

# RESISTENCIA BACTERIANA FRENTE A ANTIMICROBIANOS, ¿ LOS ESTÁ HACIENDO INÚTILES EL MAL USO Y EL ABUSO?

Antonio de Vicente Moreno

Hace poco más de 70 años el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming supuso una revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas que ha llevado a salvar millones de vidas. A lo largo de estos años se han incorporado al arsenal terapéutico alrededor de doscientos compuestos antibióticos, lo que aparentemente nos hacía presuponer que las bacterias patógenas terminarían siendo derrotadas en todos los frentes. Pues bien, la situación hoy no es tan optimista, muchos de esos antibióticos ya son inútiles, cada vez la resistencia bacteriana a distintos antibióticos está más extendida, y ya, enfermedades como la tuberculosis o la meningitis no se curan tan fácilmente. La alarma se está haciendo cada vez más generalizada, sobre todo desde que se han aislado varias cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina en hospitales de distintos lugares del planeta. Esta bacteria es el agente de múltiples infecciones hospitalarias, con frecuencia graves, y el aislamiento de cepas de *S. aureus* resistentes a todos los antibióticos salvo la vancomicina, una de las últimas líneas de defensa, no era infrecuente; así que... Este es además un hecho que se esperaba, la resistencia a antibióticos ha ido creciendo de forma constante, y ya se han aislado cepas de *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a todos los antibióticos disponibles en clínica [Levy S, *Investigación y Ciencia*, mayo: 14-21 (1998)].

La resistencia frente a antibióticos es la capacidad adquirida por un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico ante el que normalmente es susceptible. Los mecanismos de resistencia pueden ser diversos, por ejemplo mutaciones concretas que generan reducción en la permeabilidad para el antibiótico, o que modifican la diana de éste; o también mecanismos codificados por genes de resistencia específicos, como la producción de enzimas que inactivan el antibiótico (p.e.  $\beta$ -lactamasas, fosforilasas, acetilasas, etc.); o bien, mecanismos de bombeo que expulsan el antibiótico de nuevo al exterior de la célula por sistemas de transporte activo. Estos genes de resistencia específicos generalmente se asocian a plásmidos, los denominados plásmidos de resistencia, y con frecuencia en estos plásmidos se encuentran varios genes de resistencia frente a distintos antimicrobianos, de manera que las

cepas bacterianas que los portan son multirresistentes.

Los genes de resistencia estaban presentes en la naturaleza antes del uso clínico de los antibióticos -no olvidemos que la mayoría son de origen microbiano- producidos por bacterias aisladas de suelos; por eso no es de extrañar que estos genes de resistencia estén presentes en bacterias del suelo, aguas,... Pero el problema ha sido que con la difusión del uso de los antibióticos se ha sometido a muchas comunidades microbianas (p.e. la microbiota intestinal) a una fuerte presión selectiva. La presencia del antibiótico elimina a las bacterias sensibles, patógenas o no, y favorece por tanto la proliferación de las bacterias resistentes. Además, el hecho de que estos genes estén asociados a plásmidos permite la transmisión horizontal de la resistencia y favorece su difusión, incluso entre especies diferentes. Y es más, la multirresistencia a distintos antimicrobianos asociadas a un mismo plásmido favorece la selección cruzada de resistencias. En definitiva, el uso generalizado e indiscriminado de los antibióticos lleva inexorablemente al incremento de la resistencia bacteriana frente a los mismos.

En el empleo de los antibióticos se han cometido varios pecados, que sin lugar a dudas han contribuido a la pérdida de eficacia de los antibióticos. Aparentemente, quizás los más evidentes están a sociados a su mal uso, incluso al abuso, en la terapia de las enfermedades infecciosas. En este sentido diferentes prácticas han contribuido a favorecer la proliferación de resistencias, como la administración incorrecta de los antibióticos, la automedicación, la aplicación incorrecta del tratamiento, ya sea por la aplicación de dosis insuficientes o la interrupción prematura de los tratamientos, o el uso excesivo de los antibióticos de amplio espectro, pero también su prescripción inadecuada, ¿cuántas veces se prescriben antibióticos para tratar infecciones respiratorias o resfriados que en la mayoría de los casos son de origen vírico? En este contexto, ¿nos puede extrañar que hoy día muchos de los tratamientos basados en amoxicilina no resulten eficaces?

Pero éste no ha sido el único factor que ha favorecido el espectacular crecimiento de la resistencia bacteriana. Grandes cantidades de antibióticos se han utilizado y siguen utilizándose de forma generalizada en agricultura y ganadería.

Una práctica muy extendida en la ganadería intensiva, sobre todo de pollos y cerdos, es la incorporación a los piensos de los denominados “estimuladores de crecimiento”, que favorecen el engorde más rápido de los animales; pues bien estos “estimuladores del crecimiento” son moléculas con estructura similar a los antibióticos, o sea antibióticos, y aunque su mecanismo de acción no está claro, muy posiblemente sea a través de la disminución de la microbiota intestinal de los animales. Está claro que la exposición prolongada a dosis bajas de antibiótico es la forma ideal para seleccionar bacterias resistentes, que desde estos animales se difundirán a sus cuidadores, consumidores, aguas residuales,... Varios trabajos [Aarestrup F y cols, *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**: 4127-4129 (2002)] han demostrado cómo los niveles de resistencia a antimicrobianos usados en producción animal son mayores en bacterias, p.e. enterococos, aisladas de cerdos en países donde el empleo de estos productos es mayor; y además en muchos casos asociada a la resistencia a otros antibióticos o metales pesados, como el cobre; recordemos el papel de los plásmidos en la multirresistencia. En la agricultura también se han aplicado antibióticos, como estreptomicina u oxitetraciclina, y otros bactericidas como sales de cobre, que también han generado drásticos incrementos de la resistencia a dichos agentes en las comunidades microbianas epifitas, que lógicamente luego se han diseminado a suelos, aguas, consumidores,... Sin lugar a dudas, el empleo extensivo y muchas veces inadecuado de antibióticos en medicina, ganadería y agricultura es la principal causa de la creciente selección de bacterias resistentes.

Pero la situación puede complicarse aún más por la biología de las propias bacterias. Se ha puesto de manifiesto la importancia para muchas bacterias patógenas de poseer en su genoma fragmentos donde se agrupan diversos genes implicados en la virulencia, las denominadas islas de patogenicidad; pues bien, en una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, se ha asociado dicha resistencia con la presencia de una isla de patogenicidad [Shankar y cols., *Nature*, **417**: 746-750 (2002)]. Otro hallazgo importante ha sido el trabajo del grupo del Dr. Fernando Baquero en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, en el que demuestran una elevada frecuencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* “hipermetabolas” asociadas a pacientes de fibrosis quística. Los pacientes con esta enfermedad sufren con frecuencia infecciones por esta bacteria, debiéndose adaptar estas cepas al ambiente pulmonar altamente compartmentalizado y sometido a la presión

continua del sistema inmunitario y de la terapia antibiótica. En este trabajo, [Oliver A y cols., *Science*, **288**: 1251-1253 (2000)] se han aislado cepas de *P. aeruginosa* hipermetabolas del 36% de estos enfermos, que han persistido durante años en estos pacientes superando la fuerte presión selectiva, y que en ningún caso se han aislado de otros enfermos con infecciones agudas por *P. aeruginosa*. Las cepas hipermetabolas tienen una mutación en el gen *mutS*, que está implicado en la revisión y reparación de errores en la replicación del DNA, y por tanto presentan una muy elevada tasa de mutación, lo que aumenta fuertemente la probabilidad de encontrar mutaciones al azar que, entre otras cosas, pueden llevar a eludir la acción de los antibióticos.

Bien, como vemos la situación de la terapia antibiótica no es especialmente halagüeña, pero aún nos empeñamos en complicar más la situación de forma absurda. Todos podemos ver a diario en los anuncios publicitarios, la recomendación de usar jabones, detergentes, friegasuelos, lavavajillas, etc. con “antibacterias”. Esta nueva moda antibacteriana es una amenaza adicional, ya que la incorporación de cloruro de benzalconio, de compuestos de amonio cuaternario, entre otros, ha entrado de lleno en la fabricación de productos de higiene y limpieza, incluso se incorporan a objetos de uso cotidiano como juguetes, colchones o cubiertos. Este uso indiscriminado de compuestos antibacterianos, activos frente a todo tipo de bacterias, patógenas o no, nos llevará inexorablemente a seleccionar poblaciones bacterianas resistentes a estos productos, y a otros como antibióticos por selección cruzada, en los ambientes domésticos, en la microbiota asociada al cuerpo humano, aguas,... No cabe duda de que debemos cuidar la higiene personal y doméstica, ¿pero hasta el punto de declarar la guerra a todas las bacterias?, ¿y por qué estos productos y no seguir empleando los tradicionales, como lejía, alcohol o amoniaco, más baratos y que al evaporarse con rapidez no dejarán residuos que favorezcan las resistencias bacterianas? Esta actitud nos conducirá probablemente a inutilizar el arsenal de desinfectantes, como el de antibióticos, y que no sean útiles cuando realmente sean necesarios, para luchar contra las infecciones o para proteger a poblaciones especialmente susceptibles en hospitales, geriátricos, guarderías... Sin lugar a dudas, si seguimos en esta línea de mal uso y abuso de los antibióticos y antibacterianos, conseguiremos introducir en casa a estas bacterias multirresistentes, como ya lo están en los hospitales. ¿Y todo por...?