrobianos motivó la reutilización de un agente prácticamente olvidado³⁹.

Décadas atrás, cuando uno de los autores de esta perspectiva realizaba su residencia en Medicina Interna, le planteó esta situación al mentor de generaciones de internistas formados bajo el amparo del campanil penquista, al hematólogo Dr. Guido Bancalari B, quien planteó: ¿y qué van a administrar ahora, colistín? -Efectivamente profesor-, fue la respuesta.

Lamentablemente, colistín ha demostrado inferioridad cuando se compara con esquemas que incluyen diazabici-

Tabla 1. Algunas definiciones que reflejan la complejidad del fenómeno de la resistencia bacteriana desde la perspectiva clínica

Categoría de resistencia	Significado
MDR	Multirresistente: cepa resistente a tres o más clases de antimicrobianos
XDR	Extensamente resistente: cepa solo susceptible a dos o menos clases de antimicrobianos
PDR	Cepa resistente a todos los antimicrobianos pertinentes incluidos en el consenso del 2012*
DTR	Difícil de tratar: cepa intermedio o resistente a todos los carbapenémicos, β-lactámicos y quinolonas (incluyendo inhibidores de β-lactamasas como piperacilina/tazobactam y ampicilina/sulbactam sobre <i>A. baumannii</i> e intermedio o resistente a aztreonam para bacilos gramnegativos distintos de <i>A. baumannii</i> **

*Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3): 268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. **Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E et al. National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI). Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(12):1803-14. doi: 10.1093/cid/ciy378.

cloctanos en el tratamiento de las infecciones producidas por aislados resistentes a carbapenémicos⁴⁰. Sin embargo, este agente todavía mantiene utilidad al constituir una de las pocas alternativas de tratamiento para infecciones producidas por bacilos gramnegativos productores de metalo β-lactamasas, particularmente cuando no se dispone de cefiderocol⁴¹.

Para complicar aún más el tratamiento de infecciones producidas por bacterias DTR, existe una evidente dificultad para realizar estudios clínicos de buena calidad^{42,43}, lo que junto con la brecha de conocimientos que existe con el uso de antimicrobianos reintroducidos, traen como resultado que el tratamiento de infecciones producidas por bacilos gramnegativos difíciles de tratar se realice en un contexto de incertidumbre⁴⁴. Más aún, cefiderocol, en el estudio CREDIBLE- CR no demostró mayor eficacia que el esquema comparador (mejor terapia disponible) a pesar de su actividad *in vitro*, particularmente sobre aislados de *Acinetobacter* sp⁴⁵. Microbiológicamente, dada su estructura química y mecanismo de penetración intracelular, es factible plantear el desarrollo de resistencia mediada por mutaciones en el sistema de transporte de los sideróforos, situación descrita con catecol cefalosporinas y otros β-lactámicos asociados a sideróforos desarrolladas previamente⁴⁶⁻⁴⁹.

Una consideración similar puede señalarse con el neoglicósido plazomicina, un aminoglicósido sintético diseñado para resistir la acción de las familias clásicas de enzimas inactivantes de aminoglicósidos-aminoclitoles, dado que este agente antibacteriano es susceptible a la acción de metil transferasas de ARN ribosomal 16S (16S-RMT asas) que frecuentemente se encuentran en el resistoma de bacilos gramnegativos que además portan genes que codifican metalo β-lactamasas del tipo NDM⁵⁰. Esta asociación se ha descrito con mayor frecuencia en

Asia; no obstante, en nuestro medio hay descripción progresiva de bacilos gramnegativos portadores de 16S-RMT asas y enzimas del tipo NDM^{51,52}.

De hecho, para el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos, nuevamente no hay un estándar de tratamiento y dentro de las posibilidades más frecuentemente utilizadas se cuenta con el uso de ceftazidima/avibactam, que carece de acción inhibitoria sobre este tipo de β-lactamasas, más aztreonam, único antimicrobiano activo sobre estos aislados, pero susceptible tanto a β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) como a cefalosporinas del grupo Amp-C, de forma tal, que avibactam protege a aztreonam de la degradación por BLEE y/o Amp-C⁵³.

Si bien esta asociación es microbiológica y clínicamente útil en *Enterobacterales*, especialmente *K. pneumoniae*, resulta mucho menos útil sobre *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁴. También es importante comentar que hay varios métodos microbiológicos para estudiar la sinergia de esta combinación, surgiendo a su vez la pregunta: si el test microbiológico de sinergia es negativo, ¿cuál será la conducta clínica en el mundo real? La respuesta sería: probablemente asociar a colistin⁵⁵⁻⁵⁷.

Por último, para el tratamiento de infecciones producidas por *Acinetobacter baumannii* XDR (con resistencia extrema) las dudas son las mismas, particularmente cuando los aislados son resistentes a la combinación de ampicilina y sulbactam. A la toxicidad y limitaciones de colistin, debemos agregar las ya conocidas de tigeciclina como su farmacocinética caracterizada por bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas por el fármaco en estado de equilibrio y muy cercanos al punto de corte^{58,59}; su falta de utilidad en infecciones del tracto urinario; los malos resultados como agente en el tratamiento de neumonía nosocomial⁶⁰ y sus efectos adversos cuando se utiliza a

dosis doble de la habitual⁶¹. Peor aún, existe una creciente descripción de genes *tet* (X) que constituyen un mecanismo emergente de resistencia a todas las tetraciclinas, incluyendo las de última generación y de reciente uso clínico en E.U.A., como eravaciclina y omadaciclina. El gen *tet* (X) codifica para una monooxigenasa que inactiva tetraciclinas incluyendo las glicilciclinas⁶². Este mecanismo ha sido descrito incluso en nuestro país relacionado al elevado sobreuso de tetraciclinas en la industria de la acuicultura⁶³.

Todo lo anterior limita notablemente las alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones producidas por aislados resistentes a carbapenémicos, sulbactam, quinolonas, aminoglucósidos y tetraciclinas. Como una luz de esperanza, el lanzamiento de sulbactam/durlobactam en el mercado internacional permitiría el tratamiento de infecciones producidas por aislados de *Acinetobacter* resistentes a todos los antimicrobianos, incluso cefiderocol⁶⁴.

Corolario

Por todo lo antes expuesto, nos parece que, en la formación de un internista, el campo de las Enfermedades Infecciosas y la Microbiología Clínica es fundamental en su currículo, dada su doble tradición naturalista y humanista, explicada por el fuerte componente biológico y además histórico presente en la lucha constante del ser humano contra la infección.

Finalmente, el complemento de las Humanidades en la formación del médico nos vuelve a enfatizar que la enfermedad, en nuestro caso la infección, es una vivencia personal, propia de la condición humana, y que el hito que significó el descubrimiento de los antimicrobianos en la lucha contra la infección está seriamente amenazando por el desconcertante aumento de la resistencia bacteriana, paradójicamente favorecida por la propia especie humana.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bryan CS, Longo LD. Perspective: teaching and mentoring the history of medicine: an Oslerian approach. *Acad Med.* 2013;88:97-101. doi: 10.1097/ACM.0b013e31827653f5.
- 2.- Bolton G. Literature and Medicine. *Lancet* 2002;357:1441-2. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04583-9.
- 3.- Jones DS. A complete medical education includes the arts and humanities. *Virtual Mentor* 2014;16:636-64. doi: 10.1001/virtualmentor.2014.16.08.msoc1-1408.
- 4.- Gerard N. Healthcare management and the humanities: an invitation to dialogue. *Int J Environ. Res. Public Health* 2021;18:6771. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136771>
- 5.- Mella S, Aguayo-Reyes A, Quezada-Siles M, Riedel G, Quezada-Aguiluz M. De infecciones y guerras. Un breve ensayo 2021. ISBN 978-956-404-845-1
- 6.- Aronson L. A tale of two doctors-Structural inequalities and the culture of medicine. *N Engl J Med.* 2017;376. doi: 10.1056/NEJMms1702140.
- 7.- Bryan CS, Podolsky SH. Sir William Osler (1848-1919)- the uses of history and the singular beneficence of Medicine. *N Engl J Med.* 2019;381:2194-6. doi: 10.1056/NEJMp1911601.
- 8.- Davar K. Can the future of ID escape the inertial dogma of its past? The examples of shorter is better and oral is the new IV. *Open Forum of ID* 2023. doi: 10.1093/ofid/ofac706.
- 9.- Ministerio de Salud. Norma general Técnica n° 210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica 2020. Disponible en <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/11/Resolucion-Exenta-N°1146-que-aprueba-Norma-Gral.-Tecnica-N°0210-para-la-racionalizacion-del-uso-de-antimicrobianos-en-la-atencion-Clinica-v3.pdf>
- 10.- Mella S, Blamey R, Paiva O, Yáñez J, Riedel G, Aylwin M, et al. Impacto de la evaluación infectológica en el uso racional de antimicrobianos en pacientes con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infectol* 2007;24:264-9. doi:10.4067/S0716-10182007000400001
- 11.- Lam JC, Gregson DB, Robinson S, Somayaji R, Welikovich L, Conly JM, et al. Infectious diseases consultation improves key performance metrics in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: A multicentre cohort study. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2019;4(1):24-32. doi: 10.3138/jammi.2018-0036.
- 12.- Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):963-72. doi: 10.1111/1469-0691.12751.
- 13.- Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):22-8. doi: 10.1093/cid/cit610.
- 14.- Turner RB, Valcarlos E, Won R, Chang E, Schwartz J. Impact of Infectious Diseases consultation on clinical outcomes of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia in a community health system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5682-7. doi: 10.1128/AAC.00439-16.
- 15.- Soto Obrador S. Anamnesis. El secreto de la Medicina. 2011, Mediterráneo. ISBN 9562203197
- 16.- Narciso A, Barra Caracciolo A, De Carolis C. Overview of direct and indirect effects of antibiotics on terrestrial organisms. *antibiotics* (Basel). 2023;21:1471-89. doi: 10.3390/antibiotics12091471.
- 17.- Mella S, Riedel G, Twele L, Domínguez M, Bello H, González G. La conexión neumocócica. *Rev Chil Infectol* 2013;30:274-9. doi.org/10.4067/S0716-10182013000100012
- 18.- Bagechi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe* 2023; 4 (1): e20. doi:10.1016/s2666-524(22)00359-7.
- 19.- Anonymous. The unsustainable anachronism of tuberculosis diagnosis. *Lancet microbe.* 2023;4(6):E379. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00153-2 PMC10231875.
- 20.- Moreno-Guillén S, Rodríguez-Artalejo F, Ruiz-Galiana J, Cantón R, García-Botella A, García Lledó A, et al. Tuberculosis in Spain: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter* 2023;36(6):562-83. doi: 10.37201/req/115.2023.
- 21.- Lorber B. Changing patterns of infectious diseases. *Am J Med* 1988;84:569-78. doi: 10.1016/0002-9343(88)90138-6
- 22.- Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med.* 2020;382:845-54. doi: 10.1056/NEJMra1901593.
- 23.- Sherman IW. The power of plagues. Washington: ASM Press 2006;442. ISBN: 1555813569. doi: 10.3201/eid2405.171918
- 24.- Henneberg M, Holloway-Kew K, Lucas T. Human major infections: tuberculosis, treponematoses, leprosy-A paleopathological

- perspective of their evolution. PLoS One. 2021;16(2):e0243687. doi: 10.1371/journal.pone.0243687.
- 25.- Stamm LV, Mudrak B. Old foes, new challenges: syphilis, cholera and TB. Future Microbiol. 2013;8(2):177-89. doi: 10.2217/fmb.12.148.
- 26.- Cohen, M. Changing patterns of infectious disease. Nature 2000; 406: 762–7 <https://doi.org/10.1038/35021206>
- 27.- Rickles D, Hawe P, Shiell A. A simple guide to chaos and complexity. J Epidemiol Commun Health 2007;61:933-7. doi: 10.1136/jech.2006.054254
- 28.- Butler Christopher. Posmodernidad. Una breve introducción, Ediciones UC, diciembre 2020. <https://ediciones.uc.cl/posmodernidad-una-breve-introduccion-config-9789561424920.html>
- 29.- Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, et al. National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI). Difficult-to-Treat Resistance in gram-negative bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. Clin Infect Dis. 2018;67(12):1803-14. doi: 10.1093/cid/ciy378.
- 30.- Moranguinho I, Taveira N, Bártoło I. Antiretroviral treatment of HIV-2 infection: available drugs, resistance pathways, and promising new compounds. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(6):5905. Doi: 10.3390/ijms24065905
- 31.- Bryskier A. Fluoroquinolones. Bryskier A (1^{ed}) 2005. Antimicrobial Agents. Antibacterial and Antifungal. ASM Press; Washington DC;668-788. <https://doi.org/10.1128/9781555815929>
- 32.- Wagenlehner F, Gasink LB, McGovern PC, Moeck G, Mc Leroth P, Dorr MB, et al. Cefepime-taniborbactam in complicated urinary tract infection. N Engl J Med 2024;390:611-22. doi: 10.1056/NEJMoa2304748
- 33.- Papp-Wallace KM, McLeod SM, Miller AA. Durlobactam, a broad-spectrum serine β -lactamase inhibitor, restores sulbactam activity against *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis. 2023;76(Suppl 2):S194-S201. doi: 10.1093/cid/ciad095.
- 34.- Plouffe JF Jr, Martin DR. Re-evaluation of the therapy of severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Infect Dis Clin North Am. 2004;18(4):963-74; x-xi. doi: 10.1016/j.idc.2004.07.010.
- 35.- Lam JC, Stokes W. The golden grapes of wrath - *Staphylococcus aureus* bacteremia: a clinical review. Am J Med. 2023;136(1):19-26. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.09.017.
- 36.- Tantaló LC, Lieberman NAP, Pérez-Mañá C, Suñer C, Vall Mayans M, Ubals M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies pallidum: an in-vitro study. Lancet Microbe. 2023;4(12):e994-e1004. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00219-7.
- 37.- Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(6):1987-94. doi: 10.1128/AAC.01509-06. Epub 2007 Mar 26. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(9):3469.
- 38.- Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;320(10):984-94. doi: 10.1001/jama.2018.12163. Erratum in: JAMA. 2019;321(23):2370.
- 39.- Aguayo Reyes A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G. Colistin en la era post antibiótica. Rev Chil Infectol 2016;33:166-76. doi: 10.4067/S0716-10182016000200006
- 40.- Van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Pérez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis. 2018;66:163-71. doi: 10.1093/cid/cix783
- 41.- Shields RK. 2020. Case commentary: the need for cefiderocol is clear, but are the supporting clinical data? Antimicrob Agents Chemother;64(4):e00059-20. doi: 10.1128/AAC.00059-20.
- 42.- McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. N Engl J Med 2019;380:791-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1807634>
- 43.- Falcone M, Tiseo G. Reply to epling and powers, cefiderocol and the need for higher-quality evidence: methods matter for patients. Antimicrob Agents Chemother 2022;66:1-5. doi: 10.1128/aac.00795-22.
- 44.- Aguayo-Reyes A, Mella Montecinos S. Principios de Terapia Antimicrobiana. ISBN 978-956-416-204-1 Trama impresores, Hualpén 2023.
- 45.- Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021;21:226-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
- 46.- Nikaido H, Rosenberg EY. Cir and Fiu proteins in the outer membrane of *Escherichia coli* catalyze transport of monomeric catechols study with B-lactam antibiotics containing catechol and analogous groups. J Bacteriol 1990;172:1361-7. doi: 10.1128/jb.172.3.1361-1367.1990.
- 47.- Curtis NA, Eisenstadt RL, East SJ, Cornford RJ, Walker LA, White AJ. Iron-regulated outer membrane proteins of *Escherichia coli* K-12 and mechanism of action of catechol-substituted cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1879-86. doi: 10.1128/AAC.32.12.1879.
- 48.- Bush K. Investigational agents for the treatment of Gram-negative bacterial infections: a reality check. ACS Infect Dis 2015;1:509-11. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00100.
- 49.- Domingues S, Lima T, Saavedra MJ, Da Silva GJ. An overview of cefiderocol's therapeutic potential and underlying resistance mechanisms. Life 2023;13:1427. <https://doi.org/10.3390/life13071427>
- 50.- Isler B, Falconer C, Vatansever C, Özer B, Çınar G, Aslan AT, et al. High prevalence of ArmA-16S rRNA methyltransferase among aminoglycoside-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. J Med Microbiol. 2022;71(12). doi: 10.1099/jmm.0.001629.
- 51.- Sellera, Fábio & Fuentes Castillo, Danny & Furlan, João Pedro. One Health spread of 16S ribosomal RNA methyltransferase-harboring gram-negative bacterial genomes: an overview of the Americas. Pathogens 2023;12:1164. doi: 10.3390/pathogens12091164.
- 52.- Matus-Kohler M, Astorga F, Maurelia F, Fernández-Vergara D, Lima CA, Morales-León F, et al. Pesquisa de metil transferasas de ARNr 16S en cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas en hospitales chilenos entre los años 1997 y 2023. En Libro de Resúmenes del XXXVIII Congreso Chileno de Infectología, 14-17 de noviembre de 2023. Coquimbo, Chile. CO 006;10.
- 53.- Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in *Enterobacteriaceae*? Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e02243-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02243-16>
- 54.- Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing gram-negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):1012. doi: 10.3390/antibiotics10081012.

- 55.- Biagi M, Wu T, Lee M, Patel S, Butler D, Wenzler E. Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*: aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam or meropenem-vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e01426-19. doi: 10.1128/AAC.01426-19.
- 56.- Rawson TM, Brzeska-Trafny I, Maxfield R, Almeida M, Gilchrist M, Gonzalo X, et al. A practical laboratory method to determine ceftazidime-avibactam-aztreonam synergy in patients with New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-producing *Enterobacteriales* infection. *J Global Antimicrob Resist.* 2022;29:558-62. doi: 10.1016/j.jgar.2022.01.025
- 57.- Taha R, Kader O, Shawky S, Rezk S. Ceftazidime-avibactam plus aztreonam synergistic combination tested against carbapenem-resistant *Enterobacteriales* characterized phenotypically and genotypically: a glimmer of hope. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):21. doi: 10.1186/s12941-023-00573-3. Erratum in: *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):26.
- 58.- Kipourou M, Begou O, Manika, K, Ismailos G, Kontou P, Pitsiou G, et al. Tigecycline pharmacokinetic and pharmacodynamic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Antibiotics* 2023;12:307. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020307>.
- 59.- Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S333-S340 <https://doi.org/10.1086/431674>
- 60.- Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect. Di* 2010;68:140-51. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.05.012.
- 61.- Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, Mc Govern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1756-62. doi: 10.1128/AAC.01232-12.
- 62.- Kumar H, Williford EE, Blake KS, Virgin-Downey B, Dantas G, Wencewics TA, et al. Structure of anhydrotetracycline-bound Tet(X6) reveals the mechanism for inhibition of type 1 tetracycline destructases. *Commun Biol.* 2023;6(1):423. doi:10.1038/s42003-023-04792-4. Erratum in: *Commun Biol.* 2023;6(1):506. PMID: 37062778; PMCID: PMC10106456
- 63.- Concha C, Miranda CD, Santander J, Roberts MC. Genetic characterization of the tetracycline- resistance gene *tet(X)* carried by two *Epilithonimonas* strains isolated from farmed diseased rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* in Chile. *Antibiotics* 2021;10:1051. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091051>
- 64.- Papp-Wallace KM, McLeod SM, Miller AA. Durlobactam, a broad-spectrum serine β -lactamase inhibitor, restores sulbactam activity against *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis.* 2023;76(Suppl 2):S194-S201. doi: 10.1093/cid/ciad095.