

Resistencia de las Bacterias a los Antibióticos

Resistance of Bacteria to Antibiotics

Dr. Carlos Javier Zepeda'

La relación entre los microorganismos y el hombre realmente ha evolucionado a la par de éste, los primeros preceden al hombre sobre la tierra y quizás han tenido más y mejores mecanismos de adaptación que nuestra especie, ésta relación entre las diversas poblaciones de seres vivos microscópicos y el humano es muy interesante, resulta que viven más células bacterianas en un cuerpo humano que el número de células de sus propios órganos y tejidos, y esa relación es simbiótica, de hecho, necesitamos de muchos de estos microorganismos para mantener nuestro equilibrio fisiológico. Sin embargo, a pesar de su excelente capacidad parasítica mediante la cual no destruyen a su hospedero, a veces se rompe ese idilio y desarrollamos enfermedad. Y es por ello que a través de los siglos el hombre ha buscado las formas de contrarrestar los efectos nocivos la enfermedad infecciosa.

Antes de que se aceptara en forma definitiva que los microorganismos era la causa de las enfermedades transmisibles, la magia y el concepto de contagio propuesto por Fracastoro habían prevalecido entre las teorías sobre el origen de ésta patología y se habían creado algunos mecanismos de control, sin embargo

en los últimos 100 años los conceptos de la transmisión por vectores, la inmunización y la quimioterapia han sido los tres logros más grandes.

Desde luego, esta es una lucha infinita, es una lucha de sobrevivencia. Hace cincuenta años comenzamos a usar los antibióticos y la esperanza que prevaleció en los primeros años fue prontamente desvanecida y actualmente constituye una pesadilla para el futuro, la resistencia de los microorganismos ante los antimicrobianos es un problema serio que tenemos que entender y de ser posible tratar de minimizar aunque sabemos que no lo podemos eliminar. Lo más álgido del asunto es que nosotros como humanos contribuimos significativamente a que este problema siga creciendo. Veamos algunos aspectos:

MECANISMOS DE RESISTENCIA:

Ya desde el siglo pasado cuando Ehrlich introdujo la quimioterapia contra algunos protozoos, descubrió que los microorganismos se pueden volver resistentes a la droga durante el tratamiento

Cuando apareció la quimioterapia antibacteriana se encontró el mismo fenómeno y en gran escala. En los primeros 6 años después de la introducción de la Penicilina G (Bencil Penicilina), la frecuencia de estafilo-

Patólogo. Laboratorios Médicos.

cocos resistentes en los hospitales ingleses subió de 10% a 60% y actualmente supera 90% en todo el mundo, nuestro estudio en Tegucigalpa hace ya más de 15 años estableció que apenas 6% de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran susceptibles a la penicilina.

A medida que se incorporan nuevos antibióticos al mercado, se desarrolla resistencia a la mayor parte de ellos. Este fenómeno ha sido particularmente importante con las enterobacterias, sin embargo también se ha observado con organismos que por mucho tiempo han sido sensibles a la penicilina como gonococo y pneumococo. Por razones que se desconocen *Streptococcus progenes* nunca ha desarrollado resistencia a Penicilina G.

Hay que diferenciar el término resistente del término insensitivo (ó naturalmente resistente). Un organismo resistente es una cepa específica dentro de una especie usualmente sensible al antibiótico o que en el pasado lo ha sido. La insensibilidad obedece a una barrera natural para la penetración de antibiótico.

Una capa bacteriana puede volverse resistente por dos mecanismos genéticos muy diferentes:

- Mutación en un gen cromosómico
- Infección de la bacteria por un plásmido

En la resistencia mutacional o resistencia cromosómica el fenotipo resistente puede atribuirse a mutaciones en varios componentes de la célula bacteriana:

- 1.- Formación de un blanco alterado. Este es el mecanismo principal, por ejemplo: en una cepa de neumococo resistente a sulfonamida, la enzima para incorporar PABA tiene dos veces menos afinidad por PABA y 100 veces menos afinidad por la sulfa. De forma similar la mutación de varias enzimas puede dar lugar a resistencia a rifampicina, ácido nalidíxico y agentes EMactámicos. La mutación de una proteína ribosomal puede causar alta resistencia a estreptomycin.
- 2- Disminución del acceso al blanco. Usualmente afecta a muchos agentes y es debido a una disminución de la permeabilidad de la membrana externa o interna de la bacteria, ya sea por la perdi-

da de proteínas esenciales para el transporte transmembrana (porinas) o por mutaciones que disminuyen el potencial de la membrana.

- 3.- Incremento del nivel de una enzima (éste mecanismo es más importante en el caso de la resistencia por plásmidos). Puede deberse a una mutación en el mecanismo de su regulación (ej. en la formación de B-lactamasa) o por amplificación del número de copias de su gen. La resistencia fenotípica inducida aparece cuando se usan concentraciones sub-inhedoras de un antibiótico que inducen enzimas que aumentan la resistencia, ej. eritromicina, cloranfenicol y B-lactámicos.
- 4.- Disminución de la activación de la droga (mecanismo poco frecuente).

El mecanismo de resistencia por infección de la bacteria por un plásmido presenta un problema más serio, porque es más prevalente. Generalmente involucra resistencia a varios agentes, incluyendo algunos que no seleccionan para mutaciones cromosómicas y no disminuyen la tasa de crecimiento ni la virulencia, además es transmisible y altamente estable.

Los plásmidos son un grupo muy diverso de elementos genéticos extracromosómicos, moléculas circulares de ADN que tienen la capacidad de replicarse en forma autónoma en las bacterias y en células eucarióticas. El plásmido le confiere a la célula propiedades adicionales mediante sus genes opcionales. Entre las propiedades que puede conferir un plásmido está la capacidad para inactivar antibióticos, por ello inicialmente a estos elementos se les designa Factores de Resistencia (factores R). Esas propiedades pueden fluctuar en relación con la adquisición o pérdida del plásmido.

Los plásmidos R, fueron descubiertos en Japón en 1959 como causa del incremento rápido de resistencia de *Shigella* a los antibióticos, a la vez que se demostró su libre movilización entre *Shigella* y *E. coli*. Desde entonces su prevalencia ha aumentado en todo el mundo como resultado del uso generalizado de antibióticos. Actualmente los plásmidos son la causa más común de resistencia adquirida a los antibióticos y su amplia y constante diseminación, implica una amenaza para la quimioterapia antimicrobiana.

Aunque inicialmente los plasmidos se encontraron en bacilos entéricos, también son responsables por la resistencia común de *Staphylococcus aureus* a la penicilina. Más recientemente han aparecido plasmidos similares en *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Se presume que los plasmidos de resistencia han sido seleccionados en la evolución, por inhibidores que están presentes en el ambiente, en el caso de los antibióticos, posiblemente por la presencia de antibióticos naturales. Sin embargo su amplia difusión en los últimos años indudablemente tiene que ver con el uso indebido de antibióticos y otros agentes quimioterapéuticos por el hombre mismo, en forma incontrolada, mal indicada y en dosis subterapéuticas.

La mayor parte de los genes de resistencia en los plasmidos codifican la formación de una enzima que inactiva al antibiótico, actuando ya sea intracelularmente, en la superficie externa de la membrana (Betalactamasas), en el periplasma o fuera de la célula.

Para los aminoglucosidos se han identificado muchas enzimas que destruyen el antibiótico en el sitio de entrada en la membrana citoplasmica. Como este grupo de antibióticos difunde lentamente hacia el interior de la célula, son fácilmente inactivados por estas enzimas y se desarrolla resistencia de alto nivel.

Las tetraciclinas entran a la célula por difusión, existe un plasmido que codifica la síntesis de una proteína en la membrana que expulsa activamente este tipo de antibióticos.

La eritromicina logra penetrar la célula bacteriana pero el plasmido lo que hace es modificar el ribosoma para impedir su acción.

Las penicilinas y otros antibióticos B-lactámicos son inactivados por una gran variedad de enzimas llamadas B-lactamasas. Actúan en distintos sitios de la bacteria y tienen distinta especificidad.

Hay que conocer que también muchas bacterias producen B-lactamasas de origen cromosómico en pequeñas cantidades (ej. enzima TEM).

Otro mecanismo de resistencia a los B-lactámicos en las enterobacterias es la eliminación de proteínas de la membrana externa que son las que normalmente favorecen la entrada de dichos antibióticos a la célula.

PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA

Hemos visto que la resistencia de las bacterias a los antibióticos involucra varios mecanismos y es un fenómeno de adaptación y sobrevivencia para estos organismos. Como es cuestión de supervivencia la guerra es sin cuartel, el hombre tiene que diseñar las estrategias para prevenir la resistencia.

La mutación cromosómica no puede prevenirse, pero la selección del antibiótico puede modificarse cuando se comienza a notar resistencia, ya sea aumentando la dosis o usando terapia combinada (ej: tuberculosis).

La resistencia por plasmidos representa un problema más difícil, ya que el mismo uso de antibióticos promueve la diseminación de plasmidos entre las bacterias. Las respuestas al problema se han restringido a:

- 1.- Desarrollo continuo de nuevos antibióticos
2. Detección del problema en casos individuales y tratamiento apropiado de los casos.
3. Crear una supervisión nacional o internacional de la resistencia microbiana.
4. Controlar el uso indebido de antibióticos, no sólo por el Médico, sino por otros que libremente los dispensan.
5. Limitar el uso de antibióticos con propósitos agrícolas.

El desarrollo de nuevos antibióticos por la industria farmacéutica ha sido hasta hace unos años una forma de superar el problema de la resistencia, sin embargo actualmente la tendencia de las grandes compañías industriales farmacéuticas es la de limitar sus esfuerzos de investigación para la búsqueda de nuevos antibióticos por considerar que el mercado está "saturado".

La mayor parte de los nuevos antibióticos están en el grupo de los Betalactámicos, los macrólidos y las

quinolonas, pero no se han explorado otras opciones. El costo de desarrollar una nueva droga actualmente es extremadamente elevado. De 100,000 compuestos sintetizados, sólo 1 alcanza el mercado como un producto importante, y el número de años desde su síntesis en el laboratorio hasta su venta rutinaria es mayor de 12. Estos costos sólo los pueden pagar los países ricos. El consumo en los países pobres representa un 20% del total. Sin embargo, en lo que a antibióticos se refiere, el gasto per cápita en antibióticos en América Latina es el doble que en los Estados Unidos. Del consumo general de antibióticos, en Estados Unidos 52% es en humanos; en Latinoamérica es mayor al 80%.

Para enfrentar efectivamente la resistencia bacteriana, se necesita comenzar por detectar el problema en los pacientes y tratarlos debidamente. Sin embargo los procedimientos de Laboratorio Clínico actualmente disponibles no son adecuados para estimar en forma confiable todos los mecanismos de resistencia y se vuelve necesario desarrollar nuevos métodos para estudiarlos. En el caso de detectarse cepas resistentes en una localidad, la comunidad médica debe hacer esfuerzos para limitar la presión selectiva cambiando el patrón de uso de ciertos agentes. Para poder cambiar estos esquemas se necesita contar con información confiable de base, tanto en las instituciones hospitalarias, como en la comunidad en general.

La disminución del uso de antibióticos conduce a una disminución de los genes resistentes y de bacterias resistentes. Se ha vuelto necesaria una supervisión nacional e internacional de la resistencia microbiana, este tipo de información epidemiológica es vital para poner estos datos al servicio de la clínica, para tal fin ya existen organizaciones internacionales como la APUA (Aliance for the Prudent use of Antibiotics) desde 1983 y la OMS, que desde 1982 publicó un informe sobre la resistencia a los antibióticos, y también nacionales en países desarrollados que constantemente actualizan el tema y los datos disponibles.

El tema de impedir el uso indebido de antibióticos, tanto por el Médico como por todos aquellos que tienen la libertad de recomendarlos y usarlos es uno de los mas grandes problemas, particularmente la ausencia de un estricto control para la venta de antibióticos.

Aunque lograrlo aliviaría el problema, no lo eliminaría del todo, porque también el uso legítimo de los antibióticos contribuye a la selección de plásmidos resistentes.

En muchos países los alimentos para animales de consumo contienen antibióticos que incrementan la eficiencia de la producción de carne y ayudan a controlar ciertas enfermedades infecciosas de los animales. Como un 50% del consumo mundial de antibióticos se lleva a cabo en el ambiente agrícola-ganadero. Para algunos investigadores no hay duda que el uso de antibióticos en el ganado ha contribuido a la proliferación de cepas resistentes de muchas bacterias, el asunto es serio pues se debe balancear el beneficio económico de la producción de carne con el problema biológico de la resistencia. La situación en éste renglón no parece tener solución a corto plazo.

EL ASPECTO ECONÓMICO

Si nos queremos referir a la ecología del problema de resistencia, no podemos aislar el aspecto económico del contorno general.

Actualmente los presupuestos resultan insuficientes para cubrir la demanda de medicamentos en los ambientes hospitalarios y familiares, el costo de los antibióticos ha escalado niveles que están fuera de las posibilidades de los usuarios y dado el basto problema de la resistencia a muchos de los antibióticos tradicionales, se vuelve necesario recurrir a alternativas más costosas.

EL ASPECTO DOCENTE

En mi opinión tenemos que volver atrás para enfocar el problema en una forma más racional, tenemos que educarnos y educar al público a saber usar los antibióticos. Para esto no basta un curso transitorio de Terapéutica, la misión es más compleja.

Es necesario:

- 1.- Entender bien la estructura bacteriana y los mecanismos de acción de los antibióticos a nivel molecular (Microbiología).

- 2.- Conocer adecuadamente las propiedades farmacológicas de éstos agentes (Farmacología).
- 3- Aprender a usar debidamente los métodos diagnósticos bacteriológicos, para precisar la etiología de las infecciones (Patología Clínica).
- 4.- Conocer las indicaciones y las contraindicaciones para el uso de éstos agentes en distintas situaciones, su eficacia aislada o sinérgica, las dosis, duración y modalidad de tratamiento (Terapéutica, Departamentos Clínicos).
- 5.- Promover la educación continua y comunitaria en estos aspectos.

Al igual que para otros temas, es necesaria una nueva actitud. Necesitamos integrar en forma pragmática los distintos niveles de enseñanza en nuestra escuela de Ciencias Médicas para formar el médico integral con la base racional para enfrentar problemas y resolverlos.

Tenemos que concientizar a la comunidad científica y a las autoridades, que la resistencia bacteriana, considerada por algunos como una epidemia, es un problema serio, potencialmente catastrófico de Salud Pública. Muchas de las infecciones que podrán tratarse fácilmente con antibióticos están reemergiendo. La Tuberculosis encabeza la lista, pues es una de las más difíciles de contener.

Aun con todo esto, al hablar de antibióticos en un país como el nuestro, debemos decir que la provisión de agua limpia, la adecuada sanidad ambiental, y la disponibilidad de sales de hidratación oral, reducirán más la mortalidad y la morbilidad producidas por enfermedades bacterianas, y reducirán la necesidad de hacer grandes gastos en estas drogas. Estas medi-

das producirán más beneficio para la salud de la población, que todos los antibióticos actualmente disponibles y por venir en el futuro.

Hasta que esa utopía sea realidad, sin embargo, habrá la necesidad de nuevos antibióticos y de un mejor conocimiento y uso más racional de los mismos para evitar la diseminación de la resistencia bacteriana a estos agentes.

REFERENCIAS

1. Corpet Antibiotic Resistance from food. N, Engl. J. Med. 1988, 318:1206
2. Woodbine M. ed. Antibiotics and Agriculture. London. Butterworths. 1984, p 525-31
3. Neu HC. Antimicrobial activity, bacterial resistance and antimicrobial pharmacology. Am. J. Med 1985,78 (Suppl. 6B):17
4. Olle-Goig JE, de la Puente-Martorell ML, Una llamada de atención: Bacterias multiresistentes y abuso de antibióticos Med. Clin. (Barc.) 1985, 85: 364
5. Ellis CJ. Antibiotic resistance in the Tropics Trans. Roy. Soc.Trop. Med. Hyg. 1989,83:37
6. NIH. Antibiotic use and resistance worldwide. Rev. Inf. Dis. 1987, 9 (Suppl. 3): S231
7. O'Brien TF. Resistance of bacteria to antimicrobial agents. Rev. Inf. Dis. 1987,9 (Suppl 3): S244
8. Simón HJ, Folb PI, Rocha H. Políticas, Laws and Regulations pertaining antibiotics. Rev.Inf.Dis, 1987,9:(Suppl. 3):S261
9. Kunin CM, Lipton HL, Tupari T et al. Social, Behavioral and Practical Factors affecting Antibiotic use worldwide, Rev. Inf. Dis. 987,9 (Suppl 3):S270
10. Avorn J, Harvey K, Soumerai SB et al. Information and Education as determinants of antibiotic use, Rev.Inf Dis. 1987, 9 (Suppl-3): 270
11. Liss RH, Batchelor FR. Economic evaluation of antibiotic use and resistance. A perspective. Rev. Inf. Dis. 1987, 9 (Suppl. 3) S297.
12. Gold. H.S., Moellering R. C. Antimicrobial Drug Resistance, New. Engl. J. Med 1996, 335:1445.

La fidelidad a un buen propósito es lo que constituye la felicidad"

Helen Keller