

La resistencia a los antimicrobianos: un problema mundial

Al cabo de más de medio siglo del descubrimiento de los antibióticos, las infecciones y las enfermedades infecciosas continúan siendo hoy la mayor causa de morbilidad y mortalidad.

A escala mundial, las infecciones adquiridas en la comunidad, las infecciones respiratorias agudas (IRA), la tuberculosis, las infecciones gastrointestinales y las transmitidas sexualmente, tienen a su cargo las principales cifras de morbilidad y mortalidad. Paralelamente, las infecciones en la comunidad alcanzan relevancia significativa, mientras que las nosocomiales u hospitalarias representan la mayor preocupación porque son causadas por bacterias muy resistentes para quienes son pocas las opciones de tratamiento.

Mientras que para *Streptococcus pneumoniae*, uno de los principales agentes causales de IRA, la penicilina fue hasta hace pocos años la terapéutica de elección, la aparición de cepas con altos niveles de resistencia en la mayoría de los países del mundo, han determinado modificaciones en la terapéutica. En regiones poco desarrolladas, la resistencia a la penicilina constituye una inquietud mayor toda vez que otras opciones terapéuticas pudieran no estar disponibles. Muchas de estas infecciones están asociadas a pacientes adultos con VIH/SIDA en quienes las tasas de neumococos resistentes se elevan a más de un 75% (1).

La tuberculosis, como cuadro particular dentro de las enfermedades respiratorias, continúa siendo una emergencia a escala mundial y es causada en gran medida por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistente que requieren tratamiento con drogas de segunda línea; no obstante, lo más preocupante es el desconocimiento que existe de la sensibilidad a las drogas de este microorganismo, en la mayoría de los países en vías de desarrollo (2).

Por otra parte, el cólera endémico y epidémico causado por *Vibrio cholerae* O1 y O-139, continúan siendo causa de enfermedad en países con pocos recursos sobre todo en aquellos donde la infraestructura de salud pública es

limitada. La rehidratación y antibioticoterapia efectiva con tetraciclinas constituye el tratamiento idóneo para el manejo de los pacientes infectados y, sin embargo, cepas resistentes a la tetraciclina se informan desde diferentes partes de África y Asia. Situación similar se observa en especies de *Salmonella* causantes de gastroenteritis y fiebre tifoidea, para quienes se describe resistencia múltiple a la ampicilina, tetraciclina y cloranfenicol (3-5).

Las infecciones nosocomiales afectan básicamente a los pacientes sometidos a cuidados especiales y lideran en los hospitales las causas de morbilidad y mortalidad. La neumonía asociada a la ventilación artificial, la sepsis generalizada relacionadas con la colocación de líneas intravasculares y las infecciones de heridas quirúrgicas, son los cuadros principales representativos de estas afecciones. *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR) con resistencia asociada a otros grupos de fármacos, enterobacterias multirresistentes poseedoras de enzimas β -lactamasas de espectro extendido, *Enterococcus* con resistencia adquirida a la vancomicina causantes de al menos un 13% de la sepsis del recién nacido, y los bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos, son los principales agentes etiológicos involucrados en dichos procesos (6).

Se conoce que, básicamente, la emergencia y expansión acelerada de la resistencia a los antimicrobianos está dada por el uso y abuso de los antibióticos tanto en medicina humana como animal. Sin embargo, investigaciones recientes destacan cómo el ADN de una célula bacteriana en el ambiente puede transferirse de una célula a otra por alguno de los mecanismos de transferencia genética conocidos (conjugación, transformación y transducción). Ello, unido a estudios de análisis filogenéticos realizados en la actualidad, han permitido comprender la evolución de los genes de resistencia y respaldan el posible impacto que puede tener también en el fenómeno, el uso de los antibióticos en la agricultura y el engorde animal, prácti-

cas muy difundidas, fuertemente discutidas y que son la causa de múltiples contradicciones a escala internacional. Resurge así, nuevamente, la vieja hipótesis del "reservorio" que plantea, que las bacterias del colon humano y animal juegan un papel protagónico en este proceso por ser este el sitio más factible para el intercambio genético, hipótesis esta a la que se suma la del posible papel que pudieran jugar determinados microorganismos no patógenos que habitualmente se ingieren por la vía de los alimentos y que llevan consigo determinantes de resistencia (7).

Sin lugar a dudas, uno de los descubrimientos más revolucionarios de la actualidad en relación con la expresión de la resistencia antibiótica y la multiresistencia, es la llamada "Respuesta SOS" descrita por Guerin y colaboradores (8). Se plantea que por este mecanismo se controla la recombinación y la expresión de elementos genéticos denominados integrones, capaces de incorporarse y expresarse por genes promotores que están estructurados en forma de casetes. De estos se han identificado dos tipos: los integrones móviles localizados en elementos genéticos tipo transposones, que poseen de dos a ocho casetes y codifican resistencia de amplio espectro; y los integrones cromosomales, considerados elementos sedentarios antiguos que contienen cientos de casetes y que conforman la "memoria" de la célula. Una enzima integrasa presente en el sistema, es la responsable por la combinación de los casetes exógenos y por la reubicación de los ya existentes. Se plantea de este modo, que son los propios antibióticos los que provocan una situación de estrés que activa el sistema y condiciona que los genes sean capturados y expresados de forma eficiente, lo que conduce a que la bacteria resista el tratamiento con antibió-

ticos. La integrasa es la encargada de captar y movilizar los genes de resistencia, y de que estos se expresen con mayor o menor intensidad. Se plantea que la reubicación y captación de los genes de resistencia se realiza al azar pues la bacteria no sabe a qué antibiótico se enfrenta, lo que generará una gran diversidad de clones con combinaciones distintas de genes de resistencia dentro de sus integrones. De este modo, las bacterias que posean una buena combinación de los genes de resistencia dentro de su integrón serán las que sobrevivirán por pura selección darwiniana, a la vez que mantiene los otros genes de resistencia como reserva para las futuras generaciones.

La ecología de la resistencia es una rama bastante joven por lo que se continúa indagando en el verdadero "rompecabezas" que constituye el origen y la evolución de la resistencia bacteriana.

Como respaldo a la estrategia de la Organización Mundial de la Salud en función de contener la resistencia a los antimicrobianos, es máxima responsabilidad de todo el personal de la salud continuar aunando esfuerzos dirigidos a la aplicación de políticas terapéuticas antimicrobianas siempre respaldadas por las mejores evidencias científicas. Asimismo, es responsabilidad de todos aquellos que estamos vinculados directamente a la enseñanza de la medicina, educar desde etapas muy tempranas a los futuros médicos en la importancia de realizar una prescripción y uso adecuado de los antimicrobianos; alentarlos también en la importancia de que enseñen a sus pacientes a hacer un uso apropiado de estos medicamentos y en la necesidad de cumplir los tratamientos prescritos. Como recurso primario, se deberá continuar trabajando en la prevención de las enfermedades y en la lucha contra las infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dason CG, Trzcinski K. *Evolution and epidemiology of antibiotic-resistant pneumococci*. En: Wax RG, Leis K, Salyers AA, Taber H. *Bacterial resistant to antimicrobials*. 2nd. Ed. SRS Press, Taylor & Francis Group, 2008; p:229-54.
2. Dye C. *Global epidemiology of tuberculosis*. *Lancet*. 2006;367:938-40.
3. Mandomando I, Espasa M, Valles X, Sacarlal J, Sigauque B, Ruiz J, et al. *Antimicrobial resistance of Vibrio cholerae O1 serotype Ogawa isolated in Manhica, a District Hospital, southern Mozambique*. *J Antimicrob Chem*. 2007;60:662-4
4. Das S, Saha R, Kaur IR. *Trend of antibiotic resistance of Vibrio cholerae strains from East Delhi*. *Indian J Med Res*. 2008;127(5):478-82.
5. *Antibiotic resistance in Salmonella: Salmonella Blog*. October 2, 2009. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.salmonellablog.com/2009/10/articles/salmonella-information/antibiotic-resist> [acceso: 31 de mayo de 2010].
6. Groopman J. *Medical Dispatch: Superbugs: Reporting & Essays: The New Yorker*. 2008. Disponible en: http://www.newyorker.com/reporting/2008/08/11/080811fa_fact_group, [acceso: 10 de Junio de 2010].
7. Rustam IA, Roderick IM. *Evolution and ecology of antibiotic resistance genes*. *FEMS Microbiol Lett*. 2007;271:147-61.
8. Guerin E, Cambray G, Sánchez-Alberola N, Campoy S, Erill I, Da Re S, et al. *Science*. 2009;324:1034.

Dr.C. María Espino Hernández
 Profesor Titular de Microbiología y Parasitología Médica, ELAM
 Editora Jefa, Panorama Cuba y Salud

Dirección para la correspondencia: Carretera Panamericana Km. 3 1/2, Santa Fe, Playa, La Habana, Cuba.

Teléfono: 209-7562

E-mail: mespino@elacm.sld.cu