

Antibióticos: ¿Balas mágicas que ya no dan en el blanco?

Antibiotics: magic bullets which have not yet hit the target?

*Yamile Adriana Celis Bustos, Ingrid Yamile Pulido Manrique,
Emilia María Valenzuela de Silva, María Teresa Reguero Reza,
José Ramón Mantilla Anaya¹*

Lejano parece el día, a inicios del siglo XX, en que Paul Ehrlich propuso el término de “balas mágicas” como compuestos con toxicidad selectiva capaces de actuar contra microorganismos responsables de infecciones, pero no contra las células eucarióticas del hospedero. Sin lugar a dudas, el hallazgo de la penicilina, la bala mágica por excelencia, es un hito que dio un giro en esencia, los microorganismos tienen mecanismos para hacerse “invisibles” a las balas mágicas o a la terapia utilizada para combatir las enfermedades infecciosas. Para muchos era evidente que el fin de las infecciones bacterianas estaba próximo, sin considerar otros elementos que también tienen un papel importante en la evolución y el desarrollo de la resistencia: la plasticidad de los microorganismos causantes de la infección, y la selección de cepas resistentes por el uso irracional de antibióticos.

La resistencia a los antibióticos se debe a mecanismos como la degradación o la modificación del antimicrobiano, el cambio del sitio blanco, la eliminación del antibiótico por la presencia de bombas de eflujo o el impedimento de la entrada del antibiótico a la célula bacteriana por la alteración de porinas, entre otros. En esencia, los microorganismos tienen mecanismos para hacerse “invisibles” a las balas mágicas.

La capacidad de resistencia a los antibióticos que presentan los microorganismos puede ser una característica intrínseca, o bien puede resultar de la presión selectiva que surge por el uso de antibióticos. Las bacterias desarrollan variados mecanismos para sobrevivir en presencia de un antibiótico debido a la mutación en alelos resistentes de genes nativos y a la facilidad que tienen para intercambiar información, intra e inter-especie, utilizando para ello elementos como los plásmidos, transposones o integrones capaces de movilizar genes de resistencia.

La transferencia de información genética, junto con la presión selectiva por el uso excesivo de los antibióticos, han conducido a la aparición de cepas resistentes a

¹ Laboratorio de Epidemiología Molecular, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

múltiples de el (multirresistencia) lo cual permite vislumbrar un oscuro futuro en cuanto a la disponibilidad de antibióticos para combatir las infecciones, y es por ello que la multirresistencia se ha convertido en un serio problema de salud pública, reconocido por la Organización Mundial de la Salud, dado que es un problema clínico-terapéutico que condiciona la evolución favorable de las enfermedades infecciosas.

El círculo virtuoso que se esperaría con el uso de los antibióticos generó en realidad un círculo vicioso debido a la selección de cepas resistentes. Por ello el control de las infecciones debidas a microorganismos resistentes a antibióticos es un desafío importante en el campo de la salud humana. La persistencia de estos microorganismos en el ámbito hospitalario y en la comunidad es un factor de importancia clínica, epidemiológica y socioeconómica. La presencia de bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario genera retrasos en la selección y utilización de una terapia antibiótica efectiva, hospitalización más prolongada y, concomitantemente, un incremento en los costos.

En Colombia existe preocupación por el incremento de las infecciones nosocomiales y aumento de la incidencia de bacterias multirresistentes, por lo cual se han formulado propuestas con el propósito de mejorar las políticas de prevención, control y vigilancia epidemiológica de la infección intrahospitalaria. En Bogotá, estudios realizados por la Secretaría de Salud del Distrito (SDS) y el Grupo de Estudio de la Resistencia en Bogotá (Grebo) informan que las enterobacterias aisladas del ambiente hospitalario mantienen altos niveles de resistencia a diferentes antibióticos.

El Grupo de Epidemiología Molecular del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia ha investigado las características moleculares de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro-extendido (BLEE), que constituyen un problema clínico importante debido a la facilidad que tienen de adquirir factores mediadores de resistencia a diferentes tipos de antibióticos, lo cual hace que las infecciones intrahospitalarias causadas por este grupo de microorganismos sean de difícil tratamiento y costosas para las instituciones hospitalarias. En el 2003, en un estudio que abarcó 12 hospitales de tercer nivel adscritos a la SDS, el grupo encontró que aislamientos de *Klebsiella spp*, *Escherichia. coli* y *Enterobacter spp*, productores de BLEE fueron en su mayoría multirresistentes, y en un alto porcentaje de estas especies (52%) se detectaron por PCR genes *bla-CTX-M* que codifican para cefotaximasas. Con estos resultados se presume que en Bogotá la resistencia bacteriana debida a la producción de cefotaximasas podría ser de una magnitud alarmante, y en este caso estaríamos enfrentados a un problema creciente que tendrá incidencia en el diseño de tratamientos para el control de infecciones severas causadas por estas bacterias. Actualmente, este grupo ha centrado su actividad investigativa en el estudio de la genómica estructural de elementos genéticos móviles para contribuir con el conocimiento de los factores que han facilitado la diseminación de la resistencia en enterobacterias y otras bacterias gramnegativas como *Acinetobacter baumannii*, señaladas por la SDS como la principal causa actual de brotes epidémicos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

El descubrimiento de los antibióticos ha cambiado la esperanza de vida de la humanidad; sin embargo, el uso inapropiado de los antibióticos constituye una causa importante, pero no la única, que condiciona la resistencia que presentan las bacterias

causantes de infecciones. Se ciernen amenazas en el tratamiento exitoso de las enfermedades infecciosas por la creciente aparición de microorganismos multirresistentes. Estas amenazas podrían minimizarse profundizando en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares presentes en las bacterias multirresistentes, información valiosa para proponer esquemas terapéuticos eficaces y eficientes. Esta información podría obtenerse a través de la utilización de herramientas claves como los microarreglos capaces de detectar la presencia simultánea de los genes que se están expresando en una determinada condición, lo que facilitaría el entendimiento de la adquisición, transmisión y diseminación de resistencia en bacterias.

El reto está en identificar los biomarcadores que, incorporados en pruebas de laboratorio de diagnóstico clínico, rápidamente conduzcan no sólo a la identificación del agente causante de la infección, sino que también detecten los mecanismos de resistencia que se están expresando en la bacteria, de tal forma que se pueda diseñar una terapia antibiótica certera y oportuna que dé en el “blanco” y, desde luego, que estas pruebas sean económicamente viables para ser utilizadas masivamente.