

The background of the cover features a detailed, close-up view of a large, green, cylindrical bacterium covered in fine, hair-like pili. Other similar bacteria are visible in the background, some in focus and some blurred, creating a sense of depth. The overall color palette is dominated by various shades of green and teal.

Más que salud

La resistencia a los antibióticos

**La amenaza
de las superbacterias**

Jesús Oteo Iglesias





JESÚS OTEO IGLESIAS

Médico especialista en microbiología clínica y doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Desde 2001 trabaja en el Laboratorio de Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Su principal línea de investigación es la evolución de la resistencia a múltiples antibióticos en bacterias capaces de producir infecciones en humanos, así como los mecanismos por los que estas bacterias son capaces de diseminarse. Estos temas se abordan en profundidad en los más de 120 artículos científicos que ha publicado en revistas internacionales. Más allá de su orientación profesional, sus inquietudes incluyen la naturaleza humana y su engranaje en el proceso evolutivo de la vida en este planeta.

Jesús Oteo Iglesias

La resistencia a los antibióticos

LA AMENAZA DE LAS SUPERBACTERIAS



MÁS QUE SALUD
COLECCIÓN EDITADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO DE SALUD
CARLOS III



DISEÑO DE COLECCIÓN: FERNANDO RAPA CARBALLO

© JESÚS OTEO IGLESIAS, 2016

© INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2016
MONFORTE DE LEMOS, 5
28029 MADRID
TEL. 91 822 20 00
WWW.ISCIII.ES

© LOS LIBROS DE LA CATARATA, 2016
FUENCARRAL, 70
28004 MADRID
TEL. 91 532 05 04
FAX. 91 532 43 34
WWW.CATARATA.ORG

LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS.
LA AMENAZA DE LA SUPERBACTERIAS

ISBN (CATARATA): 978-84-9097-214-4
DEPÓSITO LEGAL: M-33.415-2016
IBIC: PDZ/M/PSG
ISBN (ISCIII): 978-84-95463-53-1
NIPO: 725160188

ESTE LIBRO HA SIDO EDITADO PARA SER DISTRIBUIDO. LA INTENCIÓN DE LOS EDITORES ES QUE SEA UTILIZADO LO MÁS AMPLIAMENTE POSIBLE. QUE SEAN ADQUIRIDOS ORIGINALES PARA PERMITIR LA EDICIÓN DE OTROS NUEVOS Y QUE, DE REPRODUCIR PARTES, SE HAGA CONSTAR EL TÍTULO Y LA AUTORÍA.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 7

CAPÍTULO 1. LAS BACTERIAS Y LA ENFERMEDAD 9

CAPÍTULO 2. Y DE PRONTO CAMBIÓ TODO.
ESE GRAN DESCUBRIMIENTO 16

CAPÍTULO 3. ¿CÓMO SE HACEN RESISTENTES LAS BACTERIAS? 22

CAPÍTULO 4. ¿SON TODOS LOS ANTIBIÓTICOS IGUALES? 34

CAPÍTULO 5. LA DISEMINACIÓN DE LA RESISTENCIA
A ANTIBIÓTICOS 43

CAPÍTULO 6. ¿CÓMO PUEDE AFECTARNOS LA RESISTENCIA
A ANTIBIÓTICOS? 51

CAPÍTULO 7. EL ATAQUE DE LOS CLONES 60

CAPÍTULO 8. EL MERCADEO DE GENES AGRAVA EL PROBLEMA 68

**CAPÍTULO 9. ¿QUÉ FUE ANTES, LA GALLINA O EL HUEVO?
LA EDAD DE LA RESISTENCIA 78**

CAPÍTULO 10. ¿EL REGRESO A LA ERA PREANTIBIÓTICA? 83

**CAPÍTULO 11. EL CONSUMO RESPONSABLE. LIMITANDO
LA SELECCIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS 88**

**CAPÍTULO 12. ¿PODEMOS VENCER LA BATALLA
FRENTE A LAS BACTERIAS MULTIRRESISTENTES? 103**

GLOSARIO 119

BIBLIOGRAFÍA 125

INTRODUCCIÓN

A MIS PADRES, ELISA Y JESÚS, POR TODO.

Oír las noticias en los medios de comunicación es, cuando menos, desalentador. Si por un momento dejas atrás la coraza, por otra parte necesaria para poder afrontar tales noticias, que la fuerza de la costumbre ha creado, te das cuenta de que la humanidad se encuentra en un momento crítico. Conflictos sociales, económicos, bélicos, medioambientales, humanitarios, de seguridad, entre otros, tienen en jaque a los gobiernos y a la población de todo el mundo. La comprensible premura en la búsqueda de soluciones, la necesidad de tapar con medidas urgentes, y muchas veces transitorias, los problemas que van saltando a cada paso, dificulta la planificación de soluciones más estables a medio y largo plazo. Sin embargo, estas planificaciones son las únicas que pueden dar continuidad y estabilidad. Esperar a que los retos se vuelvan acuciantes para intentar solucionarlos es la mejor manera de llegar demasiado tarde. Quizá la mayor diferencia del ser humano respecto al resto de los animales sea su capacidad de abstracción, de prever escenarios futuros y de anticipar soluciones; estaría bien que lo demostrara con más asiduidad.

Este libro analiza los diferentes aspectos relacionados con la resistencia a antibióticos en bacterias capaces de producir

infecciones. Un problema global con importantes implicaciones sanitarias y económicas que amenaza con llevar a la humanidad de regreso a la era preantibiótica. La lucha contra la resistencia a antibióticos, su planificación a medio y largo plazo, no es aplazable si queremos que sea exitosa.

El ser humano es capaz de aceptar, con cierta facilidad, el coste necesario para llegar a una determinada meta, mucho más difícil le es asumir el esfuerzo necesario para mantenerla. La actual situación sanitaria, aunque claramente mejorable en los países en vías de desarrollo, es en general la mejor de la historia de la humanidad; en gran parte por la existencia de los antibióticos. Ha costado mucho llegar a ella, hay que evitar su pérdida.

La historia está llena de ciclos en los que épocas de bonanza y esplendor (de una civilización, de una ciudad, de un imperio, etc.) dieron paso a otras de penuria y declive. Existe el riesgo real de que esto suceda con los antibióticos, no debemos permitirlo. Espero que este libro contribuya a ello.

AGRADECIMIENTOS

Muchas son las personas que me han ayudado tanto en mi vida profesional como personal, tan difíciles a veces de separar, pero no puedo citarlas todas aquí. Me gustaría agradecer especialmente a José Campos por su apoyo y por todas las horas de reflexiones compartidas. Quiero también agradecer a María Pérez, a Belén Aracil y a todos mis compañeros del Laboratorio de Resistencia a Antibióticos, porque cualquier meta merecedora de serlo solo se puede alcanzar en compañía. Asimismo, quiero hacer constar mi agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III por su soporte a nuestros trabajos, así como por el empujón definitivo que me ha llevado a escribir este libro.

Y a María, por sus continuos consejos, y por estar ahí.

En el siglo V a. C. las dos grandes potencias de la antigua Grecia medían su poder militar por el dominio del Mediterráneo. Esparta y Atenas, con sus respectivos aliados, se enfrentaron durante casi 30 años en una pugna fratricida denominada la Guerra del Peloponeso. Finalmente Esparta triunfó, la otrora todopoderosa Atenas pasó a convertirse en poco más que un Estado sometido, y Esparta se estableció como el mayor poder de Grecia. El mapa político del Mediterráneo cambió definitivamente condicionando en parte el futuro de Europa. Pero la historia podía haber sido distinta. En mitad de la contienda, cuando el general Pericles lideraba con éxito las tropas atenienses, una tremenda plaga golpeó Atenas. La plaga mató en pocos años cerca de un tercio de la población de la polis griega, incluido gran parte de su ejército y su general Pericles. Aunque difícil de establecer, el impacto de esta epidemia en el devenir de la Guerra del Peloponeso probablemente fuera notable.

Pericles, en su agonía, seguro que no pudo ni siquiera imaginar que un diminuto ser vivo, invisible para el ojo humano, estaba acabando con su vida y con gran parte de su

ejército. Pero así fue; un estudio realizado por científicos de la Universidad de Atenas en restos humanos de aquella época detectó material genético de una bacteria patógena llamada *Salmonella tify*. Esta bacteria es la causa de una enfermedad infecciosa denominada fiebre tifoidea que ha producido a lo largo de la historia, y aún produce, importantes epidemias. Sin tratamiento adecuado, la fiebre tifoidea puede generar complicaciones graves, incluso la muerte. Aunque este estudio es controvertido y otros científicos opinan que no hay evidencias suficientes de que *S. tify* fuera el agente causal de la plaga ateniense, la sintomatología y desarrollo de la epidemia, descritas por Tucídides en *Historia de la Guerra del Peloponeso*, hacen sin duda sospechar que el azote de Atenas fue en realidad una enfermedad infecciosa bacteriana.

La idea de que las enfermedades pueden estar producidas por agentes vivos externos, que se pueden transmitir entre personas o a través del aire o alimentos, es relativamente reciente. Históricamente, durante muchos siglos, prevaleció la visión de la enfermedad como un desequilibrio de los humores o sustancias internas básicas que formaban el ser humano: la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. La existencia de muchas infecciones también se atribuía a los miasmas, es decir, a la corrupción del aire por los vapores de la materia orgánica en descomposición, que podían ser adquiridos a través de la respiración o por contacto con la piel. No fue hasta el siglo XIX cuando Louis Pasteur desarrolló, y demostró experimentalmente, la teoría germinal de las enfermedades infecciosas según la cual toda enfermedad infecciosa tiene su causa en un agente vivo microscópico con capacidad para propagarse. Sin embargo, algunos científicos ya habían sostenido previamente la hipótesis de que las enfermedades epidémicas podrían estar causadas por agentes vivos. Fue en el siglo XVI, en pleno Renacimiento italiano, cuando el médico y humanista veronés

Girolamo Fracastoro esbozó la existencia de un *contagium vivum* como causa de enfermedades infecciosas como la peste o la sífilis. Su libro *Del contagio y de las enfermedades infecciosas* fue el precursor de muchos de los actuales principios sobre la transmisión de las infecciones.

El sitio de Nápoles por las tropas de Carlos VIII en 1495 se considera el epicentro de la primera gran epidemia europea de sífilis. Los mercenarios extranjeros que prestaban servicio en las tropas del rey de Francia regresaron a sus países de origen propagando la enfermedad. Durante los siglos XV y XVI esta epidemia asoló Europa afectando a miles de personas. La sífilis es una infección de transmisión sexual producida por la bacteria *Treponema pallidum*. Tras una primera fase de la enfermedad, caracterizada por lesiones genitales localizadas en piel y mucosas, las treponemas pasan a la sangre y se extienden por todo el organismo; posteriormente entran en un periodo de latencia que puede durar años. Hasta un 30% de los pacientes no tratados acaban desarrollando la denominada sífilis terciaria, que se caracteriza por lesiones destructivas de piel, cartílago y otros tejidos, y por la severa afectación cardiovascular y neurológica. El impacto de la sífilis, no solo a nivel sanitario sino también a nivel social, moral y cultural, en la población europea de esa época fue enorme y difícil de valorar en la actualidad. Se estima que todavía a principios del siglo XX alrededor de un 15% de la población adulta de las grandes ciudades padecía sífilis. Muchos personajes históricos, algunos verdaderos genios, con caracteres peculiares y controvertidos padecieron, o se sospecha que lo hicieron, sífilis. Nietzsche, Joyce, Sade, Wilde, Van Gogh, Al Capone y Mussolini, entre otros, se infectaron por el *T. pallidum*; ¿hasta qué punto las decisiones o la obra de algunos de estos personajes pudieron estar condicionadas por una sífilis en su fase final caracterizada por daño neurológico, distorsión de la realidad y demencia?

Aunque difícilmente demostrable y con una gran carga especulativa, esta teoría desarrollada por Deborah Hayden en su libro *Pox: Genius, Madness, and the Mysteries of Syphilis* refleja la gran impronta social que produjo este microorganismo.

Las bacterias son organismos unicelulares cuyo tamaño oscila entre las 0,5 y 5 micras de longitud, es decir, aproximadamente 10.000 veces más pequeñas que un centímetro, y que en su mayoría presentan forma de esfera, denominados cocos, o de bastón, denominados bacilos. Las bacterias son los seres vivos más abundantes del planeta, pudiéndose encontrar en todos los ecosistemas tanto terrestres como acuáticos. Se calcula que aproximadamente puede haber alrededor de 10.000 millones de células bacterianas en 250 gramos de tierra y unos 1.000 millones en un litro de agua dulce. No obstante, una gran parte de las especies bacterianas no se pueden aislar y cultivar en el laboratorio, lo que dificulta su caracterización y estudio y nos hace suponer que hay una mayoría de bacterias que aún permanecen desconocidas. Pues bien, solo una mínima parte de las bacterias conocidas, menos de un 5%, son capaces de producir enfermedad en humanos. La mayoría de ellas ni siquiera interactúan con nuestro organismo, otras viven en nuestro cuerpo formando parte de lo que denominamos microbiota o microbioma humano*, entendiéndolo como tal el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintas partes de la anatomía de individuos sanos, y algunas pocas son patógenas estrictas*. El número exacto de bacterias que viven con nosotros es variable e imposible de calcular, pero estudios recientes estiman que al menos son tantas como células forman el cuerpo humano y muy probablemente lleguen a triplicarlas. ¿Alguna vez os habíais parado a pensar que somos como un universo andante que

* Los términos que aparecen en el glosario se señalan con asterisco.

alberga una gran diversidad de vida en su interior? Pues lo somos, y los *ecosistemas* más poblados son el aparato digestivo, la piel y las mucosas. Esta convivencia es normal y beneficiosa tanto para las bacterias como para los humanos. Algunas de las ventajas que nos aporta esta relación son la ayuda en la digestión de los alimentos, la producción de determinadas vitaminas necesarias para el cuerpo humano y la protección contra la entrada de otros microorganismos patógenos. Pero existen lugares anatómicos *santuario* a los que no deben acceder las bacterias, por muy de la microbiota que sean, como por ejemplo la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Cuando alcanzan esos lugares, generalmente debido a una disminución de nuestras defensas naturales por otras patologías de base, sí pueden producir infecciones graves.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DE LA MICROBIOTA PRINCIPAL DEL CUERPO HUMANO

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	DENSIDAD BACTERIANA DE LA MICROBIOTA	CARACTERÍSTICAS DE LA MICROBIOTA
Piel	Alta	Predominio de cocos grampositivos*
Intestino	Muy alta	Predominio de bacilos gramnegativos*
Orofaringe	Muy alta	Compleja y heterogénea capaz de formar biopelículas alrededor de los dientes
Vagina	Alta	Microbiota específica compuesta mayoritariamente de lactobacilos
Orina	No	No debe haber bacterias en condiciones normales
Sangre	No	No debe haber bacterias en condiciones normales
Líquido cefalorraquídeo	No	No debe haber bacterias en condiciones normales

Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, las bacterias patógenas estrictas* son aquellas que producen enfermedad siempre que ingresan en el organismo humano y cuya presencia, por tanto, no puede

considerarse normal. A mediados del siglo XIV, Europa tenía un gran enemigo que condicionaba la vida diaria de sus habitantes y lastraba su economía: la peste negra. En apenas cinco años, la población europea se redujo entre el 40-60% debido al impacto directo o indirecto de la peste. El miedo a la enfermedad, a su desconocido origen y a la ausencia de tratamiento, generó una importante desorganización que contribuyó al caos social. Pero ¿qué produjo tal descomunal impacto? La rata negra, u otros roedores como el gerbillo como asevera una investigación reciente, fueron parte directa del problema; sin duda, la pulga propia de estos roedores fue el vector de la enfermedad; pero el verdadero responsable fue un ser microscópico unicelular transmitido por la picadura de la pulga, una bacteria denominada *Yersinia pestis*. Se estima que este pequeño patógeno estricto es la bacteria que más muertes ha causado en la historia de la humanidad.

Pero no hace falta irse tan lejos en el tiempo. Hace tan solo 100 años las enfermedades infecciosas eran todavía la principal causa de muerte en el mundo. Alrededor del 75-85% de los pacientes que sufrían una meningitis bacteriana moría, y la neumonía producida por bacterias tenía cifras de mortalidad cercanas al 40%. La posibilidad de que un niño sobreviviera a una sepsis neonatal, es decir a una infección bacteriana grave en su primer mes de vida, era inferior al 10%. Son cifras con las que han convivido los abuelos de la mayoría de nosotros, o como mucho los bisabuelos en el caso de los más jóvenes, y que en la actualidad nos crearían una gran preocupación y zozobra.

Las bacterias no son el hombre del saco ni los orcos que van arrasando todo a su paso. Son seres vivos que conforman la base y el sostén de muchos de los macroecosistemas que conocemos, seres vivos que nos permiten realizar muchas de las funciones fisiológicas que nos son necesarias. Pero, como el ying y el yang taoístas, las bacterias también pueden

producir enfermedades, en ocasiones muy graves. A lo largo de la historia la tuberculosis, la sífilis, el cólera, la peste, la fiebre tifoidea, la lepra y tantas otras infecciones bacterianas con nombres de menor alcurnia, han producido miles de millones de muertes y han influido decisivamente en algunos de los procesos históricos que han conformado el momento que actualmente vivimos.

Y DE PRONTO CAMBIÓ TODO. ESE GRAN DESCUBRIMIENTO

El 25 de mayo de 1940 un equipo de científicos de la Universidad de Oxford, liderado por el farmacólogo australiano Howard Walter Florey, realizaba un experimento que cambiaría la historia de la medicina. Inyectaron una suspensión mortal de la bacteria estreptococo a ocho ratones de laboratorio, cuatro de ellos recibieron a continuación tratamiento con penicilina mientras que los otros cuatro no recibieron tratamiento. Al día siguiente solo los ratones que habían recibido penicilina permanecían con vida.

En los albores de la Segunda Guerra Mundial, la humanidad aún estaba en lo que se ha denominado la era preantibiótica. Por aquella época, todavía no hace ni 80 años, no era infrecuente que las heridas, incluso algunas de las actualmente consideradas banales, evolucionaran mal, se infectaran y terminaran en una afectación generalizada que no en pocas ocasiones llevaba a la muerte; no había posibilidad de combatirlos. En este contexto histórico, el bioquímico alemán Ernst Boris Chain, colaborador en Oxford de Florey, empezó a interesarse por los trabajos que pocos años antes había realizado un tal Alexander Fleming.

En 1928, cuando el farmacólogo y biólogo escocés Alexander Fleming regresaba a su laboratorio tras unos días de vacaciones, se encontró con que una de las placas de Petri en la que tenía un cultivo de la bacteria estafilococo se había contaminado por un hongo.

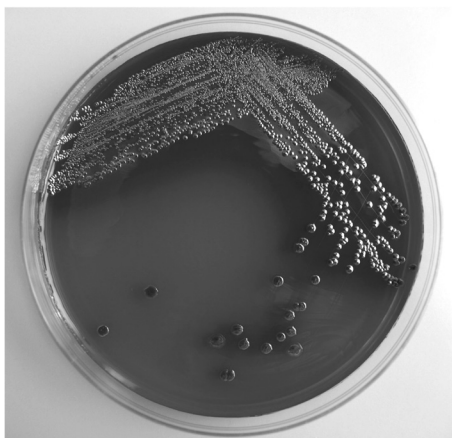
Pero hagamos un receso en la reseña histórica para abordar el concepto de cultivo bacteriano. El tamaño de las bacterias las convierte en *invisibles* al ojo humano. Sin embargo, para poder trabajar con ellas en el laboratorio necesitamos visualizarlas. Esto lo solucionamos cultivándolas, es decir consiguiendo acumulos de bacterias lo suficientemente grandes para que sí sean visibles. El cultivo bacteriano se realiza en unos recipientes de plástico, generalmente redondos y de poca altura (1-2 cm), que son las placas de Petri. Estas placas se rellenan de una gelatina procedente de algas marinas enriquecida con nutrientes; es lo que se denomina agar y es el medio de cultivo que habitualmente se utiliza para obtener un crecimiento bacteriano. Tras inocular las bacterias en el agar, se procede a su incubación a 35-37 °C durante alrededor de 24 horas, tras las cuales se observan colonias bacterianas distinguibles a simple vista.

Pues bien, en las placas de Petri con colonias de estafilococo olvidadas por Alexander Fleming creció un hongo, probablemente de origen ambiental y, ahí estaba el quid de la cuestión, ¡los estafilococos habían desaparecido alrededor suyo! La interpretación de que el hongo tenía algo que mataba a la bacteria parecía evidente. Fleming comprobó que dicho hongo pertenecía al género *Penicillium* y denominó a la sustancia que producía penicilina. En los siguientes años realizó multitud de experimentos en los que demostró que la penicilina era activa *in vitro** frente a diferentes bacterias patógenas*. Pero la dificultad para la extracción y purificación de la penicilina en suficiente cantidad obstaculizaba su utilización en clínica. De esta forma, tras años de infructuoso trabajo, Fleming acabó abandonando sus estudios sobre

este producto convencido de que no sería una alternativa útil en el tratamiento de infecciones en humanos. Sin embargo, muy poco tiempo después, el grupo de Chain y Florey consiguió purificarla y producirla en suficiente cantidad para, al menos, poder suministrársela a aquellos cuatro ratones que sobrevivieron al estreptococo.

FIGURA 1

PLACA PETRI CON MEDIO DE CULTIVO EN LA QUE SE OBSERVAN COLONIAS DE BACTERIAS



Fuente: <http://www.freeimages.com/photo/escherichia-coli-1441194>

Una mañana de primavera de 1942, unos padres llevaban alarmados a su hija de 10 años al hospital. Hacía dos días que había sufrido un traumatismo en la cara lo que le había producido una herida a la altura de la mandíbula. En un primer momento, el golpe no impresionaba de gravedad... hasta que unas horas después la niña empezó con fiebre alta y una severa inflamación local. Los médicos que la atendieron avisaron a los padres de la gravedad de la situación: el pronóstico era muy malo, una infección generalizada estaba matando a su hija. Por aquella época se estaba empezando a probar en humanos un nuevo tratamiento frente a infecciones

bacterianas que decían muy prometedor; casualmente, había unas pocas dosis en el hospital y los médicos decidieron utilizarlas para tratar a la niña. La mejoría fue milagrosa, su estado clínico evolucionó positivamente en cuestión de horas, y a las pocas semanas estaba totalmente recuperada. La era preantibiótica había llegado a su fin. Apenas dos años más tarde, en 1944, se había producido ya suficiente penicilina como para poder generalizar su uso en el tratamiento de los heridos de la fuerza aliada de la Segunda Guerra Mundial. En reconocimiento a sus investigaciones sobre este milagroso fármaco, Howard W. Florey, Ernst B. Chain y Alexander Fleming recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1945.

Las enfermedades infecciosas pueden producirse por diversos microorganismos de muy diferentes características biológicas como son los virus, las bacterias, los hongos y los parásitos. Mientras que las bacterias son seres unicelulares* sin núcleo (células procariotas*), los hongos y parásitos pueden ser uni- o pluricelulares y sus células tienen núcleo (eucariotas*). Por su parte, los virus son agentes infecciosos acelulares que solo se pueden multiplicar dentro de las células de otros organismos. Aunque en ocasiones las manifestaciones clínicas de las infecciones producidas por diferentes microorganismos pueden ser similares, es clave realizar un adecuado y precoz diagnóstico que nos permita utilizar el fármaco adecuado para su tratamiento; cada agente infeccioso debe ser tratado con fármacos específicos. Por tanto, los antimicrobianos disponibles se pueden clasificar, según el grupo de microorganismos frente al que son activos, en antivirales, antiparasitarios, antifúngicos y antibacterianos. Aunque desde un punto de vista etimológico la palabra antibiótico podría tener un significado más amplio, se refiere exclusivamente a los fármacos capaces de matar o impedir el crecimiento de las bacterias patógenas, es decir, a los antibacterianos. En consecuencia, un antibiótico no tiene actividad frente a las

infecciones, algunas muy frecuentes, producidas por virus, hongos o parásitos.

TABLA 2
CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS EN HUMANOS

MICROORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS	FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS ESPECÍFICOS
Virus	Acelulares. Necesitan de células de otros organismos	Antivirales
Bacterias	Unicelulares. Procariotas	Antibacterianos = antibióticos
Hongos	Unicelulares/pluricelulares. Eucariotas	Antifúngicos
Parásitos	Unicelulares/pluricelulares. Eucariotas	Antiparasitarios

Fuente: Elaboración propia.

La generalización del uso de los antibióticos en la práctica clínica fue uno de los principales avances cualitativos de la historia de la medicina. Muchos de los procedimientos médicos se modificaron de forma radical y el pronóstico de las enfermedades infecciosas bacterianas, incluidas aquellas capaces de generar grandes epidemias, cambió significativamente. De hecho, algunas de las más espectaculares y exitosas técnicas terapéuticas actuales hubieran sido inviables sin una cobertura antibiótica adecuada; hoy en día es difícil de imaginar una medicina sin grandes cirugías, trasplantes o quimioterapia. Tanta fue la euforia en los primeros años de antibioticoterapia que incluso algunos visionarios poco aventajados llegaron a predecir que el fin de las infecciones bacterianas estaba cerca. Desde entonces se han descubierto y desarrollado distintas familias de antibióticos con variados, y cada vez más amplios, espectros de acción antibacteriana. En la actualidad, el abanico terapéutico disponible es muy amplio, y múltiples medicamentos cuyos principios activos son antibióticos están comercializados en distintas presentaciones, formas de administración o concentraciones.

A pesar de ello, 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 estos microorganismos, mediante la cual son capaces de desarrollar distintos mecanismos que les permiten sobrevivir al ataque de los antibióticos. La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias sufren ciertas transformaciones que reducen o eliminan su eficacia, como consecuencia las bacterias sobreviven, siguen multiplicándose y pueden causar más daño.

TABLA 3

EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN ALGUNAS INFECCIONES BACTERIANAS REPRESENTATIVAS ENTRE PRINCIPIOS DEL SIGLO XX Y PRINCIPIOS DEL SIGLO XXI*

TIPO DE INFECCIÓN	MORTALIDAD PRINCIPIOS SIGLO XX (%)	MORTALIDAD PRINCIPIOS SIGLO XXI (%)
Meningitis bacteriana	75-85	5-25
Neumonía bacteriana	35-45	1-10
Sepsis neonatal	85-95	5-15
Peste	30-60	< 5

* Las cifras pueden variar, a veces significativamente, en función del tipo de estudio, características de los pacientes, factores de riesgo y tipo de bacterias. En esta tabla se recogen unas cifras medias orientativas de su evolución tras la introducción de los antibióticos en clínica.
Fuente: Elaboración propia.

En la actualidad, la lucha contra la resistencia a antibióticos está considerada como una prioridad sanitaria por las principales instituciones tanto nacionales (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Comunidades Autónomas) como internacionales (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*; Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos, CDC*; y Organización Mundial de la Salud, OMS). 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 sus principales amenazas.

¿CÓMO SE HACEN RESISTENTES LAS BACTERIAS?

Es difícil para la mente humana moverse en esos terrenos pantanosos que son los conceptos cercanos al infinito. Teilhard de Chardin, jesuita y paleontólogo francés nacido a finales del siglo XIX, añadió a los conceptos de *infinitamente* grande e *infinitamente* pequeño, previamente establecidos por Pascal, el de *infinitamente* complejo refiriéndose a la vida y a su evolución. Pero en todo proceso evolutivo el tiempo es crucial, periodos largos, periodos inmensos para los que no tenemos referencias acostumbrados a los intervalos de años, o como mucho de siglos, con los que medimos los acontecimientos de nuestra vida o de nuestro linaje familiar. Los más avanzados sistemas de medición de la edad del universo le asignan alrededor de 15.000 millones de años; al universo en la conformación actual, es decir, el que se ha desarrollado desde el Big Bang*. ¿Y si facilitamos los cálculos comprimiendo esos 15.000 millones de años en 12 meses, en un *año cósmico* que comenzara en la gran explosión? Manteniendo las relaciones temporales, la formación de la Tierra se habría producido el 15 de septiembre, y los dinosaurios habrían aparecido el 24 de diciembre. El primer hombre

habría surgido sobre la superficie terrestre hacia las 22 h 30 min del día 31 de diciembre, y el Imperio romano no hubiera alcanzado su hegemonía hasta las 23 h 59 min 56 s del último día del año.

De esta forma tan sugerente comenzó Carl Sagan su obra *Los Dragones del Edén*. Carl Sagan ha sido uno de los astrónomos y cosmólogos más influyentes de siglo XX y, lo que para mí es aún más importante, una de las personas que más ha hecho por promover el concepto de divulgación científica. ¿En qué fecha de su calendario cósmico estableció Carl Sagan la aparición de las primeras bacterias? Los restos fósiles más antiguos conocidos indican que las bacterias ya existían en la Tierra alrededor del 9 de octubre del año cósmico...; y aún hoy, mucho tiempo y muchos acontecimientos después, las bacterias reclaman nuestra atención encaramándose a los primeros puestos en el *ranking* de las amenazas sanitarias.

¿Cuál es la base del increíble éxito biológico de las bacterias? De forma simple, su extraordinaria capacidad de adaptación que les permite, a algunas especies, subsistir en los ecosistemas más inhóspitos del planeta. En la actualidad se conocen bacterias que pueden sobrevivir en las chimeneas hidrotermales de volcanes de las profundidades marinas a casi 100 °C, y otras que solo crecen a temperaturas de varios grados bajo cero en los hielos antárticos.

Las bacterias son seres unicelulares que se multiplican mediante un proceso denominado fisión binaria o bipartición. Este proceso básicamente consiste en la división de una bacteria en dos bacterias hijas idénticas a la progenitora. En condiciones de crecimiento óptimas, la mayoría de las bacterias que producen enfermedades a los humanos tienen un tiempo de generación o duplicación de alrededor de 30 min. Este valor refleja el tiempo que tarda cada bacteria en reproducirse, o lo que es lo mismo, lo que tarda una

población bacteriana en duplicar el número de bacterias que la forman. Es decir, partiendo de una sola bacteria, tendríamos dos a la media hora, cuatro a la hora, ocho a la hora y media, 16 a las dos horas, 32 a las dos horas y media, y así sucesivamente. ¿Cuántas bacterias se podrían generar en un día? Se trata de un ejemplo típico de progresión geométrica. Las progresiones geométricas son sucesiones de números en las que cada término se obtiene multiplicando el anterior por una cantidad fija llamada razón (r); el caso que nos ocupa es una progresión geométrica con una razón de dos.

Aplicando la ecuación matemática propia de las progresiones geométricas, podemos calcular cualquier valor de la serie (a_n) multiplicando el valor inicial (a_1 ; en este caso igual a uno porque partimos de una sola bacteria) por la potencia r^{n-1} . Por tanto, la ecuación sería $a_n = a_1 \times r^{n-1}$. Ya conocemos que el valor de a_1 es uno y que el de r es dos, solo nos faltaría dar un valor a la n . Como queremos saber el número total de bacterias que habría al cabo de 24 horas, y sabemos que se duplican cada media hora, en un día se habrían duplicado un total de 48 veces que, más el valor inicial 1 harían un total de 49 valores en la serie, es decir, $n = 49$.

Si calculamos la ecuación $a_{49} = 1 \times 2^{49-1}$ obtenemos que una sola bacteria sería capaz de generar una descendencia de un total de 281.474.976.710.656 bacterias iguales en 24 horas, una cifra difícil hasta de leer: Doscientos ochenta y un billones cuatrocientos setenta y cuatro mil novecientos setenta y seis millones setecientos diez mil seiscientos cincuenta y seis bacterias.

Escherichia coli es una de las bacterias que vive habitualmente en nuestro intestino, denominadas también enterobacterias*. Es normal y necesario que conviva con nosotros, forma parte del microbioma humano. Recordemos que los microorganismos que forman parte del microbioma humano establecen una relación simbiótica* con nosotros de tal

forma que tanto ellos como nosotros obtenemos ventajas de dicha relación. Pero como puede suceder en cualquier vecindad, en ocasiones las buenas relaciones se rompen y *E. coli* accede a lugares de nuestro cuerpo a los que tiene vedada la entrada. El acceso de *E. coli* al aparato genitourinario o a la sangre, por ejemplo, produce infecciones que en algunos casos, como las bacteriemias*, pueden llegar a ser muy graves.

TABLA 4

EVOLUCIÓN TEÓRICA DE UNA POBLACIÓN BACTERIANA
CON UN TIEMPO DE DUPLICACIÓN DE 30 MIN
EN CONDICIONES IDEALES

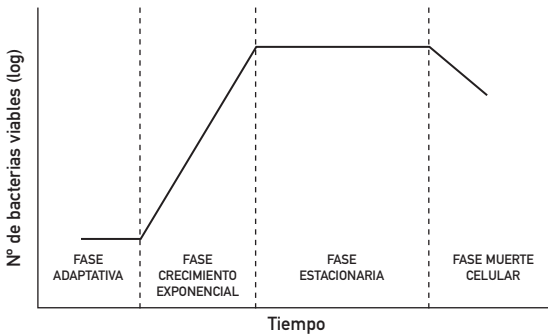
TIEMPO (h)	Nº DE BACTERIAS	TIEMPO (h)	Nº DE BACTERIAS
0	1	4,5	512
0,5	2	5	1.024
1	4	5,5	2.048
1,5	8	6	4.096
2	16	6,5	8.192
2,5	32	10	1.048.576
3	64	15	1.073.741.824
3,5	128	20	1.099.511.627.776
4	256	24	281.474.976.710.656

Fuente: Elaboración propia.

Pues bien, nuestro diminuto vecino es una bacteria alargada que mide apenas 2 micras de largo por 0,5-1 micras de ancho. Si imaginamos que la bacteria que se ha estado reproduciendo durante 24 horas sin control es un *E. coli* y calculamos la longitud que podrían abarcar toda su descendencia, una tras otra colocadas en fila, obtendríamos 562.949.953.421.312 micras que, considerando que una micra es la millonésima parte de un metro, serían igual a 562.949.953 m o 562.950 km. Con esta longitud podrían rodear unas 14 veces el perímetro de la Tierra.

Afortunadamente, esto no sucede en la realidad. Una dinámica poblacional de este tipo genera rápidamente un cambio en las condiciones del medio alejándolas de las condiciones óptimas en las cuales esto podría llegar a producirse. Los nutrientes se agotan, los productos tóxicos de desecho del metabolismo bacteriano se acumulan y el espacio físico se reduce. Como consecuencia, en la curva real de crecimiento de una población bacteriana se observan tres fases: fase de adaptación, fase de crecimiento exponencial y fase estacionaria. Durante la fase de adaptación, las bacterias individuales están madurando y adaptándose al medio sin reproducirse, durante la fase de crecimiento exponencial se produce la duplicación celular como hemos visto anteriormente, y durante la fase estacionaria la tasa de crecimiento se estabiliza como consecuencia del agotamiento de nutrientes y la acumulación de productos tóxicos.

FIGURA 2
FASES DE LA CURVA DE CRECIMIENTO REAL
DE UNA POBLACIÓN BACTERIANA



Fuente: Elaboración propia.

Pero me gustaría centrarme a continuación en un proceso molecular clave previo a la división bacteriana. La bacteria ha tenido que realizar una copia de su cromosoma para

que cada una de las bacterias resultantes tenga el mismo material genético que la progenitora. Las bacterias tienen un cromosoma único y circular que porta toda la información genética necesaria para su supervivencia. Los cromosomas, no solo los bacterianos, si no los de todos los seres vivos, se dividen en fragmentos o unidades funcionales conocidos como genes*. Cada gen contiene información específica para la formación de una determinada proteína; los genes se consideran las unidades de almacenamiento y transmisión de información de las especies. Tanto genes como cromosomas están formados por el ácido desoxirribonucleico (ADN) que es capaz de duplicarse por un proceso denominado replicación. El ADN original está formado por dos cadenas complementarias cada una de las cuales consta de una sucesión de *eslabones* que son los nucleótidos. Solo existen 4 nucleótidos en el ADN: guanidina (G), citidina (C), adenosina (A) y timidina (T); una cadena se considera complementaria a otra cuando la secuencia de todos sus *eslabones* se complementa según el siguiente esquema: T-A, A-T, G-C y C-G.

TABLA 5
POSIBLE EQUIVALENCIA ORIENTATIVA ENTRE LOS DISTINTOS
COMPONENTES DEL CÓDIGO GENÉTICO Y COMPONENTES
DEL CÓDIGO LINGÜÍSTICO

CÓDIGO GENÉTICO	CÓDIGO LINGÜÍSTICO
Nucleótidos	Letras
ADN	Lenguaje
Genes	Párrafos/capítulos con sentido propio
Cromosomas	Libro/enciclopedia

Fuente: Elaboración propia.

El primer paso de la replicación del ADN es la separación de cada una de las cadenas que posteriormente va a servir de *molde* para la síntesis de una nueva cadena complementaria

que complete el cromosoma original. De esta manera, se obtienen dos copias idénticas del cromosoma que irán a cada una de las células hijas.

Se trata de un proceso clave para la célula que debe estar rigurosamente revisado y puesto a punto para minimizar la posibilidad de errores. Cualquier error puede alterar el código genético y dar lugar a mutaciones. Por ello, las células tienen numerosos y complejos mecanismos de detección y reparación de los posibles errores que se hayan producido durante la replicación. Estos mecanismos también pueden reparar mutaciones que hayan surgido por la actuación de agentes mutagénicos externos como pueden ser las radiaciones. A pesar de ello, las mutaciones se producen; hay que resaltar que con un tiempo de duplicación de apenas 30 min, las bacterias no disponen de mucho margen para detectar y reparar errores. Pero ¿cuál es el verdadero impacto biológico de las mutaciones en estos microorganismos? La frecuencia habitual de mutaciones espontaneas, es decir, aquellas que se producen en ausencia de agentes mutagénicos externos, es de alrededor de 1 por cada 10-100 millones. Estas mutaciones se producen de forma aleatoria y debido al azar; la mayoría de ellas son incompatibles con la vida y darán lugar a bacterias no viables. Sin embargo, a nivel poblacional, y considerando la altísima velocidad de duplicación que poseen las bacterias, este hecho no supone ninguna amenaza para la supervivencia de esa estirpe bacteriana. Pero las mutaciones que nos importan en relación con la resistencia a antibióticos son aquellas que no acaban con la vida de la bacteria, son aquellas que modifican su fisiología, algunas de sus funciones vitales, lo suficiente para dotar a la bacteria que las posee de características diferenciales respecto a su progenitora. Que les permitan, por ejemplo, resistir temperaturas más altas, un ambiente más seco o una concentración mayor de productos tóxicos que matarían a sus congéneres.

La trascendencia de la aparición de estos mutantes está totalmente condicionada por las circunstancias del medio ambiente en el que surgen. Una bacteria que sea capaz de resistir temperaturas superiores a 50 °C no tendrá ninguna ventaja en un medio con una temperatura estable de 37 °C. Será una anécdota evolutiva que se perderá en sucesivas generaciones diluida entre los millones de bacterias sin esa cualidad. Pero ¿qué sucederá si surge en un medio ambiente con fluctuaciones de temperatura que en algunos casos pudieran llegar a los 50 °C? Entonces muchas de las bacterias predominantes adaptadas a los 37 °C morirían, no tendrían unas condiciones óptimas para su reproducción, y la variante mutante se iría imponiendo poco a poco hasta convertirse en la bacteria mayoritaria.

Por tanto, el aparente defecto biológico que podría suponer la aparición de errores en el ADN durante la replicación, unido a su alta velocidad de duplicación, se convierte en el principal factor condicionante de la capacidad adaptativa de las bacterias. De hecho, algunas de las especies bacterianas patógenas en humanos pueden adquirir la capacidad de aumentar su frecuencia de mutación, son las llamadas cepas hipermutadoras. Estas cepas aumentan la probabilidad de generar mutantes resistentes a los antibióticos y, por tanto, de sobrevivir en ciertos pacientes crónicos tratados con múltiples antibióticos. Un ejemplo típico de esta adaptación biológica es el de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* que coloniza e infecta las vías respiratorias de pacientes con fibrosis quística. Se trata de una enfermedad hereditaria crónica que afecta a los pulmones y a otros órganos, que generalmente requiere de tratamientos antibióticos frecuentes.

Seguro que Charles Darwin hubiera agradecido tener a su disposición un buen modelo bacteriano para poder contrastar su teoría de la evolución de las especies antes de

hacerla pública. Porque sí, lo que hemos visto hasta ahora no es más que pura selección natural darwiniana. Imaginemos una pujante población de conejos viviendo en un bosque templado en una época previa al inicio de las glaciaciones. Poco a poco las estaciones se fueron haciendo más frías y las otrora escasas nevadas invernales empezaron a ser frecuentes en cualquier época del año. El ecosistema en el que previamente predominaban los tonos marrones, grisáceos y verdes fue sustituido por una monótona capa blanca que persistía casi todo el año. Esos pequeños mamíferos tuvieron que hacer frente a varias amenazas. Más allá de la más obvia relacionada con el cambio de temperatura, les surgió la gran dificultad de ocultarse de los depredadores con su color gris claramente resaltado sobre fondo blanco. El albinismo no es una característica infrecuente en conejos, pero al igual que la bacteria termófila (capaz de resistir altas temperaturas) del ejemplo anterior, es difícil que persista en una población normal predominante de conejos grises. ¿Qué pasó con los conejos albinos que surgieron en esas nuevas condiciones de blancura paisajística? Lógicamente tuvieron más posibilidad de sobrevivir, tenían más facilidad para pasar desapercibidos a los depredadores y, como consecuencia, tenían más posibilidades de reproducirse y de transmitir los genes responsables de su albinismo. Sin embargo, a pesar de tratarse de una especie con una alta tasa de reproducción, una sustitución apreciable de forma evidente de una población de conejos grises por otra de conejos blancos seguro que requeriría de múltiples generaciones y de muchos años de evolución. ¿De cuántas generaciones podemos estar hablando?, ¿serían suficientes unas 48? Es difícil de precisar y depende de otros muchos factores relacionados con la especie en cuestión y con el medio..., pero 48 son las generaciones de bacterias que podemos tener en ¡un solo día! Es decir, en bacterias el proceso de la selección natural, y de la

evolución poblacional, se puede observar en unos pocos días en tiempo real. ¿Qué no hubiera dado Darwin por disponer de esta opción?

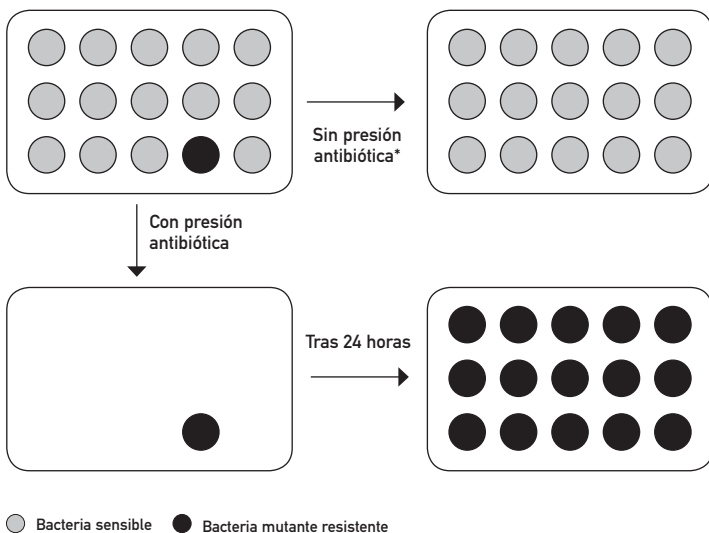
Pero ¿cuál es la relación de estos procesos con la resistencia a antibióticos? La aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos es un proceso azaroso e inevitable debido a la presencia de ciertas mutaciones espontáneas. Estas variantes mutantes solo se seleccionarán en presencia de una concentración de antibiótico que permita eliminar a las bacterias sensibles. Existen mutaciones que generan un cambio en la morfología de la diana bacteriana sobre la que va a actuar un determinado antibiótico, o que eliminan algunos de los canales por los que los antibióticos pueden entrar dentro de la bacteria. En estos casos, el antibiótico no reconoce su diana o no puede entrar en la bacteria, respectivamente, y por tanto, no ejerce su función antibacteriana; como consecuencia la bacteria resiste la acción del antibiótico. Pero estas características no serían más útiles que el color blanco de los conejos en un bosque pardo y verde si no fuera por la existencia de una presión selectiva. En presencia de una concentración selectiva del antibiótico, la población bacteriana sensible muere y solo sobrevive la cepa resistente, que además tiene todo un ecosistema libre de competencia para su desarrollo. Al ritmo de crecimiento bacteriano que ya hemos visto, es cuestión de horas que una población resistente haya reemplazado a la población de origen sensible.

Por tanto, la aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos es el resultado de un proceso de selección adaptativo 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 están bien establecidos.

FIGURA 3

PROCESO DE SELECCIÓN DE UNA BACTERIA MUTANTE RESISTENTE EN PRESENCIA DE ANTIBIÓTICO



* Sin antibiótico, la bacteria resistente minoritaria se pierde, entre la población bacteriana sensible, en pocas generaciones.
Fuente: Elaboración propia.

Por ejemplo, existe otra cualidad biológica privativa de las bacterias que condiciona la alta y rápida capacidad de diseminación de la resistencia a antibióticos. Una persona rubia con ojos verdes solo podrá transmitir los genes que condicionan esas apreciadas características físicas a su descendencia. Sería irrisorio, aunque posiblemente deseable, pensar en la posibilidad de que esos genes se los pudiéramos prestar a un amigo, a nuestra pareja o a un familiar. En ese ficticio supuesto, en un corto periodo de tiempo gran parte de las personas que formaran parte del ámbito social de un individuo rubio con ojos verdes podrían tener esas mismas

características físicas. Esta posibilidad, que parece sacada de una película de ciencia ficción, es una realidad en la biología bacteriana. Además del cromosoma bacteriano, algunas bacterias disponen de fragmentos adicionales de ADN extracromosómicos; son los denominados plásmidos* que habitualmente portan genes accesorios no relacionados con el funcionamiento básico y fundamental de la bacteria. Pero algunos de esos genes plasmídicos son capaces de generar resistencia a antibióticos; muchos de ellos están ampliamente extendidos y tienen un gran impacto clínico. Mientras que los genes cromosómicos solo pueden transmitirse de una forma vertical*, es decir de *padres a hijos*, los plasmídicos también pueden hacerlo de una forma horizontal*, es decir, a las bacterias que comparten nicho ecológico, ya sean de la misma o de diferente especie.

Las bacterias no solo son capaces de seleccionar mutantes que les permiten sobrevivir a los antibióticos, sino que también son capaces de intercambiar con mucha facilidad algunos de los genes que les confieren resistencia a estos fármacos. Y ambas cualidades combinadas son armas muy difíciles de combatir.

¿SON TODOS LOS ANTIBIÓTICOS IGUALES?

Staphylococcus aureus es una bacteria que vive en la piel y las mucosas, principalmente en las fosas nasales, de hasta una de cada tres o cuatro personas. Es un microorganismo que ya conocemos, aquella bacteria que no creció alrededor de una colonia del hongo *Penicillium* en el laboratorio de Fleming era un *S. aureus*. Capaz de producir infecciones en piel y tejidos blandos, huesos, sangre, pulmones, entre otras, es una de las bacterias más agresivas, incluso puede llegar a producir la muerte. Una de las claves de su éxito como patógeno humano es su gran versatilidad. En 1942, solo un año después de la introducción en clínica de la penicilina, se describió el primer caso de *S. aureus* resistente a este antibiótico. A mediados de la década de los cincuenta más de la mitad de los aislados de este microorganismo eran ya resistentes. La meticilina es un antibiótico de la misma familia que la penicilina, pero mucho más activo frente a las bacterias de esta especie resistentes a la primera. Se introdujo en clínica en 1959 y solo dos años más tarde ya habían aparecido cepas que sobrevivían en su presencia. En la actualidad, alrededor del 95% y 30% de los *S. aureus* que producen infecciones en

España son resistentes a penicilina y meticilina, respectivamente. Pero hay otro antibiótico, también incorporado al arsenal terapéutico en la década de los cincuenta, que sigue siendo muy eficaz contra este microorganismo; se trata de la vancomicina. Sin embargo, este antibiótico eficaz contra *S. aureus*, no es capaz de matar, ni siquiera de inquietarlas un poquito, a la mitad de las bacterias que nos producen infecciones. En función de la estructura de su pared celular* externa, las bacterias se clasifican en dos grandes grupos: bacterias grampositivas y bacterias gramnegativas. Su nombre proviene del diferente color con el que se tiñen tras la aplicación sucesiva de una serie de colorantes y decolorantes. El conjunto de esta técnica es la tinción de Gram, llamada así muy originalmente en honor de su creador el danés Christian Gram. A efectos prácticos, si tras realizar esta tinción miramos una bacteria al microscopio óptico y la vemos de color azul diremos que es grampositiva, y si la vemos de color rojo será gramnegativa. Las mismas diferencias estructurales que dividen a las bacterias en azules y rojas hacen que la vancomicina sea muy eficaz frente a unas (las azules), pero no tenga ningún efecto sobre otras (las rojas).

Desde el descubrimiento de la penicilina se han elaborado diversas familias de antibióticos con interés clínico que se diferencian en función de su mayor o menor actividad, su eficacia frente a un tipo u otro de bacterias, su composición química y el mecanismo por el que actúan sobre los microorganismos. Algunas de las familias de antibióticos más eficaces y, por tanto, más utilizadas, son las de los β -lactámicos, fluoroquinolonas, macrólidos y aminoglucósidos, entre otras. Cada una de ellas inhibe el crecimiento bacteriano a través de diferentes mecanismos y actuando sobre diversas dianas. Desde un punto de vista molecular, los principales mecanismos de acción de los antibióticos son la inhibición

de la síntesis de la pared bacteriana, la alteración de la formación de proteínas, la afectación del metabolismo de los ácidos nucleicos y la inhibición de la síntesis de factores metabólicos. Todos ellos afectan a estructuras o procesos vitales para las bacterias.

TABLA 6

PRINCIPALES MECANISMOS MEDIANTE LOS CUALES LOS ANTIBIÓTICOS MATAN O INACTIVAN A LAS BACTERIAS

MECANISMO DE ACCIÓN	FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, antibióticos carbapenémicos...)
Inhibición de la producción de proteínas	Macrólidos. Aminoglucósidos
Interferencia en el metabolismo de los ácidos nucleicos	Fluoroquinolonas

Fuente: Elaboración propia.

Las bacterias necesitan mantener su integridad estructural, para ello tienen una pared celular externa cuya función primaria es proteger a la célula contra la presión interna generada por las concentraciones, mucho más altas, de proteínas y de otras moléculas que hay dentro de la célula respecto al exterior. Si no tuvieran pared, las bacterias literalmente explotarían debido a esa diferencia de presión. Los β -lactámicos forman la familia más amplia de antibióticos y la que más se utiliza tanto en las infecciones adquiridas en el hospital como en las comunitarias; entre ellos se encuentran la penicilina y la meticilina de las que ya hemos hablado. Pero también son β -lactámicos otros antibióticos muy activos, especialmente frente a las *bacterias rojas* o gramnegativas, que se llaman cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos. Pues bien, todos ellos matan a las bacterias inhibiendo la formación de su pared.

La estructura y anatomía de un ser vivo, así como el funcionamiento de todos sus procesos vitales, está codificado

por el ADN. El ADN tiene todas las instrucciones precisas para que un organismo vivo, ya sea eucariota o procariota, funcione correctamente. Pero es un contenido teórico, es como una gran biblioteca en la que figuran los conocimientos necesarios para fabricar un edificio, el cemento, las vigas, los ladrillos, la instalación eléctrica... ¡pero hay que fabricarlos! ¿Cómo ha solucionado esto la naturaleza? Los seres vivos hacemos unas *fotocopias* precisas del ADN denominadas ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que son como los planos de trabajo, los que trasladan la información de la *biblioteca* ADN a las *fábricas de producción* o ribosomas* donde se van a sintetizar, siguiendo fielmente sus instrucciones, las proteínas. Estas proteínas son las que configuran la estructura de cada ser vivo y las que producen las reacciones metabólicas necesarias para su funcionamiento. Todo este proceso es clave para comprender el mecanismo de acción de algunos antibióticos sobre las bacterias. El ADN se almacena enrollado; continuando con el símil bibliotecario, está guardado como los rollos de pergamino antiguos. Para hacer la *fotocopia* o ARNm es necesario desenrollarlo y extenderlo. Hay unas enzimas* que realizan esta función y que pueden ser bloqueadas por algunos antibióticos como son los de la familia de las fluoroquinolonas. Si el ADN no se desenrolla, el ARNm no se produce y, por tanto, tampoco las proteínas. Por otro lado, otros antibióticos como los macrólidos o los aminoglucósidos actúan a nivel del ribosoma interfiriendo en diferentes pasos del proceso de lectura del ARNm y su traducción a proteínas. Pero hemos dicho que la formación de proteínas se produce de forma semejante en todos los seres vivos y, por tanto, también en el ser humano, es muy importante que los antibióticos que actúan a estos niveles sean específicos de las bacterias y que no afecten a los sistemas homólogos humanos.

Hay muchos antibióticos y no todos son iguales. Su composición química y su forma de actuar condicionan que sean muy eficaces frente algunas bacterias y no frente a otras, pero también afectan a su diferente distribución por el organismo humano: si se absorbe bien por vía digestiva o hay que administrarlo por vía intramuscular o intravenosa, si es capaz de alcanzar determinados órganos o tejidos y cuánto tiempo persiste en ellos, cuánto tiempo tarda en eliminarse y si se elimina por vía urinaria a través del riñón o vía digestiva a través del hígado, etc. La farmacocinética es una rama de la farmacología que estudia todos estos parámetros que son claves para la administración de cualquier antibiótico, y de cualquier fármaco en general. Parámetros que deben ser tenidos en cuenta para conseguir el mejor efecto posible en función del tipo de antibiótico, el tipo de infección y las características de cada paciente (edad, peso, patologías de base...). Por todo ello, los tratamientos antibióticos deben ser individualizados y prescritos adecuadamente por profesionales cualificados. Pero no solo por ello, en esta ecuación nos faltan otros factores claramente condicionantes como es el tipo de microorganismo que produce la infección y sus características específicas.

En el anterior capítulo hemos visto los mecanismos por los que una bacteria se vuelve resistente a los antibióticos modificando su ADN o adquiriendo ADN exógeno. Pero como acabamos de analizar, el ADN no es más que un código que dice cómo se deben fabricar los componentes y cómo deben funcionar los procesos de cada ser vivo, hace falta que ese código se traduzca convirtiéndose en proteínas. Por tanto, ¿cuáles son los mecanismos últimos por los que una bacteria resiste a los antibióticos?, o dicho de otra forma, ¿qué cambios estructurales o metabólicos condicionan esas modificaciones en el ADN que son capaces de generar resistencia? Las bacterias disponen de diferentes estrategias para

adquirir resistencia a los antibióticos, entre las más frecuentes y eficaces se encuentran:

1. La destrucción o inactivación directa del antibiótico a través de enzimas producidas por las bacterias. Uno de los sistemas más frecuentes para resistir la acción de los antibióticos β -lactámicos es la producción de sustancias, denominadas β -lactamasas, que interfieren con el antibiótico destruyéndolo antes de que este llegue a su lugar de acción. Como hay muchos tipos de antibióticos β -lactámicos también hay distintas clases de β -lactamasas, según sean capaces de destruir a unos u otros. Las β -lactamasas que tienen un mayor impacto en la clínica son las denominadas β -lactamasas de espectro extendido (BLEE*), que generan resistencia a todos los antibióticos de esta familia, incluidas las cefalosporinas de tercera generación, excepto a los antibióticos carbapenémicos; y las carbapenemasas*, que confieren resistencia también a estos últimos.

La producción de β -lactamasas, especialmente de carbapenemasas, es una de las principales amenazas en el campo de la resistencia a antibióticos debido a que limitan de forma importante las opciones terapéuticas. Las infecciones invasivas, como por ejemplo las bacteriemias o infecciones en la sangre, debidas a enterobacterias productoras de carbapenemasas, se asocian a una alta mortalidad, que según algunos estudios puede superar el 40-50%.

2. La modificación de la diana sobre la que actúa el antibiótico impidiendo que pueda fijarse a la bacteria. Para que los antibióticos que bloquean la producción de proteínas puedan actuar, necesitan unirse a un lugar concreto del ribosoma. Si la bacteria es capaz de modificar la estructura de ese lugar sin que se afecte su función, el antibiótico no va a encontrar un sitio donde unirse y, por tanto, no va a poder

actuar. Este mecanismo de resistencia es eficaz contra antibióticos como los macrólidos o los aminoglucósidos. A otro nivel, si las enzimas encargadas de desenrollar el ADN se modifican, las fluoroquinolonas no las van a reconocer y no las van a poder bloquear por lo que seguirán ejerciendo su función aún en presencia del antibiótico.

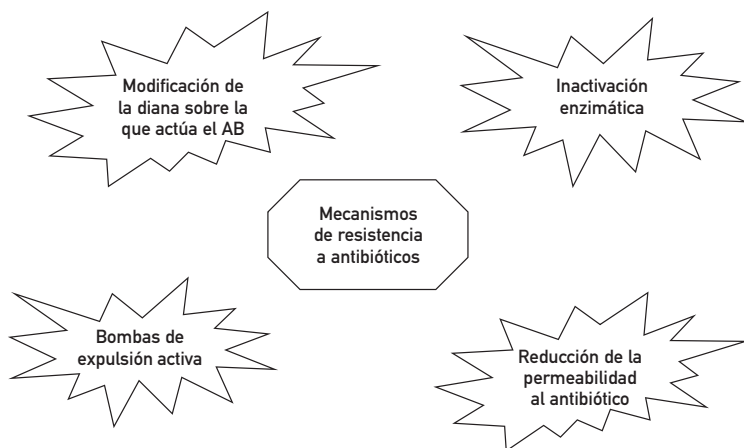
3. La disminución del antibiótico en el interior del microorganismo. Si la bacteria consigue que la concentración del antibiótico en su interior sea muy baja o inexistente, a pesar de que haya mucho antibiótico a su alrededor, evitará que llegue a su lugar de acción y, por tanto, le impedirá actuar. Las bacterias han desarrollado dos estrategias para conseguir este objetivo. Una de ellas se basa en reducir la permeabilidad impidiendo que el antibiótico entre a la célula, y la otra es la expulsión del antibiótico inmediatamente después de que haya entrado a través de sistemas de bombeo específicos. Para ello existen dos estructuras presentes en la membrana citoplasmática* de las bacterias que permiten estos procesos: las porinas, o canales por los que entran sustancias al interior de la bacteria de forma pasiva, y las bombas de eflujo, que permiten expulsar al exterior determinados productos de forma más o menos específica y activa mediante el consumo de energía. Si una bacteria reduce su permeabilidad a un antibiótico perdiendo la porina por la que este entraba se vuelve resistente. Lo mismo sucede si adquiere o activa una bomba de eflujo que elimina dicho antibiótico.

Pero estos mecanismos no son capaces de generar un alto nivel de resistencia por sí solos; es difícil bloquear la entrada de todo el antibiótico o eliminarlo tan rápidamente para que no tenga al menos un efecto residual. Para compensar este problema, algunas bacterias han desarrollado estrategias combinadas en las que, de forma simultánea, pierden

una porina y activan una bomba de eflujo potenciando el efecto de ambos mecanismos.

FIGURA 4

PRINCIPALES ESTRATEGIAS MEDIANTE LAS CUALES LAS BACTERIAS SON CAPACES DE RESISTIR A LA ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS



Fuente: Elaboración propia.

Dentro de cada una de estas grandes estrategias de resistencia existen diferentes variantes, y no es raro que en una sola bacteria coexistan varias. Por otra parte, algunos mecanismos son específicos de determinados antibióticos y de determinadas especies bacterianas. Por tanto, el tipo de antibiótico, su mecanismo de acción y la especie bacteriana, entre otros factores, condicionan el mecanismo de resistencia predominante en cada caso.

Y con esto ya tenemos la fórmula completa. Para elegir el tratamiento antibiótico adecuado en cada caso debemos conocer: el tipo de infección, las características de cada antibiótico incluyendo su forma de actuación y su distribución por el organismo, las peculiaridades de cada paciente, la especie bacteriana implicada y su prevalencia de resistencia

a antibióticos y las formas más frecuentes por las cuales puede resistir en su presencia. Esta es la única forma de lograr la máxima eficacia posible de un antibiótico reduciendo al mínimo los efectos indeseables de su uso.

En el fondo se consideraba afortunado. Cualquier otra persona se habría dejado arrastrar por el pesimismo tras tener que interrumpir sus vacaciones por una inoportuna apendicitis, ¡y además perforada!, pero todo había ido bien. Tras una cirugía de urgencia y unos pocos días ingresado en un hospital de Nueva Delhi ya se encontraba de regreso. El vuelo, bastante largo y pesado hasta en condiciones normales, se le hizo especialmente cansado debido a las aún presentes secuelas de la cirugía. Tras dos días de merecido y reparador descanso en su domicilio de Madrid, empezó de nuevo con dolor abdominal en el costado derecho, la temperatura corporal le subió a 38,5 °C y la sensación de malestar creciente le llevó a acudir a urgencias de un hospital madrileño. Se sentía mal, el análisis de sangre demostró un aumento de leucocitos indicativo de una infección, probablemente bacteriana, y una ecografía abdominal detectó el problema: tenía un absceso, una colección de pus, en el costado derecho a la altura de la cicatriz interna de la apendicetomía. Los abscesos intraabdominales son una de las posibles complicaciones de las apendicitis perforadas y

pueden aparecer hasta 3-4 semanas después de la cirugía. Así, pocos días y muchos kilómetros después de la primera cirugía, le llevaron de nuevo al quirófano para drenar el absceso. El tratamiento se completó con la administración intravenosa empírica de antibióticos.

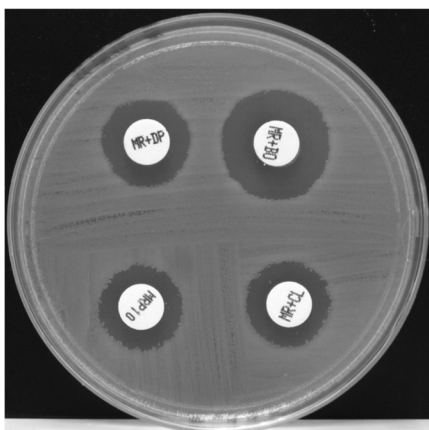
¿Qué se entiende por un tratamiento antibiótico empírico*? Se trata de aquellos tratamientos que se prescriben sin conocer la causa exacta de la infección ni si la bacteria implicada es sensible (el tratamiento sería adecuado) o resistente (el tratamiento sería inadecuado) a ese antibiótico. ¿Es por tanto un tratamiento a ciegas? No del todo, están guiados por conocimientos previos sobre las bacterias que habitualmente producen cada tipo de infecciones, y sobre la sensibilidad a antibióticos previamente conocida de esas bacterias en la zona geográfica en cuestión. Son tratamientos muy importantes porque son los primeros que se prescriben, en las primeras horas de la infección y antes de conocer la bacteria exacta responsable, pero que deben ser revisados y ajustados cuando se la conoce. Como ya se ha visto en capítulos previos, el crecimiento de una bacteria se consigue *sembrando* la muestra clínica, en este caso el pus del absceso, en medios de cultivo e incubándolos a 35-37 °C. A las 24-48 horas se observan colonias bacterianas que se estudiarán con el fin tanto de identificar la especie de bacteria como de determinar la sensibilidad a antibióticos. Ambos objetivos son muy importantes; la identificación de la bacteria permite valorar la gravedad de la infección, su posible evolución y orientar sobre la actitud terapéutica, y la sensibilidad nos informa de la capacidad que tiene un determinado antibiótico de matar a la bacteria en concentraciones fisiológicas. Las concentraciones fisiológicas son las que alcanza el antibiótico en nuestro organismo en condiciones normales, porque el éxito de un antibiótico contra una infección bacteriana no es más que una cuestión de cantidades. Todos los antibióticos a

concentraciones muy altas matan a casi todas las bacterias, pero eso no nos sirve. Necesitamos un antibiótico a una concentración que no haga daño al cuerpo humano, que se pueda alcanzar en el lugar de la infección, que sea capaz de matar a las bacterias patógenas y, si es posible, (¡y eso ya es para nota!), que dañe poco a nuestras vecinas de la microbiota. En relación con este tema cabe destacar que prácticamente todos los antibióticos, como la mayoría de los fármacos, interactúan con nuestro organismo y, por tanto, podemos esperar efectos secundarios. Por ello es necesario valorar la relación entre el riesgo de reacciones adversas y el beneficio esperado: un antibiótico con un riesgo moderado no se administrará en una infección de orina banal, pero no se dudará en hacerlo en una meningitis grave de mala evolución. Otra cuestión trascendente es la diferente capacidad de acceder a según qué lugares anatómicos de los distintos antibióticos. Como ya hemos visto en capítulos anteriores, la farmacocinética es una rama de la farmacología que estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo humano y construye modelos para predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco. La farmacocinética nos permite saber que algunos antibióticos no alcanzan concentraciones suficientes en meninges, por ejemplo y, por tanto, no se deben administrar en una meningitis, aunque la bacteria que la produzca sea sensible a ese antibiótico *in vitro*.

¿Cómo estudiamos la sensibilidad *in vitro* a los antibióticos? Aunque hay diferentes opciones vamos a destacar los dos métodos fundamentales que son la difusión disco-placa y las técnicas de dilución. En la difusión disco-placa se colocan discos de papel con antibiótico sobre una placa de Petri con medio de cultivo inoculada con la bacteria en cuestión. A las 24 horas se mide el diámetro del halo sin crecimiento bacteriano que hay alrededor de cada disco; cuanto más grande sea ese halo, más sensible es la bacteria.

FIGURA 5

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS
MEDIANTE DIFUSIÓN DISCO-PLACA*



* El antibiótico presente en los discos difunde a través del agar. Halos de inhibición del crecimiento bacteriano grandes son indicativos de sensibilidad; halos pequeños o ausencia de halo son indicativos de resistencia.

Fuente: Laboratorio de Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología.

En las técnicas de dilución se pone a la bacteria en contacto con concentraciones crecientes dobles del antibiótico; por ejemplo, 1 mg/l – 2 mg/l – 4 mg/l – 8 mg/l. Lógicamente, la bacteria tendrá más problemas para crecer según aumenta la concentración del antibiótico, la concentración más baja en la que no crece se llama concentración mínima inhibitoria* (CMI) y es el dato que se valora para considerar a una bacteria sensible o resistente.

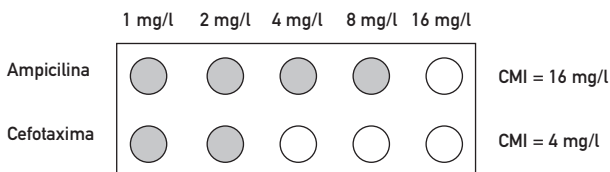
Pero regresemos al paciente del absceso abdominal tras su viaje a India. A las 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico empírico se disponía de la sensibilidad *in vitro* de la bacteria que había producido el absceso. La bacteria responsable era una *Klebsiella pneumoniae* resistente a la gran mayoría de los antibióticos, solo era sensible a dos familias o, lo que es lo mismo, presentaba una resistencia extensa a los antibióticos*. Se trataba de un perfil de resistencia

infrecuente y no esperado en España y, por tanto, el tratamiento empírico que se había pautado era incorrecto y tuvo que modificarse. El paciente evolucionó bien y fue dado de alta a las dos semanas.

FIGURA 6

ESQUEMA DE ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS MEDIANTE UNA TÉCNICA DE DILUCIÓN*

CONCENTRACIONES DE ANTIBIÓTICO POR POCILLO



● Pocillo con crecimiento bacteriano ○ Pocillo sin crecimiento bacteriano

* Cada círculo representa un pocillo en el que hay concentraciones crecientes de cada tipo de antibiótico. La concentración más baja de un antibiótico en la que no crece la bacteria es la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Fuente: Elaboración propia.

K. pneumoniae es una enterobacteria que habitualmente está en el intestino humano formando parte de la microbiota, pero que también presenta una gran capacidad de producir infecciones nosocomiales*. No es infrecuente que una misma cepa de *K. pneumoniae* produzca infecciones a diferentes pacientes ingresados en un único servicio hospitalario, como por ejemplo las Unidades de Cuidados Intensivos o UCI, generando brotes*. *K. pneumoniae* tiene una gran capacidad de adquirir genes de resistencia. La del caso que nos ocupa producía una β -lactamasa capaz de destruir todos los antibióticos de la familia de los β -lactámicos, incluidos unos considerados de última línea como son los antibióticos carbapenémicos. Esta enzima era una carbapenemasa del tipo NDM muy infrecuente hasta esa fecha en España. Las NDM se describieron por primera vez en 2008 en Suecia en un paciente procedente de India, de hecho el nombre de

NDM significa *New Delhi metalo- β -lactamase*. Actualmente, apenas ocho años después, se han detectado enterobacterias con NDM, y por tanto con resistencia a múltiples antibióticos, en todos los continentes y en multitud de países.

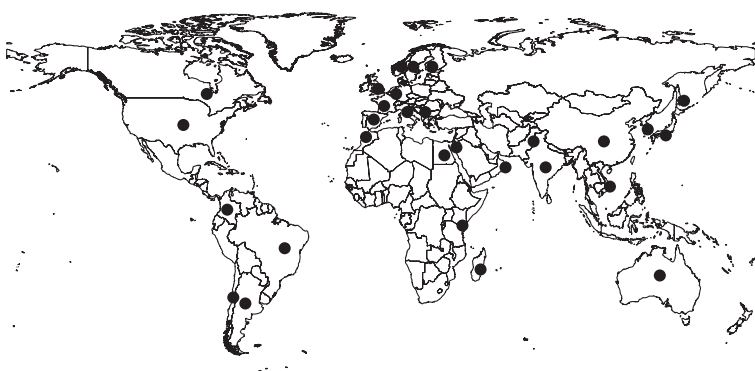
FIGURA 7

DISPERSIÓN MUNDIAL DE LA CARBAPENEMASA NDM DESDE SU PRIMERA DESCRIPCIÓN EN 2008 EN SUECIA EN UN PACIENTE PROCEDENTE DE INDIA, HASTA 2014

2008



2014



Fuente: Elaboración propia.

Esta circunstancia no es hecho aislado. En la actualidad, cada vez son más frecuentes las infecciones producidas por bacterias con amplios perfiles de resistencia a antibióticos

que dificultan, y a veces casi imposibilitan, encontrar un antibiótico que asegure su curación. Se trata de las denominadas *superbacterias*.

Una de las principales amenazas de la resistencia a antibióticos es la extraordinaria capacidad de diseminación que poseen algunos de los mecanismos que la generan y que tienen más impacto en la clínica humana. Esta dispersión se produce sobre todo dentro de un mismo hospital, pero también entre distintos centros hospitalarios, e incluso entre diferentes regiones geográficas y a nivel extrahospitalario. A ello contribuye que muchas de las bacterias que los portan son capaces de colonizarnos sin producirnos infección, es decir, podemos tener una bacteria con una NDM (por ejemplo, pero también puede suceder con otros muchos mecanismos) adquirida en un viaje viviendo en nuestro intestino sin producirnos infección durante meses. En la mayoría de los casos este estado de portador es desconocido, lo que facilita que pueda diseminarse entre familiares, compañeros o amigos. Este hecho adquiere especial relevancia en personas que pueden haberse colonizado en un hospital y son trasladadas a otro donde pueden ser el foco de brotes en pacientes ingresados con enfermedades de base serias o inmunodeprimidos.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Net* (EARS-Net) es la red oficial europea para la vigilancia de la resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de sangre. Los resultados de esta red dependiente del ECDC permiten establecer tendencias evolutivas temporales indicativas de la capacidad de diseminación de la resistencia. Por ejemplo, la resistencia a unos antibióticos β -lactámicos de amplio espectro como son las cefalosporinas de tercera generación se ha diseminado en España en los últimos años; en la bacteria *E. coli* dicha resistencia ha aumentado del 1,6% al 12,3% entre 2002 y 2014.

La actual facilidad de movilidad a través del mundo, en pocas horas podemos estar en un país de las antípodas, y la frecuencia creciente de estos desplazamientos suponen un reto añadido para el control de la diseminación de las bacterias resistentes a los antibióticos. Un estudio realizado en Suecia por Åse Östholm-Balkhed y colaboradores, detectó un 30% de colonización* por *E. coli* productor de BLEE en más de 200 personas a su regreso de un viaje al extranjero, la colonización de esos mismos pacientes antes del viaje fue inferior al 2,2%. No cabe duda de que cualquier abordaje que pretendamos sea exitoso para el control de estas bacterias pasa por su carácter global, consensuado y coordinado a nivel internacional.

¿CÓMO PUEDE AFECTARNOS LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS?

La capacidad que tiene la actividad del ser humano de influir sobre el planeta Tierra es evidente y claramente preocupante. La urbanización creciente, la falta de control en la emisión de contaminantes atmosféricos y acuáticos, la esquilma de ecosistemas únicos y el tan debatido cambio climático nos arrastran irremediablemente a una pérdida de la biodiversidad. La disminución actual de la biodiversidad es vertiginosa en comparación con lo que ha ocurrido a lo largo de la historia de este planeta; se estima que la extinción de especies está ocurriendo entre 100 y 1.000 veces más rápido que el ritmo considerado natural. En general, la biodiversidad ha disminuido alrededor de una cuarta parte en los últimos 35 años. Por tanto, el impacto ecológico del ser humano sobre los seres vivos de este planeta está generando un escenario caracterizado por la disminución en el número total de especies y por el apogeo de las pocas que se adaptan a los entornos degradados y contaminados que generamos. Estas especies, libres de competencia como se encuentran, pueden llegar a convertirse en plaga; las ratas, las palomas urbanas, los jaba-líes son buena muestra de ello.

Interesante y alarmante reflexión, pero ¿qué relación tiene la ecología mundial con los antibióticos? Hay una peculiaridad de los antibióticos que los diferencia del resto de fármacos que consume el ser humano: su efecto ecológico. Además de los clásicos efectos indeseables de cualquier medicina sobre la persona que la consume, los antibióticos tienen una consecuencia sobre la población bacteriana. Este efecto presenta un curioso paralelismo con lo que está sucediendo en la macroecología. Como ya hemos visto, los antibióticos pueden eliminar la población bacteriana sensible y seleccionar una población resistente dentro de un determinado nicho ecológico. Pero en una misma especie hay numerosas variantes o clones y no todos ellos tienen siempre la misma facilidad para adquirir resistencia. Hay diversos estudios que han demostrado que la población sensible de una determinada especie bacteriana es mucho más diversa y diferente que la población resistente. Además, la presencia de un antibiótico en un ecosistema determinado va a generar la *extinción* de aquellas especies que no desarrollen resistencia. En resumen, el consumo de antibióticos puede generar una importante disminución de la biodiversidad bacteriana de un determinado nicho ecológico porque acaba con muchas especies y de las especies que persisten, por la adquisición de resistencia, solo hacen algunas variantes o clones específicos. La verdadera dimensión de este problema vendrá dada por cuáles sean los ecosistemas a los que llegue a afectar.

Un niño de 12 años lleva 24 horas con fiebre de hasta 39 °C y dolor de garganta. No es la primera vez que le pasa, el médico no tiene duda en el diagnóstico y le receta un antibiótico para su faringoamigdalitis aguda. La principal causa bacteriana de esta infección es una bacteria llamada *Streptococcus pyogenes*. El antibiótico debería acabar con él sin problema, y así lo hace; pocos días después el paciente está totalmente recuperado. ¿Sobre qué ecosistema ha ejercido su acción el antibiótico? Evidentemente sobre la faringe y las

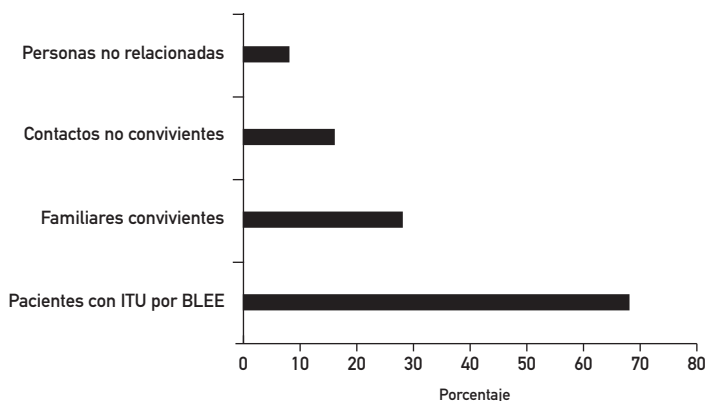
amígdalas donde estaba asentado el *S. pyogenes* al que ha eliminado; pero ¿solo ha actuado ahí? Pues no, el efecto de cualquier antimicrobiano que tomemos por vía oral o parenteral alcanza a todas las bacterias que forman parte de nuestra microbiota. De esa forma el antibiótico que tan eficaz ha sido contra el patógeno en la garganta ha podido interactuar con nuestra microbiota intestinal reduciendo puntualmente su biodiversidad y facilitando la proliferación de una bacteria resistente. Además, como si de fichas de dominó estuviéramos hablando, los ecosistemas afectados pueden ampliarse y sobrepasar los existentes en el individuo que ha tomado el antibiótico. La transmisión de bacterias resistentes que forman parte de la microbiota entre personas de un mismo entorno, sobre todo entre aquellas que comparten domicilio, es un factor relevante en la diseminación de la resistencia. En un estudio que se realizó con pacientes que tenían una infección de orina por una bacteria resistente productora de una BLEE, casi el 30% de los familiares que vivían con ellos tenían esa misma bacteria en su intestino, así como el 15% de las personas con las que trataban a diario pero sin compartir domicilio.

Asimismo, tanto los antibióticos como las bacterias resistentes se eliminan con las heces y pasan a formar parte de las aguas residuales y, con ello, en más o menos cantidad en función de la calidad de los sistemas de depuración, al medio ambiente. Se han detectado bacterias con resistencia a múltiples antibióticos en animales salvajes que no habían tenido contacto previo con humanos. Por último, cabe destacar que se han identificado en humanos bacterias con resistencia a antibióticos que no se consumen en medicina humana, pero sí en veterinaria. Este hecho pone de manifiesto la magnitud del problema de diseminación global al que nos enfrentamos. La resistencia a antibióticos puede tener su origen en diferentes nichos ecológicos y diseminarse posteriormente sin excesiva dificultad entre ecosistemas dentro una misma persona, de

diferentes personas, del medio ambiente o de animales, tanto de compañía como de la cadena alimentaria o salvajes. Todo ello explica el gran impacto ecológico del consumo de antibióticos a través de la selección de resistencias, y los convierte en los únicos fármacos cuyos efectos indeseables pueden afectar no solo 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.

FIGURA 8

PORCENTAJE DE PERSONAS CON *E. coli* PRODUCTOR DE β -LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN SU MICROBIOTA INTESTINAL*

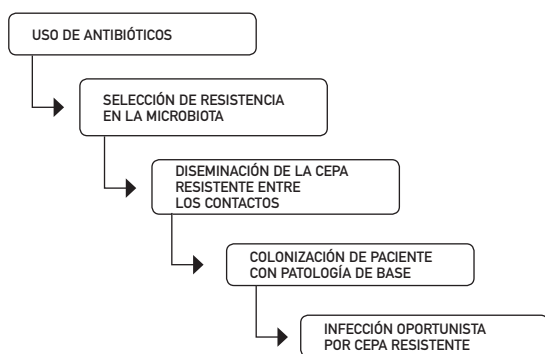


* Según hayan tenido una infección de orina (ITU) por BLEE, sean parientes que comparten domicilio con ellos, sean contactos habituales pero sin compartir domicilio o sean personas sanas no relacionadas.
Fuente: Adaptada de Rodríguez-Baño, J. et al. (2008): *J Antimicrob Chemother.* 62, pp. 1142-1149.

Conocer estos procesos es clave para poder valorar la trascendencia que tiene el consumo, sobre todo el inadecuado, de antibióticos. Pero lo que al final importa, con lo que nos enfrentamos en el día a día en cualquier hospital de España y del mundo, son los casos puntuales, los pacientes (cualquiera de nosotros en cualquier momento) que tienen una infección por una bacteria resistente. ¿Qué le va a pasar? ¿Qué riesgos tiene más allá de los que tendría si estuviera

infectado por una bacteria sensible? La primera consecuencia directa es que las infecciones por bacterias resistentes son más difíciles de tratar. Con frecuencia el tratamiento empírico inicial no es el adecuado y, por tanto, se retrasa el inicio de una terapia antibiótica eficaz. El efecto que tiene la demora en el tratamiento es muy variable en función del tipo de infección y de la patología de base del paciente; como parece lógico se convierte en crítico en aquellos pacientes inmunodeprimidos o con infecciones graves. El tratamiento antibiótico inadecuado en este tipo de pacientes está relacionado con una peor evolución, un mayor número de complicaciones y en ocasiones con una mayor mortalidad. En general, las bacterias resistentes a antibióticos generan procesos patológicos más largos y graves, con periodos de contagio mayores e ingresos hospitalarios más prolongados. Todo ello lleva también implícito un aumento nada desdeñable de los costes sanitarios; de hecho, el Foro Mundial de la Economía ha alertado recientemente de esta situación y ha incluido la resistencia a antimicrobianos como uno de los factores que pueden lastrar la economía mundial en los próximos años.

FIGURA 9
PROCESO POR EL CUAL EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS PUEDE AFECTAR A PERSONAS QUE NO LOS HAN CONSUMIDO INCLUSO MUCHO TIEMPO DESPUÉS DE SU USO



Fuente: Elaboración propia.

En estudios realizados en pacientes con sepsis ingresados en UCI, se ha demostrado que una terapia antibiótica empírica inicial inadecuada se asocia a una mayor mortalidad y a un mayor tiempo de hospitalización en comparación con una terapia empírica eficaz. En estos casos se considera un tratamiento inadecuado la administración de antibióticos a los que la bacteria es resistente o a dosis incorrectas según los estándares actuales de la práctica médica.

Por último, y como ya se esbozó en capítulos anteriores, además de las consecuencias directas, la resistencia a antibióticos puede llegar a tener una muy importante secuela sobre el funcionamiento general de la medicina actual. Gran parte de las principales técnicas y tratamientos médico-quirúrgicos avanzados de la medicina del siglo XXI, como la quimioterapia en pacientes con cáncer, el trasplante de órganos y las grandes cirugías, necesitan el soporte de tratamientos adecuados con antibióticos. Sencillamente su realización sería imposible sin una cobertura antibiótica eficaz.

TABLA 7

CONSECUENCIAS DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS

Infecciones más difíciles de tratar
Demora en el tratamiento eficaz
Procesos patológicos más largos y graves
Aumento del periodo de contagio
Mayor riesgo de complicaciones y de muerte
Aumento de la duración de los ingresos hospitalarios
Incremento de los costes de la atención sanitaria

Fuente: Elaboración propia.

El ECDC y la European Medicines Agency (EMA) publicaron en 2009 un informe técnico conjunto titulado *The bacterial challenge: time to react*. Su objetivo era llamar la

atención sobre la necesidad de reducir la brecha existente entre la diseminación de la resistencia a antibióticos y el escaso desarrollo de nuevos fármacos. Este documento presenta una estimación detallada del impacto de las bacterias resistentes en Europa en 2007; para ello se seleccionaron las seis parejas de especie bacteriana/antibiótico con más impacto clínico en el periodo de estudio. Las variables que se consideraron fueron el número de casos de infección, las muertes atribuibles a esas infecciones, los días extra de ingreso hospitalario, los costes directos de la atención sanitaria y los costes indirectos por pérdida de productividad. En total se estima que dichas bacterias resistentes produjeron alrededor de 386.000 infecciones, 25.000 muertes y 2.500.000 días extra de ingreso. Y recordemos que solo se incluyeron unas pocas especies seleccionadas; aunque sin duda son las que más problemas generan en este campo, si se hubieran incluido todas el impacto sería significativamente mayor. Hablar de economía cuando hay vidas humanas en juego no deja de producirme cierto prurito, pero siendo realistas la disponibilidad de fondos es lo que permite abordar proyectos y mejoras, y su ausencia la excusa perfecta para justificar la inacción en determinadas situaciones. Este estudio demuestra que los costes totales que generaron las bacterias resistentes en 2007 fueron de 1.534.100.000 euros. Con estas cifras, la ejecución de medidas eficaces para la detección precoz y control de la diseminación de la resistencia a antibiótica seguro que resultarían coste-efectivas.

Sin embargo, y a pesar de lo alarmante de las cifras, estos datos seguro que han quedado ya claramente anticuados y sobrepasados por la realidad actual. Nos enfrentamos a una amenaza que en gran parte lo es por su gran dinamismo, continua evolución y rápida expansión. Como ejemplo puntual basta resaltar que en la fecha que se realizó este estudio,

2007, las enterobacterias productoras de carbapenemasas, que suponen uno de los problemas más preocupantes en la actualidad, apenas eran anecdóticas en España y en la mayoría de los países europeos.

TABLA 8

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO ANUAL GENERADO POR LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR LAS PRINCIPALES BACTERIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS EN CLÍNICA HUMANA (EUROPA, 2007)

VARIABLE	ESTIMACIÓN
Casos totales de infección	386.100 casos
Muertes atribuibles a la resistencia a antibióticos	25.100 muertes
Días extra de ingreso hospitalario	2.536.000 días
Costes asociados a la atención sanitaria	937.800.000 euros
Disminución de la productividad	596.300.000 euros

Fuente: Adaptada de ECDC/EMA (2009): *The bacterial challenge: time to react*. Estocolmo.

Un informe más reciente encargado por el gobierno británico y dirigido por Jim O'Neill, *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*, compara las muertes anuales atribuibles a la resistencia a antibióticos con las de otras patologías frecuentes. Una estimación a la baja sitúa la mortalidad actual debida a las bacterias resistentes en alrededor de 700.000 muertes al año, inferior al 1,2 y 8,2 millones de muertes que producen los accidentes de tráfico y el cáncer, respectivamente. Sin embargo, si el ritmo de crecimiento de los patógenos con resistencia a múltiples antibióticos continúa como en los últimos años, la mortalidad anual asociada a la resistencia podría alcanzar los 10 millones de muertes en 2050. Este mismo informe calcula en 20.000 millones de dólares el sobre coste que cada año le supone al sistema sanitario de Estados Unidos las infecciones producidas por bacterias resistentes.

Son estimaciones sin duda difíciles de realizar, que tienen sus limitaciones y que aportan datos de tal magnitud que pueden generar desconfianza; pero que no extrañan a aquellos que nos enfrentamos día tras día a infecciones con escasas, y casi nunca óptimas, posibilidades de tratamiento. El riesgo de salud pública es un concepto importante, y clave en la contención del problema, pero que puede valorarse erróneamente como algo difuso y lejano por gran parte de la población, incluso por las personas que ocupan puestos estratégicos en la toma de decisiones sanitarias. Pero por debajo de conceptos y filosofías generales, en la base de todo ello, hay pacientes individuales, con nombre y apellidos, que sufren en silencio la ausencia de tratamientos eficaces. Pacientes que cada vez son más, pacientes que podríamos ser nosotros, que con mucha probabilidad lo seremos en algún momento de nuestra vida. Se trata de una realidad que sucede en la gran mayoría de los hospitales de nuestro entorno y del mundo en general. No podemos, no debemos seguir contemporizando con ello, la demora en la toma de medidas ya no es justificable.

EL ATAQUE DE LOS CLONES

El sexo se ha impuesto como sistema reproductivo en la gran mayoría de animales; estaremos de acuerdo en que la evolución hizo muy bien *inventándolo*... ¿o no? La reproducción sexual tiene un coste biológico evidente respecto a la asexual, el número total de la posible descendencia se reduce significativamente ya que no toda la población puede reproducirse (solo lo hacen las hembras), es lo que se denomina el coste biológico de los machos. Además, hay un factor añadido, nada desdeñable en determinadas especies no gregarias en peligro de extinción, que es la necesidad de que dos individuos de diferente sexo se encuentren en condiciones óptimas para el apareamiento... ¡y no siempre es fácil! ¿Demasiadas trabas para mantener la especie? ¿Con lo sencillo y efectivo que parece la reproducción asexual, sin depender de nadie y con todos los individuos disponibles para la procreación! ¿Cuál es, por tanto, el misterio del sexo?, ¿por qué se originó? y, sobre todo, ¿por qué se mantiene? La clave no está tanto en la cantidad como en la calidad; la reproducción sexual reduce el número total de descendientes pero mejora significativamente su calidad.

Este aumento de la aptitud de la descendencia está directamente relacionado con la ampliación de la variabilidad genética; un individuo engendrado mediante el sexo tiene el 50% de los genes de cada progenitor, mientras que en la reproducción asexual conserva todos los genes de su único ascendiente. El sexo ayuda a la difusión de caracteres ventajosos y puede crear nuevas combinaciones de genes más favorables que aquellas de las que provienen, pero también ayuda a eliminar genes perjudiciales juntándolos en individuos de muy baja aptitud que son eliminados por selección natural. La diversidad genética genera individuos con diferente vulnerabilidad a enfermedades y a cambios del entorno y, en términos poblacionales, facilita la supervivencia de la especie ante la posible aparición de dichas agresiones externas. Se puede decir que uno de los objetivos de la reproducción sexual es acabar con la existencia de clones dentro de las especies que la han desarrollado. Porque un clon es por definición un conjunto de células u organismos genéticamente idénticos, originados por reproducción asexual a partir de una única célula u organismo. Una población muy diversa, que no tenga clones predominantes, minimiza el riesgo de que una sola enfermedad o variación del medio pueda diezmarla.

Ya hemos visto que las bacterias son seres asexuales y que, por tanto, de una sola célula se puede generar una población de millones en un solo día. Esa población formaría un clon, ya que el contenido genético de todos los individuos que la forman sería idéntico... o casi idéntico; en capítulos anteriores también hemos analizado cómo las mutaciones espontáneas debidas al azar introducen un cierto grado de variabilidad genética incluso en la reproducción asexual.

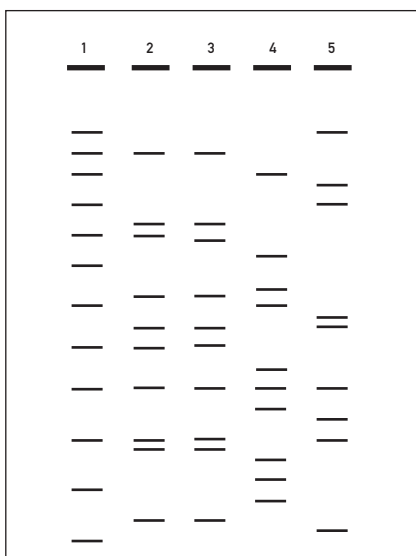
A efectos prácticos, en microbiología consideramos que un conjunto de bacterias de una misma especie forman parte de un mismo clon cuando tienen un alto grado de similitud genética. Pero ¿cómo valoramos la similitud genética de las bacterias? Existen diferentes técnicas de laboratorio que nos

permiten hacer este tipo de análisis, pero no todas miden exactamente lo mismo ni aportan la misma información. Una de ellas es la electroforesis en campo pulsado (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*, PFGE*), que se basa en la comparación del número y tamaño de los fragmentos de ADN que se generan tras cortar el ADN cromosómico de las bacterias con una enzima de restricción. Una enzima de restricción es como una tijera que corta el ADN pero no al azar, reconoce una secuencia específica de nucleótidos y corta siempre a la misma altura de dicha secuencia. Dos bacterias iguales tendrán dichas secuencias de restricción en las mismas posiciones y, por tanto, el número de trozos de ADN y su tamaño serán idénticos. Si son bacterias de clones no relacionados las secuencias de sus ADN cromosómicos serán diferentes, las zonas de corte estarán a distintas alturas y se generarán fragmentos desiguales en tamaño y cantidad. El PFGE es una de las mejores técnicas para el estudio de brotes por bacterias resistentes a antibióticos en los hospitales.

Otra técnica que se utiliza para analizar las diferencias o semejanzas entre las bacterias es el *Multilocus Sequence Typing* (MLST). El MLST* consiste en estudiar y comparar la secuencia de nucleótidos de un grupo de genes, generalmente siete, constitutivos de cada especie. La elección de estos genes depende de la bacteria y generalmente se eligen genes muy conservados. El conjunto de las secuencias de esos genes da lugar a un secuenciotipo, la variación de un solo nucleótido en uno de los genes da lugar a diferentes secuenciotipos. Bacterias con distintos secuenciotipos se consideran más o menos relacionadas en función del número de genes cuyas secuencias sean diferentes. Es decir, dos bacterias con diferentes secuenciotipos pueden variar solo en uno o dos genes, y se considerarán genéticamente relacionadas formando parte de un mismo complejo clonal, o pueden variar en tres, cuatro o más genes considerándose bacterias no relacionadas.

FIGURA 10

REPRESENTACIÓN DE UNA ELECTROFORESIS
EN CAMPO PULSADO (PFGE)*



* El carril 1 muestra una escala del tamaño de los fragmentos de ADN, los más grandes arriba y los más pequeños abajo. Los carriles 2 y 3 muestran dos cepas con perfiles idénticos de PFGE. 10 fragmentos del mismo tamaño en ambas. Los carriles 4 y 5 muestran los perfiles de dos cepas genéticamente diferentes entre sí y respecto a las de los carriles 2 y 3, tienen 10 y 9 fragmentos, respectivamente, pero de tamaños distintos.

Fuente: Laboratorio de Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología.

¿Recordáis al *E. coli*? ¿Esa bacteria que convive con todos nosotros, una de las más frecuentes en nuestro intestino, pero que cuando sobrepasa las fronteras de los órganos *santuario* puede producir enfermedad? A principios de este siglo la práctica totalidad de aislados de *E. coli* eran sensibles a un tipo de antibióticos β -lactámicos, las cefalosporinas de tercera generación. El tratamiento empírico de las infecciones graves que producía se realizaba con estos antibióticos con un alto porcentaje de eficacia. Sin embargo, la resistencia a estos fármacos se ha extendido a nivel mundial y actualmente en muchos países el tratamiento empírico con cefalosporinas

de tercera generación ya no es una opción. Esta diseminación se debe en gran parte a un secuenciotipo, a un clon, con resistencia a múltiples antibióticos denominado ST131. El ST131 de *E. coli* se ha detectado en multitud de países de todos los continentes produciendo una BLEE específica, la CTX-M-15. Este hecho no es algo natural en la biología de *E. coli*. Cuando se analizan poblaciones de esta bacteria sensibles a los antibióticos, tanto aislados que han producido patología como aislados que forman parte de la microbiota intestinal, se detecta una gran variabilidad con muchos secuenciotipos diferentes. En un trabajo reciente que realizamos en el Centro Nacional de Microbiología* (CNM) se estudiaron en paralelo una población de *E. coli* sensible y otra resistente al antibiótico amoxicilina/ácido clavulánico, el antibiótico que más se consume tanto a nivel hospitalario como comunitario. Ambas poblaciones se recogieron en los mismos hospitales en el mismo periodo de tiempo. Los resultados mostraron que la población sensible era significativamente más diversa, es decir, estaba formada por un número mayor de secuenciotipos o clones, que la población resistente, en la que los aislados se agruparon en unos pocos clones diferentes a los de la población sensible. Parece como si el consumo de antibióticos no solo estuviera seleccionando bacterias resistentes, sino que al hacerlo estuviera también seleccionando determinados clones.

La resistencia a antibióticos está muy ligada a la existencia de clones. A nivel hospitalario son frecuentes las asociaciones en tiempo y espacio de infecciones producidas por un solo clon multirresistente. Estas agrupaciones se denominan brotes y en ocasiones son muy difíciles de controlar. Si el brote se prolonga en el tiempo, esa primera diseminación clonal* (todos los casos están producidos por un mismo clon) puede evolucionar hacia una situación mixta en la cual se producen simultáneamente una diseminación clonal y

otra policlonal. En la diseminación policlonal* un mismo mecanismo de resistencia está presente en diferentes clones; para que ello se produzca el gen que codifica el mecanismo tiene que estar en un elemento genético móvil extra-cromosómico que se haya transferido de forma horizontal entre bacterias que compartan un mismo nicho ecológico (véase capítulo 8).

TABLA 9

EJEMPLO DE INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL SISTEMA DE TIPADO 'MULTILOCUS SEQUENCE TYPING' (MLST) EN *Escherichia coli*

GENES QUE SE SECUENCIAN EN EL MLST DE
E. coli (EL NÚMERO INDICA EL TIPO DE CADA GEN,
O ALELO, PRESENTE EN CADA SECUENCIOTIPO)

Bacterias	Secuenciotipos por MLST	GENES QUE SE SECUENCIAN EN EL MLST DE <i>E. coli</i>							Relación de las bacterias con la nº 1
		adk	fumC	gyrB	icd	mdh	purA	recA	
Nº 1	ST131	53	40	47	13	36	28	29	Bacteria de referencia
Nº 2	ST131	53	40	47	13	36	28	29	Mismo clon
Nº 3	ST705	53	40	47	13	103	28	29	Diferente clon. Mismo complejo clonal
Nº 4	ST838	53	14	47	13	103	28	29	Diferente clon. Mismo complejo clonal
Nº 5	ST950	6	31	5	28	1	8	2	Bacterias no relacionadas

* Se comparan cuatro cepas bacterianas (nº 2-nº 5) respecto a una de referencia (nº 1). En cursiva y sombreados aparecen los genes que varían en las distintas cepas respecto a la nº 1.
Fuente: Elaboración propia.

Con frecuencia cada centro sanitario tiene *sus clones* más o menos controlados. Sin embargo, un hecho novedoso y preocupante es la existencia de clones con resistencia a múltiples antibióticos que superan las barreras hospitalarias y se diseminan por el medio extrahospitalario, y entre diferentes hospitales. Incluso algunos de ellos, como el ST131 de *E. coli*, se han extendido por todo el mundo. Son los

denominados clones de alto riesgo que parecen disponer de unas características especiales que les hacen ser especialmente exitosos e imponerse al resto de clones de su misma especie. Estos clones se han convertido en una de las principales amenazas en relación con la resistencia a antibióticos.

TABLA 10

ALGUNOS DE LOS CLONES DE ALTO RIESGO CAPACES DE DISEMINAR LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS A NIVEL MUNDIAL

ESPECIE	CLON	PRINCIPAL MARCADOR DE RESISTENCIA
<i>Escherichia coli</i>	ST131	Resistencia a cefalosporinas de 3ª generación (BLEE CTX-M-15)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ST258	Resistencia a antibióticos carbapenémicos (Carbapenemasa KPC)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ST175	Resistencia a múltiples antibióticos
<i>Staphylococcus aureus</i>	ST398	Resistencia a metilicina

Fuente: Elaboración propia.

Pero en todo esto hay algo que no cuadra. En teoría, la existencia de una población poco diversa no es una situación evolutiva ventajosa ya que la hace muy vulnerable. Entonces, ¿cómo son capaces estos clones de alto riesgo de tenernos en jaque, a nosotros, al todopoderoso ser humano?

El desierto de Atacama es el lugar más árido el mundo. Situado en el norte de Chile, abarca regiones con las cifras de precipitaciones anuales más bajas del planeta, también posee el récord de mayor número de años consecutivos sin llover. Seguro que a la naturaleza le gustaría que el desierto de Atacama fuera un vergel repleto de variadas especies de animales y plantas, pero sencillamente no es posible. Bastante ha hecho con posibilitar que un puñado de especies, con algunas características fisiológicas y anatómicas confluentes, pueda sobrevivir en tan exigente ecosistema. El desierto de Atacama presenta una escasa biodiversidad, pero de especies específicamente adaptadas a un medio muy

hostil; si el medio cambiara, probablemente ellas desaparecerían, aunque mientras tanto es la única forma que tienen de poblar ese hábitat. De forma similar, el consumo generalizado de antibióticos ha creado unos ecosistemas especialmente hostiles para las bacterias, unos ecosistemas en las que solo sobreviven los clones mejor adaptados. Estos clones poseen una pesada carga genética que les permite competir con éxito en este tipo de hábitats extremos con una alta presión de antibióticos, pero que probablemente no fueran rivales para las bacterias sensibles en ecosistemas libres de dicha presión. Si en pleno conflicto bélico compitieran por sobrevivir en la selva vietnamita un soldado pertrechado con botas, casco, chaleco antibalas, una mochila de 20 kilos y armado hasta los dientes, y el mejor de los corredores de fondo con su equipamiento de atleta, todos tendríamos claro el ganador. Es un medio hostil en el que contar con la equipación adecuada es clave. Pero ¿qué pasaría si cambiamos el lugar de *competición* y lo trasladamos a una carrera por la madrileña Sierra de Guadarrama en la actualidad? El medio ya no es tan hostil, el equipo del soldado no es más que una pesada carga y el atleta ganaría sin problemas.

La selección de clones bacterianos con resistencia a múltiples antibióticos está directamente condicionado por la creación artificial, por el ser humano, de un ambiente con una alta presión de antibióticos. En esas condiciones están a sus anchas, pero posiblemente serían muy vulnerables si las condiciones cambiaran; y con ello nos debemos quedar para intentar abordar soluciones.

Somos lo que somos y como somos, por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Los factores genéticos vienen determinados por los genes que heredamos de nuestros padres mientras que los ambientales abarcan todas nuestras experiencias, nuestra interacción con el medio ambiente en el que nos ha tocado vivir y la sociedad incluyendo, cómo no, la educación. Parece evidente que algunas características físicas como el color del pelo o de los ojos dependen exclusivamente de la carga genética que los condicionan; si tenemos unos determinados genes serán de un color y si tenemos otros el color variará. Pero hay otras, como la altura o el peso, en las que la intervención de los factores ambientales alcanza una gran importancia. A lo largo de los siglos XIX y XX se generó un gran debate sobre la influencia de unos y otros elementos en rasgos tan peculiares del ser humano como son el carácter y la personalidad. Actualmente está ampliamente aceptada la contribución por igual de ambos factores, aunque entrelazados en una compleja madeja muy difícil de desenmarañar. El psicólogo canadiense Donal Hebb, considerado el padre de la biopsicología

actual, interrogado sobre "¿Qué contribuye más a la personalidad: la herencia o el ambiente?", contestó muy gráficamente "¿Qué contribuye más al área de un rectángulo: su largo o su ancho?".

En cualquier caso, las modificaciones debidas a la interacción con el medio ambiente que sufrimos a lo largo de la vida no conllevan intercambio de genes. Sí pueden producirse mutaciones puntuales en el ADN, por el contacto con agentes mutagénicos externos como la radiación o sustancias químicas, pero la cantidad y calidad de los genes con los que nacemos se mantienen básicamente a lo largo de toda nuestra existencia, y sucede de igual forma para todos los organismos eucariotas superiores.

Un estudio realizado por el investigador Alastair Crisp y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge ha demostrado recientemente que el genoma humano contiene hasta 145 genes procedentes de microorganismos. Estos genes se incorporaron por transferencia horizontal durante la evolución de los vertebrados, probablemente mucho antes de que surgiera la especie humana. Cabe destacar que algunos de estos genes importados de bacterias y otros microorganismos cubren algunas funciones de gran importancia relacionadas con el metabolismo de grasas y proteínas, la obtención de energía, la respuesta inmune o la regeneración de componentes estructurales. Estos hallazgos suponen un importante cambio en algunos de los hasta ahora considerados paradigmas evolutivos, pero no son en absoluto incompatibles con lo previamente expresado: los organismos eucariotas no pueden intercambiar material genético entre ellos de forma natural. Sin embargo, la mayoría de las bacterias sí pueden variar de manera significativa su carga genética a lo largo de su vida. Esto se debe a la extraordinaria facilidad con la que pueden adquirir ADN del exterior (ADN exógeno) por diferentes métodos y procedente de diferentes

fuentes. Básicamente, existen tres procesos por los que una célula bacteriana puede captar ADN exógeno: la transformación, la transducción y la conjugación.

TABLA 11

PROCESOS POR LOS QUE UNA BACTERIA PUEDE INCORPORAR ADN EXÓGENO

PROCESO	ORIGEN DEL ADN	TIPO DE ADN	FORMA DE CAPTACIÓN DEL ADN
Transformación	Bacterias muertas	Fragmentos aislados en el medio ambiente	A través de la pared celular directamente del medio
Transducción	Bacterias infectadas por virus bacteriófagos	Fragmentos integrados en el ADN viral	Mediante infección por virus bacteriófagos
Conjugación	Bacterias vivas	Plásmidos	A través de contacto directo o mediante pilis sexuales

Fuente: Elaboración propia.

Mediante la transformación, una bacteria puede incorporar de forma directa, a través de su pared celular, ADN exógeno que se encuentra en el ambiente. ¿De dónde procede ese material genético? Generalmente, de bacterias que al morir liberan su ADN que, antes de que se degrade, puede ser captado por otra bacteria. *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus mitis* son dos bacterias diferentes pero pertenecientes a un mismo género bacteriano. Son semejantes en muchos aspectos; ambas son cocos (redondas) grampositivas (azules) y comparten hábitat natural (la mucosa de la boca y de la faringe). Sin embargo, se diferencian en su capacidad de producir enfermedad; mucho mayor en *S. pneumoniae*, causa habitual de neumonías y meningitis, que en *S. mitis*. Cuando una de ellas muere, la otra es capaz de transportar el ADN que queda libre a su interior y, una vez dentro, integrarlo en su propio genoma mediante un proceso denominado recombinación genética. De esta forma, la bacteria resultante presenta un ADN mixto plenamente integrado en un solo cromosoma. Hay trabajos científicos que avalan que la resistencia a penicilina

en *S. pneumoniae* se debe a la adquisición mediante transformación de genes de resistencia procedentes de *S. mitis*. De esta forma, una bacteria poco patógena que forma parte de nuestra microbiota (*S. mitis*) está actuando como reservorio de genes de resistencia a penicilina que puede ceder a una bacteria patógena (*S. pneumoniae*), que cuando nos coloniza comparte nicho ecológico con ella. La presencia de esos genes de resistencia en *S. mitis* tiene una trascendencia limitada dada su poca capacidad patógena, pero en *S. pneumoniae* alcanzan una máxima relevancia.

A estas alturas, la capacidad infectiva de algunas bacterias ha quedado más que probada, pero ¿pueden infectarse las bacterias?, ¿existe algún otro microorganismo que pueda interactuar con ellas pudiéndolas destruir? Considerando la versatilidad de la que hace gala la naturaleza, la respuesta no puede ser sino afirmativa; las bacterias tienen su particular azote en unos virus capaces de infectarlas denominados bacteriófagos. Como ya se esbozó previamente (véase capítulo 2), los virus son microorganismos que carecen de las estructuras necesarias para multiplicarse y que están exclusivamente formados por un ácido nucleico, ADN o ARN, y una cubierta proteica o cápside que lo protege. Para su replicación, necesitan *tomar prestada* la maquinaria de las células eucariotas, en el caso de los virus que infectan a seres humanos u otros animales, o de las procariontes, en el caso de los bacteriófagos. Un primer paso imprescindible es el acceso del ácido nucleico viral a la célula, que en el caso de los bacteriófagos se consigue siendo literalmente inyectado al interior bacteriano. Una vez dentro, el virus puede actuar de dos maneras diferentes. En el ciclo lítico, el ácido nucleico se replica utilizando la maquinaria bacteriana, se producen las proteínas de la cápside y ambos, ácidos nucleicos y cápsides, se ensamblan dando lugar a multitud de virus *hijos* en el interior de la bacteria. Entonces las células bacterianas son

destruidas y los nuevos virus quedan libres para infectar a otras bacterias. Se trata de un proceso muy agresivo en el que el agente infectante mata al hospedador muy rápido y lo obliga a estar en una constante búsqueda de nuevas bacterias que lo alberguen; en términos evolutivos indica una pobre adaptación del virus a la bacteria que infecta. Hay otra forma más *refinada* y más práctica de comportarse que refleja una mejor interacción del virus con la bacteria. Se trata del ciclo lisogénico, en el que el virus permanece en su interior sin matarla, integra su ADN en el ADN bacteriano y cuando la bacteria se replica también lo hace él logrando que todas las bacterias hijas tengan en su cromosoma el ADN propio y el ADN del virus integrado. De esta forma, el genoma del bacteriófago se transmitirá a toda la progenie de la bacteria originalmente infectada. El virus puede quedar así, en estado de latencia, durante mucho tiempo hasta que algún agente externo lo active. La activación de un virus en estado lisogénico se produce generalmente ante un empeoramiento en las condiciones del medio, que se vuelve más hostil, provocado por la disminución de nutrientes, los cambios de temperatura, el aumento de agentes mutagénicos, etc. En estos momentos inicia el ciclo lítico que termina con la destrucción bacteriana. Entonces, ¿cuál es la relación de los bacteriófagos con la resistencia a antibióticos? En el ciclo lisogénico, el ADN viral se une al bacteriano formando una única cadena, cuando posteriormente se activa el ciclo lítico dicho ADN tiene que separarse para ensamblarse en su cápside y partir como virus de vida libre dejando atrás la bacteria destruida. Pues bien, este proceso de separación de ADN viral y ADN bacteriano no es todo lo preciso que cabría esperar. Es relativamente frecuente que lo que se integra en la cápside sea un ADN mixto que contenga también genes bacterianos, y en ocasiones, ¿por qué no?, genes de resistencia a antibióticos. Este fenómeno llamado transducción es otro de los procesos

por los que una bacteria puede adquirir resistencia a antibióticos. Cuando un bacteriófago con genes de resistencia infecta a una bacteria y entra en un ciclo lisogénico le aporta, a ella y a toda su descendencia posterior, la capacidad de resistir a los antibióticos. Numerosos estudios han demostrado la presencia de genes de resistencia a diferentes familias de antibióticos en virus. En algunos casos, hasta tres de cada cuatro personas sanas tenían en sus heces bacteriófagos con al menos un gen de resistencia a antibióticos, principalmente algunos que generaban resistencia a antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

Existe un tercer método, similar al apareamiento de la reproducción sexual de los organismos eucariotas, mediante el cual una bacteria puede adquirir ADN exógeno directamente de otra bacteria viva. Se trata de la conjugación, proceso que consiste en la transferencia de una molécula de ADN extracromosómico o plásmido de una bacteria donante a una receptora, bien a través de una prolongación o pili sexual o bien por contacto directo. Las células donantes y receptoras pueden ser de la misma o de diferente especie lo que incrementa exponencialmente su eficacia en la movilización de material genético. Aunque el proceso físico de unión entre dos seres vivos puede simular el apareamiento sexual, las bases moleculares son totalmente diferentes, ya que no tiene como objetivo la creación de un tercer individuo con ADN de ambos ni se transmite ADN cromosómico. La existencia de plásmidos conjugativos de gran tamaño, capaces de portar multitud de genes de resistencia a diferentes familias de antibióticos, convierte a la conjugación en una de las principales vías de diseminación de la multiresistencia*. Además, es frecuente que haya bacterias con varios plásmidos, cada uno de ellos con diferentes marcadores de resistencia. En algunas bacterias como *K. pneumoniae*, el ADN extracromosómico plasmídico pueden llegar a representar

hasta un 10-15% de su material genético total. Los genes que codifican la mayoría de las BLEE y carbapenemasas, cuya importancia clínica y epidemiológica ya se ha abordado en anteriores capítulos, se transmiten a través de plásmidos mediante conjugación.

La movilización de genes entre bacterias es constante y potencia la alta capacidad adaptativa que ya poseen debido a su peculiar biología. Pero existen otro tipo de desplazamientos génicos dentro de una misma bacteria que añaden complejidad a la cuestión. Determinados fragmentos del genoma son capaces de cambiar de posición dentro de un mismo cromosoma, de *saltar* del cromosoma a un plásmido y viceversa. En general, el ADN está formado por un conjunto de genes que se organizan en un determinado orden a lo largo del cromosoma. Esos genes tienen un principio y un final y entre ellos suele haber fragmentos de ADN reguladores que no codifican directamente ninguna proteína. La estructura final de todo ello condiciona que un gen se exprese más o menos produciendo más o menos cantidad de una determinada proteína.

Una observación tan banal como la diferente coloración de los granos del maíz llevó a Barbara McClintock, científica estadounidense especializada en el campo de la citogenética, a establecer las bases moleculares de la transposición de fragmentos del genoma. Durante los años cuarenta y cincuenta del siglo XX, McClintock estudió la existencia de elementos transponibles o *genes saltarines*, capaces de cambiar de posición dentro del genoma del maíz. Dicha transposición afectaba a la expresión de los genes inhibiéndolos o modulándolos y, como consecuencia, condicionaba sus variantes cromáticas. Aunque su trabajo fue infravalorado en un primer momento por la comunidad científica de la época, principalmente debido a lo revolucionario de los resultados, si bien su condición de mujer no parece que favoreciera, más

tarde fue plenamente reconocido, lo que le llevo a recibir el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1983.

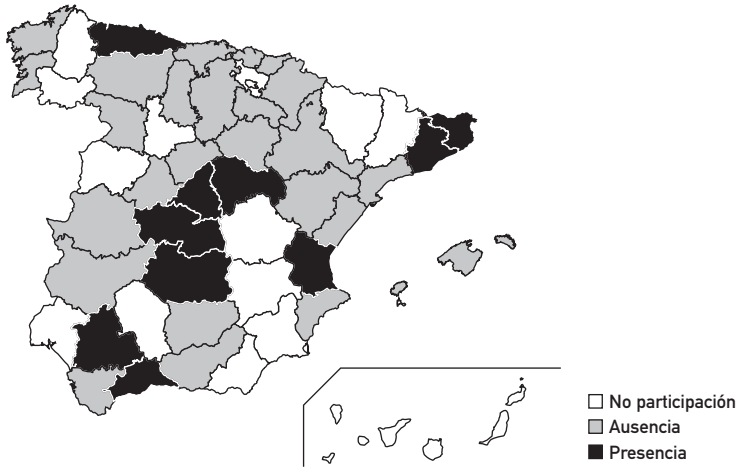
De una forma sencilla podemos clasificar los elementos transponibles descubiertos por Barbara McClintock en dos tipos: las secuencias de inserción y los transposones. Las secuencias de inserción son unos fragmentos de ADN que son capaces de reconocer una determinada secuencia en el genoma, cortar por un sitio específico e introducirse en el corte que han realizado. En teoría, podrían transponerse a cualquier trozo de ADN que tuviera esa determinada secuencia que reconoce. Cuando dos secuencias de inserción cercanas se movilizan al unísono transportando a la vez los genes que se encuentran entre ellas estamos ante un transposón.

La existencia de secuencias de inserción y transposones tiene dos implicaciones fundamentales en el campo de la resistencia a antibióticos. Por una parte son capaces de movilizar genes de resistencia cromosómicos y pasarlos a plásmidos, con lo que se facilita su diseminación por conjugación que, como ya hemos visto, es la vía más eficaz de transmisión horizontal en muchas especies bacterianas. La carbapenemasa OXA-48, mecanismo de resistencia a los antibióticos carbapenémicos, se ha convertido en una gran preocupación sanitaria. Detectada por primera vez en Turquía en 2001, se ha extendido en pocos años por países del todo el mundo pero principalmente en los de la cuenca mediterránea. En España es con diferencia la carbapenemasa más frecuente, actualmente se ha detectado en casi todas las provincias del país. La gran explosión de la OXA-48 se ha cimentado, en gran parte, en la presencia del gen que la codifica en un plásmido epidémico con una muy alta frecuencia de conjugación. Este plásmido es capaz de transmitirse a gran parte de las enterobacterias que comparten nicho ecológico con la cepa que lo porta. Pero ¿por qué no se conocía la OXA-48 hasta 2001?, ¿cuál es su origen? Estudios comparativos del

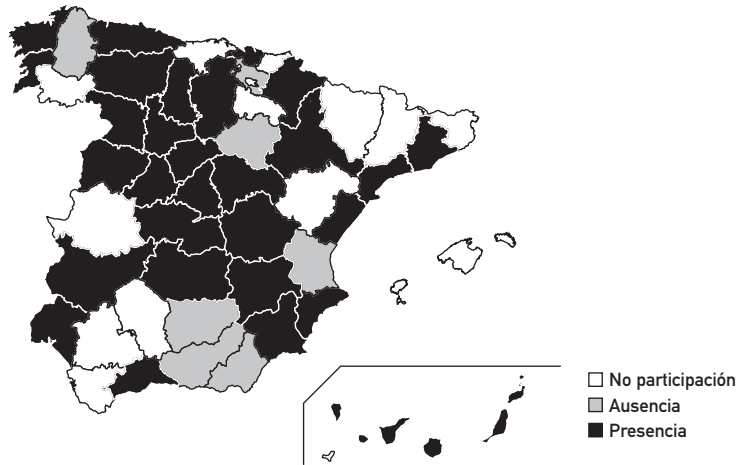
FIGURA 11

EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA CARBAPENEMASA OXA-48 EN ESPAÑA

2013



2016



Fuente: Datos recogidos por el Programa de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III).

gen de esta carbapenemasa con otros genes existentes en la naturaleza han demostrado que es muy semejante, con más de un 90% de identidad genética, a un gen presente en el cromosoma de una bacteria acuática no patógena denominada *Shewanella siamenensis*. Actualmente se sabe que un transposón movilizó dicho gen del cromosoma de *S. siamenensis* transfiriéndolo al plásmido epidémico que posteriormente, por conjugación, se diseminó entre cepas de enterobacterias con capacidad patógena como *K. pneumoniae* o *E. coli*.

Por otra parte, la recolocación de parte del genoma debida a los cambios de posición de secuencias de inserción y transposones puede modificar, y de hecho lo hace, las secuencias de ADN inmediatamente previas a los genes. Estas secuencias están habitualmente implicadas en la expresión génica y su variación puede condicionar su inhibición o su activación; es decir funcionan como *interruptores* que encienden o apagan la expresión de un gen y por tanto activan o desactivan un determinado mecanismo de resistencia.

Quizá sea un buen momento para recapitular. Una bacteria puede seleccionar un mecanismo de resistencia a un antibiótico en respuesta adaptativa a la presencia de ese antibiótico en el medio. Ese mecanismo se transmitirá de forma clonal a toda su descendencia, pero además, a través de elementos transponibles, puede saltar a un plásmido y diseminarse mediante conjugación. Cuando esa bacteria muera, el gen que codifica dicho mecanismo puede ser captado mediante transformación por otra bacteria que lo integrará en su propio genoma y lo transmitirá a su progenie. Además, si un bacteriófago la infecta y entra en un ciclo lisogénico, puede adquirir el gen de resistencia y transmitirlo mediante transducción a las bacterias que infecte posteriormente. Todo esto puede suceder en bacterias de humanos, de animales y del medio ambiente. Pues bien, ¿cómo paramos toda esta maquinaria?

¿QUÉ FUE ANTES, LA GALLINA O EL HUEVO? LA EDAD DE LA RESISTENCIA

El concepto de momia se asocia a complejos rituales de preparación de cadáveres para su preservación, principalmente vinculados al antiguo Egipto. La momificación natural es un fenómeno poco frecuente que requiere determinadas condiciones ambientales, principalmente una rápida desecación, que dificulten el proceso de putrefacción por los microorganismos. Temperaturas muy bajas, escasos niveles de oxígeno y una extrema salinidad o acidez del medio también facilitan este fenómeno. Hace unos 3.000 años, el cadáver de una mujer, fallecida en la región andina que posteriormente ocuparía la ciudad de Cuzco, encontró las condiciones idóneas no solo para su momificación natural sino también para la preservación del ADN de las bacterias que le colonizaban. Según un estudio publicado recientemente por Tasha M Santiago-Rodríguez y colaboradores, los restos fecales fosilizados del intestino de esta momia contienen genes muy similares a algunos de los actuales genes de resistencia a antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, entre otros. Este tipo de estudios que se hacen con el conjunto de genomas de un determinado entorno, sin

necesidad de aislar y cultivar los microorganismos implicados, se denominan estudios de metagenómica*. Esta misma metodología se ha utilizado para estudiar muestras de suelo que ha permanecido congelado durante los últimos 30.000 años. Los resultados han demostrado la existencia de genes de resistencia a antibióticos junto a genes de mamut y de otras especies del Pleistoceno.

¿A qué se debe la presencia de genes de resistencia, o precursores de dichos genes, en épocas tan antiguas cuando no se consumían, ni siquiera se habían descubierto, los antibióticos? La selección de la resistencia es un proceso evolutivo en respuesta a la presencia de estos fármacos, si no había antibióticos ¿por qué había genes de resistencia?, ¿o es que quizá sí que existían? Hemos visto previamente cómo las penicilinas derivan de un producto natural producido por un microorganismo, un hongo en este caso. No es la única, otros muchos de los antibióticos utilizados tanto en animales como en humanos derivan de bacterias, sobre todo de bacterias ambientales que viven en el suelo o en materia orgánica en descomposición, entre las que predominan las denominadas *Streptomyces*. En ecosistemas tan competitivos como estos, con una alta densidad bacteriana y una lucha constante por los recursos, la capacidad de fabricar una sustancia que mate a los competidores dota, a la bacteria que la posea, de una gran ventaja. Solo hay un pequeño problema, tiene que evitar que esa sustancia dañina para otras especies lo sea también para ella. ¿Cómo lo consigue?, elaborando un antídoto. En la mayoría de los casos la misma bacteria que produce un antibiótico es también la fuente del mecanismo que permite sobrevivir en presencia de ese antibiótico. Y ahí está, probablemente, el origen de los genes detectados en la momia andina o en el suelo congelado desde hace miles de años.

Este proceso no es en absoluto incompatible con el resto de los fenómenos que conducen a la aparición de resistencia.

Pero, sin duda, añade complejidad al problema y ayuda a explicar la casi inmediata aparición de resistencias ante la introducción en clínica de ciertos antibióticos. La existencia previa de un conjunto de genes, o precursores de genes, relacionados con la resistencia ha facilitado que ante el advenimiento de la era antibiótica se hayan seleccionado los más eficaces, o se hayan perfeccionado en respuesta a presiones selectivas específicas.

Staphylococcus lugdunensis es una bacteria similar a *S. aureus*, pero mucho menos patógena. La alta capacidad que tiene *S. aureus* de generar infecciones en humanos (véase capítulo 4) se ve favorecida por la colonización previa, sobre todo a nivel de las fosas nasales. Los mecanismos que facilitan o dificultan dicha colonización no están bien establecidos. Uno de ellos podría ser la competencia con otros microorganismos que también colonizan este lugar anatómico. Se ha comprobado que las personas que tienen *S. lugdunensis* en su nariz tienen un riesgo muy bajo de estar colonizadas también por *S. aureus*; parece existir un cierto grado de incompatibilidad. Un estudio muy reciente, publicado en la prestigiosa revista *Nature* por Alexander Zipperer y colaboradores, ha demostrado que *S. lugdunensis* produce una sustancia con actividad antibacteriana capaz de matar a *S. aureus* y otras bacterias. En una época de precariedad en la investigación en nuevos antibióticos, este producto llamado lugdunina se ha recibido con esperanza por la comunidad científica. Sin embargo, una circunstancia aún no estudiada es qué le permite a *S. lugdunensis* sobrevivir a su propio veneno. La respuesta podría anticiparnos la clave de una posible aparición de resistencia a este producto.

Algunas bacterias ambientales adquirieron la ventaja competitiva de producir antibióticos durante su proceso evolutivo hace miles de años. La aparición de los primeros genes de resistencia probablemente fuera sincrónica a la de

los antibióticos, como adaptación a un medio con moléculas antibacterianas elaboradas por bacterias vecinas o como protección de las que ellas mismas producían. Pero ¿fueron capaces de transferir esos genes desde un primer momento o la generalización de los elementos de transferencia horizontal es algo reciente? El estudio del suelo siberiano y antártico nos da la respuesta. En muestras de permafrost (capas de hielo de los niveles superficiales del suelo) congelado hace miles de años se han descubierto, junto a genes de resistencia a diversos antibióticos, elementos genéticos móviles implicados en la movilización de genes, como son las secuencias de inserción y transposones. Incluso se ha conseguido secuenciar y reproducir la estructura completa de un plásmido en el que se han detectado genes de resistencia (tetraciclinas, estreptomycinina y uno de β -lactamasa) junto con diferentes secuencias de inserción, algunas de las cuales flanqueaban al gen de la β -lactamasa indicando su posible implicación en la movilización. Por tanto, los genes de resistencia no solo han existido, sino que también se han podido movilizar desde tiempos ancestrales.

Como en otros muchos aspectos de la naturaleza, el ser humano no ha inventado nada. Parece más bien que se ha incorporado a un peligroso juego de veneno y antídoto (antibiótico/mecanismo de resistencia) al que ya jugaban los microorganismos hace miles de años. Lo que sí ha hecho, algo en lo que es especialmente hábil, es alterar el equilibrio existente antes de su irrupción; y cuando se interfiere en la naturaleza es difícil prever cuál va a ser el curso de los acontecimientos. La fabricación sintética de nuevos antibióticos, la mejora de otros hasta convertirlos en antibióticos de amplio espectro* y, sobre todo, la generalización de su uso ha creado un nuevo escenario que ha acelerado procesos ya existentes. Ahora, hace (al menos) miles de años desde la aparición de los antibióticos y solo unas pocas décadas desde

su introducción en clínica, las resistencias están descontroladas a nivel mundial, afectando a cualquier ecosistema o nicho ecológico.

Un río de India cercano a Hyderabad tiene (o al menos tenía; espero, con pocos fundamentos, que haya cambiado) la desgracia de recibir las aguas residuales de un gran número de fábricas productoras de antibióticos genéricos. La existencia de una planta depuradora previa a su vertido no evitaba, según describieron Erik Kristiansson y sus colaboradores de la Universidad de Goteborg hace unos años, que las concentraciones de antibióticos río abajo de esas fábricas fueran alarmantemente altas y muy superiores a las encontradas río arriba. Aunque la mayoría de las bacterias de ese ecosistema acuático eran bacterias ambientales no patógenas, las poblaciones fueron diferentes arriba (más diversidad) y abajo (menos diversidad) de las fábricas. La presencia de genes de resistencia a diversos antibióticos, así como de elementos genéticos capaces de transferirlos, fue significativamente superior río abajo que río arriba. El papel de las bacterias ambientales como origen ancestral de las primeras resistencias a antimicrobianos, pero también como fuente de nuevos mecanismos de resistencia desarrollados en la actualidad, es clave en toda esta historia. Por su parte, el rol de los antibióticos como promotores de la resistencia trasciende con mucho al que ejercen durante su permanencia en el organismo humano. Es necesario considerar el ciclo completo de los antibióticos en la naturaleza, antes, durante y después de su consumo humano o animal, para poder evaluar su verdadero impacto.

¿EL REGRESO A LA ERA PREANTIBIÓTICA?

La gran mayoría de las bacterias patógenas en humanos son resistentes a al menos un antibiótico de los que podrían utilizarse para tratar las infecciones que producen. Hace ya tiempo, con el continuo desarrollo de diferentes tipos de antimicrobianos, la resistencia simple a una sola familia de antibióticos dejó de preocuparnos. El mayor problema lo empezaron a generar las bacterias que presentaban multi-resistencia, es decir, resistencia a al menos tres familias diferentes de antibióticos. Frente a ellas seguía habiendo opciones de tratamiento, pero no siempre eran las mejores y, en cualquier caso, la eficacia de las terapias empíricas quedaba seriamente amenazada. No se estaba seguro de la eficacia del tratamiento hasta que se conocían los resultados de los estudios de sensibilidad y se pautaba un antibiótico de forma dirigida. En la actualidad, hasta la multiresistencia nos parece poca cosa; equivocada impresión sin duda pero explicable por el funcionamiento de la mente humana en la que un problema mayor desplaza con facilidad a otros de menor índole. Ahora nos inquieta la aparición de cepas bacterianas con resistencia a todas las familias de antibióticos

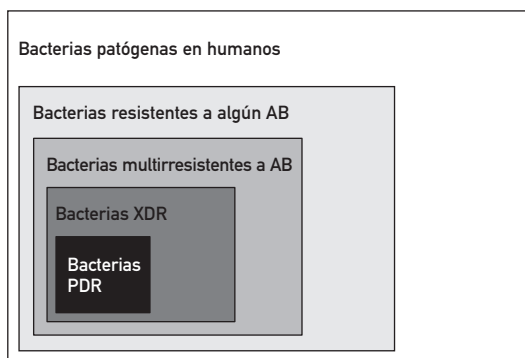
excepto a una o dos, es decir, la aparición de bacterias con resistencia extensa. Ante estas *superbacterias* no se dispone de una segunda opción, no hay otra bala en la recámara, y, si cualquier circunstancia condiciona el uso de los pocos antibióticos a los que son sensibles, estamos en un serio problema.

Pero, aun así, la era preantibiótica era mucho peor. Como ya vimos en el primer capítulo no existía ningún antibiótico y las infecciones bacterianas evolucionaban de forma natural, y en muchas ocasiones evolucionaban mal. Alcanzar una situación semejante en el futuro pasaría por el desarrollo de bacterias resistentes a todos los antibióticos disponibles, es decir por el desarrollo de bacterias panresistentes, o el culmen de las *superbacterias*.

El clon de alto riesgo ST258 de *K. pneumoniae*, que produce una carbapenemasa del tipo KPC (véase tabla 10), está ampliamente diseminado en la isla de Creta en Grecia, entre otros muchos lugares del mundo. Pero el que se trate de una isla de pequeñas dimensiones ha facilitado el seguimiento de la evolución de esta bacteria. En 2010, los aislados de ese clon presentaban una resistencia extensa y solo eran sensibles a dos antibióticos considerados de última línea*, la colistina y la tigeciclina. Era lógico pensar, y así sucedió, que las infecciones producidas por el clon ST258/KPC se tratarían con estos antibióticos. La presión selectiva generada por ellos aumentó, y en 2014 hasta una cuarta parte de los aislados de ese clon habían adquirido resistencia también a colistina y tigeciclina, es decir, se habían transformado en bacterias panresistentes. Aunque, afortunadamente, la panresistencia* aún es infrecuente, las tendencias evolutivas observadas en los últimos años no hacen presagiar un futuro prometedor, no ayudan a imaginar otro escenario que no sea el del empeoramiento..., en las circunstancias actuales. Algo debe cambiar, estamos obligados a hacer que cambie.

FIGURA 12

DIFERENTES NIVELES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS
EN BACTERIAS PATÓGENAS EN HUMANOS



AB: Antibióticos. XDR: Resistencia extensa. PDR: Panresistencia.
Fuente: Elaboración propia.

En 1949, pocos años después de la penicilina, se descubrió en Japón un antibiótico que, tras años de ostracismo, reclama ahora su protagonismo. La colistina se produce mediante un proceso de fermentación por la bacteria *Paenibacillus polymyxa var colistinus*. Actúa sobre la membrana citoplasmática de la bacteria, alterando su permeabilidad. La membrana citoplasmática rodea a la bacteria controlando, a modo de aduana, todo lo que entra o sale de ella; una *deja-ción* de sus funciones es incompatible con la vida, y eso es lo que logra la colistina, convirtiéndose en un antibiótico muy eficaz. Sin embargo, tras su comercialización a finales de la década de los cincuenta del siglo pasado, importantes efectos nefrotóxicos y, en menor medida, neurotóxicos la relegaron a un papel residual en el arsenal terapéutico. Años después, acuciada por el incremento constante de la resistencia a antibióticos, la comunidad científica ha tenido que buscar opciones que le permitan combatirla. Una de esas soluciones ha sido la recuperación de algunos viejos antibióticos entre los que se encuentra la colistina que, en general, se

ha mostrado activa frente a la mayoría de bacterias productoras de carbapenemasas. La resistencia a la colistina ha sido hasta la fecha un hecho casi anecdótico; se producía en bacterias puntuales por mutaciones en el cromosoma que solo podían transferirse de forma vertical a su progenie. A finales de 2015 se publicó la primera descripción de un nuevo mecanismo de resistencia a la colistina presente en plásmidos, y por tanto fácilmente transferible de forma horizontal entre bacterias de la misma y de diferentes especies. Este mecanismo es el MCR-1 (*mobile colistin resistance*) y se ha asociado principalmente a *E. coli* procedentes de animales. Sin embargo, pocos meses después de su descubrimiento ya se han detectado casos en todos los continentes, en *K. pneumoniae* y en *E. coli*, y en cepas tanto de animales como de humanos. Dos hitos de especial importancia que auguran la trascendencia que puede llegar a tener el MCR-1 son su aparición en el clon de alto riesgo ST131 de *E. coli* (véase tabla 10) y su asociación a bacterias productoras de carbapenemasas. Como ya se ha comentado, la colistina es una de las últimas armas para combatir bacterias multirresistentes o con resistencia extensa, por lo que el descubrimiento de MCR-1 abre una puerta directa hacia la panresistencia. Considerando las experiencias previas con otros genes plasmídicos como los de las BLEE, cabe esperar que el gen de la MCR-1 se extienda a nivel mundial, y cuando esto suceda, y se junte de forma habitual con otros genes de resistencia, estaremos en el umbral del regreso a la era preantibiótica.

Yo era aún un niño cuando me impactó la lectura del prólogo que el oceanógrafo francés Jacques Cousteau escribió para su obra Mundo Submarino. La tituló "Si los océanos murieran..." y en ella repasaba, inmisericorde, toda una serie de terribles desgracias que sucederían si la vida en los mares de la Tierra desapareciera. Al final del escrito reflexionaba: "¿Por qué empezar esta obra sobre el tema que más me

apasiona en el mundo con semejante visión de pesadilla? Sencillamente, porque la muerte del mar es posible y nosotros hemos de intentar evitarla a toda costa”. Resemblando ese ensayo que aún juguetea en mi memoria, he estado tentado de escribir otro titulado “Si los antibióticos desaparecieran...”, pero me he contenido. Tan importante es comunicar la realidad como huir del sensacionalismo y de las visiones apocalípticas; y, sin embargo, la pérdida de los antibióticos como herramientas terapéuticas es posible y tenemos que evitarla a toda costa.

En el primer capítulo repasábamos cuál era la situación previa a los antibióticos, situación a la que no debemos regresar. La aparición de la panresistencia es retroceder 100 años en el tiempo. No podemos ser tan obtusos de dilapidar una situación sanitaria tan buena como poco valorada por fuerza de la costumbre. Las infecciones de heridas, las pequeñas cirugías como la apendicitis, la tuberculosis, las infecciones periparto, etc., tienen pronósticos excelentes en la actualidad; no podemos permitirnos el lujo de que su evolución vuelva a depender del azar.

EL CONSUMO RESPONSABLE. LIMITANDO LA SELECCIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

El órdago está echado, los microorganismos han puesto sus cartas sobre el tablero neutralizando lo que hasta la fecha había sido nuestra jugada maestra. El desenlace está próximo, no podemos seguir con la misma estrategia, si seguimos así perderemos. Estamos obligados a cambiar de actitudes, analizar nuestras ventajas y optimizar el uso coordinado de nuestras armas. Será la única manera...

¿Cómo podemos quitar la iniciativa a las bacterias, hasta la fecha ganada en buena lid, en esta batalla por el control de los antibióticos? Si recordamos los conceptos que hemos visto en capítulos anteriores, la resistencia a antibióticos se podría atajar actuando a tres niveles: limitando su aparición, limitando su selección o limitando su diseminación. El primer nivel de contención está perdido de antemano; el funcionamiento biológico bacteriano va a generar de forma azarosa, pero a la vez incontrolable, mutantes viables capaces de resistir en presencia de antibióticos. En cualquier caso, esos mutantes van a ser minoría y difícilmente supondrán una amenaza si no los *convertimos* en predominantes, si no los seleccionamos con el uso de antibióticos. Y aquí nos

encontramos con el segundo nivel de contención, nivel sobre el que sí podemos y debemos actuar y que tiene un gran margen de mejora. El uso responsable de los antibióticos tiene como objetivo que estos fármacos se utilicen solo en aquellos casos en los que su acción sea beneficiosa, y de una forma correcta que optimice su actividad y minimice sus efectos secundarios. El buen uso de los antibióticos habitualmente genera una disminución del consumo total, pero este último no tiene que ser un objetivo en sí mismo. Los antibióticos deben usarse, están para ser usados, y lo que pretendemos con su uso responsable es que puedan seguir usándose. Una interpretación extremista de la situación puede llevar a un efecto rebote en el que se limite su consumo incluso en aquellas infecciones bacterianas en las que están claramente indicados, y eso no es lo que buscamos.

MEJORAR LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA CONTROLAR LA RESISTENCIA

Los antibióticos sirven para matar bacterias y, por tanto, curar infecciones bacterianas. Aquellas infecciones producidas por otros microorganismos como virus, hongos o parásitos no se deben tratar con antibióticos; tampoco se deben usar en patologías no infecciosas. Desafortunadamente, esto es mucho más fácil de escribir de forma teórica que de llevar a la práctica. En muchas ocasiones los síntomas y signos de una infección no permiten diferenciar con exactitud si está producida por un virus o por una bacteria. En atención primaria, la carga asistencial obliga al médico a realizar juicios diagnósticos en unos pocos minutos, y ante una mínima duda es comprensible la actitud conservadora de pautar un antibiótico..., por si acaso. Este hecho se agrava en el caso de los niños; la presión de dos padres primerizos agotados por

el llanto de su bebé que no come y tiene algo de fiebre, la del bebé que no para de berrear y resulta casi imposible de explorar, y la de un fin de semana por delante en el que el acceso a un centro de salud puede estar limitado es un escenario complejo de gestionar, y poco recomendable para la toma adecuada de decisiones respecto a la prescripción o no de antibióticos.

La causa infecciosa más frecuente de consulta en los países desarrollados es la infección respiratoria. Las infecciones de vías altas, como resfriados y gripe, están mayoritariamente producidas por virus. Pero incluso la bronquitis aguda, la infección de vías respiratorias bajas más habitual, se debe en gran parte a la intervención de estos microorganismos. A pesar de ello, los motivos más frecuentes de prescripción de antibióticos a nivel mundial son este tipo de infecciones, y hasta el 75% de las bronquitis agudas son tratadas con antibióticos. Aun asumiendo las dificultades antes reseñadas, estas cifras deben corregirse. Existen algunas herramientas de diagnóstico rápido que pueden ayudar a la toma de decisiones más afinadas por parte del médico prescriptor y reducir así el consumo de antibióticos innecesario.

La procalcitonina es una sustancia fácil de medir que produce nuestro organismo en respuesta a una infección bacteriana. Por tanto se trata de un biomarcador que sirve para distinguir infecciones bacterianas (niveles altos) de infecciones virales o procesos no infecciosos (niveles bajos). Estudios recientes han confirmado que la procalcitonina es un marcador sensible y muy específico de infección bacteriana sistémica. La sensibilidad y la especificidad de un método diagnóstico nos sirven para valorar su eficacia. Un método es 100% sensible cuando detecta todos los casos positivos de una enfermedad (en este ejemplo, todas las infecciones bacterianas tendrían niveles altos de procalcitonina), es decir, no existen resultados *falsos negativos*. Un test puede ser 100% sensible, pero muy poco específico; es

decir, cuando además de detectar todos los casos positivos también detecta, de forma equivocada, algunos casos negativos. Una técnica es 100% específica cuando todos los resultados positivos son verdaderos casos (en este ejemplo, todos los niveles altos de procalcitonina corresponderían a infecciones bacterianas), es decir, evita los resultados *falsos positivos*; aunque a la vez puede tener una baja sensibilidad si no detecta todos los casos de enfermedad que realmente hay.

TABLA 12

EJEMPLOS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA EN UNA POBLACIÓN DE 20 INDIVIDUOS, DE LOS CUALES 10 TIENEN UNA DETERMINADA ENFERMEDAD Y OTROS 10 NO LA TIENEN

Nº PRUEBAS POSITIVAS	Nº PRUEBAS NEGATIVAS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
10*	10**	100	100
15	5**	100	50
5*	15	50	100

* Se asume que todas las pruebas positivas corresponden a casos de enfermedad: verdaderos positivos.

** Se asume que todas las pruebas negativas corresponden a casos de ausencia de enfermedad: verdaderos negativos.

Fuente: Elaboración propia.

La detección rápida, incluso en la misma consulta en unos pocos minutos, de una proteína específica de la bacteria *S. pyogenes*, principal causa bacteriana de las faringoamigdalitis agudas, es clave a la hora de decidir si esta patología debe o no ser tratada con antibióticos. Este tipo de herramientas diagnósticas han demostrado su eficacia en la mejora de la calidad del consumo de antibióticos. Desafortunadamente, su uso no está tan extendido como sería deseable. Con frecuencia criterios economicistas mal entendidos limitan el acceso del profesional sanitario a estas técnicas. En la mayoría de los casos su coste se ve compensado con creces por el ahorro derivado de un diagnóstico y tratamiento precoz de la patología, más el ahorro a medio y largo plazo derivado del control de la resistencia a antibióticos.

Una estrategia que da seguridad tanto al paciente como al médico, y que ha demostrado su utilidad en la reducción del consumo de antibióticos, es la prescripción diferida. El médico explica al paciente, o a sus padres, que no parece una infección bacteriana, que por tanto no será necesario tomar antibiótico y que en dos o tres días mejorará. Aun así, y anticipando una improbable mala evolución, le pauta un antibiótico que solo deberá consumir en el caso de que la esperada mejoría no llegue en el tiempo previsto. El efecto psicológico tranquilizador de disponer de una posibilidad de tratamiento ayuda al paciente a esperar a una evolución favorable, que habitualmente llega, por lo que el antibiótico no se consume.

Otra táctica de prescripción muy eficaz para mejorar el consumo es el ajuste de un tratamiento inicial empírico (que generalmente es más amplio intentando cubrir todas las bacterias posibles) por uno posterior que se adapte a los resultados microbiológicos obtenidos (que habitualmente pueden demorarse dos o tres días). En muchos casos el tratamiento inicial podría sustituirse por otro más racional y de menor impacto sobre la microbiota, pero desafortunadamente en demasiadas ocasiones ese cambio no se realiza. El miedo a modificar un tratamiento que está funcionando, la falta de un correcto seguimiento o simplemente la dejadez son las causas más habituales de que el desescalamiento, como se denomina esta práctica, no llegue a producirse.

LA AUTOMEDICACIÓN Y EL CONSUMO SIN RECETA AGRAVAN EL PROBLEMA

Además de la adecuada o no prescripción de antibióticos por parte del profesional sanitario, otro de los principales problemas de su uso inadecuado es la automedicación y el consumo sin receta. Los antibióticos son medicamentos que

solo se deberían poder adquirir con la receta de un profesional sanitario cualificado. En España, la legislación actual no permite la dispensación de antibióticos sin receta en las oficinas de farmacia. Sin embargo, diversos estudios realizados en los últimos años demostraron que la venta sin receta no ha sido una práctica infrecuente en nuestro país, que además tiene el dudoso honor de estar entre los que lideran este *ranking* a nivel europeo. La Organización Mundial de la Salud calcula que más de la mitad de los medicamentos (muchos de ellos antibióticos) se prescriben, dispensan o venden de forma inapropiada a nivel mundial, y que la mitad de los pacientes no los toman correctamente. Actualmente, la venta por Internet ofrece una vía fácil y poco controlada de conseguir antibióticos sin prescripción médica. La regulación de las ventas de las *farmacias online* es, sin duda, más difícil que la de las ventas tradicionales, pero no menos importante dado su continuo y exponencial crecimiento.

Ya hemos identificado dos eslabones de la cadena que pueden mejorarse: podemos intentar afinar en el diagnóstico etiológico de las infecciones, lo que nos llevará a una mejora en la prescripción, y podemos reducir la venta no controlada. Pero nos falta un tercer eslabón clave en este proceso, que es el consumidor o paciente. Es frecuente, seguro que todos conocemos algún caso, que una persona que se siente mal, con dolor de garganta, molestias urinarias o fiebre recurra a esas pastillas de antibiótico que le sobraron de un tratamiento previo, propio o de algún familiar. Incluso, haciendo gala de un mínimo de sociabilidad, se puede conseguir sin excesivos problemas alguna *reserva* de un vecino benefactor. La posibilidad de que esa automedicación sea correcta es ínfima y lo es por diversos motivos: porque se desconoce si es una infección bacteriana; porque, en el caso de serlo, se desconoce el tipo de bacteria, que no tiene por qué ser el mismo que el de la infección del vecino; porque no se sabe si tiene mecanismos de

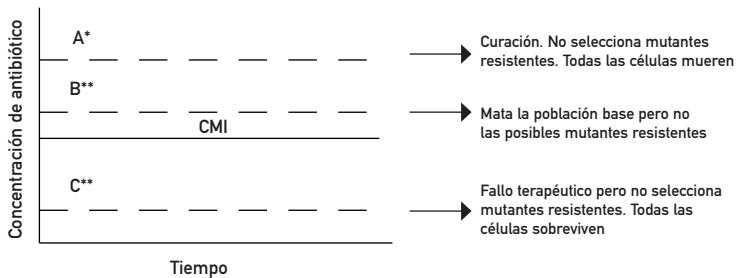
resistencia a ese antibiótico; porque el paciente es diferente, con circunstancias propias que pueden modificar la distribución y concentración del antibiótico en su organismo; porque es habitual que se incumpla la posología, es decir, la cantidad de antibiótico que debe tomarse al día y a qué intervalos de tiempo; porque la duración del tratamiento es incompleta limitándose a las pastillas disponibles..., entre otras. No vamos a entrar a analizar el riesgo que hay de desarrollar efectos secundarios, como con cualquier otro fármaco, ni en la existencia de posibles alergias, intolerancias o interacciones con otras medicinas. Son sin duda temas de gran trascendencia e impacto, pero que se alejan del tema que aquí nos ocupa. ¿Qué efectos puede tener la automedicación en el desarrollo de resistencia a antibióticos? Los principales son los derivados de mantener concentraciones de antibiótico en el organismo muy cercanas a la CMI (recordemos, la concentración más baja capaz de inhibir el crecimiento de una bacteria).

El atleta cubano Javier Sotomayor ostenta el récord mundial de salto de altura con 2,45 m. Es uno de los récords mundiales más longevos; persiste desde 1993 aunque hay varios atletas que están rondándolo en los últimos años. Cuando un saltador afronta una competición tiene que ir superando sucesivas alturas, que se van elevando unos pocos centímetros cada vez, hasta que, en el mejor de los casos, llega a su marca personal, aquella que nunca ha superado y a la que se enfrenta de nuevo. Difícil pero posible, se ha preparado para ello y apenas es un centímetro más de lo que ya ha saltado en otras ocasiones. Pero ¿qué pasaría si llegado ese momento los jueces ponen el listón 20 centímetros por encima de su mejor marca en vez de solo uno o dos como correspondería? Es evidente que la tarea de sobrepasarlo estaría abocada al fracaso; imposible adaptar su cuerpo y su técnica a una mejora tan grande en unos pocos minutos.

Imaginemos ahora que el listón representa la concentración de un antibiótico en el cuerpo humano y que la bacteria es el saltador que tiene que superarlo para poder sobrevivir en su presencia. Continuando con el símil, consideremos que la CMI de esa bacteria equivale a su mejor marca personal. Si la concentración del antibiótico en sangre está muy próxima a la CMI, aunque esté ligeramente por encima, la bacteria puede esforzarse y superarla, es decir, resistir a su acción. Además es un acicate para su mejora o, lo que es lo mismo, para la selección de mutantes resistentes. Si la concentración del antibiótico es suficientemente alta, bastante por encima de la CMI, la bacteria no podrá adaptarse, el listón se convertirá en una frontera imposible de sobrepasar y morirá.

FIGURA 13

EFFECTOS DE LAS DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTIBIÓTICO EN EL ORGANISMO HUMANO SOBRE UNA BACTERIA INFECTANTE CON UNA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI)



* La concentración A se consigue con un tratamiento correcto en cantidad y duración

** Las concentraciones B y C se alcanzan con diferentes grados de incumplimiento del tratamiento.
Fuente: Elaboración propia.

Cuando tomamos un antibiótico no queremos que la bacteria sea capaz de saltar el listón, debemos evitarlo consumiéndolo en las cantidades correctas, con los intervalos de tiempo apropiados y durante un periodo de tiempo suficiente. Si no lo hacemos corremos un alto riesgo de colocar el listón demasiado bajo y que la bacteria pueda saltarlo directamente (fracaso terapéutico) o seleccionar mutantes capaces de

hacerlo (fracaso terapéutico + desarrollo de resistencia). Reitero el concepto de que nuestro objetivo general no debe ser la reducción de consumo de antibióticos *per se*, lo que pretendemos es que se consuman bien y eso incluye tanto no tomarlos cuando no son necesarios como tomarlos de forma *contundente* cuando se requiere; el consumirlos *a medias* no hace otra cosa que agravar el problema de la selección de resistencias. Como ya hemos visto en capítulos previos, la concentración que alcanza un antibiótico en el lugar de la infección depende de las características particulares del antibiótico y de las peculiaridades clínicas (insuficiencia renal o hepática, por ejemplo) del paciente; es un tema complejo incluso para un profesional sanitario. Más complejo aún si consideramos que el listón varía de altura según en qué momento estemos del intervalo entre dos dosis. Como parece lógico alcanza un máximo nivel poco después de la administración del antibiótico y luego va bajando hasta la siguiente dosis. Pues bien, la acción de algunos antibióticos depende sobre todo de lo elevado que sea ese primer pico de concentración en el organismo y no importa demasiado que su concentración baje después rápidamente, son los antibióticos llamados concentración-dependientes como, por ejemplo, los aminoglucósidos. Sin embargo, otros necesitan que su concentración se mantenga alta durante el mayor tiempo posible del intervalo entre dosis, se les denomina tiempo-dependientes y tienen como representantes destacados a la mayoría de los β -lactámicos. Es fácil de imaginar que unos y otros deben consumirse de forma muy diferente.

Los antibióticos son considerados con frecuencia fármacos casi inocuos. Se ha generalizado tanto su uso que se ha perdido (si alguna vez se ha tenido) el respeto a sus posibles efectos no deseados; y los tienen, como cualquier otra medicación. Como en todo acto médico, antes de consumir un antibiótico hay que evaluar el equilibrio riesgo-beneficio.

Cuando tomo un antibiótico asumo que existe un riesgo de desarrollar efectos secundarios, directamente sobre mí o sobre el ecosistema bacteriano, pero el beneficio que voy a obtener, la curación, es mayor a ese riesgo. Si sucede al revés, el riesgo es mayor que el beneficio, la decisión de tomar un antibiótico debe reconsiderarse. Los fármacos para el tratamiento de patologías neurológicas, cardíacas o renales no se toman tan a la ligera, se les respeta más y es infrecuente que se consuman sin la prescripción o asesoramiento específico de un médico. Como espero que haya quedado suficientemente probado, los antibióticos no son medicamentos de segunda categoría y, en este aspecto, requieren, al menos, la misma consideración que el resto.

TABLA 13

ACCIONES QUE FAVORECERÍAN EL CONSUMO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS Y LOS PRINCIPALES ACTORES IMPLICADOS EN SU APLICACIÓN

ACTOR	ACCIONES DE MEJORA
Profesionales prescriptores	Mejorar la adecuación de la prescripción antibiótica: métodos de diagnóstico rápido, prescripción diferida, etc.
Farmacias	Suprimir la venta sin receta
Pacientes	Evitar la automedicación. Respetar dosis, intervalos entre dosis y duración del tratamiento
Autoridades sanitarias	Facilitar un contexto adecuado para favorecer el correcto ejercicio de la profesión sanitaria. Exigir el cumplimiento de la legislación. Promover campañas informativas y educativas. Establecer partidas económicas específicas

Fuente: Elaboración propia.

Aunque pueda resultar paradójico, alrededor del 85-90% del consumo de antibióticos en España se realiza a nivel extrahospitalario, mientras que el 10-15% restante se utiliza en el hospital. Respecto a los datos extrahospitalarios, España se muestra como uno de los países europeos más consumidores. En general, existen marcadas diferencias en la forma de usar los antibióticos entre países, destacando el

mayor consumo de estos fármacos en los países mediterráneos que en los países del norte de Europa. Este mismo patrón norte/sur se detecta cuando se analiza la frecuencia de almacenaje de antibióticos en el domicilio y la automedicación. Según los resultados publicados por la última encuesta del Eurobarómetro* en 2016, una tercera parte de los europeos hemos tomado antibióticos en los últimos 12 meses. No obstante, los datos obtenidos indican que su consumo ha descendido en la mayoría de los países de la Unión Europea (UE) desde 2013..., excepto en Italia y España, en los que ha aumentado.

LOS ANIMALES TAMBIÉN CONSUMEN

El uso de antibióticos en humanos es claramente mejorable, pero ¿es el consumo humano el único que debe preocuparnos? Actualmente se considera que más de la mitad del consumo europeo de antibióticos está destinado a un uso no humano, que incluye el utilizado en animales de compañía, en la agricultura y, principalmente, en animales de granja destinados a la alimentación. En estos datos globales se incluyen tanto antibióticos específicos para animales como otros que tienen un uso casi exclusivo en humanos. En ambos ecosistemas, humano y animal, se ha observado una correlación entre el nivel de consumo y el de resistencia de muchos de los antibióticos estudiados, es decir, a mayor consumo mayor resistencia. El potencial generador de resistencias de los antibióticos usados en animales no es en absoluto desdeñable, y la capacidad de transferencia de la resistencia entre animales y humanos está bien demostrada.

Retomemos la historia de la colistina. En el capítulo anterior hemos visto cómo su uso en humanos fue anecdótico hasta principios del siglo XXI debido a su toxicidad, y

como en los últimos años ha ascendido a un primer plano como antibiótico de última línea en el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes. El aumento del consumo total de colistina en humanos es evidente, en algunos países de la UE se ha llegado a duplicar entre 2010 y 2014, y sin embargo sigue siendo mínimo en comparación con los antibióticos más consumidos. Actualmente el consumo extrahospitalario de amoxicilina/ácido clavulánico, el antibiótico más utilizado, es varios cientos, incluso miles, de veces superior al consumo total de colistina, según países. ¿Qué ha pasado mientras tanto con el uso de la colistina en animales? No existe evidencia de que el uso en animales disminuyera como lo hizo el de humanos. En veterinaria, la colistina se usa principalmente por vía oral para el control de infecciones intestinales producidas por *E. coli* o por *Salmonella*. Su escasa absorción a nivel intestinal hace que los efectos tóxicos sobre la población ganadera de esta forma de administración sean muy escasos. El consumo en humanos es muy diferente; está dirigido en su gran mayoría al tratamiento de patologías graves sistémicas que requieren que el antibiótico alcance concentraciones altas en sangre y por tanto necesita de una administración intravenosa. En cualquier caso, la realidad actual es que la colistina se usa en grandes cantidades en la producción de animales, sobre todo en granjas de cerdos. En China, el país que más colistina consume en todo el mundo, casi 12.000 toneladas se dedicaron al uso animal en 2015. Los países europeos que presentaron las cifras más altas de consumo en 2013 fueron (de mayor a menor) Italia, España, Portugal y Alemania. La primera descripción del mecanismo de resistencia a colistina MCR-1 se produjo en bacterias procedentes de animales, donde es mucho más prevalente. Todos los hechos refuerzan la hipótesis de que la aparición de este mecanismo se produjo en un contexto animal, probablemente en respuesta a la

alta presión selectiva del antibiótico, ¡pero ya ha pasado a humanos!

Los esfuerzos en el uso responsable de antibióticos deben ir dirigidos tanto al ámbito humano como animal. La cadena alimentaria puede ser una muy eficaz vía de transmisión de resistencias de los animales a los humanos. En diferentes trabajos a lo largo del mundo se ha demostrado la presencia de bacterias productoras de BLEE en animales destinados a la alimentación. Todos los ecosistemas bacterianos están relacionados y lo que hagamos en uno va a acabar afectando a los otros. Algunos de los actuales genes de resistencia presentes en humanos se han detectado tanto en aguas de ríos y lagos como en animales salvajes con, aparentemente, un nulo contacto con antibióticos.

¿PARA QUÉ SE USAN LOS ANTIBIÓTICOS?

El consumo de antibióticos puede ir dirigido a curar una infección ya existente (tratamiento) o a evitar una infección en circunstancias en la que hay un alto riesgo de que se produzca (profilaxis). Profilaxis clásicas son las que se utilizan en cirugía o en determinadas intervenciones odontológicas. Las pautas de administración del antibiótico, sobre todo la duración, son diferentes en tratamiento y profilaxis. Como parece lógico, eliminar una bacteria que ya está dañando nuestro organismo es mucho más difícil que evitar que empiece a dañarlo. Sin embargo, la utilización de un antibiótico para fines profilácticos como si se estuviera tratando una infección ya existente es un error frecuente. En animales el tema es aún más complicado, ya que se utiliza la metafilaxis, medicación profiláctica de un grupo o lote completo de animales ante el riesgo de sufrir una infección bacteriana. Por último, está su uso como promotores de crecimiento en

animales para evitar infecciones y mejorar la eficiencia de la producción. Esta última forma de consumir antibióticos está prohibida en la UE desde 2006; estudios previos la habían relacionado con el aumento de resistencias en bacterias de gran importancia clínica. Sin embargo, a nivel mundial no todos los países han adoptado normativas tan estrictas a este respecto.

TABLA 14
TIPOS DE USO DE ANTIBIÓTICOS EN HUMANOS Y ANIMALES

TIPO DE USO	ÁMBITO DE USO	OBJETIVO
Terapéutico	Animal y humano	Curación de infección bacteriana
Profiláctico	Animal y humano	Prevención de infección bacteriana en un individuo en circunstancias de riesgo
Metafláctico	Animal	Prevención de infección bacteriana en un grupo de individuos en circunstancias de riesgo
Promotor de crecimiento	Animal	Reducción de infecciones y mejora de la eficiencia de producción en circunstancias normales

Fuente: Elaboración propia.

Existe una fuerte relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencia frente a ellos. Esta relación es compleja y no siempre directa, ya que puede estar condicionada por otros factores. Algunos de estos factores son el control de la infección en los centros sanitarios o la capacidad de diseminación de clones y plásmidos, aunque probablemente existan muchos otros que aún están poco estudiados. A pesar de ello, el consumo responsable es el factor más importante sobre el que incidir para controlar la resistencia a antibióticos. La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y el aumento de las resistencias ha llevado a los profesionales sanitarios a potenciar los denominados programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Los PROA tienen como principales objetivos mejorar los resultados clínicos de los

pacientes con infecciones y minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluyendo el desarrollo de resistencias. Existen numerosos ejemplos de estrategias de PROA que han logrado reducir el consumo, aunque la evidencia sobre la reducción de las bacterias multirresistentes es más escasa. Aun así se considera una iniciativa crucial en la lucha contra este tipo de bacterias. Una iniciativa que debe sumarse a otras desarrolladas con el mismo objetivo a nivel mundial en los últimos años, y que, aplicadas individualmente, no están teniendo la repercusión esperada. Quizá la clave esté en buscar su potenciación mediante la coordinación.

¿PODEMOS VENCER LA BATALLA FRENTE A LAS BACTERIAS MULTIRRESISTENTES?

LLEGARÁ UN DÍA EN QUE CUALQUIER PERSONA PODRÁ COMPRAR PENICILINA. ENTONCES EXISTIRÁ EL PELIGRO DE QUE UN HOMBRE IGNORANTE PUEDA TOMAR CON FACILIDAD UNA DOSIS INSUFICIENTE DE ANTIBIÓTICO, Y, QUE AL EXPONER SUS MICROBIOS A CANTIDADES NO LETALES DEL FÁRMACO, LOS HAGA RESISTENTES.

Se trata de una frase premonitoria de Alexander Fleming extraída de su discurso ante la Academia Sueca al recibir el Premio Nobel. Cayó en saco roto; tanta era la euforia por la trascendencia del descubrimiento, y tanta la sensación de invulnerabilidad por los posteriores y sucesivos hallazgos de nuevos antibióticos, que solo cuando el ritmo de creación de esas nuevas moléculas ha decrecido hemos empezado a preocuparnos. Durante años ha existido una falta de concienciación social y política del problema, en parte motivada porque las infecciones han sido superadas en la clasificación subjetiva de enfermedades más peligrosas para la humanidad por el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, entre otras. Pero hemos olvidado que este cambio en el *ranking* no ha sido casual, sino debido a la generalización de importantes avances médicos, como las vacunas y los antibióticos. Tampoco es definitivo, nuestra relación con antibióticos y vacunas debe ser especialmente cuidada y potenciada porque si no, como cualquier relación, corre el riesgo de extinguirse.

¿YA NO HAY NUEVOS ANTIBIÓTICOS?

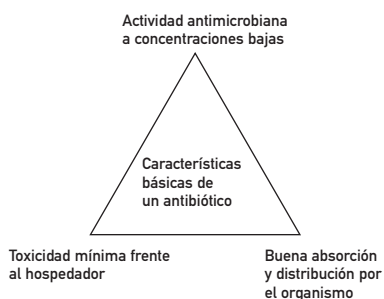
La aprobación de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana por las agencias reguladoras ha disminuido de una forma preocupante en las últimas décadas. Hasta 16 nuevos antibióticos se aprobaron en Estados Unidos entre 1983 y 1987, mientras que solo cinco lo fueron 20 años más tarde, entre 2003 y 2007. Además, la mayoría de ellos pertenecen a familias ya conocidas que en muchos casos no aportan grandes ventajas respecto a los previos, y cuyos mecanismos de resistencia con frecuencia son comunes. En los últimos dos años ha habido un repunte en el número de antibióticos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, pero todos son variantes de familias existentes o combinaciones de antibióticos previos junto con inhibidores de determinados mecanismos de resistencia. La explicación de este descenso de productividad es multifactorial. La investigación básica en estos fármacos es especialmente compleja. Para que una molécula sea útil como antibiótico debe ser activa frente a diferentes bacterias a concentraciones bajas que no sean tóxicas para las células eucariotas, debe ser capaz de alcanzar y distribuirse por diferentes tejidos del organismo humano, y además debe minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias. Las bacterias han demostrado ser unas duras competidoras, por lo que el objetivo no es fácil. Además, es posible que se haya producido un cierto *agotamiento* de los recursos naturales en cuanto a sustancias con actividad antibiótica se refiere; aunque la explotación de nuevos ecosistemas, como los fondos marinos, parece prometedora.

El cribado de alto rendimiento es un proceso por el cual se analizan colecciones de moléculas buscando su capacidad de interactuar con una diana bacteriana concreta. Se trata de combinar la robótica y el procesamiento de

datos para identificar con rapidez compuestos con actividad antibiótica. Sin embargo, hasta la fecha los resultados de esta técnica no han sido todo lo buenos que cabría esperar. De hecho, su rendimiento parece menor para antibióticos que para moléculas de cualquier otra categoría terapéutica.

FIGURA 14

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE UN ANTIBIÓTICO



Fuente: Elaboración propia.

La investigación, desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos ha estado casi exclusivamente en manos de la industria farmacéutica. Uno de los principales motivos que justifican la disminución en la comercialización de estos fármacos es su bajo rendimiento relativo respecto a otros medicamentos. En general, los antibióticos son medicamentos con los que el paciente se cura y su uso es siempre temporal, el tratamiento de infecciones no se prolonga más allá de una o dos semanas. Sin embargo, una persona diagnosticada de hipercolesterolemia o hipertensión arterial a los 45 años se tratará durante el resto de su vida. La mayor rentabilidad de estos últimos es evidente, lo que ha llevado a la industria farmacéutica a priorizar, de forma lícita, sus inversiones en la investigación de fármacos para el tratamiento de patologías crónicas. De hecho, la inversión en la investigación y desarrollo de antibióticos entre 2003 y 2013

no alcanzó el 5% del total de la inversión destinada a la investigación farmacéutica.

Se estima que como mucho un 0,1% de los compuestos que se prueban en el inicio de una investigación de desarrollo de nuevos fármacos alcanzan la fase clínica del estudio, y de esos, solo el 20% llega a ser aprobado para su comercialización como antibiótico. El coste total de todo el proceso puede llegar a superar los 500 millones de euros. ¿Deben los gobiernos de los países y de las instituciones internacionales dejar en manos de la industria privada un tema tan sensible para la salud pública como el que nos ocupa? Tradicionalmente así ha sido, y ha funcionado bien durante muchos años. La confluencia de intereses así lo ha permitido. Pero la situación ha cambiado, y la inversión pública mundial debe intervenir para impulsar la investigación en nuevos antibióticos. Tenemos que remontarnos a la Segunda Guerra Mundial para encontrar un precedente histórico de inversión conjunta pública-privada en la producción de un antibiótico. Podría ser un buen modelo, el coste del desarrollo de un antibiótico es elevado y la experiencia de la industria farmacéutica es necesaria en muchos casos. Por tanto, lo ideal es buscar formas de cooperación público-privadas. En esta línea se ha desarrollado recientemente la *Innovative Medicines Initiative* (IMI), que es un acuerdo entre la UE y la industria farmacéutica de Europa en el que se reparten las inversiones y se facilita el contacto entre los distintos actores implicados buscando su potenciación. Modificaciones en la legislación que hagan más atractiva la inversión en el desarrollo de antibióticos, aumentando la posibilidad de retorno para la industria, pueden ayudar a reactivar la investigación en este campo. La iniciativa *Generating Antibiotic Incentives Now* (GAIN) se ha desarrollado en Estados Unidos, al más alto nivel, en respuesta a la necesidad

imperiosa de desarrollar nuevos antibióticos. Entre otras medidas, prolonga cinco años el periodo de exclusividad, evitando la competencia de los medicamentos genéricos, para aquellos fármacos que sean considerados por la FDA como necesarios para el tratamiento de infecciones graves que amenacen la vida.

En cualquier caso, la desaceleración en el descubrimiento de nuevos antibióticos es una realidad. Por ello, la mayoría de los esfuerzos actuales en este campo van dirigidos a optimizar el uso de los ya existentes o a combinarlos con nuevas moléculas capaces de inhibir las enzimas que los destruyen, es decir las β -lactamasas. Estas nuevas moléculas inhibitoras, entre las que se encuentra el avibactam de reciente incorporación en clínica, no tienen actividad directa sobre la bacteria, pero sí son capaces de inhibir o destruir el mecanismo de resistencia, permitiendo que el antibiótico con el que se combinan haga su trabajo. Es como un minipartido de fútbol americano con solo dos jugadores por equipo. Imaginemos que un equipo está formado por la ceftazidima (un antibiótico β -lactámico) y el avibactam (un inhibidor de β -lactamasas), y el otro por la bacteria y la BLEE que produce. La ceftazidima es superior a la bacteria en un cuerpo a cuerpo. Para protegerse, la bacteria ha *fichado* a su compañera de equipo, la BLEE, que placa a la ceftazidima permitiendo que el microorganismo haga un ensayo (o sea, que nos infecte). Pero si la ceftazidima se asocia al avibactam, este placará a la BLEE y la ceftazidima se deshará de la bacteria evitando que marque. El avibactam, y otros inhibidores de β -lactamasas que están en fases avanzadas de investigación, pueden inhibir no solo las BLEE, sino también algunas carbapenemasas, lo que probablemente suponga un avance en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias multirresistentes.

¿EXISTEN ALTERNATIVAS A LOS ANTIBIÓTICOS?

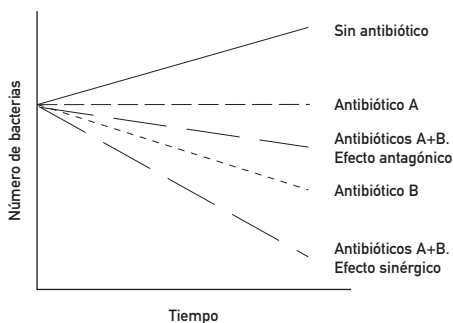
Más allá de las escasas noticias positivas en el desarrollo de nuevos antibióticos, ¿existen otras terapias capaces de sustituirlos? La lucha contra la resistencia a antibióticos requiere del desarrollo de diferentes aproximaciones terapéuticas. Pero, hoy por hoy, para una implementación a corto plazo, no las hay. Quiero con tal contundencia centrar el problema en el momento actual, en lo que podríamos esperar ahora, en 2016, si estuviéramos infectados por una bacteria con resistencia extensa a los antibióticos en cualquier hospital del mundo. Ante este tipo de infecciones no existen todavía terapias milagrosas; las opciones son combinar la eliminación del foco de infección, cuando lo hay (drenar un absceso o retirar un catéter intravenoso, por ejemplo) con la búsqueda de sinergias* mediante el uso simultáneo de varios antibióticos. Es decir, conseguir que la prescripción combinada de dos o más antibióticos potencie su actividad individual. Por ejemplo, un fármaco que ejerza su función sobre la pared bacteriana, aunque no sea capaz de matar a la bacteria, puede dañarla lo suficiente para que uno que actúe sobre el ribosoma pueda llegar a su diana en más cantidad, aumentando por tanto su actividad.

Sin embargo, sí están en desarrollo algunas terapias prometedoras que probablemente podrán ser utilizadas en un futuro cercano. El diseño de virus bacteriófagos (véase capítulo 8) específicos frente a determinadas especies o clones patógenos podría ayudarnos a luchar contra ellos. El uso de vacunas también podría contribuir a solucionar el problema reduciendo el número de infecciones y por tanto la necesidad del uso de antibióticos. Una aproximación más dirigida sería el desarrollo de vacunas frente a determinadas bacterias con multirresistencia; aunque se está trabajando en este sentido aún no existen claras candidatas para su implementación en clínica. Un problema común a

bacteriófagos y vacunas es el de la especificidad, deben ser métodos lo más específicos posibles frente a bacterias patógenas y no afectar a bacterias de la microbiota, hecho complicado de lograr en microorganismos que con frecuencia comparten ambos estatus. Otros compuestos alternativos que están en desarrollo son los anticuerpos específicos, que pueden unirse a la bacteria reduciendo su capacidad de producir enfermedad; las lisinas, enzimas capaces de actuar directamente sobre algunas bacterias; los probióticos, capaces de prevenir la colonización intestinal por bacterias patógenas, o los péptidos naturales, que forman parte de las barreras defensivas habituales de todas las especies de vida incluyendo plantas y animales inferiores.

FIGURA 15

CURVA DE CRECIMIENTO BACTERIANO SEGÚN EL TRATAMIENTO APLICADO*



* El uso conjunto de dos antibióticos puede mejorar la actividad antibacteriana individual de cada uno de ellos (efecto sinérgico). Este efecto no siempre se produce; la combinación de dos antibióticos también puede mostrar una actividad inferior a la que tienen, uno de ellos o ambos, cuando se usan por separado (efecto antagónico).
Fuente: Elaboración propia.

La terapia fotodinámica es una técnica que consiste en la administración de dos compuestos, inocuos cuando se administran de forma individual, que son la luz y una sustancia fotosensibilizadora. La sustancia fotosensibilizadora debe

tener la capacidad de almacenarse específicamente en las células diana y, tras activarse con una irradiación luminosa de una determinada longitud de onda, producir la destrucción celular debida a la producción de radicales libres de oxígeno. Esta técnica, que ha tenido su máximo desarrollo en el tratamiento del cáncer, se está empezando a aplicar frente a células procariotas con resultados prometedores.

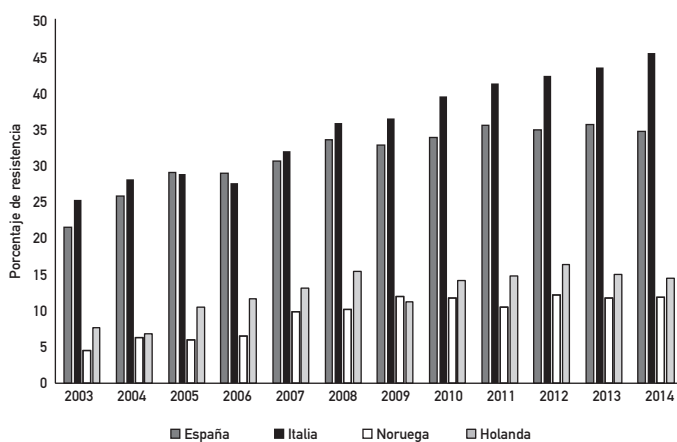
LA VIGILANCIA ES CLAVE, PERO NO SUFICIENTE

Las principales instituciones internacionales como la OMS, la UE, el ECDC y el CDC incluyen entre sus líneas prioritarias de actuación la contención de la resistencia a antibióticos. En los últimos años se han elaborado, no siempre con la coordinación deseable, distintas estrategias para combatir la aparición y diseminación de la resistencia. Entre ellas se encuentran la vigilancia de la resistencia y el consumo de antibióticos. Un primer paso, imprescindible para poder actuar, es conocer a qué nos enfrentamos. Existe multitud de información generada por la labor asistencial de los laboratorios de microbiología de los hospitales. Sin embargo, es necesario integrar toda esa información disponible y elaborar mapas geográficos y temporales que nos permitan establecer tendencias evolutivas. Por otra parte, la detección precoz de la aparición de clones bacterianos con mecanismos de resistencia de especial impacto es una tarea clave en el control de su diseminación. El ECDC dispone de dos redes oficiales que vigilan la evolución del consumo (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Net, ESAC-Net*) y de la resistencia a antibióticos (EARS-Net). EARS-Net (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx) 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 funciona como una red de redes nacionales; en España está formada por alrededor de 40 hospitales distribuidos a lo largo de toda la geografía con la coordinación del CNM del Instituto de Salud Carlos III. El análisis conjunto de EARS-Net y ESAC-Net ha permitido detectar precozmente importantes tendencias evolutivas en nuestro país, como por ejemplo el significativo aumento de la resistencia a los antibióticos amoxicilina/ácido clavulánico y fosfomicina en paralelo a un importante incremento de su consumo en humanos. Otras instituciones como la OMS o el CDC también han puesto en marcha sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos.

FIGURA 16

EVOLUCIÓN ANUAL DE LA RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS EN LA BACTERIA *Escherichia coli* EN CUATRO PAÍSES EUROPEOS SEGÚN EARS-NET (2003-2014)*



* Aunque en todos los países se observa una tendencia al alza, los niveles totales son superiores en los países del sur de Europa que en los del centro-norte del continente.
Fuente: EARS-Net.

El conocimiento está bien; es absolutamente necesario y cuando no se tiene parece que adquirirlo es la panacea..., pero no lo es. Hay que saber utilizar ese conocimiento para que sirva de base a la implementación de acciones y medidas, hay que intervenir activamente para intentar revertir las tendencias, la alternativa ya la conocemos y no es buena. Por tanto, la vigilancia debe servir tanto para controlar las vías de dispersión de los patógenos resistentes, dirigiendo las medidas de política sanitaria a implementar, como para mejorar el conocimiento de los médicos prescriptores, lo que lleva implícita la mejora de los tratamientos empíricos y de la evolución de los pacientes.

LA UNIÓN HACE LA FUERZA

La OMS presentó en 2001 la primera estrategia mundial para combatir la aparición y diseminación de la resistencia a antimicrobianos. *The WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance* establecía que la resistencia es un problema global que solo se puede controlar con un abordaje común y coordinado de todos los países. Este documento priorizaba la necesidad de crear grupos de trabajo nacionales multidisciplinares, es decir, formados por miembros de todos los sectores afectados por los antibióticos, que establecieran una estrategia nacional de acción contra la resistencia a estos fármacos. Entre los actores implicados en estos grupos de trabajo deberían incluirse consumidores, prescriptores de medicina humana y animal, dispensadores, laboratorios de diagnóstico, dirigentes de hospitales, gobiernos nacionales, la industria farmacéutica, sociedades profesionales, entre otros. Con esta misma filosofía, la UE ha elaborado, entre otros documentos, un "Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos" que exhorta a los Estados miembros para que pongan en marcha estrategias de

contención. En España estas estrategias se están desarrollando en el seno del “Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos”, coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y con la participación de numerosas instituciones nacionales.

La coordinación en los esfuerzos es clave. Uno de los objetivos principales de cualquier plan es la disminución de la carga de la infección y la colonización; es decir, que cada vez haya menos personas infectadas o colonizadas por bacterias multirresistentes. Los hospitales deben incluir entre sus prioridades el control de la infección por estos microorganismos, deben tener localizados aquellos pacientes que los portan y minimizar el riesgo de transmisión. Para ello es necesario el trabajo coordinado de los diferentes profesionales sanitarios, y la aplicación simultánea y estructurada de una serie de acciones que, agrupadas en los denominados *bundles* o paquetes de medidas, han demostrado potenciar la eficacia de cada una de ellas cuando se aplican de forma individual. Pero el trabajo, por muy meticuloso que sea, realizado en este sentido por un único centro sanitario, no va a lograr mucho en los sistemas sanitarios actuales. Es frecuente que los pacientes se trasladen entre centros sanitarios por motivos diagnósticos o terapéuticos, o que accedan a hospitales y centros de larga estancia o residencias de forma alterna. La posibilidad de que ingrese una persona colonizada por bacterias multirresistentes procedente de un hospital de otra comunidad autónoma o de otro país es cada vez más alta; de nada sirve tener todo controlado en una determinada institución o región si desconoces lo que pasa en las instituciones o regiones vecinas. Cualquier hospital debería conocer al ingreso de un paciente sus antecedentes de infección o colonización por una bacteria multirresistente, es la única forma de minimizar el riesgo de una rápida diseminación.

EDUCACIÓN Y CONCIENCIACIÓN SOCIAL

Entre las estrategias para reducir el riesgo de la resistencia a antibióticos, las medidas informativas e instructivas dirigidas al público y a los profesionales de la salud son de gran importancia. El conocimiento de la población acerca de los antibióticos es pobre. Según el último informe del Eurobarómetro publicado en 2016, el 57% de los ciudadanos europeos creen que los antibióticos son eficaces frente a los virus. Las campañas son iniciativas educativas por las que, a través de diferentes medios, se intenta transmitir a la población y a los profesionales sanitarios unos pocos mensajes claros y consistentes para conseguir un cambio de actitud en el uso de los antibióticos. Para optimizar su impacto, las campañas educativas deben contar con una planificación adecuada. Es recomendable conocer previamente las actitudes y el grado de información de la población, que los destinatarios estén bien definidos (profesionales de la salud, padres, etc.), que la campaña coincida con la época de mayor consumo de antibióticos o, lo que es lo mismo, la época con una mayor incidencia de infecciones respiratorias agudas, y que cuenten con la implicación total de las autoridades sanitarias.

En España se celebraron dos campañas nacionales en 2006 y 2007 con el lema "Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán". Se centraron en pediatría, en la automedicación, en el uso con receta y en el uso apropiado. Promovido por el CDC, el Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos se celebra cada día 18 de noviembre desde 2008. Este día es una campaña europea dirigida a los ciudadanos, a los profesionales, a las autoridades y a los medios para promover el uso prudente y responsable de los antibióticos en distintos ámbitos.

TABLA 15

CARACTERÍSTICAS QUE DEBE TENER UNA CAMPAÑA EDUCATIVA PARA EL USO PRUDENTE DE LOS ANTIBIÓTICOS

Planificación adecuada
Destinatarios bien definidos (padres, personas mayores, personal sanitario...)
Análisis previo de conocimientos y actitudes de la población diana
Mensajes claros, concisos, consistentes y positivos
Dirigida a cambiar actitudes más que dar información general
Realización en la época del año con mayor consumo de antibióticos/mayor número de infecciones respiratorias agudas
Utilización de múltiples medios, incluyendo los de comunicación audiovisual y escrita
Dirigidas por las autoridades sanitarias
Evaluación del impacto
Continuidad en el tiempo. Reediciones anuales

Fuente: Adaptada de J. Campos et al. (2010): *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 28, Suppl. 4, 50-4.

TABLA 16

DIEZ FRENTES EN LA LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Concienciación de la opinión pública. Campañas educativas
Mejora de la higiene y del control de las infecciones
Reducción del uso innecesario de los antibióticos en animales y controlar su diseminación por el medio ambiente
Mejora de la vigilancia global de la resistencia y del consumo de los antibióticos
Potenciación del desarrollo de vacunas y alternativas terapéuticas
Desarrollo de herramientas de diagnóstico rápido de la infección bacteriana y de la resistencia
Investigación de nuevos antibióticos e inhibidores de mecanismos de resistencia
Mejora de la formación, número y reconocimiento de los profesionales sanitarios destinados a la lucha contra la resistencia a antimicrobianos
Potenciación de sistemas innovadores de financiación de la investigación a nivel mundial
Cooperación y coordinación internacional para la acción

Fuente: Adaptada de J. O'Neill (coord.) (2016): *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Londres.

La evaluación del impacto de las campañas es difícil de realizar, existen diversos factores que pueden confundir en

la cuantificación de los resultados. La reducción de las prescripciones de antibióticos disminuyó entre un 25-35% en Francia y Bélgica tras campañas duraderas realizadas en esos países. Para mejorar su efectividad parece necesario exponer a la población diana a la repetición anual de campañas. En cualquier caso, su repercusión sobre la reducción de la resistencia a antibióticos está menos documentada. Algunas tendencias prometedoras observadas tras estas campañas europeas también se detectaron en otros países en los que no se habían realizado, y probablemente estén más relacionados con otros factores o tengan un origen multifactorial.

LA NECESIDAD DE RECURSOS

Las enfermedades diarreicas son una de las principales causas de mortalidad infantil en el mundo, producidas, en gran parte, por el consumo de agua o alimentos contaminados. Según la OMS, alrededor de 780 millones de personas carecen de acceso a agua potable, y 2.500 millones a sistemas de saneamiento apropiados. Las diarreas generan un gran consumo de antibióticos en países en vías de desarrollo; no es casual que algunos de ellos tengan las tasas más altas de resistencia a antibióticos, resistencias que, como ya hemos visto, pueden *exportarse* con suma facilidad. Se estima que el uso de antibióticos en estos países se podría llegar a reducir hasta un 60% si toda la población tuviera acceso a agua potable y a sistemas de saneamiento. En un mundo global y ante un problema global, ¿cómo se deberían afrontar este tipo de situaciones?

Las bacterias multirresistentes a antibióticos no tienen fronteras, un nuevo mecanismo seleccionado en cualquier parte del mundo puede estar ampliamente diseminado a nivel mundial unos años más tarde. El abordaje de esta problemática, lo que ineludiblemente incluye importantes

partidas presupuestarias, debe realizarse a nivel supranacional. El informe dirigido por el macroeconomista Jim O'Neill, *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*, establece la necesidad de crear una institución supranacional frente a la resistencia a antibióticos que englobe y coordine todas las ya existentes. También incita a los países a que este tema se trate al más alto nivel mundial, incluyéndolo en las agendas de grupos como el G-7 y el G-20. Aunque en una primera impresión sorprenda que el Gobierno de David Cameron encargara el citado informe a un economista, no lo es tanto cuando se analiza en profundidad; muchos de los retos más urgentes en relación con la resistencia a antibióticos tienen un marcado carácter económico. La lucha contra la resistencia a los antibióticos afecta a múltiples sectores económicos, sociales y sanitarios, lo que la convierte en un reto de tamaño y complejidad difícilmente asumible desde puntos de vista parciales o específicos. La financiación de la investigación en nuevos antibióticos y nuevas alternativas terapéuticas, de métodos de diagnóstico rápidos, de estrategias de vacunación globales, de campañas educativas e informativas, de la adaptación de los sistemas sanitarios y de la mejora del control de la infección, del apoyo al proceso de modificación de los sistemas de cría y producción animal hacia un menor consumo de antibióticos, de la creación de sistemas higiénico-sanitarios adecuados en los países en vías de desarrollo, entre otros, requiere de profundos análisis macroeconómicos. Análisis que también deben considerar, en el otro brazo de la balanza, el importante ahorro que supondría la reducción de la resistencia a antibióticos.

Debería ser posible, existen medios y estructuras a nivel mundial para poder afrontar semejante reto, incluyendo la exploración de nuevas vías de financiación. Las preguntas que se deben contestar son: ¿se tiene conciencia de la magnitud del problema?, ¿se considera de suficiente prioridad

como para que pase a encabezar las agendas de los dirigentes mundiales? Si no se actúa ahora, se estima que en 2050 una persona podría morir cada tres segundos debido a la resistencia a antibióticos. Es cierto que no se empieza de cero, que ya se han desarrollado múltiples iniciativas desde distintos ámbitos, pero también lo es que salvo honrosas y singulares excepciones observadas en algunos países, como la disminución de la resistencia a metilina en *S. aureus* o la de resistencia a penicilina en *S. pneumoniae*, la situación no ha hecho más que empeorar. Debemos dejar a un lado la burocracia y actuar; los informes, los protocolos, las guías, los documentos solo son útiles si sirven de base para facilitar las acciones. Actuemos. Pero actuemos todos; que la magnitud de los números y las grandes estrategias no nos distraigan de que todos somos importantes, todos somos eslabones de una gran cadena, y si un eslabón se rompe el engranaje no funciona. Tenemos poco margen, comencemos.

GLOSARIO

Antagonismo antibiótico: comportamiento de ciertas combinaciones de antibióticos que ejercen un efecto antibacteriano inferior al ejercido por cada uno de ellos por separado.

Antibióticos de amplio espectro: antibióticos con actividad poco selectiva frente a un gran número de especies bacterianas.

Antibióticos de última línea: aquellos antibióticos que mantienen su actividad frente a bacterias multirresistentes.

Bacterias gramnegativas y grampositivas: clasificación de las bacterias en función del color con que se observan al microscopio óptico tras haber sido teñidas con la tinción de Gram. Rojas = gramnegativas. Azules = grampositivas.

Bacterias patógenas: bacterias capaces de producir enfermedad.

Bacterias patógenas estrictas: bacterias que producen enfermedad siempre que interaccionan con el organismo humano.

Bacteriemia: presencia de bacterias patógenas en la sangre.

Big Bang: la teoría del Big Bang es el modelo cosmológico predominante para explicar la creación del universo tal y como actualmente lo conocemos. Promueve que el universo estaba en un estado de muy alta densidad y

luego se expandió, el momento del inicio de dicha expansión se denomina Big Bang o gran estallido.

β -lactamasa de espectro extendido (BLEE): tipo de mecanismo de resistencia a antibióticos β -lactámicos que actúa destruyendo todos los antibióticos de esta familia, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación, excepto los antibióticos carbapenémicos.

Brote: aumento inesperado de infecciones producidas por una misma bacteria que presenta una asociación temporal y espacial.

Carbapenemasa: tipo de mecanismo de resistencia a antibióticos β -lactámicos que actúa destruyendo todos los antibióticos de esta familia incluyendo los antibióticos carbapenémicos.

Células procariotas y células eucariotas: las células procariotas son las típicas células bacterianas, sin núcleo y con el cromosoma suelto en el citoplasma. Las células eucariotas son células con núcleo propias de organismos superiores en las que los cromosomas se encuentran dentro del núcleo.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): institución de Estados Unidos cuyo objetivo es promover la salud y prevenir las enfermedades, lesiones y discapacidades. Una de sus principales prioridades es el control de la resistencia a antibióticos.

Centro Nacional de Microbiología (CNM): centro perteneciente al Instituto de Salud Carlos III que proporciona apoyo científico-técnico a la Administración General del Estado, a las Comunidades Autónomas y al Sistema Nacional de Salud de España. La función específica del CNM es el control de las enfermedades infecciosas para lo que ofrece servicios de diagnóstico y referencia, manteniendo además programas de investigación, tanto básica como orientada, relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades.

- Colonización:** es la capacidad que tienen determinadas bacterias de llegar a la superficie del hospedador (piel o mucosas) y sobrevivir a sus sistemas defensivos sin producir infección.
- Concentración mínima inhibitoria (CMI):** la concentración más baja de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada bacteria.
- Diseminación clonal:** propagación de un mecanismo de resistencia debida a la extensión de único clon.
- Diseminación policlonal:** propagación de un mecanismo de resistencia entre clones diferentes debido a la transmisión del plásmido que porta el gen codificante de dicho mecanismo.
- Enterobacterias:** bacterias gramnegativas que forman parte de la microbiota normal del intestino humano. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son dos de las principales enterobacterias.
- Enzimas:** las enzimas son proteínas que catalizan reacciones químicas en los seres vivos. Las enzimas pueden aumentar significativamente la velocidad de una reacción.
- Eurobarómetro:** desde 1973 la Comisión Europea se encarga de estudiar la opinión pública de cada uno de los Estados Miembros. Las encuestas del Eurobarómetro analizan grandes temas de interés para los ciudadanos europeos como, por ejemplo: la situación social y económica, salud, cultura, tecnología, medio ambiente, etc.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Net (EARS-Net):** red oficial europea dependiente del ECDC para la vigilancia de la resistencia a antibióticos.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC):** institución europea cuyo objetivo es el control y prevención de las enfermedades. Una de sus principales prioridades es el control de la resistencia a antibióticos.

European Surveillance of Antimicrobial Consumption Net (ESAC-Net): red oficial europea dependiente del ECDC para la vigilancia del consumo de antibióticos.

Experimentos *in vitro*: experimentos realizados en el laboratorio, en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo.

Genes: los genes son las unidades funcionales de almacenamiento de información genética. Cada gen contiene la información necesaria para sintetizar una proteína específica.

Infecciones nosocomiales: aquellas infecciones que se producen en el hospital. No se incluyen las infecciones diagnosticadas los dos primeros días de ingreso, en cuyo caso se considera que el paciente ingresó ya con la infección.

Instituto de Salud Carlos III: el Instituto de Salud Carlos III es el principal Organismo Público de Investigación, que financia, gestiona y ejecuta la investigación biomédica en España.

Membrana citoplasmática: es una estructura que delimita toda la célula. Formada por una bicapa de lípidos mantiene el equilibrio entre el medio intracelular y el medio extracelular regulando la entrada y salida de muchas sustancias.

Metagenómica: estudio de las secuencias del genoma de los diferentes microorganismos que componen una comunidad extrayendo y analizando su ADN de forma global.

Microbiota normal o microbioma humano: conjunto de microorganismos que se localizan habitualmente en distintas partes del cuerpo humano de individuos sanos.

Multilocus Sequence Typing (MLST): técnica de tipado molecular que permite establecer la similitud genética de las bacterias mediante la comparación de las secuencias de nucleótidos de un grupo de genes constitutivos de cada especie.

Multirresistencia a antibióticos: resistencia a tres o más familias de antibióticos.

Panresistencia a antibióticos: resistencia a todos los antibióticos.

Pared celular: la pared celular es una capa resistente, pero no rígida, que se sitúa por fuera de la membrana citoplasmática de las bacterias, contribuyendo a formar su estructura y a protegerlas de las diferencias de presión existentes entre su interior y el medio exterior.

Plásmidos: moléculas circulares de ADN extracromosómico que se pueden replicar y transmitir con independencia del ADN cromosómico.

Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE): técnica de tipado molecular que permite medir la similitud genética de las bacterias mediante la comparación del número y tamaño de los fragmentos de ADN que se generan tras cortar el ADN cromosómico con una enzima de restricción.

Resistencia extensa a antibióticos: resistencia a todos los antibióticos excepto a una o dos familias.

Ribosomas: son estructuras de la célula formadas por proteínas y ARN que se encargan de sintetizar proteínas a partir de la información genética que les llega del ADN transcrita en forma de ARN mensajero.

Seres unicelulares: seres formados por una sola célula.

Simbiosis: asociación de dos seres vivos de diferentes especies de la que ambos salen beneficiados.

Sinergia antibiótica: propiedad de ciertas combinaciones de antibióticos capaces de producir un efecto antibacteriano superior al ejercido por cada uno de ellos por separado.

Transmisión horizontal: transmisión de un gen de una bacteria a otras que comparten nicho ecológico con ella a través de elementos genéticos móviles.

Transmisión vertical: transmisión de un gen de una bacteria a su descendencia.

Tratamiento antibiótico empírico: tratamiento que se prescribe al inicio de la infección sin conocer su causa exacta ni su sensibilidad a antibióticos. Dichos tratamientos deben cambiarse o ajustarse, si es necesario, cuando se conoce el agente patógeno y su sensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (coord.) (2016): "Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos", Madrid (disponible en <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>).
- BATHOORN, E. *et al.* (2016): "Emergence of pan-resistance in KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Crete, Greece: a close call", *J. Antimicrob. Chemother.*, 71, pp. 1207-1212.
- BENEDICTOW, O. J. (2011): *La Peste Negra, 1346-1353: La historia completa*, Akal, Madrid.
- BROWN, K. (2004): *Penicillin man: Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, Sutton Publishing Limited, Sutton.
- CAMPOS, J. *et al.* (2010): "Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios", *Enferm. Infecc. y Microbiol. Clin.*, 28, Suppl. 4, pp. 50-54.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2015): *Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, Atlanta (disponible en <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>).
- Crisp, A. *et al.* (2015): "Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes", *Genome Biol.*, 16, p. 50.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL/EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2009): *The bacterial challenge: time to react*, Stockholm (disponible en http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0909_ter_the_bacterial_challenge_time_to_react.pdf).
- EUROPEAN COMMISSION, SPECIAL EUROBAROMETER 445 (2016): *Antimicrobial Resistance: Antimicrobial use in the EU-Use & Perceptions* (disponible en http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/amr/docs/eb445_amr_generalreport_en.pdf).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016): *Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health*, Londres.
- GARCÍA-REY, C. (2010): "El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos?", *Enferm. Infecc. y Microbiol. Clin.*, 28, Suppl. 4, pp. 45-49.
- HAYDEN, D. (2003): *Pox: Genius, Madness, and the Mysteries of Syphilis*, Basic books, Nueva York.
- KRISTIANSON, E. *et al.* (2011): "Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements", *PLOS ONE*, 6, e17038.
- LIU, YY *et al.* (2015): "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.*, 16, pp. 161-168.
- O'NEILL, J. (coord.) (2016): *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*, Londres

- (disponible en http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf).
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2001): *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos*. Ginebra, Suiza (disponible en <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>).
- OSTHOLM-BALKHED, A. *et al.* (2013): "Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors", *J. Antimicrob. Chemother.*, 68, pp. 2144-2153.
- OTEO, J. *et al.* (2012): "Abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Spain", *J. Med. Microbiol.*, 61, pp. 864-867.
- (2014): "Inhibitor-resistant TEM- and OXA-1-producing *Escherichia coli* isolates resistant to amoxicillin-clavulanate are more clonal and possess lower virulence gene content than susceptible clinical isolates", *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58, pp. 3874-3881.
- PERRY, J. *et al.* (2016): "The Prehistory of Antibiotic Resistance", *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 6, pii: a025197.
- QUIROS, P. *et al.* (2014): "Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of human fecal samples", *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58, pp. 606-609.
- RODRÍGUEZ-BAÑO, J. *et al.* (2008): "Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology", *J. Antimicrob. Chemother.*, 62, pp. 1142-1149.
- SAGAN, C. (1993): *Los dragones del Edén*, RBA editores, Barcelona.
- WHITMAN, W. *et al.* (1998): "Prokaryotes: the unseen majority", *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, pp. 6578-6583.
- WORLD ECONOMIC FORUM (2016): *The Global Risks Report 2016, 11th Edition*, Ginebra, Suiza.
- ZIPPERER, A. *et al.* (2016): "Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization", *Nature*, 535, pp. 511-516.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Es el principal Organismo Público de Investigación de nuestro país en el ámbito de ciencias de la salud.

Sus principales funciones son el fomento y desarrollo de una investigación de excelencia y altamente competitiva, tanto a través de su papel como agencia de financiación de la investigación como por medio de la investigación que realizan sus propios centros, y la prestación de servicios de referencia de soporte al Sistema Nacional de Salud y al conjunto de la sociedad.

Con una trayectoria de treinta años de investigación en ciencias de la salud y prestación de servicios de referencia, es además el organismo gestor de la Acción Estratégica en Salud en el marco del Plan Estatal de I+D+i.

