

Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial

Antimicrobial resistance, a world threat

MSc. Dra. Mabel González Alemán

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

Considerando los espectaculares efectos de los antibióticos a finales de la década de los 70, el médico cirujano de los Estados Unidos *William H. Stewart* declaró: *es tiempo de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y declarar ganada la guerra*. Aunque esta frase es apócrifa, refleja el pensamiento general de la comunidad médica de aquellos tiempos, que hoy sabemos, está muy lejos de la realidad.

Los microorganismos tienen una adaptabilidad increíble, son capaces de sobrevivir a temperaturas elevadas, heladas, a salinidad extrema, en volumen de cero oxígeno, en presencia o ausencia de luz, entre otras condiciones adversas; muchas bacterias se reproducen entre 20 y 30 minutos, mientras que el hombre puede necesitar 20 y 30 años. Por otro lado, la aprobación de nuevos antimicrobianos no satisface las necesidades porque es muy lenta y costosa, demora mucho tiempo recuperar la inversión, que se estima entre 400 y 800 millones de dólares para cada nueva molécula, y esto disminuye el incentivo de los fabricantes. Los antibióticos se usan en períodos cortos, entre 7 y 10 días, a diferencia de otros medicamentos de usos prolongados para enfermedades crónicas.¹

Datos publicados por diferentes Sistemas de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en América Latina coinciden en que bacterias grampositivas, tales como, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus* spp., causantes de diversas enfermedades, son las de mayores índices de resistencia a los antimicrobianos.²

Staphylococcus aureus tiene una corta historia de sensibilidad a los antimicrobianos. En la actualidad todos los aislados de origen hospitalario, y más del 80 % de los comunitarios, son resistentes a la penicilina. Entre 1955 y 1960 se comenzó a utilizar la meticilina (primera generación de penicilinas semisintéticas) para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina. A solo 2 años de su introducción fue descrito el primer aislamiento de *S. aureus* meticilina resistente (SAMR), y en 1963 el primer brote nosocomial epidémico (SAMR-AH). Esta resistencia es debido a la presencia del gen *mecA*, que codifica una proteína ligadora de penicilina (PBP, siglas en inglés de *penicillin binding proteins*), conocida como PBP2a o PBP2', la cual confiere baja afinidad para los antibióticos betalactámicos. El gen *mecA* forma parte de un complejo móvil (*mec*) que reside dentro de una isla genómica en

un sitio específico dentro del cromosoma de *Staphylococcus aureus* denominado cassette cromosómico estafilocócico (SCC).³

A mediados de la década de los 80 se comenzó a observar un incremento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquiridas en la comunidad (SAMR-AC) en pacientes sin factores de riesgo y sin antecedente de la hospitalización, fenómeno que se expandió por el mundo y alcanzó mayor auge a partir del año 2000. Afecta básicamente a niños y jóvenes, así como personas que viven hacinadas, con pésimas condiciones de higiene. La presentación clínica más frecuente es la infección de piel y partes blandas, se disemina rápidamente, y el 93 % produce leucocidina Pantón-Valentine, exotoxina que provoca la destrucción rápida de los leucocitos y polimorfonucleares, con una tendencia elevada a causar colecciones de pus que requieren de incisión y drenaje, además del tratamiento antibiótico; no exhiben resistencia conjunta a otros antibacterianos como es característica de SAMR-AH, sino que son resistentes a todos los betalactámicos, y, ocasionalmente, a macrólidos y azálidos, pero conservan la sensibilidad a otras familias (como trimetoprim sulfametoxazol, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, clindamicina y tetraciclinas). Conocer estas características permite tratar mejor las infecciones estafilocócicas.

En 1996 se reportó el primer *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) y en 2002 los primeros aislados resistentes (VRSA). Entre las opciones terapéuticas actualmente se dispone de la oxazolidinona, aprobada para su uso en la clínica en el año 2000. Es una linezolidina con eficacia reconocida hasta el momento, a solo un año del uso clínico de este antibiótico, se informaron aislados resistentes en pacientes que la usaron por tiempo prolongado o ciclos frecuentes. Existen otras moléculas aprobadas para tratar infecciones por estafilococos multirresistentes, como quinupristina/dalfopristina, daptomicina, tigeciclina, telavancina y ceftarolina, pero aún no están disponibles en el cuadro básico de medicamentos en Cuba, aunque, afortunadamente, no se ha reportado resistencia a la vancomicina.

En la década del 80 se incrementó la frecuencia de infecciones por *E. faecium* en Estados Unidos y Europa. A partir de ese momento se informaron porcentajes elevados de resistencia a la vancomicina en esa especie, en comparación con *E. faecalis*, que presenta sensibilidad a la teicoplanina. La resistencia está determinada por la presencia de los genes *van A* y *van B*, que modifican el sitio diana de acción de los glucopéptidos. En Estados Unidos se reporta un 35 % de resistencia a la vancomicina, mientras que en América Latina es mucho menor (3 %), y los estudios realizados en Cuba muestran resultados similares a los informados en el área, por lo que este medicamento continúa siendo una opción segura en infecciones ocasionadas por estas especies de microorganismos.

Streptococcus pneumoniae ha mostrado un incremento alarmante de la resistencia a varios antimicrobianos de uso cotidiano a finales del siglo XX desde el primer reporte de resistencia en 1960. En el año 1995, países como Estados Unidos, Francia y México, reportaron cifras de resistencia a la penicilina superiores al 40 %. Algunos aislados muestran resistencia a múltiples fármacos, tales como, betalactámicos, cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina, trimetoprim/ sulfametoxazol y fluoroquinolonas. El principal grupo de riesgo a contraer infecciones por neumococo resistente a la penicilina son los menores de 2 años, que asisten a círculo infantil o cumplieron tratamientos antibióticos previos.

El Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) estableció en 2008 nuevos puntos de corte para definir la sensibilidad a la penicilina de este microorganismo, dependiendo del sitio de infección. Para infecciones extrameningeas, en particular la

neumonía adquirida en la comunidad (NAC), está demostrado que los betalactámicos son los antibióticos de elección, fundamentalmente la amoxicilina, aun para cepas con resistencia intermedia, que son las predominantes en América Latina (1 %), lo que obedece a la elevada concentración que alcanzan en el alvéolo y líquido pleural. Para estas localizaciones la resistencia *in vitro* no es paralela al fracaso clínico. Una situación diferente ocurre con los neumococos identificados en el líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que se sugiere en la terapia dosis elevadas de cefalosporinas de tercera generación y vancomicina, considerando que la concentración de los antibióticos en este sitio es escasa y la resistencia *in vitro* sí es paralela al fracaso clínico, además de la elevada mortalidad. No se ha reportado resistencia de neumococo a la vancomicina.⁴

Por otro lado, el panorama de la resistencia a los antimicrobianos para gramnegativos es alarmante. En este grupo se destacan enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores. La resistencia a betalactámicos puede ocurrir debido a 3 mecanismos fundamentales: reducción de la permeabilidad de la membrana externa, modificación de una o más enzimas del tipo PBP, eflujo y producción de betalactamasas, sin dudas el mecanismo más importante.

En 1983, en Alemania, se informó el primer aislado de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefotaxima, cefalosporina de espectro extendido, efectiva para el tratamiento de las infecciones moderadas a severas producidas por bacilos gramnegativos. El uso indiscriminado de estos agentes provocó, en un período muy corto, el surgimiento de nuevas cepas productoras de nuevas betalactamasas, las cuales fueron denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE); desde entonces se han descrito más de 200 variantes en todo el mundo. Las BLEE son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactames, pero no a los carbapenemes, ni las cefamicinas. Antes del año 2000, las enterobacterias resistentes a los carbapenemes (ERC) eran poco comunes. Recientemente, en los Estados Unidos se han presentado numerosos brotes de infecciones por cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KpC). Se han descrito también en Colombia, Argentina y otros países de América Latina. Las KpC generan multirresistencia (piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolona y aminoglucósidos). La fosfomicina ha mostrado ser de utilidad, así como la tigeciclina y la colistina. En 2010 se descubrió la carbapenemasa de tipo metaloenzima NDM-1 en pacientes de Nueva Delhi, India. El primer caso en nuestra área se reportó en Guatemala, en 2011.

En América Latina el mayor problema de resistencia lo tienen los bacilos gramnegativos no fermentadores, básicamente *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Ambas son multirresistentes, aunque tienen diferencias en su virulencia. Más del 90 % de los *Acinetobacter* pertenecen al complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Abc), y son resistentes a las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, la trimetoprima/sulfametoxazol, las tetraciclinas clásicas, los nitrofuranos, los macrólidos, los azálidos, los estólidos y las estreptograminas. Entre las opciones terapéuticas, solo se recomienda sulbactam, colistina, combinación de carbapenemes con sulbactam o rifampicina, y la tigerciclina.⁵

El problema más agudo que plantean actualmente los aislados de *P. aeruginosa* es la resistencia por carbapenemasas, debido a metalocarbapenemasas de varios tipos, que hidrolizan el imipenem, el meropenem y todas las cefalosporinas, pero no destruyen al aztreonam, ni son inhibidas por inhibidores de betalactamasas. La fosfomicina sódica es activa sobre 50 % o más de los aislados de *P. aeruginosa*.

El panorama mundial de la resistencia antimicrobiana nos amenaza con volver a la era preantibiótica. La mejor solución es evitar las infecciones con vacunas y cumplir con

las precauciones universales, tales como, el lavado de manos y respetar la unidad individual, así como aplicar debidamente las medidas de aislamiento hospitalario en pacientes colonizados o infectados por microorganismos multidrogosresistentes.

Es necesario crear sistemas de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos desde el hospital hasta los centros de referencia, que permitan conocer los datos de los servicios, región o país. Cada hospital debe disponer de un equipo de soporte y administración de antimicrobianos que incluya infectólogo, epidemiólogo, farmacólogo y realizar auditorías de control.

Nuestros antecesores vivieron en un mundo sin antibióticos. Lo mismo podría ocurrir con nuestros sucesores. Tenemos los medios para asegurar que los antibióticos sigan siendo eficaces, pero se nos está agotando el tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1-12.
2. Sánchez-García M, de la Torre-Ramos MÁ. Resistencia al linezolid: ¿una curiosidad de laboratorio o un problema clínico relevante? *Enferm Infecc Microbiol Clin* [serie en Internet]. 2013 [citado 20 de junio de 2013];XXX(X). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.002>
3. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(6):519-28.
4. Morejón M. Panorama infeccioso actual en América Latina. *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana*. 2012;2(2).
5. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiology Reviews*. 2013;37:130-55.

Recibido: 18 de junio de 2013.

Aprobado: 25 de junio de 2013.

Mabel González Alemán. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". San Francisco # 10 112, esquina Perla, Reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mabel.aleman@infomed.sld.cu