



Investiga I+D+i

INVESTIGA I+D+i 2014/2015

GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE "RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS"

Texto de D. Jesús Oteo Iglesias

Octubre de 2014

Introducción

Los antibióticos son medicamentos que combaten las infecciones causadas por las bacterias. El descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, y su aplicación en la práctica médica, fue uno de los principales avances cualitativos de la historia de la medicina. Muchas de las enfermedades infecciosas producidas por bacterias, causantes de una gran morbilidad y mortalidad en la era pre-antibiótica, se pudieron tratar eficazmente e incluso se llegó a pensar que el fin de las infecciones bacterianas estaba cerca. Desde entonces se han elaborado distintas familias de antibióticos con variados, y cada vez más amplios, espectros de acción antibacteriana. Sin embargo, 80 años después del descubrimiento de la penicilina, las infecciones bacterianas siguen siendo un importante problema sanitario, en ocasiones de difícil control y tratamiento. Este hecho se debe principalmente a la enorme capacidad adaptativa que tienen las bacterias, mediante la cual son capaces de desarrollar distintos mecanismos que les permiten sobrevivir al ataque de los antibióticos.

En la actualidad, la lucha contra la resistencia a antibióticos está considerada como una prioridad sanitaria por las principales instituciones nacionales (Ministerio de Sanidad, Comunidades Autónomas) e internacionales (*Centers for Disease Control and Prevention, European Centre for Disease Prevention and Control, Organización Mundial de la Salud*). La aparición de bacterias que acumulan resistencia a múltiples antibióticos y la facilidad con la que, en ocasiones, son capaces de extenderse entre diferentes regiones geográficas, son las mayores amenazas actuales sobre este tema.

¿Cómo se hace resistente una bacteria?

La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias sufren ciertas transformaciones que reducen o eliminan la eficacia de los antibióticos, como consecuencia las bacterias sobreviven, siguen multiplicándose y causando más daño.

Las bacterias presentan algunas características biológicas que les facilitan la adquisición de resistencia a antibióticos. En primer lugar tienen una alta velocidad de duplicación, muchas de las bacterias patógenas en humanos pueden doblar su población en apenas 30 minutos. Además, sus sistemas de reparación de ADN (sistemas capaces de corregir los errores que se producen al azar durante el proceso de replicación) no son tan precisos ni están tan desarrollados como en las células eucariotas. Como consecuencia, las bacterias presentan una alta tasa de errores de replicación o mutaciones espontáneas. La mayoría de estas mutaciones son incompatibles con la vida, pero algunas veces, y debido al azar, la cepa mutante presenta alguna variación que le permite "resistir" en presencia de un antibiótico. Esta cepa mutante resistente suele quedar diluida en el conjunto de una gran población sensible e incluso llegar a desaparecer tras varias generaciones. Sin embargo, en presencia de antibiótico la población sensible es eliminada y sólo quedan las cepas

resistentes que disponen de un nicho ecológico libre de competencia para expandirse. Con un tiempo medio de duplicación de 30 minutos, tan sólo un día después de la eliminación de la población sensible ésta puede haber sido sustituida por una población resistente a antibióticos que deriva de la cepa mutante.

Por tanto, la aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos es el resultado de un proceso de selección adaptativo, inevitable en parte, en respuesta al uso de antibióticos. La incorrecta utilización de los antibióticos y su uso excesivo facilita y acelera dicho proceso aumentando la probabilidad de aparición de resistencias.

Aunque existe una clara relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencia a estos fármacos, esta relación es compleja, no siempre directa y puede estar condicionada por otros factores que no siempre están bien establecidos.

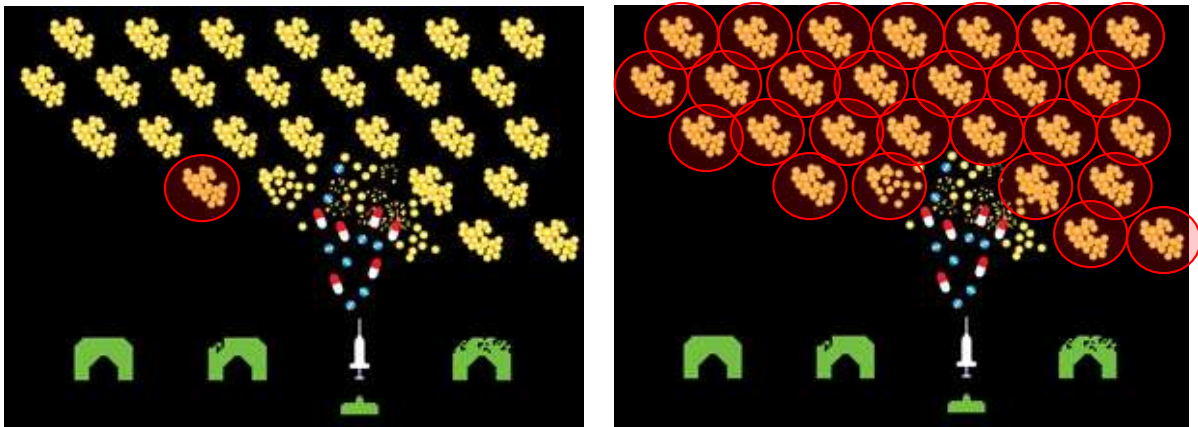


Figura 1: El uso indiscriminado de antibióticos selecciona cepas resistentes tanto de la flora infectante como de la flora comensal

¿Cómo se disemina la resistencia a antibióticos?

Uno de los principales problemas que genera la resistencia a antibióticos es la gran capacidad de diseminación dentro de un mismo hospital, pero también entre distintos centros hospitalarios e

incluso entre diferentes regiones geográficas y a nivel extrahospitalario. Una vez seleccionada una resistencia, ésta se puede diseminar (mediante la diseminación de los genes que la generan) de forma vertical, es decir a la progenie de la bacteria resistente, generando una diseminación clonal de muchas bacterias resistentes idénticas. Pero también puede hacerlo de forma horizontal mediante el intercambio de información genética entre bacterias de la misma o de diferente especie, principalmente por mecanismos de conjugación, transformación o transducción.

La mayoría de las bacterias que producen infecciones son bacterias que forman parte de nuestra flora comensal normal. Cuando consumimos antibióticos se pueden estar seleccionando resistencias no sólo en la bacteria que nos está produciendo la infección, sino también en otras bacterias de nuestra flora comensal.

Por tanto, una bacteria con resistencia a antibióticos puede estar presente en nuestro cuerpo (intestino, faringe, piel, etc.) sin producirnos infección. En la mayoría de los casos este estado de portador es desconocido lo que facilita que pueda diseminarse entre familiares, compañeros o amigos. Estas personas pueden llegar a infectarse por esa bacteria resistente mucho tiempo después de que se seleccionara inicialmente la resistencia, incluso aunque ellos no hayan consumido los antibióticos que las seleccionaron. Por ello los antibióticos se consideran los únicos fármacos cuyos efectos indeseables pueden afectar no sólo al individuo que los toma sino también a su familia, a la comunidad y a la sociedad en su conjunto, incluso mucho tiempo después de ser consumidos.

¿Son todos los antibióticos iguales? ¿Hay diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos?

Desde el descubrimiento de la penicilina se han descubierto e introducido en clínica diferentes familias de antibióticos que varían según su mayor o menor actividad, la eficacia frente a un tipo u otro de bacterias y el mecanismo por el que actúan. Algunas de las familias de antibióticos más utilizadas son los β -lactámicos (penicilina, cefalosporinas, carbapenemas), las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) o los macrólidos (eritromicina), entre otras.

No todos los antibióticos son igual de activos frente a todas las bacterias. En función de la estructura de su pared celular las bacterias se clasifican en bacterias gram-positivas y bacterias gram-negativas. Muchos antibióticos presentan diferente actividad frente a cada uno de estos grupos de bacterias.

Asimismo existen diferentes mecanismos por los cuales las bacterias se pueden volver resistentes a los antibióticos, entre ellos destacan:

- 1) Destrucción o inactivación directa del antibiótico a través de enzimas producidas por las bacterias, como por ejemplo las β -lactamasas que destruyen antibióticos β -lactámicos.
- 2) Modificación de la diana sobre la que actúa el antibiótico, impidiendo que el antibiótico se fije a la bacteria.
- 3) Expulsión del antibiótico al exterior de la bacteria por sistemas de bombeo específicos.
- 4) Reducción de la permeabilidad para evitar que el antibiótico entre en la bacteria.

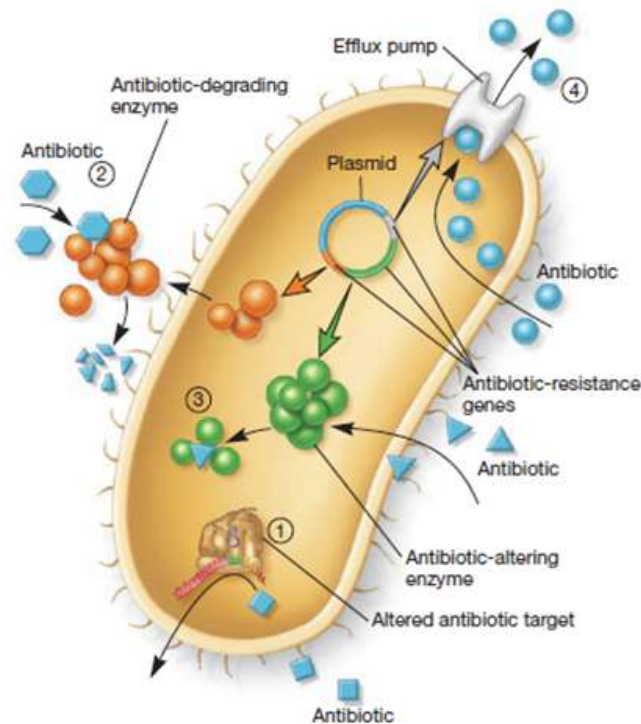


Figura 2: Las bacterias pueden resistir la acción de los antibióticos por diferentes mecanismos.

¿Existen diferencias en el consumo y en la resistencia a antibióticos entre diferentes países o regiones geográficas?

El consumo y uso de antibióticos presenta importantes variaciones entre distintos países, respecto a la cantidad total consumida y a las familias de antibióticos utilizadas. España ha sido clásicamente uno de los países europeos más consumidores de antibióticos.

La resistencia también varía de forma significativa, no sólo entre países sino también entre regiones de un mismo país o entre diferentes centros sanitarios de una misma región. Estas variaciones dependen en gran medida de la especie bacteriana y de la familia de antibiótico que se considere. En Europa hay dos redes oficiales del ECDC que vigilan la evolución del consumo (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Net*, ESAC-Net) y de la resistencia a antibióticos (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Net*, EARS-Net). EARS-Net tiene como principal objetivo reducir la

resistencia a antibióticos mediante la elaboración de bases de datos globales que permitan evaluar y comparar la resistencia a antibióticos en los distintos países europeos a lo largo del tiempo, así como facilitar la adopción de nuevas directrices en el uso de antibióticos. EARS-Net actualmente recoge información de aislamientos procedentes de sangre de algunas de las especies bacterianas patógenas en humanos más frecuentes como son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

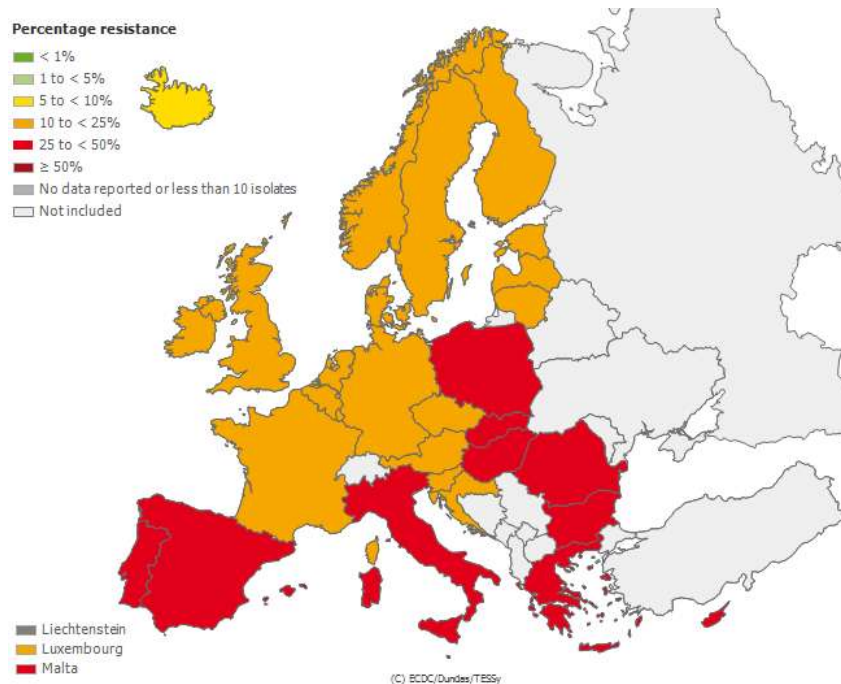


Figura 3. Porcentaje de resistencia a ciprofloxacino en cepas de sangre de *E. coli* (EARS-Net 2012)

¿Cuáles son las consecuencias de la resistencia a antibióticos?

Las consecuencias derivadas de la resistencia a antibióticos son múltiples y en conjunto suponen una amenaza para la seguridad del paciente y para la salud pública:

1- Las infecciones por bacterias resistentes son más difíciles de tratar y con frecuencia conducen a un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico adecuado.

2- La resistencia a antibióticos genera procesos patológicos más largos y graves, periodos de contagio mayores e ingresos hospitalarios más prolongados. Todo ello lleva también implícito un aumento de los costes sanitarios.

3- El tratamiento con antibióticos inadecuado en pacientes con infecciones graves está relacionado con una peor evolución de los pacientes y en ocasiones con la muerte.

4- La resistencia a antibióticos pueden limitar la eficacia de tratamientos médico-quirúrgicos avanzados como la quimioterapia en pacientes con cáncer o el trasplante de órganos, ya que estas técnicas necesitan el soporte de tratamientos adecuados con antibióticos eficaces.

5- La resistencia a los antimicrobianos amenaza con un retorno a la era anterior a los antibióticos, ya que existe el riesgo real de que muchas enfermedades infecciosas se vuelvan intratables e incontrolables.

Temas trascendentes a debatir.

Como se ha pretendido esbozar en este documento, la resistencia a antibióticos es un tema de gran impacto que genera importantes retos a los sistemas de salud y a la sociedad en general. Algunos de los aspectos sujetos a debate sobre la resistencia a antibióticos son:

1- Los antibióticos son un importante legado sanitario clave para comprender, en parte, el desarrollo de la sanidad tal y como la

conocemos. ¿Qué debemos hacer para preservarlos? ¿Hacemos buen uso de ellos? ¿Cuándo se deben y no se deben usar?

2- ¿Cuáles son los principales mecanismos por los que una bacteria puede volverse resistente a los antibióticos? ¿Tienen todos la misma importancia?

3- ¿Cuáles son las principales técnicas, fenotípicas y moleculares, para el diagnóstico y la investigación de la resistencia a antibióticos? ¿Qué importancia tiene un diagnóstico precoz de las infecciones producidas por estas bacterias?

4- ¿Cuáles son las tendencias evolutivas de la resistencia a antibióticos en los últimos años en España en comparación con el resto de países europeos?

5- ¿Cuáles son los antibióticos más consumidos en España? ¿Está justificado un consumo tan elevado?

6- En la actualidad, ¿cuáles son las principales amenazas en el campo de la resistencia a antibióticos?

7- ¿Qué se puede hacer para controlar la diseminación de la resistencia a antibióticos?, ¿desde la perspectiva de la población?, ¿desde la perspectiva de las autoridades sanitarias?, ¿desde la perspectiva de los profesionales de la salud?

8- ¿Cuáles son las principales vías de diseminación de un mecanismo de resistencia? ¿Qué técnicas nos permiten diagnosticar una diseminación clonal de una cepa resistente?

9- ¿Cuál es el papel de los animales y de los alimentos en la transmisión de la resistencia a antibióticos?

10- ¿Qué retos genera la resistencia a antibióticos en el tratamiento de las infecciones bacterianas? ¿Hay alternativas de tratamiento a las infecciones por bacterias multi-resistentes? ¿En qué situación está la investigación para el desarrollo de nuevos antibióticos en la actualidad?

11- Desde su introducción en la práctica médica se ha producido una continua competencia entre las bacterias (desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia) y los seres humanos (desarrollo de nuevos antibióticos). Análisis de la evolución histórica de esta competencia y de su situación actual.

12- ¿Cuáles son los retos en el control de la diseminación de la resistencia a antibióticos en un mundo global como el actual?

13- ¿De qué forma se pueden transferir los conocimientos sobre resistencia a antibióticos a los sistemas sanitarios y a la sociedad para su control?

14- Analizar la necesidad de un abordaje global y multidisciplinario del problema de la resistencia a antibióticos. ¿Qué significa? ¿Por qué es necesario? ¿Vamos en el buen camino?

15- Iniciativas de instituciones oficiales, nacionales e internacionales, para controlar la resistencia a antibióticos. ¿Han sido eficaces? ¿Son suficientes?

Bibliografía.

1- Página web del European Centre for Disease Prevention and Control:

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx

2- Página web de *European Antimicrobial Resistance Surveillance Net*:

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx

3- Página web de *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Net*:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx>

4- Página web de Organización Mundial de la Salud:

<http://www.who.int/es/>

5- Página web del Centre for Disease Control and Prevention:

[http://www.cdc.gov/drugresistance/;](http://www.cdc.gov/drugresistance/)

<http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/antibiotic-resistance-faqs-sp.html>

6- Proyecto europeo *e-Bug*: [http://www.e-](http://www.e-bug.eu/senior_pack.aspx?cc=sp&ss=1&t=e-Bug)

[bug.eu/senior_pack.aspx?cc=sp&ss=1&t=e-Bug](http://www.e-bug.eu/senior_pack.aspx?cc=sp&ss=1&t=e-Bug)

7- Página web de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Documentos Científicos):

http://seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn_MS=358