

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS: Un fenómeno poco predecible

En el mundo se ha declarado la emergencia de bacterias multirresistentes, solo inhibibles por una o dos drogas, que incluso pueden resultar tóxicas o farmacocinéticamente inapropiadas. Se teme que en breve se pueda volver a una situación similar a la que ocurría en la era preantibiótica.

Es común que se diga que el aumento de los porcentajes y niveles de resistencia a los antibióticos obedece al uso irracional de estas drogas. En principio, es importante recordar que las bacterias no reconocen entre el uso racional y el irracional y simplemente responden a la presión de selección ejercida por el uso de los mismos. Esta presión puede estar condicionada por una mala dosificación de los antibióticos (dosis subterapéuticas) que permita seleccionar bacterias con una concentración inhibitoria mínima un escalón mayor a la de la población general. Esto sucede, por ejemplo con las fluoroquinolonas, que van seleccionando mutaciones sucesivas en la topoisomerasa y la ADN girasa de las bacterias¹. Con los macrólidos y los estreptococos se creyó, que todo dependía del consumo donde la resistencia ascendió a más del 60%, debido a la experiencia japonesa de los años 70, por exceso de uso de esta clase de antibióticos² y descendió a niveles basales al restringirse su consumo. En la Argentina, la resistencia a eritromicina en *Streptococcus pyogenes* trepó desde cifras despreciables a valores entre 5 y 18% a fines de los 90, de la mano del consumo. Luego se creyó que la disminución observada se debía a un descenso del uso de estas drogas derivado de la crisis del 2001. Hoy, a 15 años de esa crisis, y con un consumo mayor de macrólidos, los porcentajes de resistencia se mantienen

cercanos a cero³. Es probable que este fenómeno tenga que ver con la prevalencia de ciertos clones resistentes que, por alguna razón, aparecen y desaparecen de circulación. Obviamente el consumo mayor de antibióticos es un factor determinante para la aparición de clones nuevos exitosos.

Es importante destacar el rol que juegan los alimentos como reservorios de bacterias resistentes. Algunos antibióticos han sido utilizados para el tratamiento de infecciones o engorde de animales de cría. El ejemplo del uso de la avoparcina en Europa es ilustrativo de como un antibiótico relacionado a la vancomicina (ambos glucopéptidos) no utilizado en medicina humana pudo generar la resistencia a vancomicina en enterococos. Hay otros ejemplos como la presencia de estafilococos resistentes a meticilina en vacas lecheras en Inglaterra y en cerdos en Holanda o *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Acinetobacter* y *Campylobacter* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido y/o carbapenemasas en Canadá⁴.

En este número se presenta una actualización sobre la resistencia a vancomicina más allá de los enterococos. En principio, se creía que esta resistencia no iba a presentarse dado que implicaba la ocurrencia de cinco mutaciones y cambios estructurales importantes en la pared bacteriana que convertiría a las mutantes en inviables. Desde fines de los 80 los enterococos resistentes a la vancomicina resultaron ser un problema creciente dentro de los hospitales. Se dijo que el problema podría agravarse si los marcadores de resistencia se transfirieran a estafilococos o *Streptococcus pyogenes*, más virulentos que los enterococos. A principios de

la década pasada se detectaron los primeros aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina por mecanismo Van A, propio de los enterococos, en los EE.UU⁵. Se actuó en forma rápida y efectiva y estas bacterias afortunadamente no se han diseminado por el mundo más allá de un par de casos puntuales. No sabemos si fueron las medidas de control, la estabilidad de los plásmidos o el "costo biológico" que implicó la adquisición de resistencia por estas bacterias lo que explicarían este hecho.

La colistina, un antibiótico poco utilizado por su toxicidad y sus problemas farmacocinéticos, volvió a ser utilizada como herramienta eficaz para el tratamiento de microorganismos con resistencia extrema: bacilos gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes y antibióticos no β lactámicos⁶. Se encontraron cepas resistentes por modificación de sus envolturas externas a través de mecanismos codificados en el cromosoma⁷. Esto no resultó preocupante para los equipos de salud dado que no era un mecanismo transferible y por lo tanto sería de diseminación acotada. Sin embargo en noviembre de 2015 se publicó en China el primer caso de una enterobacteria portadora del gen *mcr-1* que codifica la resistencia a las polimixinas y que está localizado en plásmidos⁸. En abril de 2016 llegó a los EE.UU. y casi simultáneamente a la Argentina. Hoy tenemos a estas bacterias en nuestro hospital (ver la comunicación publicada en este número).

El uso responsable de los antibióticos y las medidas estrictas de higiene y control, si bien no garantizan totalmente la erradicación de estas bacterias resistentes, seguramente podrán minimizar los efectos y la magnitud de su presencia.

REFERENCIAS

1. Briales A, Rodríguez-Martínez JM, Velasco C et al. In vitro effect of *qnrA1*, *qnrB1*, and *qnrS1* genes on fluoroquinolone activity against isogenic *Escherichia coli* isolates with mutations in *gyrA* and *parC*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1266-9.
2. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. Prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am J Dis Child*. 1979;133:1143-5.
3. Traverso F, Villalón P, Blanco MA, et al. Invasive infections due to group A streptococci in Argentina (2011-2012). Poster 0314. XIX Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases, Buenos Aires 9-12 de noviembre de 2014.
4. Weiman S. Food sources harbor antibiotic-resistant pathogens, Part 2. *Microbe* 2016; 11: 247-52.
5. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:565-7.
6. Rosanova MT, Epelbaum C, Mudryk G et al. Colistín en el tratamiento de infecciones en una unidad de pacientes pediátricos quemados en Argentina. *Medicina Infantil* 2008; 15: 13-15.
7. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*. 2014;5:643.
8. Liu, Y-Y, Wang, Y, Walsh, TR et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *mcr-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2015; (published online November 18.) [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7).

Dr. Horacio Lopardo
Consultor Honorario del Servicio de Microbiología
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan