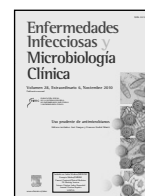




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública

Luis Martínez-Martínez^{a,b,*} y Jorge Calvo^a

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander, España

^bDepartamento de Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

RESUMEN

Palabras clave:
Resistencia
Antimicrobianos
Salud pública

La mayoría de las bacterias contienen genes propios que, de forma natural, causan algún tipo de resistencia a los antimicrobianos. Si, como consecuencia de ello, el microorganismo consigue sobrevivir a las concentraciones de antimicrobianos que se alcanzan *in vivo*, la resistencia adquiere importancia clínica. Los antimicrobianos son capaces de seleccionar individuos o subpoblaciones bacterianas que, de forma natural o adquirida, presentan resistencia a éstos. Las causas de esta resistencia son múltiples, tanto desde el punto de vista genético como bioquímico. Los 2 procesos genéticos claves por los que un microorganismo se hace resistente son la aparición de mutaciones o la adquisición de nuevos genes por transferencia horizontal (fundamentalmente por conjugación, en menor medida por transformación o transducción). Los mecanismos bioquímicos de resistencia incluyen las alteraciones de la permeabilidad, la modificación del antimicrobiano, la modificación, protección o hiperproducción de la diana, la expresión de bombas de expulsión activa y la modificación de ciertas vías metabólicas. La resistencia tiene un impacto múltiple en la asistencia sanitaria: obliga al microbiólogo clínico a disponer de herramientas fiables para reconocer y analizar el problema, disminuye las opciones de tratamiento empírico y dirigido, obliga a emplear antimicrobianos de mayor espectro, contribuye al aumento de la morbimortalidad de causa infecciosa y de los costes de la atención sanitaria, y exige a corto o medio plazo el desarrollo de nuevos antimicrobianos que ayuden a controlar este grave problema.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system

ABSTRACT

Keywords:
Resistance
Antimicrobial agents
Public health

Most bacteria contain genes involved in natural resistance to antimicrobial agents. Resistance has clinical importance when the organism is able to survive in the presence of *in vivo* concentrations of antimicrobial agents. Antimicrobial agents can select individual bacteria or bacterial populations that present natural or acquired resistance to them. Resistance is due to multiple genetic and biochemical causes. Two of the most important genetic processes in bacterial resistance are mutagenesis and the acquisition of new genes by horizontal transfer (usually by conjugation, and to a lesser extent transformation or transduction). Biochemical mechanisms of resistance include decreased permeability, antimicrobial modification, target change, protection or over-production, expression of efflux pumps and modifications of certain metabolic pathways. Resistance impacts the health care system in many ways: it requires that clinical microbiologists have reliable tools to detect and analyse the problem; it results in reduced options for empirical and targeted antimicrobial treatment; it forces the use of broad-spectrum antimicrobials; it increases infectious morbidity and mortality and health expenses; and it demands new antimicrobials to control this serious problem in the short term.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmartinez@humv.es (L. Martínez-Martínez).

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública¹.

Por desgracia, las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, circunstancia que es independiente de que se usen o no antimicrobianos^{2,3}. En términos generales, los antimicrobianos actúan seleccionando esas poblaciones naturales, o los microorganismos que mediante ciertos eventos genéticos hayan adquirido genes que causan resistencia a dichos agentes. En este sentido, la selección y la diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia, casi ineludible, del empleo de los antimicrobianos.

La resistencia a los antimicrobianos se reconoció al poco tiempo de que estos fármacos comenzasen a emplearse clínicamente. El desarrollo de decenas de nuevos compuestos y sus posteriores modificaciones desde 1950 hasta la década de los años ochenta hizo pensar, falsamente, que el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas bacterianas había quedado resuelto. Desde entonces, el incremento de cepas resistentes y de los problemas clínicos causados por éstas ha sido creciente.

La relación entre uso de antimicrobianos y aparición de resistencias se sustenta en varios hechos. Los datos de tendencia histórica de variaciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a lo largo del tiempo indican que, en general, los valores de CMI₉₀ (que inhiben al 90% de una especie o grupo bacteriano) son mayores en la actualidad que en el momento en que se descubrió el compuesto considerado. El patrón de uso de antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona habitualmente con el de las resistencias existente en éste (un buen ejemplo es el medio hospitalario y, en su situación extrema, las unidades de cuidados intensivos). En un sentido más restrictivo, los pacientes de quienes se obtienen cepas resistentes han recibido más antimicrobianos que aquellos de los que se obtienen cepas más sensibles.

La secuenciación de los genomas de decenas de bacterias ha contribuido a aclarar el origen de la resistencia natural en diferentes especies⁴, demostrado la presencia de genes de resistencia o la ausencia de genes que codificarían las dianas para algunos antimicrobianos. No se conoce con precisión cuál es el papel real de estos genes intrínsecos, pues algunos de ellos podrían estar relacionados con procesos metabólicos, de expulsión de sustancias nocivas o de señalización, y sólo indirectamente con la resistencia. Cuando la expresión de los mecanismos naturales de resistencia permite al microorganismo sobrevivir en presencia de concentraciones de antimicrobiano que se pueden alcanzar in vivo, el hecho alcanzará importancia clínica. Incluso si la resistencia natural no implicase esta resistencia clínica, sí que podría favorecer la adquisición de nuevos mecanismos más eficaces, que una vez expresados conducirían a un problema clínico.

Con independencia de la resistencia natural expresada por un microorganismo concreto, éste podrá hacerse resistente cuando surjan mutaciones en algunos de sus propios genes o tras adquirir uno o más genes procedentes de otra bacteria resistente. Hablamos en este caso de resistencia adquirida, que supone probablemente la de mayor importancia clínica. Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las 2 últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos⁵.

Definición de resistencia

En general, la resistencia de trascendencia clínica se define mediante las técnicas de antibiograma, con las cuales se establece de forma cuantitativa la actividad in vitro de los antimicrobianos.

Estos ensayos permiten definir la CMI, que es la cantidad de antimicrobiano (expresada en mg/l o en µg/ml) capaz de inhibir el crecimiento in vitro de 10⁵ bacterias/ml en condiciones estandarizadas. Teniendo en cuenta también aspectos farmacológicos y clínicos, varios comités, como el CLSI en Estados Unidos (<http://www.clsi.org>) y el EUCAST en Europa (http://www.escmid.org/sites/index_f.asp?par=2.4), han definido puntos de corte para establecer categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente), que predicen la probabilidad de éxito o de fracaso terapéutico al emplear un determinado antimicrobiano. Alternativamente, la categoría clínica se puede inferir (mediante otros puntos de corte definidos a tal fin) a partir del tamaño del halo de inhibición que produce un disco impregnado con antimicrobiano en un cultivo bacteriano en medio sólido.

Diversos estudios han demostrado que la predicción de fracaso para cepas resistentes es mayor que la predicción de éxito para cepas sensibles. Por ello, y con independencia del valor de la CMI, se han puesto a punto diversos métodos bioquímicos o genéticos que permiten demostrar la existencia de un mecanismo de (alto nivel de) resistencia o del gen o genes que lo codifican. Un resultado positivo permite categorizar directamente al correspondiente microorganismo como resistente. Además, algunos de estos métodos directos de detección de resistencia son más rápidos que las técnicas habituales de antibiograma, lo que aumenta su valor clínico.

Disponemos también de métodos que miden la acción bactericida de los antimicrobianos. De esta forma se puede definir la concentración bactericida mínima (CMB) como la cantidad de antimicrobiano (en mg/l o en µg/ml) que produce la muerte in vitro en condiciones estandarizadas de 10⁵ bacterias/ml. Para los antimicrobianos definidos como bactericidas la CMB es igual o sólo algo superior a la CMI, mientras que en los bacteriostáticos la CMB suele ser varias veces superior. Si para un compuesto habitualmente bactericida la CMB frente a un microorganismo es ≥ 32 veces el valor de su CMI, se considera que dicho microorganismo es tolerante^{6,7}.

Causas genéticas de las resistencias a los antimicrobianos

El proceso de replicación del ADN no es completamente seguro. Por término medio, se produce una mutación en un gen concreto en aproximadamente 1 de cada 10⁸ bacterias de una población. Si el gen mutado proporciona una ventaja competitiva en términos de supervivencia cuando exista un antimicrobiano, la población natural (con el gen salvaje sensible) morirá o se inhibirá, pero la población mutante sobrevivirá y podrá reemplazar a la población original. Éste es el principio básico que explica la capacidad de los antibióticos para seleccionar bacterias resistentes. Aun así, es interesante resaltar el hallazgo reciente de que algunos antimicrobianos (como las quinolonas), al activar la respuesta SOS, aumentan la tasa de mutación y de ese modo, más bien indirecto, favorecen la aparición de mutantes resistentes, tanto a sí mismos como incluso a otros compuestos. Además, esta respuesta favorece la diseminación horizontal de genes de resistencia⁸⁻¹⁰.

En la tabla 1 se recogen ejemplos significativos de resistencia causada por mutaciones en genes de bacterias inicialmente sensibles.

Se conocen 3 mecanismos genéticos básicos de transferencia horizontal de genes de resistencia: conjugación, transformación o transducción. De todos ellos, el más importante, por su frecuencia y sus consecuencias epidemiológicas, es la conjugación^{11,12}. El proceso depende de la adquisición por una bacteria inicialmente sensible de uno o más plásmidos que, en el caso que nos ocupa, contienen genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de ADN extracromosómico incapaces de replicarse de forma autónoma. Los denominados plásmidos conjugativos contienen genes responsables de la codificación de proteínas que permiten su transferencia desde bacterias que los poseen a bacterias que carecen de ellos. Los genes plasmídicos de resistencia pueden luego diseminarse a otros elementos genéticos (transposones, integrones) o integrarse en el cromosoma de la bacteria receptora, asegurando su estabilidad.

Algunos otros plásmidos no conjugativos (porque carecen de los genes que permiten su transmisión por conjugación) pueden aprovechar la maquinaria puesta en marcha por un plásmido conjugativo del mismo microorganismo donante para diseminarse a una cepa receptora (plásmidos movilizables). La conjugación puede tener lugar entre individuos de la misma especie o de especies diferentes, con lo que la capacidad de dispersión de los genes de resistencia plasmídicos es enorme.

Los transposones (elementos incapaces de replicarse) codifican una transposasa que les permite transferirse entre diferentes componentes del genoma bacteriano¹². Al integrarse en plásmidos transferibles, logran su diseminación entre microorganismos. Algunos transposones son también capaces de llevar a cabo un proceso conjugativo. Otros elementos relevantes en la diseminación de la resistencia son los integrones¹². Existen varios tipos de ellos, pero el más habitual se caracteriza por poseer 2 regiones constantes, correspondientes a los extremos 5' (donde se localiza el gen *int*, que codifica una integrasa) y 3', entre los cuales se insertan uno o más casetes (genes) de resistencia precedidos por un elemento denominado 59 bp. Los integrones pueden formar parte de transposones o plásmidos, elementos que aseguran su movilidad.

En la tabla 2 se recogen diversos ejemplos de mecanismos de resistencia codificados por plásmidos.

La transformación es el proceso por el que algunas bacterias pueden captar ADN de su entorno y mediante recombinación homóloga incorporarlo a su genoma. En comparación con otros procesos, éste tiene un relativo bajo impacto clínico, pues hay pocas bacterias capaces de llevar a cabo transformación natural. Uno de los ejemplos de mayor importancia clínica es la resistencia a β -lactámicos en *Streptococcus pneumoniae* ocasionada por la recombinación entre genes que codifican proteínas fijadoras de penicilina (PBP, *penicillin binding protein*) propios y genes de otros clones (incluso de otros *Streptococcus*) que codifican PBP de baja afinidad¹³. La adquisición de mecanismos de resistencia por transducción está mediada por bacteriófagos. Estos virus pueden incorporar fragmentos de ADN procedentes de un microorganismo que hayan parasitado previamente. Al infectar una nueva bacteria pueden transferir (además de sus propios genes) el ADN bacteriano. Este mecanismo se ha relacionado con la diseminación de algunas β -lactamasas, sobre todo en *Staphylococcus aureus*¹⁴.

La adquisición de genes de resistencia por un microorganismo inicialmente sensible permitirá a éste alcanzar niveles de resistencia mayores si los genes adquiridos sufren (como ocurre con los genes cromosómicos propios) una o más mutaciones. Probablemente, la infinidad de β -lactamasas plasmídicas existentes (v. más adelante) tiene su origen en las mutaciones de los genes que codifican formas más sencillas de estas enzimas¹².

Causas bioquímicas de la resistencia a los antimicrobianos

Los genes de resistencia a los que nos hemos referido en el apartado previo codificarán a nivel bioquímico, directa o indirectamente, los mecanismos responsables de la resistencia. En la tabla 3 se presentan de forma resumida dichos mecanismos.

Disminución de la permeabilidad

La penetración de antimicrobianos a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas puede tener lugar a través del lipopolisacárido o a través de las porinas (canales hidrófilos). La pérdida de una o más porinas o su modificación estructural haciéndolas más estrechas (física o funcionalmente) disminuye la penetración de los antimicrobianos¹⁴. Estas alteraciones pueden afectar a varios grupos de antimicrobianos hidrófilos, como en el caso de la pérdida de porinas en enterobacterias o a un grupo concreto de compuestos, como en el caso de la pérdida de OprD en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos¹⁵.

También se han descrito modificaciones del lipopolisacárido como causa de la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de bacterias gramnegativas.

La disminución aislada de la permeabilidad causa un bajo nivel de resistencia (incremento de 2 a 8 veces, por lo general), pero asociada en el mismo microorganismo a otros mecanismos contribuye a un notable aumento del nivel de resistencia.

Modificación del antimicrobiano

Se conocen múltiples ejemplos de este mecanismo (tabla 3). Las β -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico, causando resistencia a los compuestos afectados. Se conocen cientos de variantes de este tipo de enzimas¹⁶. Para una información más deta-

Tabla 1
Ejemplos de resistencia codificada por mutaciones bacterianas

Antimicrobiano	Genes	Mecanismo
Rifampicina	<i>rpoB</i>	Alteración de la subunidad beta de la ARN polimerasa
Estreptomycinina	<i>rpsL</i>	Alteración en proteína del ribosoma
Quinolonas	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>parE</i>	Alteraciones en las topoisomerasas de tipo II
Quinolonas, β -lactámicos y otros	<i>acrR</i> , <i>mexR</i>	Hiperexpresión de bombas de expulsión (AcrAB-TolC, MexAB-OprM)
Penicilinas, cefalosporinas	<i>ampC</i>	Hiperproducción de la β -lactamasa AmpC
Carbapenémicos	<i>oprD</i>	Pérdida de la porina OprD
Oxazolidinonas	<i>rrm</i>	Alteración del 23SARN

Tabla 2
Principales mecanismos de resistencia codificados por plásmidos

Antimicrobiano	Mecanismo	Especies
β -lactámicos	β -lactamasas	Gramnegativos, grampositivos
Aminoglucósidos	Acetilación, adenilación, fosforilación	Gramnegativos, grampositivos
Aminoglucósidos	Metilación	Gramnegativos
Quinolonas	Protección de la diana	Enterobacterias, grampositivos
Quinolonas	Acetilación	Gramnegativos
Glucopéptidos	Cambio en la diana	<i>Enterococcus</i> spp., otros grampositivos
Macrólidos	Metilación del ARN ribosómico	Grampositivos
Tetraciclinas	Expulsión activa	Gramnegativos, grampositivos
Trimetoprim	Alteración de la dihidrofolato reductasa	Grampositivos, gramnegativos

Tabla 3
Mecanismos bioquímicos de resistencia a los antimicrobianos

Tipo de mecanismo	Ejemplos
Disminución de la permeabilidad	Pérdida de porinas Alteración estructural de porinas Alteración del lipopolisacárido
Modificación del antimicrobiano	β -lactamasas Enzimas modificadoras de aminoglucósidos Acetiltransferasa de cloranfenicol Acetilasa de quinolonas
Expulsión activa	Bombas de expulsión activa de corto espectro Bombas de expulsión activa multidroga
Alteración de la diana	Expresión de PBP2a en <i>S. aureus</i> PBPs en mosaico de <i>S. pneumoniae</i> Alteraciones de las topoisomerasas Alteración del peptidoglucano en <i>Enterococcus</i> resistente a glucopéptidos Metilasa ribosómica
Nuevas vías metabólicas	Auxotrofismo de timina
Protección de la diana	Proteínas de las familias Qnr
Hiperproducción de la diana	Hiperproducción de dihidrofolato sintetasa

llada se puede consultar la página www.lahey.org. Las enzimas pueden tener codificación cromosómica o plasmídica, y producirse de forma constitutiva o inducible. Muchos microorganismos (en especial los gramnegativos) poseen genes intrínsecos que codifican enzimas de este tipo. La cantidad y la naturaleza de la enzima producida influyen en el fenotipo de resistencia observado. Algunas enzimas tienen un corto espectro de actividad, mientras que otras (β -lactamasas de espectro extendido, cefamicinas tipo AmpC, carbapenemasas, etc.) hidrolizan muchos o la práctica totalidad de los β -lactámicos actualmente disponibles.

Algunas β -lactamasas se inhiben por compuestos específicos (como el ácido clavulánico, el tazobactam, etc.), por lo que las combinaciones de ciertos β -lactámicos con dichos inhibidores permiten una acción antibacteriana clínicamente útil¹⁷. Por desgracia, muchas bacterias tienen resistencia natural a dichas combinaciones, mientras que otras se han hecho resistentes a éstas.

Se conocen varias decenas de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, que constituyen el principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos¹⁸. Estas enzimas llevan a cabo procesos de O-nucleotidilación, O-fosforilación o N-acetilación, y al modificar la estructura del aminoglucósido generan un nuevo compuesto incapaz de inhibir al microorganismo. Una misma enzima puede modificar varios compuestos, y un mismo compuesto puede ser modificado por varias enzimas, por lo que las consecuencias fenotípicas de este mecanismo no son fáciles de inferir.

Otras enzimas de menos relevancia clínica que modifican o hidrolizan sustratos incluyen la acetiltransferasa de cloranfenicol y las que inactivan macrólidos o lincosamidas. Recientemente, se ha descrito también una acetilasa que puede inactivar algunas quinolonas.

Eliminación activa

Los microorganismos poseen bombas (proteínas) de expulsión que, mediante consumo de energía, eliminan al medio externo los antimicrobianos que han penetrado en su interior¹⁹. Estas proteínas se sitúan en la membrana citoplásmica y, en ocasiones, forman parte de un complejo funcional del que participan otras 2 proteínas, una de las cuales actúa como canal por donde se expulsa el antimicrobiano y otra como proteína acopladora. Los genes que codifican estos sistemas tripartitos con frecuencia forman parte de un mismo operón. Algunas bombas sólo eliminan un cierto tipo de sustrato, por ejemplo tetraciclina. Otras, denominadas genéricamente bombas de expulsión multidroga (quizá las más relevantes en clínica), pueden expulsar diversos tipos de compuestos. En la actualidad se conocen 5 familias de bombas multidroga, que difieren en el modo de obtener energía para su actividad, en su organización estructural y en los sustratos que pueden eliminar¹⁹.

Como en el caso de las alteraciones de las porinas o del lipopolisacárido, las bombas de expulsión causan, por sí mismas, un moderado incremento en la resistencia, pero la expresión de múltiples bombas o su asociación con otros mecanismos en una misma bacteria puede aumentar la resistencia hasta niveles de trascendencia clínica.

Alteración, protección o hiperproducción de la diana

Las modificaciones de la diana de los antimicrobianos son clínicamente relevantes, tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas.

La resistencia a meticilina en *S. aureus* (SARM) es uno de los principales (si no el más importante) de los actuales problemas de resistencia bacteriana a nivel mundial. Está causado por la producción de una PBP nueva (no existe en las cepas sensibles) con muy poca afinidad por los β -lactámicos (PBP2a). El gen que codifica esta proteína es *mecA* y constituye uno de los integrantes de un casete cromosómico denominado SCC (*staphylococcal chromosomal cassette*), que

también puede incluir otros genes de resistencia, lo cual explica la multiresistencia habitual de los SARM²⁰. Ciertas cepas de *Streptococcus* (incluyendo *S. pneumoniae*), *Neisseria* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) y *Haemophilus influenzae* poseen PBP nuevas, híbridos resultantes de la recombinación de segmentos de otros genes adquiridos por transformación procedentes de bacterias resistentes¹³.

El principal, y mejor estudiado, de los mecanismos de resistencia a quinolonas en cepas clínicas son las alteraciones de la ADN-girasa y de la topoisomerasa IV²¹. Estos cambios son consecuencia de mutaciones en las regiones QRDR (*quinolone-resistance determining region*) de los genes cromosómicos que codifican estas topoisomerasas de tipo II (*gyrA* y *gyrB* para la ADN-girasa, y *parC* y *parE* para la topoisomerasa IV). Una sola mutación causa un bajo nivel de resistencia; la acumulación de mutaciones va incrementando de forma secuencial el nivel de resistencia final.

Se conocen varias metilasas (constitutivas o inducibles) que al metilar ciertos residuos del 23S ARN de la subunidad ribosómica 50S anulan la actividad de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas de clase B²². También se han descrito otras mutaciones del ARN que ocasionan resistencia a oxazolidinonas y tetraciclinas, y alteraciones de las proteínas ribosómicas responsables de resistencia a macrólidos, aminoglucósidos y oxazolidinonas.

Otros ejemplos de alteraciones de la diana incluyen las modificaciones del peptidoglucano como causa de resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus* (un problema que por ahora es menos relevante en España y otros países europeos que en Estados Unidos), y las alteraciones de la ARN polimerasa que disminuyen la afinidad del antimicrobiano por la enzima debidas a mutaciones puntuales en el gen *rpoB*.

La resistencia a quinolonas mediada por plásmidos que codifican proteínas de las familias Qnr (A, B, C, D, E, S) constituye el ejemplo mejor conocido de resistencia causada por protección de la diana, en este caso de las topoisomerasas de clase II²³.

Finalmente, y como ejemplos de la hiperproducción de la diana como causa de resistencia, cabe citar el de la resistencia a sulfamidas por hiperproducción de dihidropteroatosintetasa y el de resistencia a trimetoprim por hiperproducción de dihidrofolato reductasa.

Nuevas vías metabólicas

Aunque infrecuentes, se conocen mutantes auxotrofos dependientes de timina, que pueden adquirir directamente del medio los sustratos cuya síntesis depende de enzimas inhibidas por sulfamidas. Ello causa resistencia a estos compuestos²⁴.

Consecuencias e importancia de la resistencia en la salud pública

En la actividad del laboratorio clínico. En primer lugar, el problema de la resistencia tiene un impacto inmediato en la actividad del laboratorio de microbiología clínica, donde se lleva a cabo la detección del problema. Esta tarea, sin embargo, no siempre es sencilla ni barata, y requiere personal con suficiente formación e infraestructuras mínimas que garanticen la posibilidad de llevar a cabo los estudios pertinentes y el análisis fiable de los resultados obtenidos. Uno de los múltiples ejemplos posibles en este sentido es el de la detección de resistencia causada por β -lactamasas; aunque en muchos casos la trascendencia clínica de la presencia de estas enzimas es clara, subsisten controversias acerca de la utilidad clínica de compuestos que se hidrolizan muy débilmente y sobre las estrategias más adecuadas para detectar estas enzimas. La microbiología clínica debe abordar, además, el estudio molecular de la dispersión de microorganismos resistentes, analizando la relación clonal entre éstos y definiendo los elementos genéticos implicados.

En diversos ecosistemas. Los antimicrobianos no sólo se usan en clínica humana (profilaxis y tratamiento), sino también en veterinaria (iguales fines y, además, como promotores del engorde de animales de granja), en agricultura o en otras situaciones más singulares, como el tratamiento de oleoductos. Hay evidencias sólidas de que el ecosistema de las bacterias resistentes forma un nicho único. La selección de resistencias en el medio hospitalario, en la comunidad o en animales, acaba teniendo un impacto en el resto de estos ecosistemas parciales. Es particularmente preocupante la expansión en el medio comunitario, durante los últimos años, de microorganismos resistentes (como enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido o *S. aureus* resistente a meticilina) que tradicionalmente sólo eran importantes a nivel nosocomial. Los movimientos migratorios también pueden estar contribuyendo a la expansión de la resistencia a nivel mundial. Este último fenómeno está siendo particularmente llamativo en el caso de enterobacterias multiresistentes o en la expansión de *M. tuberculosis* resistente a los tuberculostáticos de primera línea o extremadamente resistentes.

En el incremento de la multiresistencia. Con frecuencia, las cepas resistentes a una familia de antimicrobianos suelen ser resistentes también a otras familias de compuestos que no están relacionados por sus mecanismos de acción o de resistencia^{12,24}. Se ha propuesto, y diversos estudios así lo apoyan, que una bacteria resistente tiene más probabilidades que otra sensible (o incluso menos resistente) de adquirir nuevos genes de resistencia (capitalismo genético de la resistencia)²⁵. En un círculo vicioso de difícil ruptura, el uso de tratamientos con antimicrobianos de (muy) amplio espectro o recién introducidos en el mercado, con la intención de minimizar el impacto de la resistencia, acaba seleccionando patógenos de igual o de distinta especie aún más resistentes.

La mayoría de los mecanismos de resistencia supone un coste biológico para el microorganismo²⁶. Otros estudios sugieren que las bacterias resistentes a ciertos antimicrobianos (p. ej., las quinolonas) son menos virulentas que las sensibles²⁷. Podría esperarse que las bacterias sensibles acabarían ocupando el nicho de sus homólogas resistentes cuando la presión antimicrobiana disminuyese. Aunque hay algunas publicaciones que indican que la disminución o el cese del uso de un determinado grupo de antimicrobianos pueden acompañarse de una disminución paralela de la resistencia²⁸, esto no ocurre siempre. Al cabo de un número de generaciones, las bacterias resistentes pueden fijar nuevas mutaciones compensadoras del coste biológico. Además, el uso de un antimicrobiano puede seleccionar cepas resistentes a otros compuestos cuando los marcadores de resistencia dependen del mismo evento genético o bioquímico²⁹. Estas razones también ayudan a comprender por qué en ciertos casos las mayores tasas de resistencia no se observan necesariamente con los antimicrobianos más frecuentemente empleados.

En el impacto clínico. La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado^{30,31}. Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además, la demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las

infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria. Todo ello, finalmente, contribuye también a que la resistencia incida negativamente en el coste de los servicios sanitarios³².

En el aumento de la colonización. La selección de cepas resistentes no sólo es importante para un paciente aislado que esté recibiendo antimicrobianos, pues dichas cepas pueden acabar colonizando e infectando a individuos sanos o a pacientes no infectados. Cabe, pues, la diseminación entre unidades del mismo hospital, o entre hospitales de la misma zona³³, e incluso entre centros de diferentes áreas, en el caso de pacientes trasladados, a veces procedentes de países donde la resistencia supone un problema grave. Además, incluso si no se produce la transmisión de una cepa resistente entre pacientes, algunos de los elementos genéticos responsables de la resistencia pueden transmitirse entre microorganismos, y éstos a su vez a nuevos pacientes. Es obvio, por todo ello, que las consecuencias de la resistencia sobrepasan el ámbito del paciente, para entrar en el de la salud pública.

En la necesidad de nuevos antibióticos. Finalmente, el imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multiresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;12 Suppl:S122-9.
- Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol.* 2010;4:251-9.
- Cantón R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 1:20-5.
- Biswas S, Raoult D, Rolain JM. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:207-20.
- Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29 Suppl 3:S1-7.
- Dhar N, McKinney JD. Microbial phenotypic heterogeneity and antibiotic tolerance. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:30-8.
- Lewis K. Persister cells dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:48-56.
- Dörr T, Lewis K, Vulić M. SOS response induces persistence to fluoroquinolones in *Escherichia coli*. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000760.
- López E, Elez M, Matic I, Blázquez J. Antibiotic-mediated recombination: ciprofloxacin stimulates SOS-independent recombination of divergent sequences in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 2007;64:83-93.
- Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature.* 2004;427:72-4.
- Llosa M, Gomis-Rüth FX, Coll M, De la Cruz F. Bacterial conjugation: a two-step mechanism for DNA transport. *Mol Microbiol.* 2002;45:1-8.
- Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007;128:1037-50.
- Hakenbeck R. Transformation in *Streptococcus pneumoniae*: mosaic genes and the regulation of competence. *Res Microbiol.* 2000;151:453-6.
- Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:593-656.
- Trias J, Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:52-7.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969-76.
- Martin SI, Kaye KM. Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18:603-19.

18. Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3249-56.
19. Paulsen IT. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6:446-51.
20. Berger-Bachi B. Resistance mechanisms of gram-positive bacteria. *Int J Med Microbiol.* 2002;292:27-35.
21. Roberts MC. Resistance to macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide, and oxazolidinone antibiotics. *Mol Biotechnol.* 2004;28:47-62.
22. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:337-41.
23. Martínez-Martínez L, Cano ME, Rodríguez-Martínez JM, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2008;6:685-711.
24. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:119-46.
25. Baquero F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:510-8.
26. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* 2010;4:260-71.
27. Martínez-Martínez L, Fernández F, Perea EJ. Relationship between haemolysis production and resistance to fluoroquinolones among clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:277-9.
28. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med.* 1997;337:441-6.
29. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LM. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet.* 2001;357:1325-8.
30. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:855-63.
31. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007;35:89-95.
32. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:722-8.
33. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002;34:499-503.