

# El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos

Aurelio Mendoza Medellín\*

## Resumen

La acción de los antibióticos sobre las bacterias se basa en su capacidad de unión con ciertos sitios de la estructura bacteriana, que desactiva las funciones correspondientes. Pese a esto, conforme pasa el tiempo de uso generalizado de los antibióticos, éstos van perdiendo eficacia a tal grado que dejan de ser útiles para la práctica clínica.

La resistencia bacteriana a los antibióticos se explica por la generación de mutaciones y por su adquisición a partir de otras bacterias de genes que codifican proteínas responsables de la resistencia bajo diversos mecanismos. La resistencia a antibióticos en *Mycobacterium tuberculosis* se debe únicamente a mutaciones, mientras que en *Staphylococcus aureus* y otros taxones, se debe principalmente a genes que adquieren de otras bacterias.

En el mundo mueren más de 2 millones de personas al año por infecciones intratables por efecto de su resistencia, fenómeno que se ha agudizado por las enormes cantidades de antibióticos que se utilizan con diferentes propósitos. Los médicos deberían informarse bien sobre este fenómeno para disminuir la prescripción de antibióticos cuando no son necesarios, educar a sus pacientes y hacer uso de la información disponible respecto a los efectos adversos de los antibióticos, que incluyen diarrea, candidiasis vaginal, afecciones hepáticas y, probablemente, cáncer.

En la década de los cuarenta del siglo pasado se empeza-



Alvimann

ron a utilizar en forma masiva sustancias capaces de abatir los procesos infecciosos con gran eficacia, con lo cual empezó la era de los antibióticos. Aunque se habían usado las sulfas para el tratamiento de infecciones, el primer antibiótico eficaz contra infecciones graves, como las producidas por el temible *S. aureus*, fue la penicilina. Este antibiótico pionero se introdujo al mercado en 1943, con un efecto que parecía mágico, pues era eficaz en la totalidad de los procesos infecciosos causados por dicho agente biológico. Sin embargo, sólo 3 años después se detectaron cepas resistentes al antibiótico, y la selección se hizo tan intensa que en 1950 el 40% de las cepas eran resistentes y hacia 1960 lo eran en una proporción del 80%.

El propósito de este artículo es destacar la importancia que ha adquirido en las últimas décadas el problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos, sus causas y algunas estrategias que podrían seguirse para tratar de controlarlo.

**Palabras clave:** resistencia bacteriana, antibióticos, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, infecciones intratables, efectos adversos.

\*Presidente de la Academia de Bioquímica. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.  
Solicitud de sobretiros: menmeau777@hotmail.com



## Bacterial antibiotic resistance: medicine's paramount challenge

### Abstract

Antibiotic action against bacteria is based on their ability to bind to certain targets of the bacterial structure, inactivating the target. In spite of this, as the time of generalized antibiotic usage goes by, these drugs lose their efficiency in such a way that they become useless for clinical practice.

Bacterial antibiotic resistance is due to both mutations and the acquisition –from other bacteria– of genes encoding certain proteins that make bacteria resistant by different mechanisms. Antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is only due to mutations while in *Staphylococcus aureus* and other taxa it is mainly due to genes acquired from other bacteria.

More than 2 million people around the world die every year from antibiotic-unresponsive infections. Resistance has been exacerbated because of the huge amounts of antibiotics used worldwide for several purposes. Physicians should be better informed about resistance in order to reduce antibiotic prescription when such treatment is not necessary. Moreover, doctors should also teach their patients using the information available about adverse effects of antibiotics, including diarrhea, vaginal candidiasis, hepatic affections, and probably cancer.

The massive use of substances capable of efficiently diminishing infectious processes started in the 1940's, beginning the antibiotic era. Even though sulfa drugs had been used to treat infections, the antibiotic efficient against severe infections, as those produced by the fearsome *Staphylococcus aureus*, was penicillin. This pioneer antibiotic was introduced in the market in 1943 with an effect that seemed magic, because it was efficient in all the infectious processes caused by such biological agent. Nevertheless, just three years later strains resistant to this antibiotic were detected and the se-

En muchos países no han existido políticas restrictivas y donde las ha habido no han sido eficaces para evitar el abuso de los antibióticos, especialmente en lo referente a la promoción del crecimiento de animales.

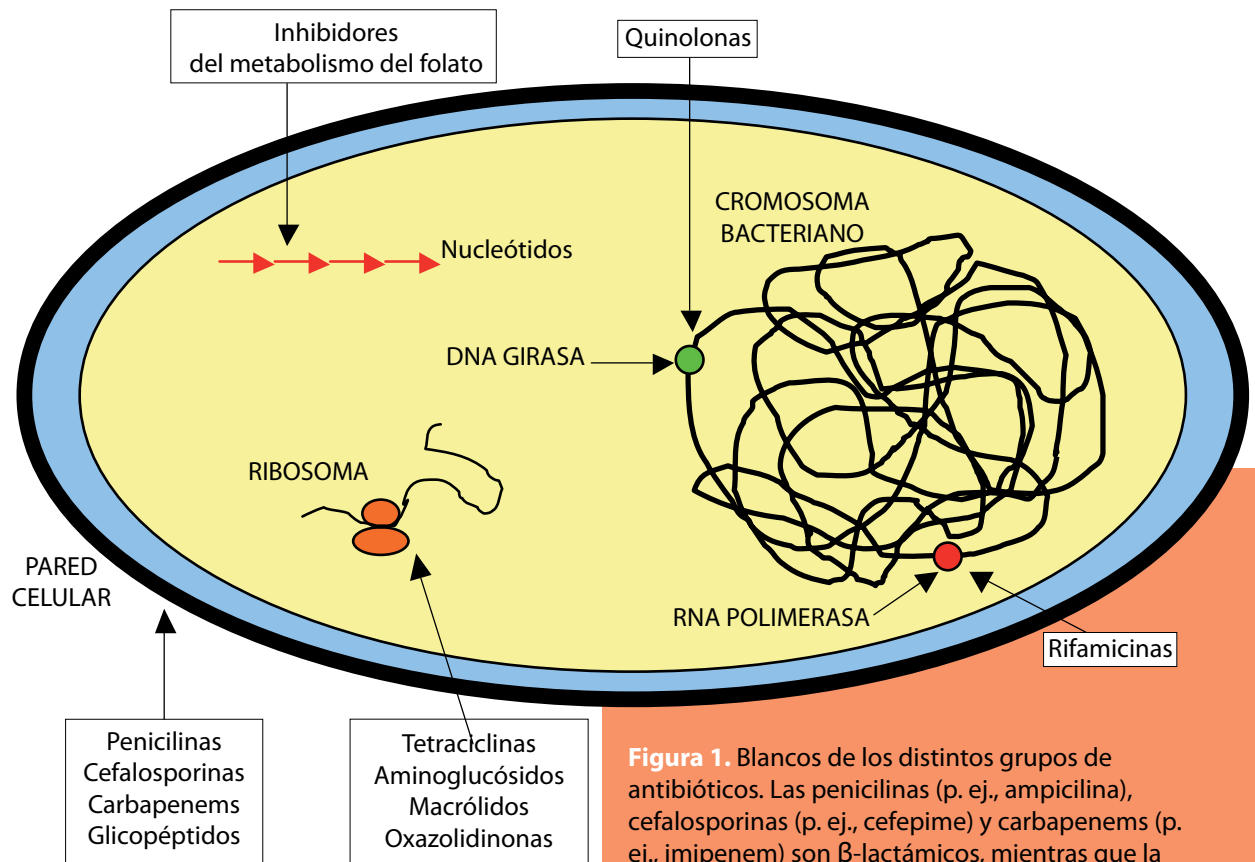
lection was so intense that in 1950 40% of strains were resistant and by 1960 the percentage increased to 80%.

The aim of this article is to highlight the importance that antibiotic bacterial resistance has acquired in the last decades, its causes, and some strategies that may be followed in order to control it.

**Key words:** Bacterial resistance, antibiotics, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, untreatable infections, adverse effects.

## EFECTOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son sustancias capaces de reconocer ciertos sitios de la estructura bacteriana y al unirse a ellos producen la pérdida de la función correspondiente. Algunos grupos de antibióticos reconocen y desactivan enzimas fundamentales para la vida celular, como son las llamadas proteínas fijadoras de penicilina (síntesis de pared celular), la DNA girasa (superenrollamiento del DNA), la RNA polimerasa (transcripción), la dihidrofolato reductasa (metabolismo del folato), etc. Otros antibióticos in-



**Figura 1.** Blancos de los distintos grupos de antibióticos. Las penicilinas (p. ej., ampicilina), cefalosporinas (p. ej., cefepime) y carbapenems (p. ej., imipenem) son  $\beta$ -lactámicos, mientras que la vancomicina es un glicopéptido. Todos ellos inhiben la síntesis del peptidoglicano de la pared celular. Las tetraciclínas (p. ej., oxitetraciclina), aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), macrólidos (p. ej., eritromicina) y oxazolidinonas (p. ej., linezolid) inhiben diferentes etapas de la síntesis de proteínas. Las rifamicinas (p. ej., rifampicina) inhiben a la RNA polimerasa y desactivan así la transcripción. Las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino) inhiben a la DNA girasa e impiden el superenrollamiento del DNA. Los inhibidores del metabolismo del folato (trimetoprima y sulfonamidas) afectan la síntesis de nucleótidos, lo que impide la replicación del DNA.

hiben diversos componentes de la maquinaria biosintética de proteínas, impidiendo así la traducción de los RNA mensajeros, proceso fundamental para la vitalidad bacteriana (figura 1).

### ¿POR QUÉ LOS ANTIBIÓTICOS DEJAN DE SER EFICACES?

La pérdida de eficacia de los antibióticos se debe a la conjunción de 2 circunstancias muy claramente definidas: la capacidad de las bacterias para producir permanentemente cambios genéticos y el uso masivo de antibióticos a nivel mundial, que ha ejercido en seis décadas una presión selectiva que ha dejado a lo largo de los años un número creciente y preocupante de infecciones sin posibilidad de tratamiento.

### Las mutaciones

Los organismos sufren variaciones que van determinando la evolución de las especies, y quedan consig-

nadas como mutaciones en su genoma. Las mutaciones espontáneas en las bacterias se deben a varios factores, principalmente a los errores que cometen las enzimas que incorporan nucleótidos en el proceso replicativo del DNA y a que en cierta proporción dichos errores permanecen sin ser corregidos por los mecanismos reparadores del DNA. Es de-

cir, si la DNA polimerasa se equivoca y en lugar de incorporar un nucleótido con timina incorpora uno con citosina, y si dicho error no es corregido por los sistemas reparadores, el cambio se constituye en una mutación.

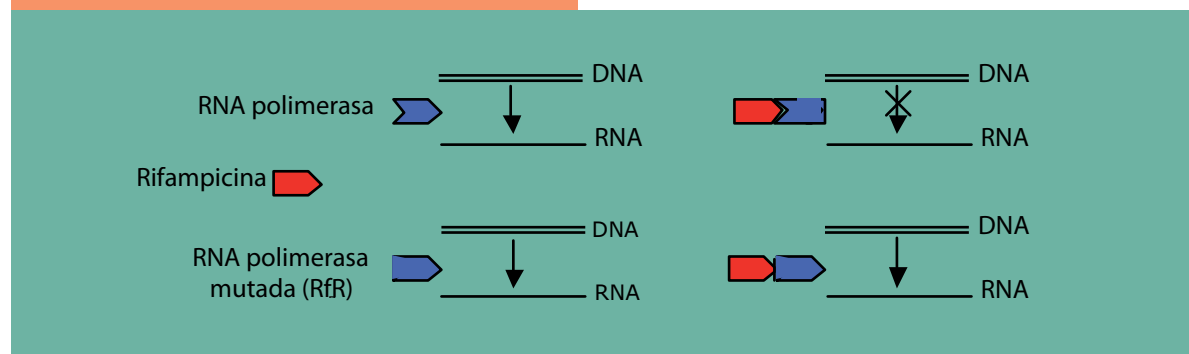
Puede decirse que la frecuencia con que ocurren las mutaciones espontáneas en las bacterias es muy baja. Por ejemplo, para *Escherichia coli* se ha calculado en aproximadamente  $5 \times 10^{-10}$  por genoma y por generación,<sup>1</sup> es decir que cada vez que 50,000 millones de bacterias replican su cromosoma, aparece una mutación. Sin embargo, si se considera la gran cantidad de bacterias que existen, por ejemplo, en el intestino grueso del organismo humano, es decir alrededor de  $10^{11}$  bacterias/mL, a pesar de la baja frecuencia, el número de mutaciones es muy grande. Si el contenido del colon es de unos 1000 cm<sup>3</sup> (considerando una longitud de 75 cm y un diámetro promedio de 5 cm), en ese volumen habría aproximadamente  $10^{11} \times 10^3 = 10^{14}$  bacterias, y el número de mutantes sería de aproximadamente  $10^{14}/5 \times 10^{10} = 2000$  cada vez que se duplica la población bacteriana colónica de un individuo. Y, ¿cada cuánto tiempo ocurre esto? No tenemos un dato preciso pero en condiciones de laboratorio adecuadas las bacterias pueden tener tiempos de generación muy cortos, de hasta 20 o 30 min,

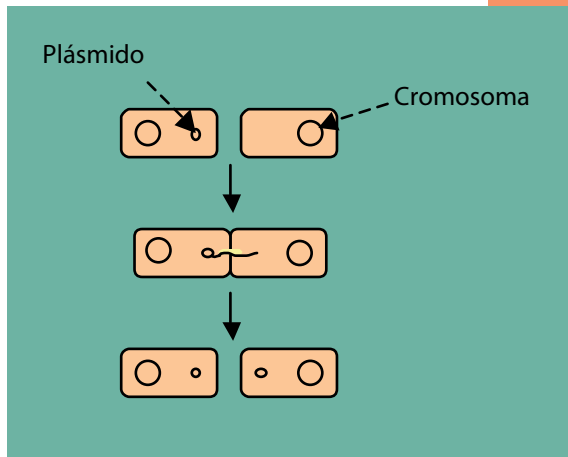
es decir que en la fase exponencial del crecimiento, cada 20 o 30 min se duplica la población bacteriana. En el colon, las bacterias no se hallan en fase exponencial de crecimiento debido a la gran cantidad de bacterias que pueblan ese ecosistema, pero aun considerando tiempos de generación mucho mayores, digamos de 24 h, cada día se estarían produciendo las 2000 bacterias mutantes del cálculo anterior. Y si consideramos que esto está ocurriendo en cada persona viva, la cantidad de mutaciones en las bacterias llega a millones por día a escala mundial.

Aunque existen zonas genómicas donde son más frecuentes las mutaciones (las llamadas *hot spots*), en general éstas ocurren al azar y afectan por lo tanto a muy diversos genes, en ocasiones aquellos que se relacionan con la sensibilidad de las bacterias a ciertos antibióticos. Por ejemplo, tenemos el caso de la resistencia a rifampicina. Este antibiótico se une a la RNA polimerasa bacteriana (en realidad a la subunidad  $\beta$  de la enzima) y al unirse la desactiva. Sin RNA polimerasa funcional la bacteria muere, pues no tiene forma de generar RNA y la información genética se queda bloqueada en el DNA. Algunas mutaciones en el gen de la subunidad  $\beta$  generan cambios conformacionales en la enzima que impiden la unión con el antibiótico, se conserva la actividad catalítica como RNA polimerasa, y la bacteria involucrada adquiere con ello el fenotipo de resistencia al antibiótico (**figura 2**).

Bajo este principio general de alteración estructural de los blancos de diversos antibióticos por efecto de mutaciones, se explica la generación de resistencia bacteriana a esas sustancias, incluyendo estreptomici-

**Figura 2.** Esquema del efecto que ejercen algunas mutaciones sobre la RNA polimerasa, que impiden la interacción de la rifampicina con su sitio blanco en la enzima sin que ésta pierda su capacidad catalítica.





**Figura 3.** Esquema de la conjugación entre 2 bacterias con transferencia de un plásmido presente en una de ellas. El plásmido se replica y pasa una copia a la célula receptora. Al cabo del proceso las 2 bacterias poseen copias iguales del plásmido.

na, cloranfenicol,  $\beta$ -lactámicos, quinolonas, sulfonamidas, etc.

### *Mycobacterium tuberculosis*

Quizá el mejor modelo para apreciar la importancia de las mutaciones en el fenómeno de la resistencia a los antibióticos sea *Mycobacterium tuberculosis*. Este agente biológico es responsable de la muerte de más de 2 millones de personas en el mundo, en su enorme mayoría en países subdesarrollados, donde prevalecen condiciones propicias para la infección, representando la primera causa de muerte en los pacientes infectados con VIH.<sup>2</sup> En México hubo 14,443 casos en 2005.<sup>3</sup>

El tratamiento antifímico formal desde hace varias décadas consiste en 4 antimicrobianos: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, y es muy efectivo cuando se cumple de acuerdo con el protocolo, es decir 130 dosis en el lapso de 6 a 9 meses,<sup>2</sup> aunque existen variantes como el tratamiento acortado instituido en México para pacientes que no han recibido tratamiento previo, con 105 dosis en 2 fases, una intensiva o bactericida (60 dosis con los 4 medicamentos) y una esterilizante o de continuación (45 dosis con isoniazida y rifampicina).<sup>4</sup>

La eficacia del tratamiento se debe a que al utilizar varios medicamentos se prevé la generación de mutantes resistentes a alguno de ellos. La probabilidad de que una misma bacteria presente mutaciones que produzcan resistencia a 2 antifímicos es demasiado baja. Si la frecuencia para una mutación en una bacteria es  $5 \times 10^{-10}$ , la frecuencia

para que la misma bacteria presente 2 mutaciones diferentes es de  $(5 \times 10^{-10})^2$ , es decir  $2.5 \times 10^{-19}$ , es decir que es un evento que ocurre una vez cada que se duplican  $2.5 \times 10^{19}$  bacterias, algo sumamente raro, y la probabilidad de que una misma bacteria produzca mutaciones que le confieran resistencia a 3 o a los 4 antifímicos es tan baja que sería virtualmente imposible que ocurriera. Por lo anterior es concebible que durante el tratamiento algunas bacterias muten a resistencia, digamos a isoniazida, y otras lo hagan a rifampicina, etc., pero las bacterias resistentes a un antibiótico son eliminadas eficazmente por los otros medicamentos que incluye el tratamiento. Esta es la fortaleza del tratamiento cuádruple. Sin embargo, su problema fundamental es el bajo apego de muchos pacientes, que al sentir alguna mejoría suspenden o modifican la dosificación, con lo cual se abre la posibilidad de que sobrevivan las mutantes resistentes a un antibiótico y terminen produciendo mutantes resistentes a otros.

Con el tiempo se generaron cepas resistentes a los 4 fármacos (Tb-multi-resistente, Tb-MR), que en la actualidad tienen una epidemiología muy significativa, y se han identificado en mayor o menor proporción en todo el mundo. Peor aún, se han detectado en muchos países cepas que además de ser resistentes a los medicamentos antifímicos de primera línea ya mencionados, también lo son a los de segunda línea, entre los que se incluye ciprofloxacino, amikacina, etionamida y otros, correspondiendo a las llamadas cepas extremadamente multiresistentes (Tb-EMR).<sup>2</sup> En tales casos no existe tratamiento para los pacientes. El fenómeno de la resistencia a antibióticos en *M. tuberculosis*, tan dramático en estos casos intratables, se debe únicamente a la acumulación de mutaciones en una misma bacteria.<sup>5</sup>



El deterioro de la situación ha sido cada vez mayor por el uso creciente de los antibióticos en todo el mundo, no solamente con propósitos terapéuticos humanos, sino que también se han utilizado excesivamente en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas de los animales y en la promoción del crecimiento de éstos.



### Transferencia génica horizontal

Las bacterias son microorganismos intensamente sociales, con una capacidad excepcional de allegarse material genético a través de lo que se conoce como “transferencia génica horizontal” (TGH). De los 3 mecanismos conocidos desde hace décadas (transformación, transducción y conjugación) a través de los cuales ocurre la TGH, sin duda la conjugación es el más relevante con relación al fenómeno de la resistencia a los antibióticos pues existen muchos plásmidos (elementos extracromosómicos de material genético) conjugativos que contienen genes codificantes de proteínas que confieren a las bacterias el fenotipo de resistencia a diversos antibióticos.

A diferencia de la transformación (adquisición de DNA liberado por bacterias muertas) y de la transducción (adquisición de DNA de bacterias destruidas por bacteriófagos), la conjugación permite la transferencia de DNA entre 2 bacterias vivas sin que la bacteria donadora pierda el material donado pues el proceso conjugativo implica la replicación del DNA, pasando una copia a la célula receptora y quedándose la otra en la donadora. De esta forma, cuando un plásmido que tiene codificación para resistencia a uno o varios antibióticos se transfiere por conjugación a otra bacteria, al término del proceso habrá 2 bacterias con el mismo plásmido y las mismas capacidades de resistencia frente a los antibióticos (figura 3).

### *Staphylococcus aureus*

Aunque en ocasiones *Staphylococcus aureus* debe su resistencia a mutaciones que alteran los sitios de acción de los antibióticos, la principal causa de dicho fenotipo es la adquisición de genes captados a partir de otras bacterias.

*S. aureus* es una bacteria que se encuentra presente en la nariz y en la piel, con aproximadamente un 20% de portadores en la población general. Puede causar toda una gama de patologías, desde infecciones menores en la piel hasta enfermedades que ponen en riesgo la vida, como meningitis, neumonía, osteomielitis, endocarditis, bacteriemia y sepsis.

Antes del descubrimiento y producción industrial de la penicilina las infecciones producidas por *S. aureus* estaban fuera de control. Al iniciar el uso de la penicilina a mediados de los años cuarenta del siglo pasado la situación revirtió por completo pues en todos los casos el antibiótico era efectivo y eliminaba positivamente la infección. Sin embargo, a los pocos años se empezaron a detectar casos en los que el antibiótico ya no surtía efecto, de manera que hacia 1950 el 40% de las cepas aisladas en los hospitales eran resistentes a la penicilina y 10 años más tarde la cifra llegó al 80%.<sup>6</sup> Al perder eficacia la penicilina, se empezaron a utilizar otros antibióticos recién descubiertos y producidos industrialmente, como la tetraciclina, el cloranfenicol, la estreptomycin y la eritromicina, que igual que en el caso de la penicilina, tuvieron un debut

No es exagerado pensar que la humanidad se está encaminando a padecer las infecciones bacterianas como lo hacía antes de que se descubrieran los antibióticos.

de maravilla para poco después repetir la historia de la penicilina al encontrar tasas crecientes de casos resistentes.<sup>7</sup> Y lo mismo siguió sucediendo con los antibióticos más modernos, hasta llegar a la vancomicina y al linezolid. En años recientes se detectaron los primeros casos clínicos de procesos infecciosos debidos a *S. aureus* resistentes a vancomicina<sup>8</sup> y a linezolid<sup>9</sup> y con el tiempo ocurrirá con estos antibióticos lo mismo que con la amplia gama de antibióticos que les han precedido.

La resistencia a los antibióticos en *S. aureus* y en muchas otras bacterias se explica principalmente por la presencia de plásmidos que contienen genes en los que se hallan codificadas proteínas que, a través de algunos mecanismos fundamentales (**figura 4**), confieren a las bacterias que los contienen el fenotipo de resistencia.

### LA REALIDAD ACTUAL

Después de sólo 65 años hemos llegado a una situación que en nada se parece a la magia que los antibióticos representaron para los pacientes infectados en los primeros años de la era de los antibióticos. Hoy en día se producen muchas muertes por infecciones bacterianas que resultan intratables porque los agentes biológicos involucrados son resistentes a cuanto antibiótico podría administrarse a los pacientes. Se consigna la estimación conservadora de 100,000 muertos al año sólo en Estados Unidos de América (EUA) por esa causa.<sup>10</sup> El fenómeno de la resistencia a los antibióticos tiene cobertura mundial y si en EUA, con 300 millones de habitantes, sucumben más de 100,000 personas a invisibles enemigos terriblemente facultados para librarse de los ataques farmacológicos del hombre, en el mundo entero, con más de 6,500 millones de habitantes y con una presunta relación proporcio-

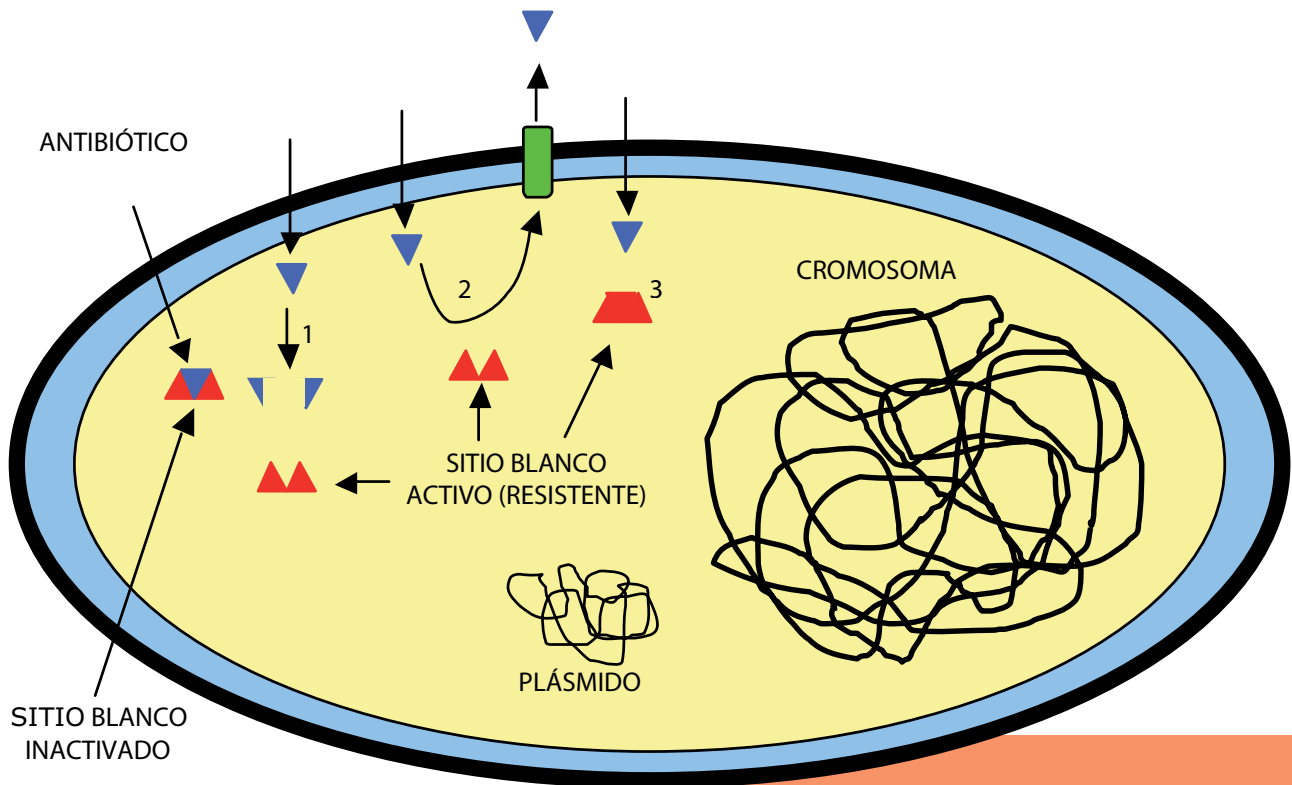
nal, mueren más de 2 millones de personas cada año por la misma causa.

No es exagerado pensar que la humanidad se está encaminando a padecer las infecciones bacterianas como lo hacía antes de que se descubrieran los antibióticos. Durante toda la historia del hombre hasta la década de 1940, la indefensión fue la característica de quienes resultaban infectados por las bacterias. Quien poseía un sistema inmunológico en buen estado podría esperar sobrevivir y quien no, difícilmente podría sobrevivir a las infecciones bacterianas serias.

La peste bubónica diezmo la población de Europa, África y Asia a mediados del siglo 14. *Yersinia pestis* fue la bacteria responsable de este episodio, que, si bien no ha sido el único, fue el más devastador en la historia conocida, con alrededor de 60 millones de muertes. Esta bacteria gramnegativa está dotada de recursos que la habilitan para invadir células epiteliales y macrofágicas,<sup>11</sup> pasando previamente y sin problema la barrera cutánea por la mordedura de la pulga, su vector natural. Además despliega un sistema de secreción tipo III<sup>12</sup> que le permite inyectar ciertas sustancias a los macrófagos y otros tipos celulares propios del sistema inmune, inactivando así la defensa inmunológica a grado tal que la bacteria prolifera irrestrictamente en los ganglios linfáticos, produciendo los *bubones* característicos de la infección. De manera que en el caso de *Y. pestis* ni siquiera la integridad del aparato inmunocompetente al momento de la infección garantiza la eliminación de la bacteria.

La Organización Mundial de la Salud reporta entre 1000 y 3000 casos de infección con esta bacteria cada año a través de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los cuales, si se diagnostican oportunamente, pueden tratarse con eficacia con los antibióticos modernos. Bacterias como *Y. pestis* y otras igualmente capacitadas para invadir y evadir al sistema inmunológico, como *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhimurium*, solamente pueden eliminarse mediante el uso de antibióticos potentes para los cuales las bacterias infectantes no estén protegidas.

El deterioro de la situación ha sido cada vez mayor por el uso creciente de los antibióticos en



**Figura 4.** Mecanismos fundamentales de resistencia bacteriana a los antibióticos mediada por proteínas codificadas por plásmidos. 1. La proteína es una enzima capaz de inactivar al antibiótico (p. ej.  $\beta$ -lactamasa); 2. La proteína es una molécula transportadora que extruye al antibiótico de la célula, impidiendo que alcance al sitio blanco (p. ej. TetA, que transporta tetraciclina hacia fuera de la bacteria), y 3. La proteína realiza la misma función que el sitio blanco pero no es sensible al antibiótico (p. ej. dihidrofolato reductasa no sensible a trimetoprima).

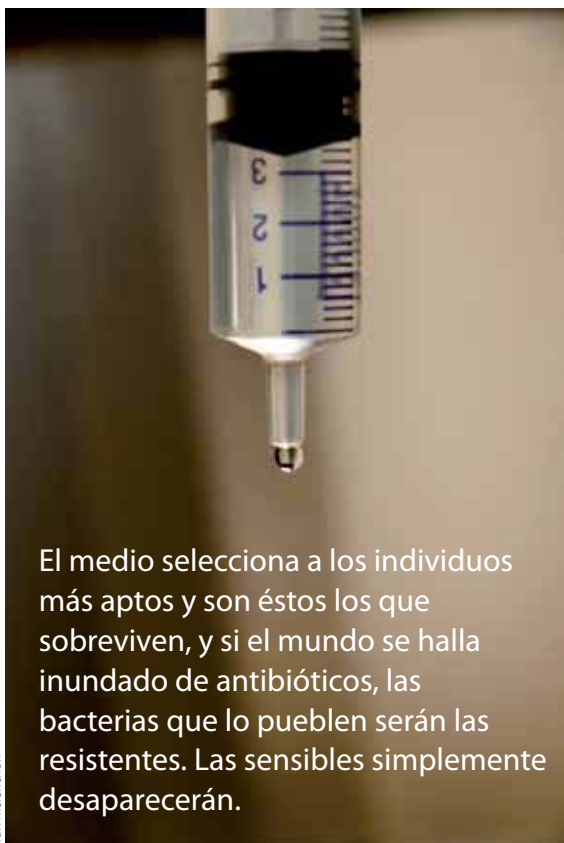
todo el mundo, no solamente para los propósitos terapéuticos en la medicina humana, sino que también se han utilizado excesivamente en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas de los animales y en la promoción del crecimiento de éstos. En el año 2008 se utilizaron en EUA alrededor de 25 millones de kilogramos de antibióticos en sus distintas aplicaciones.<sup>10</sup> Si consideramos un uso proporcional al número de habitantes en el resto del mundo, estaríamos hablando de 540 millones de kilogramos de antibióticos, es decir 540,000 toneladas en un solo año. En realidad en otras partes del mundo no se utilizan las enormes cantidades de antibióticos que en EUA se destinan a la promoción del crecimiento de animales, por lo cual 270,000 toneladas podría ser una cantidad más cercana a la realidad del uso mundial de antibióticos, sin embargo, es una cantidad monumental. ¿Debe sorprendernos la gravedad que en la actualidad presenta el fenómeno de la resistencia? No olvidemos el fundamental principio de la selección natural: el medio selecciona a los individuos más aptos y son éstos los que sobreviven, y si el mundo

se halla inundado de antibióticos, las bacterias que lo pueblan serán las resistentes. Las sensibles simplemente desaparecerán.

#### COMENTARIO

La actuación del médico en relación con las infecciones en general obedece a lo que se ha denominado la “terapia empírica”, que consiste en que, sin haberse realizado previamente un examen de laboratorio, prescribe uno o más antibióticos para eliminar a la bacteria invasora. Desde luego que bajo la óptica del fenómeno de la resistencia a los





El medio selecciona a los individuos más aptos y son éstos los que sobreviven, y si el mundo se halla inundado de antibióticos, las bacterias que lo pueblen serán las resistentes. Las sensibles simplemente desaparecerán.

Juan Meléndez

antibióticos esta práctica es cuestionable pues lo ideal sería que en cada caso se tuviera, primero, la certeza de que se trata de un proceso infeccioso bacteriano; segundo, la definición de la identidad de la bacteria causante del proceso infeccioso, y tercero, el perfil de sensibilidad del agente causal a diversos antibióticos. Aunque ya existen métodos modernos basados en la reacción en cadena de la polimerasa para la identificación de bacterias grampositivas y gramnegativas<sup>13</sup> y para la determinación de los antibiogramas,<sup>14</sup> la terapia empírica sigue siendo la práctica estándar que llevan a cabo los médicos en su consulta. Desde luego, existen pros y contras en esta práctica tradicional.<sup>15</sup> Entre las ventajas se encuentran las siguientes: es más probable que el tratamiento temprano desactive el proceso infeccioso; el prescribir antibióticos puede representar un beneficio psicológico para el paciente; aunque la sintomatología sugiera un proceso no bacteriano, existe alguna incertidumbre al respecto; el médico se evita la posible demanda judicial

si a la postre resultara que era necesario el antibiótico y no lo prescribió. Entre las desventajas se encuentran fundamentalmente 2: primera, en algunos casos no se requiere el antibiótico porque la sintomatología del paciente no se debe a proceso infeccioso, o en caso de que sí lo sea, el proceso es bacteriano autolimitante o no es bacteriana sino viral; y segunda, el antibiótico prescrito no resulta eficaz y el proceso infeccioso continúa con desenlace incierto.

La perspectiva actual del fenómeno de la resistencia a los antibióticos es más bien pobre porque en muchos países no han existido políticas restrictivas y donde las ha habido no han sido eficaces para evitar el abuso de los antibióticos, especialmente en el renglón referente a la promoción del crecimiento de animales. De poco sirven las limitaciones al acceso a los medicamentos antibióticos para el público en general si se utilizan irrestrictamente para facilitar la ganancia de peso de los animales de cría. Esto no quiere decir que si se hubieran utilizado estos importantes medicamentos con racionalidad no habría aparecido el fenómeno de la resistencia, pero sin duda en condiciones menos selectivas el tiempo de vida útil de cada antibiótico habría sido mucho mayor y la resistencia actual estaría en un nivel menor y sería más controlable.

Ahora bien, dada la magnitud del problema, para su contención habría que pensar en restringir el uso de los antibióticos en los distintos ámbitos en que se han utilizado. En lo concerniente al terreno de la medicina humana, los médicos deberían de conocer con alguna profundidad el problema de la resistencia a los antibióticos para sensibilizarse y estar en condiciones de modificar su actitud frente al mismo. Uno de los aspectos que influyen en que el médico prescriba antibióticos aun sabiendo que no se justifica dicha medicación, es que creen que los pacientes *esperan* que se les prescriban, y con tal de no defraudar las expectativas del paciente, y quizá también con el interés de conservarlo como *cliente*, incurrir en una y otra vez en esta práctica. A este propósito el médico debe ser muy cuidadoso pues la percepción de dichas expectativas puede estar sujeta a errores importantes, como lo demostró un estudio multicéntrico promovido por los CDC,

en el cual se encontró que los médicos que atendieron pacientes con problemas respiratorios no bacterianos prescribieron antibióticos porque consideraron que los pacientes esperaban recibirlos. Sin embargo, solamente el 30% de dichos pacientes realmente tenía dicha expectativa.<sup>16</sup>

Por otra parte, los médicos bien informados y dispuestos a cambiar su actitud respecto a la prescripción de los antibióticos, deben enseñar a sus pacientes que el uso de los antibióticos no se justifica en muchos casos y que el prescribírselos puede ponerlos en riesgo de sufrir los efectos adversos que llegan a producir estas sustancias. Las alteraciones derivadas de la administración de antibióticos en los ecosistemas microbianos del organismo humano pueden resultar en la eliminación de microorganismos benéficos que de manera natural limitan la proliferación de otros potencialmente lesivos. Por ejemplo, se ha documentado el desarrollo de *Clostridium difficile* en el intestino por la administración de antibióticos y al proliferar esta bacteria, produce toxinas responsables de efectos como la diarrea, acalambramiento abdominal y colitis.<sup>17</sup> Otro caso importante es el de la candidiasis vaginal que puede resultar de la administración de antibióticos.<sup>18</sup> En personas sensibles pueden presentarse afecciones hepáticas como hipoprotrombinemia por uso de cefalosporinas, inhibición de la conjugación de la bilirrubina indirecta por uso de rifampicina y ácido fusídico, colestasis intrahepática por uso de macrólidos, penicilinas y ácido clavulánico, etc.<sup>19</sup> Finalmente, existen datos sugerentes de que el uso de antibióticos guarda relación con la presentación de cáncer de próstata, mama, colon y pulmón.<sup>20</sup>

Este tipo de información puede ayudar a soportar frente al paciente la decisión del médico de no prescribir antibióticos cuando no es necesario. Este cambio de actitud ayudaría a muchos pacientes que verdaderamente necesitan estos medicamentos en un tiempo considerados casi mágicos. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drake JW, Charlesworth D, Crow FC. Rates of spontaneous mutation. *Genetics*. 1998;148:1667-86.
2. Barry CE, Cheung MS. New tactics against tuberculosis. *Sci Amer*. 2009;300:56-63.
3. Quinto informe de la Secretaría de Salud Pública. Capítulo 3. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, 2005.
4. Boletín de Práctica Médica Efectiva. Tuberculosis pulmonar. Diagnóstico y Tratamiento. Instituto Nacional de Salud Pública. Secretaría de Salud de México. Noviembre 2006.
5. Quiros-Roldán E, Airolidi M, Moretti F, Carosi G. Bases moleculares de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Diag Biol*. 2001;Vol 50. En línea.
6. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:178-82.
7. Plorde J J, Sherris J C. Staphylococcal resistance to antibiotics: origin, measurement, and epidemiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;236:413-34.
8. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR y col. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2003;302:1569-71.
9. Sánchez M, de la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA*. 2010;303:2260-4.
10. Dorit RL. Routes of resistance. *Amer Scient*. 2009;97:20-7.
11. Cowan C, Jones HA, Kaya YK, Perry RD, Straley SC. Invasion of epithelial cells by *Yersinia pestis*: evidence for a *Y. pestis*-specific invasin. *Infect Immun*. 2000;68:4523-30.
12. Viboud GI, Bliska JB. Yersinia outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu Rev Microbiol*. 2005;59: 69-89.
13. Klasschik S, Lehmann LE, Raadts A, Book M, Hoefft A, Stuber F. Real-time PCR for detection of gram-positive and gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4304-7.
14. Rolain JM, Mallet MN, Fournier PE, Raoult D. Real-time PCR for universal antibiotic-susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:538-41.
15. Smith D L, Laxminarayan R. Human interventions on the evolution of host-bacterium interactions. En: Baquero F, Nombela C, Cassell GH, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds). *Evolutionary Biology of Bacterial and Fungal Pathogens*. ASM Press, Washington, D. C. 2008: 51-62.
16. Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talian DA. Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction. *Ann Emerg Med*. 2007;50:213-20.
17. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *New Engl J Med*. 2002;346:334-9.
18. Pirotta MV, Garland SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with Antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:3213-7.
19. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33:387-401.
20. Annamari K, Rissanen H, Klaukka T, et al. Antibiotic use predicts an increased risk of cancer. *Int J Cancer*. 2008; 123:2152-5.