

4

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

REVISIÓN DEL TEMA

Martha Lucía Marín Ayala *

RESUMEN

De alguna manera la naturaleza bacteriana se las ingenia para poder sobrevivir, a pesar de los avances logrados en el campo de la investigación en medicina en el desarrollo de nuevos medicamentos, particularmente el de los antibióticos. Esta revisión pretende señalar algunos de los mecanismos más importantes de resistencia a los antibióticos y proponer medidas para el control de la misma.

Palabras clave: Resistencia, antibióticos, mecanismos.

ABSTRACT

In some way, bacterial nature always finds a way to survive in spite of the advances achieved in the field of medical research in the development of new drugs, particularly antibiotics. This review attempts to point out some of the most important mechanisms of resistance to antibiotics and proposes measures for the control of these.

Key Words: Resistance, antibiotics, mechanisms.

* *Residente Microbiología y Parasitología, Universidad Pontificia Bolivariana Corporación para Investigaciones Biológicas.*

Separatas: Calle 12 sur # 2-12 Apto 1004. Medellín - Colombia.

HISTORIA

Hace 50 años se descubrió que algunos microorganismos producían sustancias naturales que inhibían el crecimiento o incluso causaban la muerte de otros. Los científicos comenzaron a producir, cultivar y purificar estas sustancias para tratar enfermedades causadas por microorganismos. Desde entonces, los antibióticos fueron utilizados ampliamente en la clínica, incluso en el tratamiento de síntomas menores.(1).

Era de la penicilina (1940-1960) : Antes de 1941, el *streptococcus spp.* fue la mayor amenaza para el paciente hospitalizado. El uso de la penicilina disminuyó en forma importante esta amenaza, de tal forma que el cuerpo médico comenzó a utilizarla sin restricciones. En este período se subvaloraba la importancia de las técnicas asépticas en el manejo de los pacientes hospitalizados, lo que influyó aún más en el amplio uso de las penicilinas.

En 1942, se reportaron las primeras resistencias a la penicilina por parte del *staphylococcus aureus* y para 1950 el 80% de las cepas hospitalarias de este germen, eran resistentes a ella. Posteriormente estas resistencias no se limitaron a las cepas hospitalarias de *S. aureus*, sino también a las cepas adquiridas en la comunidad.(1)

Era de las penicilinas de amplio espectro (1960-1978) : En esta época se inició el uso de la meticilina y la ampicilina ; desafortunadamente pronto se encontró resistencia a la ampicilina por parte de la *escherichia coli*.

Las cefalosporinas de amplio espectro en general demostraban más resistencia a β -lactamasa, sin embargo, algunos bacilos

Gram-negativos desarrollaron resistencia rápidamente.

Era de cefamicinas, monobactámicos, carbapenems e inhibidores de β -lactamasa (1978-1995) : *Streptomyces clavuligerus*, una bacteria Gram-positiva filamentosa del suelo, produce cefamicinas (antibiótico β -lactámico), de las cuales se desarrolló la ceftioxitina. Esta molécula es particularmente resistente a β -lactamasas. La adición de radicales a la molécula de cefalosporina, permitió mejorar aún más la resistencia a β -lactamasas, como en el caso del cefuroxime. (1).

El primer inhibidor de β -lactamasa (ácido clavulánico), producido por *S. clavuligerus*, se ha utilizado asociándolo con penicilina desde abril de 1984 con muy buenos resultados. Recientemente se descubrió que *Pseudomonas acidophila* produce un antibiótico (monobactam), con poca actividad contra bacilos Gram-negativos, y ninguna contra bacterias Gram-positivas ni anaerobios. Sin embargo, el aztreonam (monobactam sintético), tiene excelente actividad antipseudomonas y contra bacilos Gram-negativos productores de β -lactamasa.(1)

TEORÍA EVOLUTIVA

Con el fin de comprender los mecanismos de resistencia a los antibióticos y la forma como estos se desarrollaron, es importante esclarecer el origen evolutivo de las bacterias, y las sustancias que éstas producen para defenderse de las toxas que el medio ambiente le presenta.

Hace 3500 millones de años las células primitivas estaban constituidas por simples bicapas fosfolipídicas cerradas, que regulaban el paso de iones a través de una fuer-

za protónica. Con el tiempo, las RNA polimerasas, ribosomas y genes, se unieron a la superficie externa de la membrana. La célula primitiva inició el transporte de bloques de mureína, hacia el interior, doblándose de tal forma que las moléculas adheridas a la superficie quedaron en el interior, junto con una membrana interna, pared, y a continuación una membrana externa.

Esta teoría sugiere que las primeras bacterias que aparecieron en este planeta fueron las Gram-negativas, por la presencia de membrana interna y externa.

Estas bacterias con el tiempo fueron engrosando la capa de mureína, en donde se anclaron proteínas, con la eventual pérdida de la membrana externa, dando origen así a las bacterias Gram-positivas.

Durante este período, bacterias Gram-negativas tales como *Flavobacterium* spp., desarrollaron la habilidad de hacer monobactams y β -lactamasas debido a la necesidad de sobrevivir en diferentes ambientes. Las bacterias Gram-positivas se hicieron más complejas, desarrollando β -lactámicos y β -lactamasas.(1)

En nuestra lucha contra las bacterias, los seres humanos desarrollamos sustancias que éstas utilizan comúnmente para sobrevivir; lo que no habíamos notado, es que los nuevos agentes β -lactámicos, son, de hecho, los más antiguos a nivel evolutivo.

MECANISMOS GENERALES DE RESISTENCIA

Existen algunos mecanismos de resistencia a los antibióticos que son comunes en diferentes géneros de bacterias a pesar de que la información genética para el meca-

nismo en particular, sea diferente. Por ejemplo : Existen enzimas que degradan el antibiótico, inhibiendo así su acción final. Sin embargo, el gen que codifica para la cloranfenicol acetil transferasa, no es el mismo que codifica para una β -lactamasa. (2)

Los mecanismos más comunes de resistencia en general, son:

- 1.- Disminución de la entrada de la droga: Este es uno de los principales mecanismos de resistencia, visto por primera vez en mutantes de laboratorio producidos por Alexander Fleming. (3).

Este mecanismo no es muy potente, ya que puede evadirse con el simple aumento en la cantidad de la droga.

Es importante conocer cuando un mecanismo de resistencia es alta o levemente efectivo, puesto que la resistencia leve o moderada, no representa un problema tan grave a nivel práctico, siendo posible la utilización del antibiótico, con un simple ajuste en la dosis del mismo.

Un mecanismo más potente de resistencia es aumentando la eliminación del antibiótico desde la célula, como ocurre con las bacterias resistentes a tetraciclinas. Estas bacterias poseen una proteína de membrana que bombea la tetraciclina hacia afuera de la bacteria.

- 2.- Inactivación del antibiótico : Algunas bacterias sintetizan enzimas codificadas genéticamente, las cuales destruyen el antibiótico, dejándolo inactivo. Las enzimas de resistencia pueden inacti-

var penicilinas, cefalosporinas, estreptomycin, kanamicina, aminoglicósidos y cloranfenicol. (3).

- 3.- Alteración en el blanco del antibiótico: Una mutación a nivel de la bacteria cambia de alguna manera la conformación estructural de la enzima sobre la cual actúa el antibiótico, de tal manera que éste no puede unirse a la enzima, y por tanto el antibiótico no puede ejercer su efecto.

La resistencia a eritromicina se da por cambios a nivel del ribosoma, blanco sobre el cual actúa este antibiótico.

La tetraciclina tiene un segundo mecanismo de resistencia, que se da a nivel del gen *tetM*, encargado de una alteración estructural del ribosoma. (3,4)

- 4.- Sustitución por blancos insensibles al antibiótico : La bacteria resistente sintetiza una copia de la enzima, sobre la cual no actúa el antibiótico, a pesar de que exista unión entre éste y la enzima resistente .(3)

MECANISMOS DE TRANSFERENCIA DE LA RESISTENCIA

La resistencia a determinado tipo o tipos de antibióticos puede lograrse mediante diversos mecanismos de "comunicación" bacteriana, entre bacterias de igual o diferente especie.

- 1.- Conjugación : Una bacteria resistente transfiere información genética (plásmido) a una bacteria sensible a través de un puente citoplasmático o pili.
- 2.- Transducción : La información es lle-

vada por un bacteriófago (virus) que entra y se reproduce dentro de la bacteria; al romperla libera fagos, que contienen plásmidos R. Estos infectan otras bacterias que no mueren, sino que adquieren resistencia antibiótica.

- 3.- Transformación : La bacteria incorpora un DNA exógeno que contiene la información de algún tipo de resistencia.
- 4- Transposición: movimiento de un fragmento de DNA (transposon), de un plásmido a otro, a un cromosoma, o a un fago, con la información de resistencia.
- 5- Feromonas: Este mecanismo sólo se ha descrito en *enterococcus spp.* Estas bacterias secretan feromonas, que actúan como atrayentes de otras bacterias de tal manera que, una vez que la bacteria resistente y la sensible entran en contacto directo, hay paso de información genética que confiere resistencia a la bacteria sensible. (2,5).

MECANISMOS DE RESISTENCIA ESPECÍFICOS

Resistencia a los β -lactámicos.

Los mecanismos de resistencia a β -lactámicos pueden ser *enzimáticos* o *no enzimáticos*. Entre los mecanismos no enzimáticos más importantes tenemos :

- 1.- Disminución de la permeabilidad de la membrana celular al antibiótico, impidiendo la interacción con los sitios de acción de la pared celular.

Este tipo de resistencia ocurre principalmente en bacterias Gram-negativas,

las cuales tienen una membrana externa, que las hace más complejas para la penetración de cualquier sustancia.

Pseudomonas aeruginosas presenta este mecanismo de resistencia. (2,4)

- 2.- Alteración de las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) : Las proteínas ligadoras de penicilina, a pesar de que cumplen con esta función, no fueron dispuestas deliberadamente para ello sino que su función principal es la síntesis de la pared celular. Cuando una molécula de penicilina, se une a una PBP, la síntesis de la pared es inhibida. La membrana de la bacteria queda frágil y se rompe. Sin embargo, si la PBP presenta una alteración en su configuración, el anillo β -lactámico no puede unirse y mucho menos ejercer su acción antibiótica. (2,6),

Este mecanismo es particularmente importante para *Pseudomonas spp.*

- 3.- Tolerancia : Consiste en una disocia-

ción entre la acción inhibidora y la letal de la droga, posiblemente por disminución en la actividad de la autolisina. (6)

El mecanismo enzimático más importante es la elaboración de β -lactamasa. Estas enzimas son producidas tanto en bacterias Gram-positivas, como en Gram-negativas.

Las β -lactamasas interaccionan con el anillo β -lactámico por medio de una reacción de hidrólisis. Esta es una reacción irreversible que libera el anillo β -lactámico abierto e inactivo, mientras que la enzima vuelve a ser activa. (1,3,6)

Hasta el momento se conocen cuatro tipos de β -lactamasas, A, B, C, y D, de las cuales se conoce su estructura terciaria, e incluso algunas secuencias de su DNA. Las β -lactamasas más estudiadas hasta hoy son la C y la A. En el siguiente cuadro se aprecian algunas importantes propiedades de estas enzimas :

PROPIEDADES DE ALGUNAS β -LACTAMASAS :		
Propiedades	Clase C	Clase A
Gen estructural	Usualmente cromosómico	Plásmido o transposon
Sitio activo	Serina 64	Serina70
Eficiencia catalítica	Hidrólisis lenta	Hidrólisis eficiente
Sustrato de preferencia	Cefalosporinas	Carbapenems, penicilinas y cefalosporinas
Regulación de producción	Inducible	Raramente inducible
Localización	Periplásmica (no liberada)	Periplásmica (excretada)
Distribución	Sólo Gram-negativas	Gram-negativas y Gram-positivas
Protección	Células únicas	Poblaciones celulares cuando es excretada

Una β -lactamasa de reciente descubrimiento, dependiente del Zinc, es mediada por plásmidos y confiere resistencia a carbapenems, imipenem y meropenem. (1).

Resistencia a los aminoglicósidos

Entre las bacterias aerobias, la resistencia a los aminoglicósidos se debe más comúnmente a enzimas modificadoras que son codificadas por genes plasmídicos o cromosomales. Se han identificado más de 12 enzimas capaces de cumplir con este mecanismo. La resistencia al aminoglicósido se logra mediante la modificación del antibiótico durante el proceso de transporte a través de la membrana citoplasmática.

Un importante factor en la determinación de la resistencia es la afinidad que la enzima presenta con el antibiótico, es decir, a mayor afinidad de ésta por el antibiótico, mayor resistencia de la bacteria al mismo.

En las bacterias Gram-negativas, el aminoglicósido debe unirse a la superficie de la membrana. Peterson y colaboradores en 1987 demostraron la disminución en la unión del antibiótico al lipopolisacárido de la membrana en una cepa de *E. coli*, mecanismo intrínseco de resistencia para algunas cepas de bacterias Gram-negativas.

Bryan, L. E. en 1989, encontró que mutaciones en el gen *rpsL* de *E. coli* producen una alteración conformacional en la proteína ribosomal 512.10, la cual le confiere a esta bacteria una resistencia a la estreptomina. *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *Paeruginosa* y *E. faecalis*, presentan este tipo de resistencia. (3).

Las cepas resistentes a estreptomina de *M. Tuberculosis*, poseen una alteración en

la subunidad 16S y en la proteína ribosomal S12. (2).

Resistencia a cloranfenicol

La resistencia a este fármaco, ocurre principalmente por la adquisición de plásmidos que codifican la enzima cloranfenicol acetil transferasa, que por medio de una reacción de acetilación, inactiva este medicamento, confiriendo resistencia a la bacteria que posee la enzima. (2,4,6).

Burns y colaboradores en 1985 encontraron que algunas bacterias Gram-negativas tienen mutaciones cromosómicas, lo que produce disminución de la permeabilidad de la membrana a este medicamento. (4).

Resistencia a macrólidos, lincosamida y estreptogramina

La resistencia intrínseca a estos antibióticos en bacilos Gram-negativos se debe a la baja permeabilidad de la membrana externa a estos compuestos hidrofóbicos. (2,4,7)

Estos antibióticos actúan uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo la elongación de la cadena de péptidos. Dicha resistencia, puede deberse a la adquisición de un gen *erm*, que codifica una metilasa. Esta enzima es responsable de un cambio en la conformación del ribosoma, disminuyendo así la afinidad de éste por el antibiótico (Lai y Weisblem 1971). (8,9)

Otro mecanismo adquirido es el descrito por Arthur y colaboradores en 1986. Este mecanismo ocurre principalmente en enterobacterias que destruyen los anillos de lactona por la producción de eritromicina esterasa, codificada por los genes *ereA* y *ereB*. (8,9).

Por último, se ha reportado resistencia de *S. epidermidis*, debido a la eliminación activa del medicamento. Ross y colaboradores en 1990 describieron el gen de resistencia *msrA*, que codifica para una proteína de transporte, responsable de la eliminación del antibiótico.(3).

Resistencia a tetraciclinas

Este tipo de resistencia, es el que con mayor frecuencia encontramos en la naturaleza. Puede presentarse mediante diversos mecanismos :

1. Permeabilidad alterada de la membrana : Mutaciones cromosómicas en *E. coli*, producen deficiencia de la porina Omp F, a través de la cual se difunde la tetraciclina normalmente. Este mecanismo se ha observado también en *Salmonella* y *Shigella* spp. (2,3).
2. Eliminación activa: Las bacterias Gram-positivas desarrollan resistencia contra tetraciclinas frecuentemente por bombeo del antibiótico fuera de la célula, disminuyendo así su concentración intracelular, de tal forma que la acción a nivel ribosomal está inhibida. Esta eliminación activa es mediada por la proteína de membrana Tet, que intercambia un protón extracelular, por un complejo catión-tetraciclina intracelular, disminuyendo así la concentración de tetraciclina intracelular (Kaneko y cols. 1985).

Se han descrito ocho clases de genes *tet*, los cuales codifican para la proteína de membrana comprometida en este mecanismo de resistencia.(2,4).

Por otro lado, la tetraciclina per se, induce la síntesis de proteínas de resis-

tencia que actúan en forma similar a transportadores bacterianos, de los cuales podrían haber evolucionado.

Nikaido, H. en 1994 describió la baja resistencia intrínseca de *P. aeruginosa* a tetraciclina, explicando que este fenómeno podría entenderse, por el sistema único de eliminación que presenta esta bacteria; además, dicho sistema, no presenta especificidad de sustrato. (2).

3. Protección ribosomal : La tetraciclina actúa reduciendo la afinidad de los sitios A y P de la subunidad ribosomal 30S. La resistencia parece resultar de la producción de una proteína que protege al ribosoma de la acción del antibiótico. Se conocen cuatro genes de protección ribosomal:

-*tetM* en Gram-positivos y Gram-negativos.

-*tetO* en *Campylobacter*, *Streptococcus* y *Enterococcus* spp.

-*tetQ* en *Bacteroides* spp.

-*tetS* en *Listeria monocytogenes* y *E faecalis*.

Este mecanismo de resistencia puede darse a nivel cromosómico, por plásmidos, o más comúnmente por transposones. (2,6).

Resistencia a sulfas y trimetoprim

Las bacterias, a diferencia de las células eucarióticas, son incapaces de tomar el ácido fólico exógeno, por lo tanto, deben sintetizar tetrahidrofolato de novo. Las sulfas y el trimetoprim inhiben en forma competitiva las enzimas necesarias para la formación del tetrahidrofolato. (2,4)

La resistencia a estos antibióticos puede ser intrínseca o adquirida.

1. Resistencia intrínseca : *P. aeruginosa* tiene una membrana externa impermeable a trimetoprim y sulfas, lo que le confiere resistencia a estos fármacos (Then, R. L. 1982). Zrevos y Schaberg en 1985, demostraron la capacidad por parte de *Enterococcus* y *Lactobacillus* spp. de utilizar ácido fólico exógeno. (2,6).
2. Resistencia adquirida a trimetoprim : Se conocen dos mecanismos básicos de resistencia adquirida a este medicamento.
 - 2.1 El gen responsable de la producción de dehidrofolato reductasa (DHFR), es el gen *folA*. Una mutación cromosómica a este nivel, aumentaría la producción de esta enzima, haciendo a la bacteria débilmente resistente al antibiótico. De Groot y colaboradores encontraron este tipo de resistencia en *E. coli*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

Otro tipo de mutación cromosómica, es responsable de la alteración en la permeabilidad de la membrana externa a trimetoprim, debido a la disminución de proteínas transportadoras de membrana.

- 2.2 Un alto nivel de resistencia se desarrolla en enterobacterias por la adquisición de DNA plasmídico, que sintetiza una DHFR resistente a trimetoprim.

Se han descrito 11 clases de DHFR en Gram-negativos. La más común es la DHFR 1, codificada por el transposon Tn 7 (Fling y Richards 1982).(2,6).

3. Resistencia adquirida a sulfonamidas: Se han descrito dos mecanismos:

- 3.1 Elwel y Fling en 1989 encontraron que mutaciones cromosómicas, ocasionan una superproducción de ácido para amino benzoico (PABA). El PABA es una importante enzima, requerida para la síntesis del ácido fólico. Este incremento en la producción de PABA confiere resistencia contra las sulfas a *Neisseria* spp. y *S. aureus*. (2,3).
- 3.2 Estudios realizados por Radström y Swedberg en 1988 demostraron la adquisición de un plásmido codificador de dehidro folato sintasa (DHPS) resistente en Gram-negativos.(2).

Resistencia a quinolonas

Las quinolonas actúan sobre la subunidad A de la DNA girasa, inhibiendo el resellamiento de las hebras de DNA una vez se han separado, interfiriendo así, con la replicación celular. Cuando se someten algunas cepas a altas concentraciones de fluoroquinolonas, se desarrolla resistencia contra este medicamento, posiblemente por mutaciones en el gen *gyrA* (Nakamura y colaboradores 1993).(2,4).

Por otro lado, cambios en la membrana externa de *E coli*, le permiten una cierta resistencia a quinolonas, ya que impiden la entrada del antibiótico a la bacteria.

S. aureus, cuenta con otro mecanismo interesante: la presencia de una bomba de eliminación, codificada por el gen *norA*, intrínseco de especie. Este gen proporciona una alta resistencia a quinolonas hidrofílicas, mas no a las hidrofóbicas. (2).

Resistencia a glicopéptidos

La vancomicina y teicoplanina actúan a nivel de la transglicosilación y transpeptidación en la síntesis de la pared. (4,6).

El problema con la resistencia a estos antibióticos es peor que con los otros, ya que usualmente se acude a éstos debido a las resistencias a penicilinas y aminoglicósidos. (10). Las bacterias Gram-negativas, son intrínsecamente resistentes, debido a la impermeabilidad de la membrana celular externa.

Enterococcus spp. presentan una resistencia adquirida, mediada por el transposon Tn 1546, adquirido mediante la transferencia de plásmidos. (2). La resistencia a glicopéptidos al parecer se da por la baja afinidad del glicopéptido por la pared celular de la bacteria resistente. *Enterococcus sp.* presenta tres fenotipos de resistencia :

1. Fenotipo A con un alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina. (Concentración inhibitoria mínima [MIC], mayor de 256 mcg/ml).
2. Fenotipo B resistente a vancomicina, pero no a teicoplanina. (MIC mayor de 16mcg/ml, pero menor de 1024 mcg/ml).
3. Fenotipo C baja resistencia a vancomicina, y susceptible a teicoplanina. (MIC mayor de 4, pero menor de 32mcg/ml). (11)

Resistencia a rifampicina

La rifampicina actúa inhibiendo la polimerasa de RNA. Cuando ocurren mutaciones cromosomales antisentido en el gen *rpoB*, se desarrollan cambios en la es-

tructura terciaria de la subunidad Beta de la RNA polimerasa, el antibiótico no logra unirse al blanco. Esta falta de unión es la responsable de la resistencia.

Wehrli en 1983 describió una baja permeabilidad al antibiótico en bacterias Gram-negativas, mecanismo de resistencia específico para estas bacterias. (2,4).

Resistencia a isoniazida

La resistencia a este antibiótico puede ocurrir por mutaciones del gen *katG* en *M. tuberculosis*, el cual codifica para la actividad de la peroxidasa, enzima necesaria en el transporte del fármaco al interior de la célula. (2,5,6).

La isoniazida actúa inhibiendo la síntesis de ácidos grasos en la bacteria. Una mutación en el gen *inhA*, que aumenta la producción de la enzima necesaria en la síntesis de los ácidos grasos, produce un bloqueo por inhibición competitiva de la acción del medicamento. (2).

Los mecanismos de resistencia al etambutol, aún están sujetos a estudios, aunque se conoce una mutación del gen que codifica para la D-arabinasa, enzima blanco del medicamento. (2). Parece ser que una mutación a nivel del gen *emb* o las proteínas que codifica son responsables de la resistencia a este medicamento. La prevalencia de dicha resistencia llega hasta un 4%. (12)

Mecanismos de resistencia y el ambiente

El desarrollo de resistencia a antibióticos, aunque inevitable, puede ser regulado, si se conocen los factores que intervienen en estos fenómenos. Por lo tanto, es importante conocer lo que ocurre cada vez que

en la práctica diaria utilizamos un antibiótico.

Como hemos visto hasta ahora, no todas las bacterias resistentes destruyen el antibiótico. Esto sólo ocurre cuando la bacteria produce enzimas que degraden el medicamento. De esta manera los antibióticos son arrojados al ambiente en su forma activa, ejerciendo su actividad en las bacterias susceptibles del ambiente, permitiendo así la selección exclusiva de cepas resistentes. (3).

De la misma manera, uno de los más graves problemas al que nos enfrentamos diariamente, es el desarrollo de cepas multiresistentes, como es el caso de la tuberculosis.

La resistencia a una droga se puede desarrollar por mutación cromosómica, por plásmidos o transposones, adquiridos en forma secuencial, luego del uso de antibióticos en forma consecutiva. (3,10).

La multiresistencia es un fenómeno biológico general que afecta insectos, parásitos, bacterias, etc. (3,10)

"Pool" genético de resistencia

Desde hace algunos años se describió la propiedad que tienen los antibióticos a dosis subterapéuticas en el engorde de animales. El mecanismo exacto de cómo ocurre este fenómeno, es aún objeto de estudio, aunque se postula la disminución de la flora normal a nivel del colon, que podría competir por los elementos nutritivos del huésped. Sin embargo, esta hipótesis es cuestionada, ya que es bien sabido que la flora «normal» del intestino, interviene en el des-

doblamiento de complejas moléculas, que de no ser por la presencia de dicha flora, no podría ser utilizada por el huésped. (3,10).

El conocimiento de las benéficas propiedades de los antibióticos a bajas dosis, trajo consigo el uso de los mismos en animales de consumo humano. Dichos animales, requieren además con frecuencia tratamiento antibiótico en caso de presentar enfermedad.

El uso de antibióticos en animales ha alcanzado grandes proporciones. Tan sólo en Estados Unidos, se utilizan 15 a 17 millones de antibióticos anualmente con este propósito. (3).

Estos animales, son por tanto, portadores de microorganismos resistentes. El hombre consume estos animales, adquiriendo así estos gérmenes resistentes, resistencia ocasionada por el uso subterapéutico de estos medicamentos. Por otro lado, las heces de estos animales, contribuyen en buena parte, a la diseminación ambiental de bacterias resistentes. (3,10).

En un estudio de casos y controles, realizado por Levy y colaboradores, se encontró que los seres humanos en contacto con animales expuestos a antibióticos a bajas dosis, presentan una incidencia mayor de infección por gérmenes resistentes, que personas en contacto con animales no expuestos a este régimen. La infección de los seres humanos puede deberse al consumo de alimentos contaminados, particularmente cuando las heces de animales son utilizadas como abono o por contacto directo con estos animales. (3).

Resistencia a antibióticos mediada por humanos

Cada persona que toma un antibiótico, contribuye un poco al reservorio ambiental de bacterias resistentes.(3)

La resistencia a los antibióticos es consecuencia natural de su uso. No obstante, puede realizarse un uso racional de estos medicamentos para controlar, ya que es imposible evitar el desarrollo de resistencia.(3,10,13).

El uso racional consiste en:

1. El conocimiento del clínico acerca de la farmacodinamia y farmacocinética del antibiótico en cuestión, para no utilizar dosis subterapéuticas.
2. El uso de tratamientos cortos, ya que terapias prolongadas, incrementan la tasa de mutación, y por consiguiente el desarrollo de cepas resistentes.(3)
3. El cumplimiento por parte del paciente de un tratamiento completo.(10).
4. Evitar la automedicación.(3)
5. Una conscientización general en cuanto al inadecuado uso de antibióticos en el tratamiento de las enfermedades virales no sobreinfectadas con bacterias.(3).
6. Una legislación que prohíba el expendio de antibióticos sin fórmula médica, para así controlar la automedicación y evitar el desarrollo de efectos adversos de los medicamentos por su uso indiscriminado. (3).

La lucha contra los microorganismos resistentes se está convirtiendo en una difícil tarea, ya que los pocos antibióticos de combate, están dejando de ser efectivos.

Las estrategias que nos quedan serían :

1. El uso racional de antibióticos, para restringir la aparición de resistencias.(3).
2. El desarrollo de nuevos fármacos que puedan evadir los mecanismos de resistencia, como en el caso del sulbactam y tazobactam, moléculas estructuralmente muy parecidas a la penicilina. En la clínica, se ha utilizado el sulbactam asociado a la ampicilina, ya que el primero actúa como inhibidor suicida de β -lactamasas.(13, 14)

Ambos medicamentos penetran la bacteria, y en el espacio periplásmico se separan; el sulbactam, forma un complejo con la β -lactamasa, la cual lo degrada, mientras que la ampicilina llega intacta a la proteína ligadora de penicilina.

Existen otros β -lactámicos sintéticos que son inhibidores activos de β -lactamasa, tales como : Ácido 6-bromopenicilánico, ácido 6-yodo penicilánico y 6-cloropenicilánico. Este último un poco menos activo que los dos primeros. (14)

En los últimos años se encontró que el compuesto experimental BRL 42715, es excelente inhibidor de un gran número de β -lactamasas, incluso las resistentes al ácido clavulánico. Hasta el momento no existen estudios que do-

cumenten su utilidad clínica, sin embargo se adelantan estudios con esta y otras moléculas. (14).

Otras nuevas drogas que parecen prometedoras en las infecciones por gérmenes resistentes, son la mezcla de Streptograminas conocida como Synercid, actualmente en fase III a nivel de estudios clínicos, y que constituye un arma eficiente en pacientes hospitalizados infectados con Gram-positivos resistentes a Vancomicina. (13)

3. Mejorar el conocimiento de los mecanismos de resistencia, para así poder intervenirlos en forma activa.

El principal objetivo de esta revisión es el de lograr un mejor conocimiento de la naturaleza de la resistencia bacteriana y su impacto a nivel clínico, con el fin de :

1. Manejar y minimizar sus consecuencias clínicas y económicas.
2. Limitar la emergencia de mecanismos resistentes y la diseminación de bacterias con estos rasgos.
3. Mejorar los sistemas de vigilancia e implementarlos a nivel nacional e internacional.

Agradecimientos

A los Doctores Santiago Estrada y Jaime Robledo, quienes me apoyaron para la publicación de este artículo. ■

REFERENCIAS

1. Medeiros A. Antone. Evolution and Dissemination of B-Lactamases Accelerated by Generations of B-Lactam Antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24 (Suppl 1): S19-45
2. Quintiliani, Richard and Courvalin, Patrice. Mechanism of Resistance to Antimicrobial Agents. En: Murray, Patrick, *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington ASM Press, 1995
3. Levy, Steve. *The Antibiotic Paradox*. 1992.
4. Mayer, Keneth; Opal, Steven; Medeiros, Antone. Mechanisms of Antibiotic Resistance. En: Mandell, Bennett, and Dolin, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 212-224.
5. Neu, Harold. Chemotherapy of Infections. En: Braunwald, Eugene; Isselbacher, Kurt; Petersdorf, Robert; Wilson, Jean; Martin, Joseph; Fauci, Anthony; eds. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*, 11th ed. New York: McGraw-Hill 1988: 485-501.
6. Brooks, Geo; Butel, Janet; Ornston, Nicholas. Quimioterapia Antimicrobiana. En: *Microbiología Médica de Jawetz, Malnick y Adelberg*. 15a ed. México. *El Manual Moderno*: 1996: 163-198.

7. Goodman and Hillman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2nd ed. 1956: 1321-1411
8. Leclercq, Roland and Courvalin, Patrice. Intrinsic and Unusual Resistance to Macrolide, Lincosamide, and Streptogramin Antibiotics in Bacteria. *Antimicrob Ag Chem* 1991: 1273-1276
9. Lecreq, Roland and Courvalin, Patrice. Intrinsic and Unusual Resistance to Macrolide, Lincosamide and Streptogramin Antibiotics by Target Modification. *Antimicrob Ag Chem* 1991: 1267-1272
10. King, J. Antibiotic Resistance. *Bug Bytes*. 1995; 2:1
11. Henning and Brown. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infect Urol* 1995; 8: 185-187.
12. Telenti et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Medicine*. 1997: 567-570 (mayo).
13. Novel Antibiotics in Trial Against Drug-resistant Bacteria. *Medical Sciences Bulletin*. 1996; 18:4.
14. Blanco E. Combinaciones de los Inhibidores de Betalactamasa. *Infectología*. 1996: 127-135.