

Resistencia bacteriana *

JESUALDO FUENTES

“En América Central y Suramérica, la obtención de los antimicrobianos sin prescripción conlleva un uso inadecuado, lo cual se refleja hoy en enormes resistencias”.

Harold C. Neu, Ibadaba, mayo 1991.

Se presenta un panorama de la resistencia bacteriana incluyendo su fisiopatología y formas de presentación y se establecen algunas consideraciones generales de tipo clínico como auxiliares para racionalizar el uso de los antimicrobianos y evitar o retardar el problema de la resistencia; éste plantea la necesidad de un reordenamiento definitivo en la prescripción de antimicrobianos. No será tanto la creación o descubrimiento de nuevos antibióticos sino la racionalización del manejo de los existentes lo que permitirá alcanzar victorias sobre estos microorganismos. Es importante mantener educación continua sobre el uso adecuado de los antimicrobianos desde los puntos de vista epidemiológico, farmacocinético y fisiopatológico.

PALABRAS CLAVE
CONJUGACION

TRANSDUCCION
TRANSFORMACION

INTRODUCCION

Una de las limitaciones más preocupantes de la terapia es la resistencia bacteriana a los antimicrobianos (1-5). El abuso de cada nuevo antibiótico lleva al establecimiento rápido de resistencia por el mecanismo de presión selectiva (4,5). Múltiples ejemplos ilustran dicha situación; entre ellos pueden mencionarse: a) *Estafilococo aureus* y Penicilina G: en 1945 menos del 5% de las cepas eran

DOCTOR JESUALDO FUENTES. Profesor Titular, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen de la conferencia dictada en el I Congreso Colombiano de Infectología, mayo de 1992.

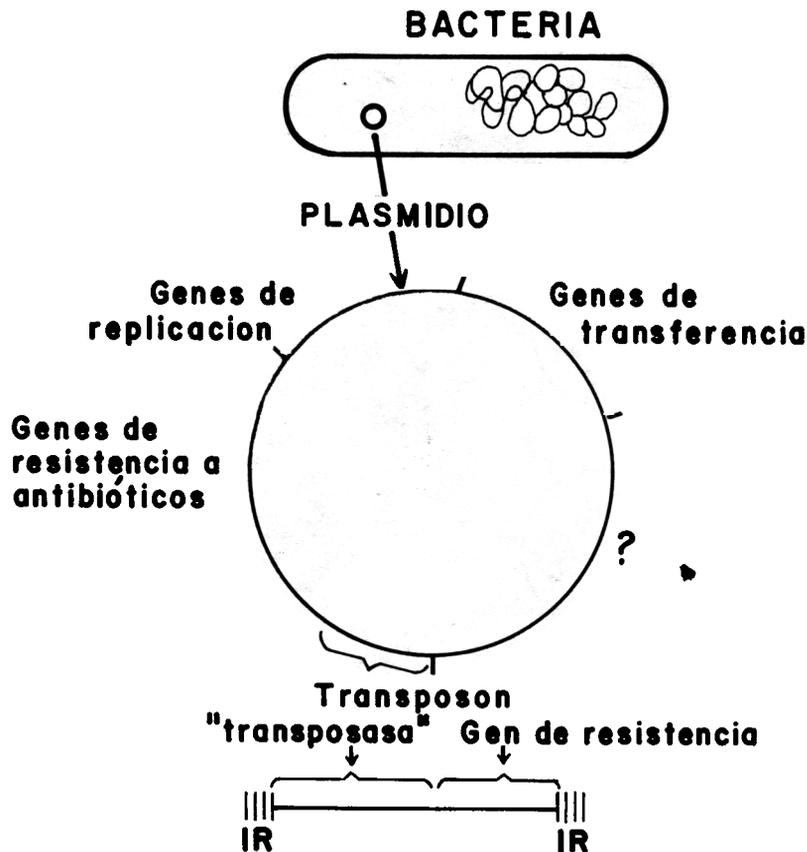
resistentes mientras que a finales de esa década y principios de la siguiente ya lo eran más del 70% de las aisladas de pacientes hospitalizados y 20% de las procedentes de pacientes ambulatorios. En la actualidad, en muchas partes del mundo, más del 80% de las cepas de pacientes hospitalizados y ambulatorios son resistentes (2,6). b) Estreptomicina y otros aminoglucósidos frente a micobacterias y enterobacterias, respectivamente (7-9). c) Los más nuevos β lactámicos y las enterobacterias (14). d) La situación actual con el *Imipenem* y las *Pseudomonas* (10-12).

FISIOPATOGENIA (1,2,4,13,14)

La resistencia a los antimicrobianos puede ser natural o intrínseca y adquirida.

1. **Resistencia natural:** es la debida a las características estructurales, bioquímicas o fisiocoquímicas de las bacterias, que las hacen no susceptibles a ser atacadas por los antimicrobianos; tal es el caso, por ejemplo, de la mayoría de los Gram-negativos y la penicilina G o las bacterias anaerobias y los aminoglucósidos.
2. **Resistencia adquirida:** es la modalidad más importante desde el punto de vista epidemiológico y corresponde al cambio de una bacteria de sensible a resistente por mecanismos de mutación o adquisición de material genético. Los cambios por mutación son menos frecuentes, por cuanto afectan locus específicos del cromosoma bacteriano, lo que implica a veces alteraciones importantes para el funcionamiento general de la bacteria. El mecanismo más

FIGURA Nº 1
REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UN PLASMIDIO.



importante, por su frecuencia, es la adquisición de material extracromosómico con genes de resistencia, que puede incorporarse al cromosoma o permanecer independiente de él bajo la forma de plásmidos.

El material genético del plásmido no es vital para la bacteria; él puede involucrar, además de la resistencia, capacidades de replicación, de transferencia de la resistencia (FTR) y de virulencia y producción de toxinas.

El gene de resistencia llamado transposón (Figura N° 1) es capaz de transferir resistencia de unos a otros plásmidos o al cromosoma de la propia bacteria. De esta forma se aumenta la posibilidad de extender la resistencia (más plásmidos con resistencia) o de estabilizarla a través del cromosoma. Este fenómeno, llamado transposición, se encuentra tanto en Gram-negativos como en Gram-positivos.

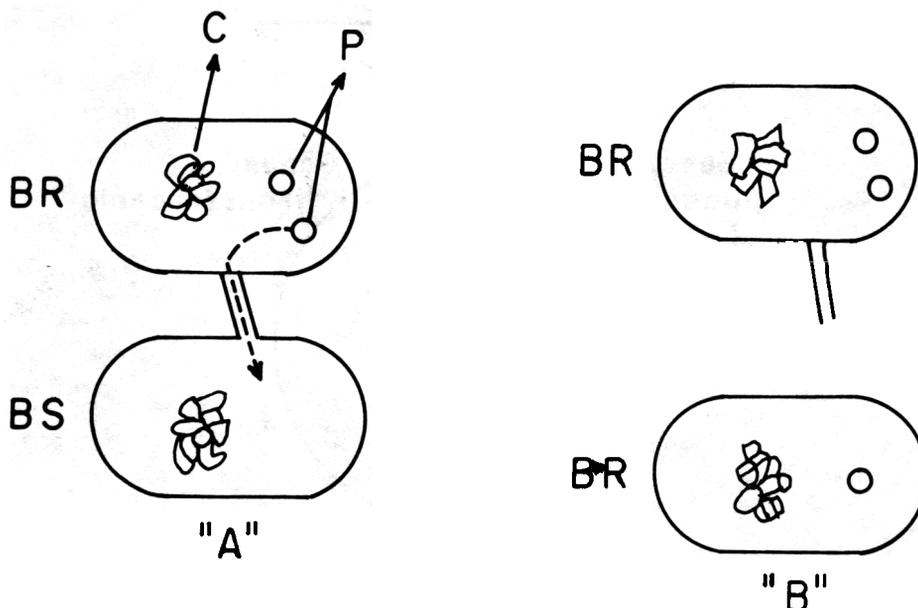
Las bacterias pueden adquirir la resistencia extracromosómica por los mecanismos de conjugación, transducción y transformación.

1. **Conjugación:** se da entre bacterias en forma de "apareamiento" a través de un filamento sexual que permite el paso de material genético de una bacteria a otra; en ese material puede haber genes que codifiquen resistencia. Este mecanismo se ha estudiado más en bacterias Gram-negativas. Cabe destacar el hecho de que la "comunicación" puede establecerse aún entre bacterias de distinto género o especie, lo que le confiere un papel muy importante desde el punto de vista epidemiológico. Se ha visto, por ejemplo, transferencia de resistencia por este mecanismo de una enterobacteria a una *Pseudomonas* o viceversa o de un *Haemophilus* a una *Neisseria* (Figura N° 2).

2. **Transducción:** es el sistema por el cual un bacteriófago puede transferir la resistencia de una

FIGURA N° 2.

TRANSFERENCIA DE RESISTENCIA POR CONJUGACION. BR: BACTERIA RESISTENTE. BS: BACTERIA SENSIBLE. P: PLASMIDO. C: CROMOSOMA.



bacteria a otra. Dado que estos virus tienden a ser específicos la transducción, a diferencia de la conjugación, está restringida a miembros de un mismo género o especie. Este fenómeno se ha observado y estudiado más entre bacterias gram-positivas, especialmente *Estafilococos*.

3. **Transformación:** es la conversión de una bacteria de sensible a resistente a través de la toma e incorporación al cromosoma de material genético "dejado" en el medio por otras bacterias, genéticamente relacionadas. Este fenómeno, que no es común, se ha descrito en los géneros *Haemophilus*, *Neisseria* y *Streptococcus*.

MANIFESTACION DE LA RESISTENCIA (1-4,15-22)

Como consecuencia de los fenómenos mencionados, la bacteria puede expresar su resistencia a través de múltiples mecanismos bioquímicos; los más comunes son:

1. Producción de enzimas inactivadoras de los antimicrobianos, como es el caso de las β -lactamasas para los betalactámicos, las acetilasas, adenilasas y fosforilasas para los aminoglucósidos o la acetiltransferasa para el cloranfenicol. Este mecanismo puede ser mediado genéticamente por plásmidos o por el cromosoma.

2. Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana externa por un cambio en sus proteínas ("porinas"), que lleva a disminución en la penetración de los antimicrobianos (betalactámicos, aminoglucósidos y tetraciclinas) o a aumento en la expulsión o extrusión del interior de la bacteria como en el caso de las tetraciclinas. Este sistema generalmente es mediado por el cromosoma aunque en el caso de las tetraciclinas es usual la mediación por plásmidos.

3. Alteración del sitio de fijación del antimicrobiano como en los siguientes casos: a) betalactámicos: *Estafilococos* resistentes a meticilina y cefalosporinas; cepa africana de *Streptococcus pneumoniae* y algunas de *Neisseria gonorrhoeae* frente a penicilina G, las cuales inducen un cambio en las proteínas de unión de las penicilinas, haciéndolas menos afines a dichos antibióticos. b) Cambio de la proteína P 10 de la subunidad 30S del ribosoma donde se une la estreptomycin. c) Rifampicina y quinolonas: modificación de la enzima que es su sitio de acción: RNA-polimerasa y

DNA-girasa, respectivamente. d) Eritromicina y lincosánidos, para los cuales la bacteria produce una enzima que modifica por metilación la estructura 23S del ribosoma, sitio de unión de estos antibióticos, lo que bloquea su acción. Este mecanismo ocurre generalmente por mutación cromosómica, con excepción del caso de la eritromicina y los lincosánidos cuando puede darse por plásmidos.

4. Un mecanismo similar al anterior y denominado cortocircuito (*bypass*) metabólico, para las sulfas y el trimetoprin: la bacteria produce enzimas (folato sintetasa y dihidrofolato reductasa, blancos respectivos de acción de los medicamentos mencionados) altamente resistentes a la inhibición por los antimicrobianos. Ambos casos pueden manifestarse a través del cromosoma o de plásmidos.

CORRELACIONES CLINICAS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

El manejo de las enfermedades infecciosas más que cualquiera otra terapia requiere evaluación cuidadosa y completa de un triángulo bien definido de interacciones recíprocas: el paciente que actúa como huésped, el microorganismo infectante y el medicamento antimicrobiano.

Es necesario conocer todas las condiciones del paciente: fisiológicas, bioquímicas, inmunológicas, sitio de la infección y situación de la misma, etc., así como del medicamento antimicrobiano con sus características cinéticas y dinámicas para ajustarlo a las condiciones y necesidades del paciente (23,24). Sobre tales aspectos no se profundiza en este artículo. En cuanto al tercer vértice del triángulo (la bacteria), con su resistencia a los medicamentos, se harán consideraciones adicionales: hay que partir del conocimiento primario y simple de la resistencia natural de las bacterias a los antimicrobianos o sea saber cómo se comportan las diversas drogas frente a las diferentes bacterias o grupos bacterianos (14,25). En segundo lugar, seleccionar el antimicrobiano más específico posible para la infección a tratar, a la luz de las consideraciones anteriores (14,25); se requiere también conocer los patrones de sensibilidad bacteriana del medio en que se actúa y solicitar pruebas en casos seleccionados. (14,26-28).

Cada vez que se usan antimicrobianos se producen alteraciones en la población bacteriana que favorecen a la larga la selección de cepas resistentes.

La mejor manera de controlar la resistencia es racionalizar el uso de los antimicrobianos; algunas formas de lograrlo son: a) Recurrir a más de un antimicrobiano para el tratamiento de una infección cuando sea necesario: tuberculosis, lepra, infecciones por *Pseudomonas* o *Enterococcus*. b) Desarrollar nuevos antimicrobianos que superen los mecanismos de resistencia bacteriana o no la induzcan. c) Mantener un control estricto y continuo del uso de antimicrobianos con el fin de reducir los mecanismos de presión selectiva que conducen a la emergencia de cepas resistentes (25,28-30).

SUMMARY

BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL AGENTS

An overview on bacterial resistance to antimicrobial agents is presented. It includes the different genetic mechanisms for its development and the biochemical phenomena that explain it. Some clinical considerations are proposed in order to rationalize the use of these drugs and to avoid or delay the appearance of resistance.

BIBLIOGRAFIA

1. NEU HC. Current mechanisms of resistance to antimicrobial agents in microorganisms causing infection in the patient at risk of infection. *Am J Med* 1984; 76: 11-27.
2. Symposium on antibiotic resistance and cross-resistance. 1986: New Orleans. Proceedings of a Symposium. New York: Hospital Practice, 1987: 48 p.
3. LABIA R, BARTHELEMY M, PEDUZZI J et al. Overcoming enzymatic resistance in bacteria: impact on future therapy. *J Internat Med Res* 1990; 18 Suppl 4: 48D-57D.
4. NEU HC. Changing mechanisms of bacterial resistance. *Am J Med* 1984; 77: 11-23.
5. CORREA MB, ALMEIDA CF, GALVAO LF. Trends in bacterial resistance and implications for treatment of infections. *J Internat Med Res* 1990; 18 Suppl 4: 3D-5D.
6. NEU HC. The emergence of bacterial resistance and its influence on empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 9-20.
7. MANDELL GL, SANDE MA. Drugs used in the chemotherapy of TBC and leprosy. In GILMAN AG, RALL TW, NIES AS, TAYLOR P. eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990, 1153 p.
8. SANDE MA, MANDELL GL. The aminoglycosides. *Ibid*, 1101-1102.

9. DAVIES JE. Resistance to aminoglycosides: mechanisms and frequency. *Rev Infect Dis* 1983; 5 Suppl 2: S261-S266.
10. QUINN JP, DUDEK EJ, DIVINCENZO CA, LUCKS DA, LERNER SA. Emergence of resistance to Imipenem during therapy for *P. aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 1986; 154: 289-294.
11. BUSCHER KH, CULLMANN W, DICK W, OPFERKUCH W. Imipenem resistance in *P. aeruginosa* resulting from diminished expression of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 703-708.
12. LYNCH MJ, DRUSANO GL, MOBLEY HLT. Emergence of resistance to Imipenem in *P. aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1892-1896.
13. SIMON C, STILLE W, PEREA EJ. Manual de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Salvat, 1987: 14-18.
14. NEU HC. General concepts on the chemotherapy of infectious diseases. *Med Clin N Am* 1987; 71: 1051-1064.
15. BUSH K. Characterization of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 259-263.
16. LODE H. Development of clinically important resistance to quinolones and other antibiotic groups. *J Internat Med Res* 1990; 18 Suppl 4: 27D-36D.
17. NORD CE, HEDBERG M. Resistance to β -Lactam antibiotics in anaerobic bacteria. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 2: S231-S234.
18. FOSTER TJ. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria. *Microbiol Rev* 1983; 47: 361-409.
19. LABIA R. ed. β -Lactamase inhibition: concepts and therapeutic implications. Therapeutic Conferences. Secaucus: Advanced Therapeutic Communications, 1984, 47 p.
20. ACAR JF. ed. β -Lactamase inhibition: pharmacology, antimicrobial activity and pharmacokinetics. Therap Conferences. Secaucus: Advanced Therapeutic Communications, 1985; 53 p.
21. NEU HC. Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Rev Infec Dis* 1988; 10: 557-563.
22. PARRY MF, PANZER KB, YUKNA ME. Quinolone resistance: susceptibility data from a 300-bed community hospital. 1989; 87 (5A): 12S.
23. STYRT B, GORBACH SL. Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections I. *New Engl J Med* 1989; 321: 240-246.
24. II. *Ibid*, 1989; 321: 298-302.
25. SANDE MA, KAPUSNIK-UNER JE, MANDEL G. Antimicrobial agents. General considerations. In: GILMAN AG, RALL TW, NIES AS, TAYLOR P. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 1018-1046.
26. FINEGOLD SM. Anaerobes: problems and controversies in bacteriology, infections, and susceptibility testing. *Rev Infec Dis* 1990; 12 Suppl 2: S223-S230.
27. THORNSBERRY C. Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: review and update on the role of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 2: S218-S222.
28. ROSENBLATT JE. Laboratory tests used to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 942-948.
29. PHILLIPS I, KING A, SHANNON K. Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance: a ten-year study. *Am J Med* 1986; 80 Suppl 6B: 48-55.
30. WILKOWSKE CJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 931-941.