

La resistencia a antibióticos: El efecto colateral

Leova Pacheco Gil*

Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", S.S.

ENSAYO

Fecha de recibido

12 de diciembre de 2011

Fecha de aceptación

26 de mayo de 2012

DIRECCIÓN PARA RECIBIR

CORRESPONDENCIA

Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". Av. Gregorio Méndez # 2832, Col. Atasta C.P. 86100 Villahermosa, Tabasco, México. Correo electrónico: leova_pacheco@hotmail.com

RESUMEN

La emergencia de la resistencia a toda clase de antibióticos es un problema global y se debe a la actividad humana relacionada con el uso irracional de antibióticos. En este ensayo se discute la participación de los movimientos poblacionales, el uso indiscriminado de fármacos, y las consecuencias de la eliminación masiva de ellos al ambiente, su uso, para favorecer el crecimiento de animales y evitar el desarrollo de plagas en los cultivos, hace que la diseminación de genes de resistencia altere la microbiota de todos los ecosistemas incluyendo flora residente en el ser humano. Finalmente se aboga por el uso racional de medicamentos y la optimización del uso de antibióticos en las actividades agropecuarias y de cultivo.

Palabras clave • Resistencia a antibióticos. Uso racional de medicamentos

SUMMARY

Emergence of antibiotic resistance is a worldwide problem due to all the human activities related to no rational use of them. In this work population movement, uncontrolled use, environmental disposal, and use of antibiotics to increase animal racing and plants that makes the distribution of resistance genes change the microbiota of all ecosystems including normal resident flora in human beings, are discussed. The rational use of drugs for human infections, animal growth and its use in agricultural activities are recommended.

Key words • Antibiotic resistance, rational use of drugs.

INTRODUCCIÓN

Desde que Fleming descubrió la penicilina ya observaba que algunos microorganismos eran naturalmente sensibles y otros resistentes a los antibióticos, también describió que cuando algunos microorganismos se exponían a bajas dosis de antibióticos estos adquirirían resistencia y advirtió que si la penicilina sería un producto de bajo costo debía usarse con moderación y responsabilidad para no tener fallas terapéuticas(1).

El uso de antibióticos que promueve la resistencia se denomina presión antibiótica y hay numerosos reportes que describen la aparición de cepas resistentes inmediatamente después de que se inicia el uso de un nuevo antibiótico(2-4). Esta presión selectiva era propia de hospitales, pero ahora se presenta en las infecciones adquiridas en la comunidad(5, 6) y en la microbiota ambiental(7). Esta fuerte presión ha obligado a los microorganismos a adaptarse a estas condiciones cambiantes, adquiriendo continuamente nuevos mecanismos de resistencia, causando cambios importantes en las funciones celulares e influenciando la virulencia de los mismos. Los genes involucrados en ambos fenómenos tienen los mismos medios de transmisión: islas de patogenicidad, integrones, transposones, plásmidos, que facilitan la selección combinada de factores de virulencia y genes de resistencia.(8)(9)

La diseminación de estos elementos genéticos móviles ha contribuido a la rápida diseminación de la resistencia antimicrobiana entre distintos géneros bacterianos de importancia clínica y veterinaria. Dos o más clases de genes de resistencia a antibióticos se pueden acumular en ellos por lo que es posible que varios genes de resistencia se transfieran a una bacteria sensible

en un solo evento de intercambio genético además que la acumulación de ciertas sustancias químicas diferentes de antibióticos o metales tóxicos favorecen la aparición de resistencia a antibióticos.(10)

DESARROLLO

Los microorganismos han tenido 3.5 millones de años para adaptarse a una gran variedad de ambientes: miles de metros de profundidad, en la roca sólida, en ausencia total de luz y de oxígeno por lo que componen el 60% de la biomasa de la tierra y el 90 % si quitamos la celulosa e incluso en presencia de antibióticos

Los antibióticos son moléculas que producen algunos microorganismos para matar o inhibir el crecimiento de otros; han existido en la naturaleza como mecanismo de regulación, evolución y adaptación de las poblaciones microbianas

La resistencia a antibióticos es un fenómeno que apareció paralelamente al uso masivo de los mismos. Esta epidemia, está afectando por igual a pacientes y a médicos; un desastre ecológico aun mayor que el calentamiento global, y lo que es peor, sin una solución que se vislumbre en el futuro cercano. Se prescriben y se auto administran tantos antibióticos, que están a punto de agotarse las posibilidades para tratar enfermedades infecciosas; algunos autores han pronosticado el fin de la era antibiótica en menos de 20 años (11)(12-14)

La diseminación global de la resistencia ha cambiado la idea de que las enfermedades infecciosas son las únicas curables, ya que cada día aparecen nuevos mecanismos de resistencia desarrollados por ese increíble mundo viviente que son los microorganismos. La idea de que este problema desaparecerá con solo educar a los

médicos sobre el uso prudente de antibióticos, es una utopía y manifiesta el desconocimiento del poder que ellos poseen.

En términos apropiados la resistencia a antibióticos es la expresión fenotípica correspondiente a cambios genéticos causados por mutaciones o por la adquisición de nueva información genética; en algunos casos la información adquirida se manifiesta con una multiresistencia, es decir, el microorganismo en cuestión es resistente a varios antibióticos de manera simultánea.

La adquisición de resistencia a antibióticos es el resultado de la mutación de genes celulares normales, la adquisición de genes externos de resistencia o la combinación de estos dos mecanismos. Los mecanismos de resistencia a antibióticos son diversos, e incluyen: La interferencia en la síntesis de la pared celular (betalactámicos y glucopéptidos), inhibición de la síntesis de proteínas (cloranfenicol, clindamicina, linezolid, aminoglucósidos tetraciclina), de ácidos nucleicos (rifampicina, quinolonas) interferencia con rutas metabólicas (sulfonamidas y análogos de ácido fólico), así como la destrucción de la membrana celular (polimixinas, daptomicina) (15)

Este problema originalmente preocupaba en los ambientes hospitalarios, en donde las condiciones de los pacientes, obligaban al uso de antibióticos de espectro más amplio; ahora, algunos patógenos comunes como el *Streptococcus pneumoniae*, causante de infecciones de tracto respiratorio alto y bajo, en décadas pasadas eran tratado sin problema con penicilina. *S. pneumoniae* puede adquirir nueva información de manera horizontal a partir de la flora normal de faringe o mutar de manera espontánea, de tal forma que la resistencia a penicilina y posteriormente a eritromicina se ha incrementado de manera constante, e incluso la

resistencia a fluoroquinolonas es un asunto ya de preocupación en la comunidad médica (16) (17).

No es solo un problema de elección del fármaco adecuado, sino que afecciones comunes de la infancia se convierten en amenazas latentes que ponen en riesgo la vida de niños y adultos pues se incrementa la mortalidad significativamente al reducirse las opciones terapéuticas

El uso inapropiado y excesivo de antibióticos, altera la composición de la flora residente en humanos y facilita el establecimiento de patógenos, es entonces un reservorio de cepas resistentes y de los genes de resistencia transferibles desde la temprana infancia(18); Además que se ha reportado que la alteración de la misma por antibióticos provoca una elevación en la concentración de anticuerpos IgE. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, se sugiere que contribuye a la alta incidencia de enfermedades atópicas y alérgicas (19). Cambios en la microbiota intestinal por otra parte inciden en la aparición de enfermedades isquémicas que se revierten cuando se administran probióticos para restablecerla(20)

Por otro lado el uso de antibióticos y la presión ecológica que se ejerce sobre los microorganismos para favorecer la selección de cepas resistentes, se debe además del uso irracional de antibióticos por parte del médico y la automedicación, a otras causas no menos importantes: La industrialización de la producción de alimentos para animales y uso de antibióticos para favorecer el crecimiento de algunas especies utilizadas como alimento humano que no solo incrementa la presión sobre las poblaciones microbianas, sino que también cambia el ecosistema en los cuales esas bacterias interactúan (21).

Se ha demostrado que las bacterias potencialmente zoonóticas tienen una prevalencia más alta de resistencia cuando se aíslan de

animales criados para consumo humano. Conocemos ahora que la resistencia a ciertos antibióticos de las bacterias comensales se incrementa proporcionalmente al uso de antibióticos de uso veterinario(22) por el riego de hortalizas con antibióticos para evitar la propagación de bacterias dañinas y el riego de las mismas con aguas negras.

Aunque es ampliamente aceptado que los antibióticos son moléculas producidas para evitar el crecimiento de otros en los diferentes ecosistemas, se ha propuesto recientemente que son señales moleculares que dan forma a la microbiota ambiental siempre y cuando se haga en bajas concentraciones, por lo que la liberación masiva al ambiente modificará radicalmente este equilibrio. Se consideran ahora contaminantes principalmente en zonas altamente pobladas.(23)

El incremento en las concentraciones de antibióticos en los ecosistemas, como consecuencia de las actividades humanas (tratamiento de infecciones en humanos, animales y plantas), transformó las funciones originales de los antibióticos y elementos de resistencia en verdaderas amenazas para los pacientes hospitalizados y posteriormente a cualquier infección adquirida en la comunidad.

Estos cambios podrían tener un impacto no solo seleccionando las cepas resistentes sino también la estructura y organización de las comunidades de microorganismos de los sistemas acuáticos y terrestres. Se ha sugerido que la eliminación de algunos antibióticos al ambiente altera a los microorganismos que intervienen en la fijación de nitrógeno. Los antibióticos permanecen en los tejidos animales por lo que pueden ser considerados como contaminantes que al ser ingeridos por el humano pueden provocar

reacciones alérgicas y contribuir a la selección de microorganismos resistentes.(23)

Por otro lado los genes de resistencia pueden encontrarse en sitios en donde no se liberan grandes cantidades de antibióticos al ambiente, y si estos han sido puestos en elementos transferibles como los plásmidos, transposones o virus pueden diseminarse a cualquier parte, dando a los microorganismos que los reciben ventajas ecológicas que les asegura su permanencia por tiempo indefinido.

La multiresistencia no es un problema exclusivo de bacterias, es un fenómeno ya bien documentado en enfermedades como el paludismo donde ya encontramos resistencia a cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina en los países donde esta enfermedad es endémica (24). La emergencia de la resistencia a los antiretrovirales se ha manifestado como una falla terapéutica después de su introducción de manera activa durante la última década del siglo XX.(25)

Más recientemente debido al uso excesivo de antibióticos y la creciente incidencia de inmunodeficiencias adquiridas, las infecciones por hongos en particular por los géneros *Cándida* y *Aspergillus* se ha incrementado y se han detectado cepas que son naturalmente resistentes o que han adquirido resistencia a polienos como la anfotericina B, y posteriormente a algunos azoles y equinocandinas, debido a mutaciones puntuales o a la sobreexpresión de genes involucrados con la síntesis de enzimas de las rutas biosintéticas o bombas de eflujo,(26-28).

Es problema también para la agricultura pues el uso de fungicidas ha favorecido la emergencia de cepas resistentes, lo que ha llevado a la industria

a desarrollar moléculas cada vez más potentes (29-31)

Desde el punto de vista de la salud pública existen diversos factores que favorecen la emergencia de la resistencia a antibióticos: Cambios en los estilos de vida de la población, el urbanismo, la sobrepoblación y las pobres condiciones sanitarias que facilitan la diseminación de infecciones; las rápidas y eficientes vías de comunicación hacen que esto sea un problema global.

Por otro lado la prescripción de los antibióticos por el Médico está sujeto a factores culturales y económicos; la carencia de información por parte del médico y, el deseo de satisfacer la expectativa de los pacientes. Las campañas mercadotécnicas dirigidas hacia ellos y hacia los pacientes incrementan la demanda sobre todo de medicamentos nuevos, además de la presión de las organizaciones para aligerar los tiempos de consulta.

La uso de antibióticos en el primer nivel de atención se encuentra relacionado al aislamiento de bacterias resistentes encontradas en el tracto urinario y respiratorio de un paciente en los 12 meses posteriores al tratamiento y este efecto se incrementa proporcionalmente al número de antibióticos y dosis utilizadas(32)

Un problema poco estudiado es el poco apego al tratamiento una vez iniciado, que es el resultado del pobre conocimiento de la población en general y de una pobre supervisión del tratamiento por parte de los médicos

Aunque en estudios en los que se encuestan médicos para poner de manifiesto el conocimiento, la percepción y causas de la resistencia muestran que la mayoría de ellos está consciente del problema, (33) la incertidumbre diagnóstica entre una enfermedad viral y bacteriana es motivo de frecuentes prescripciones inútiles de

antibióticos por lo que es necesario reforzar la información al respecto en la comunidad médica y promover el uso racional de antibióticos

Se ha propuesto que la liberación de un producto al mercado debe ser precedida por los estudios no solo sobre los aspectos benéficos sino también por estudios del posible riesgo de aparición de resistencia bacteriana basados en estudios de evolución y diseminación de genes de resistencia de las poblaciones(34)

La liberación de patentes de los antibióticos como los betalactámicos de amplio espectro y las quinolonas hace que estos fármacos se puedan usar en países muy pobres que anteriormente no tenían acceso a ellos; esto favorece la aparición de cepas resistentes en regiones geográficas donde no habían sido reportadas

Por otro lado los fármacos ilegales, de poca calidad y las compras por internet, hacen que cualquier persona pueda tener acceso a ellos y convertir este problema en un remolino de dimensiones no imaginadas (35)

CONCLUSIÓN

Esta epidemia es el resultado de una vigilancia insuficiente, un casi inexistente control del uso de antibióticos sumado a la poca investigación sobre este tema. La población en general no está tan consciente de la magnitud de este problema, y es responsabilidad de todos los médicos participar y actualizarse al respecto

Se han hecho numerosos intentos para estimular el uso racional de antibióticos, el diseño de guías farmacológicas que orienten al médico a seleccionar adecuadamente los medicamentos, la exigencia de una receta escrita y controlada para los establecimientos que los expenden. Son entonces diversos los sectores involucrados en el uso, distribución, fabricación, y prescripción de

ellos, es de todos la responsabilidad de crear conciencia desde las diferentes trincheras: educadores, médicos, pacientes e industria.

Se requieren estudios sobre la prevalencia, emergencia e impacto ecológico de la resistencia a antibióticos por todos los involucrados en el uso, distribución, fabricación, prescripción y eliminación de antibióticos. La creación de redes de vigilancia multidisciplinaria es fundamental para garantizar que las siguientes generaciones gocen también de los beneficios de estos milagrosos fármacos.

REFERENCIAS

1. Fleming A. Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae* by Alexander Fleming, Reprinted from the British Journal of Experimental Pathology 10:226-236, 1929. Reviews of infectious diseases. 1980;2(1):129-39. Epub 1980/01/01.
2. Boyer A, Doussau A, Thiebault R, Venier AG, Tran V, Boulestreau H, et al. Pseudomonas aeruginosa acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. Crit Care. 2011;15(1):R55. Epub 2011/02/11.
3. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. Emerging infectious diseases. 2004;10(3):514-7. Epub 2004/04/28.
4. Park JC, Lee JC, Oh JY, Jeong YW, Cho JW, Joo HS, et al. Antibiotic selective pressure for the maintenance of antibiotic resistant genes in coliform bacteria isolated from the aquatic environment. Water science and technology : a journal of the International Association on Water Pollution Research. 2003;47(3):249-53. Epub 2003/03/18.
5. NeVille-Swensen M, Clayton M. Outpatient management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection. Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners. 2011;25(5):308-15. Epub 2011/08/27.
6. Nourbakhsh A, Papafragkou S, Dever LL, Capo J, Tan V. Stratification of the risk factors of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hand infection. The Journal of hand surgery. 2010;35(7):1135-41. Epub 2010/07/09.
7. Singer RS, Ward MP, Maldonado G. Can landscape ecology untangle the complexity of antibiotic resistance? Nature reviews Microbiology. 2006;4(12):943-52. Epub 2006/11/17.
8. French GL. The continuing crisis in antibiotic resistance. Int J Antimicrob Agents. 2010;36 Suppl 3:S3-7. Epub 2010/12/07.
9. Beceiro A, Tomas M, Bou G. [Antimicrobial resistance and virulence: a beneficial relationship for the microbial world?]. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2012. Epub 2012/03/06. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, inverted question mark una asociación beneficiosa para el mundo microbiano?
10. Summers AO. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of the antibiotic multi-resistance problem. Animal biotechnology. 2006;17(2):125-35. Epub 2006/11/28.

11. Gould IM. Antibiotic resistance: the perfect storm. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34 Suppl 3:S2-5. Epub 2009/07/15.
12. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(4):689-92. Epub 2011/03/12.
13. Cassir N, Di Marco JN, Poujol A, Lagier JC. [Underestimated impact of antibiotic misuse in outpatient children]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2012;19(6):579-84. Epub 2012/05/05. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences.
14. Tremolieres F. [When the antibiotic miracle turns into a nightmare]. *Medecine sciences : M/S*. 2010;26(11):925-9. Epub 2010/11/26. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar.
15. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American journal of infection control*. 2006;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73. Epub 2006/07/04.
16. Mihiu CN, Rhomberg PR, Jones RN, Coyle E, Prince RA, Rolston KV. Escherichia coli resistance to quinolones at a comprehensive cancer center. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;67(3):266-9. Epub 2010/05/18.
17. Valenzuela MT, de Quadros C. Antibiotic resistance in Latin America: a cause for alarm. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 3:C25-8. Epub 2009/06/23.
18. Garmendia L, Hernandez A, Sanchez MB, Martinez JL. Metagenomics and antibiotics. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 4:27-31. Epub 2012/06/08.
19. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nature medicine*. 2012;18(4):538-46. Epub 2012/03/27.
20. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2012;26(4):1727-35. Epub 2012/01/17.
21. Davis MF, Price LB, Liu CM, Silbergeld EK. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: the role of anthropogenic ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments. *Current opinion in microbiology*. 2011;14(3):244-50. Epub 2011/05/31.
22. Harada K, Asai T. Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in Escherichia coli from food-producing animals in Japan. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010;2010:180682. Epub 2010/07/01.
23. Martinez JL. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Pollut*. 2009;157(11):2893-902. Epub 2009/06/30.
24. Nsagha DS, Njunda AL, Kanga HL, Nsagha SM, Nguedia Assob JC, Wiysonge CS, et al. Knowledge and practices relating to malaria in a semi-urban area of Cameroon: choices and

sources of antimalarials, self-treatment and resistance. The Pan African medical journal. 2011;9:8. Epub 2011/12/07.

25. Afani SA, Gallardo OA. [Antiretroviral resistance in human immunodeficiency virus infection]. Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia. 2011;28(5):461-9. Epub 2011/11/05. Resistencia a la terapia antiretroviral en la infeccion por virus de inmunodeficiencia humana.

26. Munro CA. Fungal echinocandin resistance. F1000 biology reports. 2010;2:66. Epub 2010/12/22.

27. Walker LA, Gow NA, Munro CA. Fungal echinocandin resistance. Fungal genetics and biology : FG & B. 2010;47(2):117-26. Epub 2009/09/23.

28. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42(7):938-44. Epub 2006/03/03.

29. De Miccolis Angelini RM, Rotolo C, Masiello M, Pollastro S, Ishii H, Faretra F. Genetic analysis and molecular characterisation of laboratory and field mutants of *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) resistant to QoI fungicides. Pest management science. 2012. Epub 2012/04/11.

30. Fernandez-Ortuno D, Tores JA, de Vicente A, Perez-Garcia A. Mechanisms of resistance to QoI fungicides in phytopathogenic fungi. International microbiology : the official

journal of the Spanish Society for Microbiology. 2008;11(1):1-9. Epub 2008/08/08.

31. Camps SM, van der Linden JW, Li Y, Kuijper EJ, van Dissel JT, Verweij PE, et al. Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: a case study and review of the literature. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(1):10-6. Epub 2011/10/19.

32. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c2096. Epub 2010/05/21.

33. Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. [Bacterial resistance and antibiotic prescriptions: perceptions, attitudes and knowledge of a sample of French GPs]. Medecine et maladies infectieuses. 2010;40(12):703-9. Epub 2010/11/26. Resistance bacterienne et prescription antibiotique: perceptions, attitudes et connaissances d'un echantillon de medecins generalistes.

34. Martinez JL, Baquero F, Andersson DI. Beyond serial passages: new methods for predicting the emergence of resistance to novel antibiotics. Current opinion in pharmacology. 2011;11(5):439-45. Epub 2011/08/13.

35. Gould IM. Coping with antibiotic resistance: the impending crisis. International journal of antimicrobial agents. 2010;36 Suppl 3:S1-2. Epub 2010/12/07.