

Editorial

Reflexiones sobre resistencia bacteriana

M. Gobernado

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

Desde hace algunos años estamos inmersos en el problema de la resistencia de las bacterias a los antibióticos. Ésta comenzó pronto, pues al poco tiempo de introducirse la penicilina se detectaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes. En la década de 1950 ya había cepas multirresistentes de *Shigella*, para las que eran inútiles sulfamidas, tetraciclinas, estreptomina y cloranfenicol.

La resistencia puede ser natural o adquirida; la adquirida se produce por evolución vertical, mutaciones espontáneas en el cromosoma que se transmiten a la descendencia, u horizontal, por transmisión de genes de resistencia mediante conjugación, transducción y transformación. La rapidez de desarrollo de las bacterias, su concentración alta en muchos ambientes y los procesos genéticos determinan la posibilidad de adquisición de resistencias.

En la actualidad hay más de veinte especies bacterianas habituales entre nosotros cuya resistencia a los antibióticos tiene un impacto negativo en la salud humana. Un 90% de *S. aureus* son ahora resistentes a la penicilina, pero además un 15% a 35% son también resistentes a la metilina, y hemos asistido a la aparición de cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina, y últimamente, en el año 2002, con resistencia total a este glucopéptido.

Desde las primeras cepas de *Streptococcus pneumoniae* con baja sensibilidad a la penicilina descritas en 1977, y con multirresistencia en 1986, hemos llegado a un 40% de

cepas no sensibles; hecho acompañado, además, de resistencia en mayor o menor grado a macrólidos, cefalosporinas y quinolonas, y la presencia de cepas tolerantes a la vancomicina, con el impacto que supone para el tratamiento empírico de las meningitis. De otros estreptococos preocupa la creciente detección de cepas resistentes a macrólidos, clindamicina y tetraciclina en *S. pyogenes*, aunque afortunadamente ninguna a penicilina, fluoroquinolonas ni glucopéptidos; y tenemos necesidad de vigilar la resistencia de los estreptococos del grupo B ante el uso, legítimo como profilaxis en las madres, de penicilina, ampicilinas y macrólidos para proteger al neonato de la infección perinatal.

El amplio uso de vancomicina en profilaxis, asociado al empleo de otros glucopéptidos en animales, ha conducido a la aparición de cepas resistentes de *Enterococcus*, detectadas en 1993, sobre todo *E. faecalis* y *E. faecium*, a este antibiótico y otros glucopéptidos, y lo que es preocupante, la detección de cepas resistentes a la asociación quinupristina-dalfopristina, excepcionalmente usada en nuestros hospitales, diseñada para combatir las cepas de enterococos resistentes a vancomicina y teicoplanina, probablemente derivadas del uso de otras estreptograminas también en animales.

Las cepas de *Haemophilus influenzae*, tan frecuentemente patógenas en pediatría, tienen una tasa alta de resistencia a las ampicilinas, mayor del 30%, por producción de beta-lactamasas, y a los macrólidos y el cotrimoxazol, de gran consumo en la medicina extrahospitalaria.

Desconocemos, por ser un patógeno que tenemos medio abandonado, la incidencia real de resistencia a los antibióticos de *Bordetella pertussis*, probablemente por la dificultad de su detección desde el punto de vista microbiológico. *Legionella pneumophila* nos da problemas frecuentes con sus brotes infecciosos, determinando la alerta sobre su comportamiento frente a los macrólidos y las fluoroquinolonas. La existencia de algunas cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* y otras especies de *Mycobacterium*, tanto a los fármacos de primera línea isoniazida, etambutol, rifampicina, estreptomycin y espiramicina, como a otros de uso alternativo, es un hecho al que asistimos con sobresalto, ya que las infecciones causadas por este género de bacterias no han desaparecido entre nosotros. La disminución de los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* no impide que estemos atentos a la resistencia de esta bacteria frente a antibióticos clásicos como penicilinas, cefalosporinas, macrólidos e incluso a la quinolona ciprofloxacino, ya que nadie puede evitar el resurgir de brotes por la situación social de nuestro país.

Hay una serie de bacterias, que podríamos clasificar como implicadas en zoonosis, con una gran tasa de resistencia a diferentes antibióticos, entre ellas *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* y *Yersinia enterocolitica*. Algunas cepas de *Salmonella*, sobre todo *S. enteritidis* y *S. typhimurium*, encontradas en vacas, cerdos, pavos y pollos, en granjas y mercados, y por lo tanto en los alimentos del hombre, incluyendo leche y horchata, tienen una alta tasa de resistencia a las ampicilinas, cefalosporinas (incluyendo las de tercera generación) y fluoroquinolonas; esta multirresistencia tiene trascendencia en las infecciones causadas por dichas especies en el hombre, como son las enterocolitis infantiles, las toxi-infecciones alimentarias de los adultos y las infecciones sistémicas de los inmunodeprimidos. Y semejantes consideraciones se pueden hacer de los otros patógenos intestinales mencionados. *C. jejuni*, que en la actualidad es, durante la mayor parte de los meses del año, la principal bacteria causante de diarreas infantiles, presenta una tasa de resistencia a las quinolonas superior al 60%, y menor a los macrólidos usados como tratamiento antibiótico de elección. La buena noticia que supuso el conocimiento de que *H. pylori* se asociaba a la úlcera péptica, y por lo tanto que ésta podía ser tratada con antibióticos, ahora nos trae asociada una nueva preocupación: la evidencia de que la bacteria está adquiriendo resistencia a los antibióticos que mejor la erradicaban (amoxicilina, claritromicina, metronidazol y tetraciclinas).

E. coli, uno de los patógenos más comunes en el ser humano, y por otro lado un buen comensal, causante de in-

fecciones urinarias, intestinales, intraabdominales, meningitis, de piel y tejidos blandos, bacteriemias y otras, ha adquirido resistencia a diversos antibióticos; la mitad de las cepas son resistentes a las ampicilinas y el cotrimoxazol, un 20% a las fluoroquinolonas, un 15% a amoxicilina-ácido clavulánico y un porcentaje menor a las cefalosporinas de tercera generación. Cepas de esta especie seleccionadas en los hospitales, junto con algunas de los géneros *Citrobacter*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, son capaces de producir betalactamasas, tanto cromosómicas como plasmídicas, de espectro ampliado y extendido, volviéndose resistentes a la mayoría de los antibióticos conocidos, incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aunque no a los carbapenemes.

Entre las cepas multirresistentes hospitalarias hay que incluir especies de los géneros *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y *Acinetobacter*; en el caso de este último patógeno no es infrecuente encontrar cepas exclusivamente sensibles a la asociación ampicilina-sulbactam y a la colistina.

Ante esta situación de la resistencia de numerosas bacterias, son varias las actitudes que estamos tomando o debemos tomar; entre ellas, evidentemente, un uso más adecuado de los antibióticos, no empleándolos cuando no sean necesarios, sobre todo en el medio extrahospitalario, y el adecuado cumplimiento de las prescripciones médicas en dosis y tiempo, así como el conocimiento de la cantidad de su uso y de sus indicaciones concretas. Esto requiere el estudio previo de la prevalencia por áreas de las distintas infecciones, y de los hábitos y costumbres de la prescripción médica y las características de los enfermos. El uso de guías de consenso, aunque no es una obligación, es un apoyo. Es necesaria vigilancia local, regional, nacional e internacional de las cepas resistentes, con programas y bases de datos que tiendan a ser comunes, fiables y homologables, usando redes que funcionen en tiempo real, al menos por áreas nacionales. Hay que estudiar las fuentes de bacterias, sus tipos y resistencias, como pueden ser los portadores asintomáticos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *B. pertussis*, en niños de colegios o guarderías, o sujetos de otras instituciones comunitarias cerradas. Debemos profundizar en el conocimiento del poder patógeno, la virulencia y la prevalencia de algunas bacterias, con el fin de adecuar o crear vacunas para prevenir las infecciones causadas por ellos, como en el caso de los ya comentados *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *B. pertussis*, los estreptococos de los grupos A y B, *N. meningitidis*, *M. tuberculosis* y *H. pylori*, y estudiar con ensayos clínicos el impacto de estas vacunas para prevenir las infecciones y en la resistencia a los antibióticos.

Finalmente, debemos valorar la repercusión económica que suponen las infecciones por bacterias resistentes.

Es necesario también, en el mundo de los animales relacionado con el hombre y sus alimentos, estudiar las fuentes de los patógenos, su diversidad y resistencias, eliminando entre ellos las familias de antibióticos capaces de generar resistencia con repercusión en las infecciones humanas, como quinolonas, tetraciclinas, glucopéptidos y estreptograminas, aunque no parece que sea una tarea fácil. Relacionados con los animales, y también con el hombre, son necesarios estudios para conocer mejor la biodegradación de los antibióticos en el medio ambiente, especialmente de las quinolonas, por la repercusión que mínimas cantidades de estas sustancias tienen en generar resistencias en las bacterias ambientales y su posterior transmisión a otras.

Los laboratorios, tanto de microbiología clínica como de salud pública, veterinaria e investigación de cualquier rama, tienen una labor importante por delante. La base de muchas de las medidas y actitudes comentadas pasa por ellos: estudio de la prevalencia y resistencia de los micro-

organismos infecciosos, humanos y animales, en la comunidad social y en las granjas, estandarización de criterios sobre puntos de corte de cepas sensibles o resistentes, valoración de máquinas automáticas de detección de resistencias, descubrimiento de mecanismos de resistencia y mejor detección de éstos, identificación de patógenos en flora mixta y su influencia en las infecciones polimicrobianas, y otras tareas. La biología molecular va a ser de mucha ayuda para el mejor estudio de las resistencias cromosómicas, de los plásmidos y los genes que las condicionan, la secuenciación total del genoma de más bacterias y el empleo práctico de micromatrices, y la PCR múltiple para detectar varios microorganismos y sus resistencias.

Otra medida es el desarrollo de nuevos antibióticos diseñados para evitar las resistencias, aunque más simple todavía es recuperar antibióticos que no están de moda pero que mantienen una actividad aceptable sobre patógenos que hoy consideramos problemas, como la fosfomicina, el mecillinam, el ácido fusídico y otros; sobre ellos, esta revista ha iniciado una serie de revisiones.