

TRABAJOS DE REVISIÓN

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto"

RESISTENCIA BACTERIANA

Tte. Cor. Fernando Fernández Riverón,¹ My. Jorge López Hernández,² Dra. Laida María Ponce Martínez,³ y Dra. Caridad Machado Betarte²

RESUMEN

Se realizó una revisión del grave problema de la resistencia bacteriana y la inquietud que por su causa se tiene en muchos países y en organizaciones internacionales de salud. Se expone el concepto, clasificación y se describen las modalidades genéticas que intervienen en su adquisición y transmisión. Se señalan los complejos mecanismos mediante los cuales las bacterias inactivan los agentes antimicrobianos y se puntualizan las medidas actuales que se consideran más efectivas para la prevención de estas.

DeCS: RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS; ANTIBIOTICOS; INFECCIONES BACTERIANAS/prevención y control.

A partir de 1928, cuando *Fleming* descubrió la penicilina, comenzó la llamada época de los antibióticos y, desde esa fecha, en las décadas siguientes, se produjo un incremento de forma exponencial en la creación de nuevas clases de estos agentes, especialmente en países desarrollados.¹

En los años recientes la producción de nuevos antibióticos ha disminuido de forma considerable y ha surgido como un problema de consecuencias impredecibles la

resistencia a estos por la aparición en las bacterias, virus, hongos y protozoarios de mecanismos defensivos con el fin de evadir la acción destructiva de estas sustancias.

La inquietud por este problema lo demuestra el examen que de diversos aspectos del tema se realizan en diferentes países. El Comité de Ciencia y Técnica de la Cámara de los Lores del Reino Unido y su presidente *Lord Soulby*, eminente veterina-

¹ Profesor Consultante.

² Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Cuidados Intensivos Pediátricos.

³ Profesora Instructora. Especialista de I Grado en Pediatría. Médico Intensivista.

rio de Cambridge, ha expresado su preocupación por el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos y la pérdida de su efectividad frente a múltiples microorganismos.¹ Otro signo importante del grave problema de la resistencia a los antimicrobianos, lo constituye la publicación por la Organización Panamericana de la Salud en el año 2001 del libro de resúmenes sobre el tema, obtenidos del Medline y de la base de datos Lilacs, desde 1995 al 2000.²

De acuerdo con *Elliot TS*, la rapidez con que surgen los microorganismos multirresistentes no es igual a la velocidad con que surgen nuevos antibióticos, por tanto, se concibe que pronto no habrá nuevos de estos agentes para tratar a pacientes con sepsis graves.³

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos.⁴

Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración del antibiótico.⁴

TIPOS DE RESISTENCIA

Natural o intrínseca. Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las profundidades de los glaciares de las

regiones árticas de Canadá.¹ Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes.

En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permiten tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico.⁵

Adquirida. Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles.⁵

La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la trasmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias.

En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético móvil como integrones y transposones; esto último no solo permite la trasmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas.^{1,6} De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para resistir la acción de los antibióticos.^{1-3,7} El primero de ellos es por la posición de un sistema de expulsión activa del antimicrobiano, una especie de bomba expulsora que utilizan las bacterias para la excreción de productos residuales o tóxicos, con la que puede eliminar además muchos de estos agentes antibacterianos (fig. A).

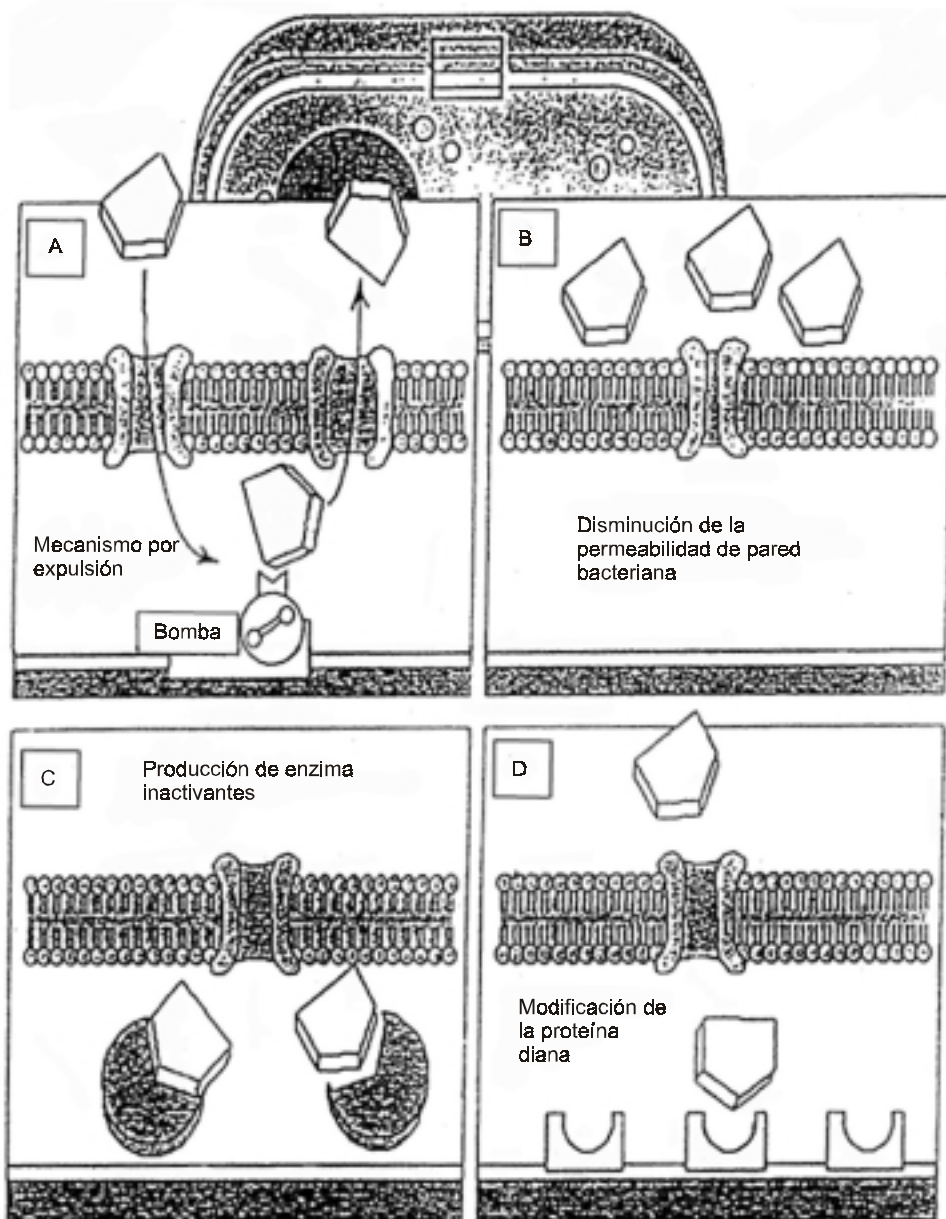


FIG. Mecanismo de resistencia bacteriana.

El segundo, se realiza mediante la disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, con la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas) (fig., B).

La producción de enzimas inactivantes de los antibióticos constituye el tercer mecanismo (fig., C). De esta forma son inhibidos los aminoglucósidos,⁷ el cloranfenicol por la acetil transferasa,⁷ y el caso más típico, el de las beta lactamasas, para el grupo de los beta lactámicos.^{8,9} En años recientes la aparición de beta lactamasas de amplio espectro que incluyen a las antibetalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), dificulta el uso de estos antibióticos tan utilizados.¹⁰

Por último, algunos antibióticos ejercen su acción contra las bacterias uniéndose a una proteína esencial para la supervivencia de estas. La resistencia bacteriana se produce cuando el germen modifica la proteína diana, y cambia su función o produce enzimas distintas^{8,9,11} (fig.,D).

PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

En la actualidad existen varias estrategias con el fin de minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos. A continuación se enumeran las que aparecen en la literatura revisada.^{1,2,12,13}

- Uso racional de los antibióticos mediante la educación a los médicos y la población.
- Incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia.
- Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- Racionalización del empleo de los antibióticos en la medicina veterinaria para la producción de alimento animal. Los efectos del origen de la resistencia bacteriana por medio de esta vía ha sido demostrada en los trabajos de *Aarestrup FM* y otros, al encontrar enterococos resistentes a la vancomicina, tetraciclina y otros antibióticos en las heces de cerdos, pollos y seres humanos. En los 3 especímenes se hallaron el mismo gen (VAN-A) de resistencia a la vancomicina.¹⁴ El mismo autor en otro estudio encontró cepas resistentes de *Campilobacter* y *Escherichia coli* en seres humanos, como consecuencia del uso de antibiótico en la producción de alimentos para animales y recomienda la urgencia de emplear una estrategia para la utilización prudente de estos agentes con este fin, para prevenir la ocurrencia de bacterias patógenas resistentes al fuego como el *Campilobacter*.¹⁵
- Rotación cíclica de antibióticos en las instituciones de salud para reducir la resistencia, se considera un concepto novedoso y atractivo ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia; sin embargo, la incorporación de otros factores potencialmente determinantes en la adquisición de resistencia en la estructura genética como bacteriófagos, plásmidos, transposones y el más reciente descubrimiento de genéticos móviles denominados integrones y cassettes de genes, ha creado cierto grado de escepticismo en el éxito de esta estrategia.¹⁶
- Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria.
- Empleo cada vez más de las vacunaciones. En este sentido, en la actualidad se buscan nuevas opciones contra gérmenes de alta virulencia y multiresistencia, productor de procesos infecciosos graves en los seres humanos como el Neumococo.¹⁷

SUMMARY

A review of the serious problem of bacterial resistance and of the concern it arises in many countries and international health organizations is made. The concept and classification are explained and the genetic modalities taking part in their acquisition and transmission are described. The mechanical complexes by which bacteria inactivate the antimicrobial agents are stressed and emphasis is made on the most effective current measures to prevent them.

Subject headings: DRUG RESISTANCE, MICROBIAL; ANTIBIOTICS; BACTERIAL INFECTIONS/ prevention and control.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hart CA. La resistencia a los antibióticos. ¿un problema creciente? Br Med J (Ed Latinoam) 1998;6:147-8.
2. Pan American Health Organization. Antimicrobial resistance Bibliography. Washington DC: Division of Disease Prevention and Control Communicable Diseases Program, 2001.
3. Elliot TS. Antibacterial resistance in the intensive care unit. Mechanisms and management Br Med Bull 1999;55(1):259-76.
4. Cordiés Jackson L, Machado Reyes LA, Hamilton Cordiés ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Acta Med 1998;8(1):13-27.
5. Couvalin AJ. El final de la edad de oro de los antibióticos. Ther Nat 1988; 314(3):50-2.
6. Guerra B. Antimicrobial resistance and spread of class 1-Integrans among Salmonella Serotipes. Antimicrob Agent Chemother 2000;44(8):2166-9.
7. Lay M. Bacterial resistance in the 90s. Contemp Pediatr 1994;11(4):72-99.
8. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistance Pneumococcus. Clinical relevance, therapy and prevention. Chest 2000;117(2):530-41.
9. Hedberg M. Beta-Lactam resistance in anaerobic bacteria. A review. J Chemother 1996;8(1):3-16.
10. Iyobe S. Appearance of extended spectrum beta Lactamases. J Nipón Riwsho 1997;55(5):1219-24.
11. Davies J, Welb V. Antibiotic resistance in bacteria. En: Krause RM, ed. Emerging infections biomedical research report. New York: Academic Press; 1998:239-73.
12. Turnidge J. What can be done about resistance to antibiotic? BMJ 1998;317(5):645-7.
13. Jones RN. Can antimicrobial activity less sustained? An appraisal of orally administered drugs used for respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;27(1-2):21-8.
14. Aarestrup FM. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in Enterococcus Faecalis and Enterococcus Fagcium from humans in the community, broilers and pigs in Denmark. Diag Microbiol Infect Dis 2000;37(2):127-37.
15. ———. The effects of antibiotic usage in food animal on development of antimicrobial resistance of importance for humans in *Campylobacter* and *Escherichia coli*. Microbes Infect 1999;1(8):639-44.
16. John JF. The microbial genetics of antibiotic cycling. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21(1 Suppl): s22-31.
17. Fedson DS. Pneumococcal Vaccination for older adults. The First 20 years. Drugs Aging 1999; Suppl1:21-30.

Recibido: 30 de septiembre de 2002. Aprobado: 30 de octubre de 2002.

Tte. cor. *Fernando Fernández Reverón*. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.