

Imagen de microscopía electrónica de barrido de la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, en la actualidad uno de los microorganismos con mayor resistencia a antibióticos.
Foto Wikimedia Commons

Fabiane Antunes Ferreira

Raquel Souza Cruz

Agnes Marie Sá Figueiredo

Departamento de Microbiología Médica,
Universidad Federal de Río de Janeiro

Superbacterias

El problema mundial de la resistencia a los antibióticos

Infecciones hospitalarias y extrahospitalarias

En las últimas décadas, el mundo fue testigo de una gran proliferación de bacterias patógenas que no solo originan múltiples enfermedades sino, también, que presentan resistencia a muchos o todos los antibióticos. Se las llama *superbacterias*, término con el que se designa a aquellas bacterias que acumularon varios genes determinantes de resistencia a antibióticos utilizados en los tratamientos médicos. Pueden, incluso, volverse refractarias al efecto de prácticamente todas las drogas antimicrobianas, lo que deja a médicos y cirujanos sin muchas opciones para combatir las infecciones.

Sin duda, una de las razones más importantes de la proliferación de superbacterias es la amplia utilización

de antibióticos en el ambiente hospitalario, lo mismo que en el ámbito doméstico. A ello se suma su uso en gran escala en explotaciones agropecuarias.

En los últimos tiempos y en todos los continentes se ha registrado un continuo y preocupante aumento de la mortandad relacionada con infecciones por dichas bacterias multirresistentes. Datos de 2009 difundidos por el Centro Europeo para el Control de Enfermedades y la Agencia Europea de Medicina indican que cada año mueren en la Unión Europea por esas infecciones cerca de 25 mil personas. Según estudios realizados por la agencia gubernamental United States Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades), se calcula que más de 63 mil personas mueren anualmente en los Estados Unidos por infecciones bacterianas hospitalarias. Y la tasa de infecciones graves provocadas por bacterias en cuestión es to-

¿DE QUÉ SE TRATA?

La aparición de bacterias resistentes a casi todas las drogas antimicrobianas conocidas es responsable de un número creciente de infecciones y decesos en todo el mundo. No es ajeno a este fenómeno el uso excesivo o incorrecto de antibióticos.

davía mayor en los países con menor desarrollo, donde los servicios de asistencia para la salud son muchas veces precarios.

Las superbacterias descienden de distintos grupos de bacterias, algunas de las cuales pueden encontrarse normalmente en nuestro cuerpo, por ejemplo, en la piel y en los intestinos. Entre las especies de esos microorganismos que han adquirido resistencia a antibióticos están *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina (conocida por MRSA); *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Las primeras se cuentan entre las superbacterias más extendidas, tanto en medio hospitalario como fuera de los hospitales, incluso en individuos sanos. En 2007, el mencionado centro estadounidense informó en la revista de la Asociación Médica Norteamericana que en los Estados Unidos el número de infectados anualmente por *S. aureus* rondaría estimativamente los 100 mil, con cerca de 19 mil casos fatales. Ese número de muertes, según el editorial que comentaba el artículo, fue ese año mayor que el atribuido al sida.

Actualmente, en los países más ricos entre el 60% y el 70% de las muestras de *S. aureus* tomadas en unidades de terapia intensiva presentan resistencia a la meticilina, es decir, corresponden a la MRSA, a la cual son particularmente susceptibles los pacientes hospitalizados, cuyo sistema inmune suele estar comprometido y están por ello expuestos a contraer infecciones graves.

Esta forma resistente de *S. aureus* se disemina con mucha facilidad: es común encontrar bacterias de la misma cepa –hasta genéticamente idénticas– en hospitales separados por distancias continentales, lo que podría generar verdaderas pandemias hospitalarias, aunque solo un pequeño número de cepas de la bacteria origina la mayoría de las infecciones en esos establecimientos. Entre ellas está la cepa ST239, que además de resistencia a múltiples antibióticos, tiene capacidad de generar grandes cantidades de *biofilm*, un verdadero tapiz de bacterias que se forma en superficies de, por ejemplo, catéteres, prótesis e instrumentos médicos (véase el recuadro ‘¿Qué es un *biofilm*?’).

Las bacterias de esa cepa adquirieron la habilidad de invadir células de las mucosas del tracto respiratorio humano, como fue comprobado en Brasil y dado a conocer en 2005 en un artículo citado entre las lecturas sugeridas. Esa habilidad sugiere que no solo pueden acumular genes de resistencia sino, además, incrementar la gravedad de las enfermedades.

En la década de 1990 fue frecuente la aparición fuera de los hospitales de infecciones asociadas con MRSA, incluso en individuos sanos. El análisis del genoma de esas bacterias llevó a descartar la posibilidad de que se tratara de cepas hospitalarias. Entre otras características, las cepas hospitalarias analizadas contenían genes de resistencia a

múltiples antibióticos, mientras que las no hospitalarias por lo general solo eran resistentes a la meticilina. Pero en los últimos años también han aparecido fuera de los hospitales cepas con resistencia a múltiples drogas.

Nuevos tipos de resistencia

Existen superbacterias relacionadas con infecciones hospitalarias que producen una enzima denominada carbapenemasa. La liberación de esa enzima desactiva un importante componente de la estructura química de los antibióticos, llamado anillo betalactámico, y eso anula la acción del fármaco. La aparición y diseminación universal de ese tipo de resistencia constituyen desafíos tanto para los tratamientos médicos como para el control de las infecciones hospitalarias.

Las carbapenemasas fueron inicialmente encontradas como producto de la bacteria *Klebsiella pneumoniae*. El fenómeno fue descrito en los Estados Unidos a inicios de la década de 2000 y, según estudios recientes, ya se extendió a otros países. Hasta hace poco, esas enzimas solo habían sido identificadas en *E. coli* y *K. pneumoniae*, pero hoy su producción se observó en otras bacterias, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Las carbapenemasas otorgan resistencia a prácticamente todos los antibióticos con anillo betalactámico, como imipenem, meropenem y ertapenem, los que se volvieron ineficaces contra infecciones provocadas por bacterias que producen esa enzima. Pero bacterias que no producen carbapenemasa también son muchas veces resistentes a antibióticos no betalactámicos, lo que restringe las opciones de tratamiento. Por eso, las superbacterias se asocian con infecciones caracterizadas por una significativa tasa de mortandad.

Recientemente apareció en la India y en Paquistán una nueva superbacteria, conocida como NDM-1, con un gen productor de una enzima llamada metalobetalactamasa, que le confiere resistencia a casi todos los antibióticos betalactámicos en uso. El gen fue descrito por primera vez en 2008 para las bacterias en *K. pneumoniae* y *E. coli*, pero también puede encontrarse en otras, como *A. baumannii*. Los pacientes infectados con la bacteria NDM-1 son tratados con antibióticos monobactámicos, como el aztreonam, cuyo anillo betalactámico tiene una estructura diferente de la de otros antibióticos.

Es común, además, que NDM-1 tenga otros genes de resistencia a antibióticos, que la hacen inmune a diversos tipos de ellos, como los macrólidos, aminoglucósidos, rifampicina, sulfametoxazol e incluso aztreonam. En 2010, la literatura científica informó que la superbacteria había sido encontrada en ambientes hospitalarios en los Estados Unidos, Canadá, Australia, el Reino Unido, otros países europeos, Oriente Medio, África y el sudoeste de

¿QUÉ ES UN BIOFILM?

Florencia Malamud

Instituto de Ciencia y Tecnología Dr Cesar Milstein, Conicet-Fundación Pablo Cassará

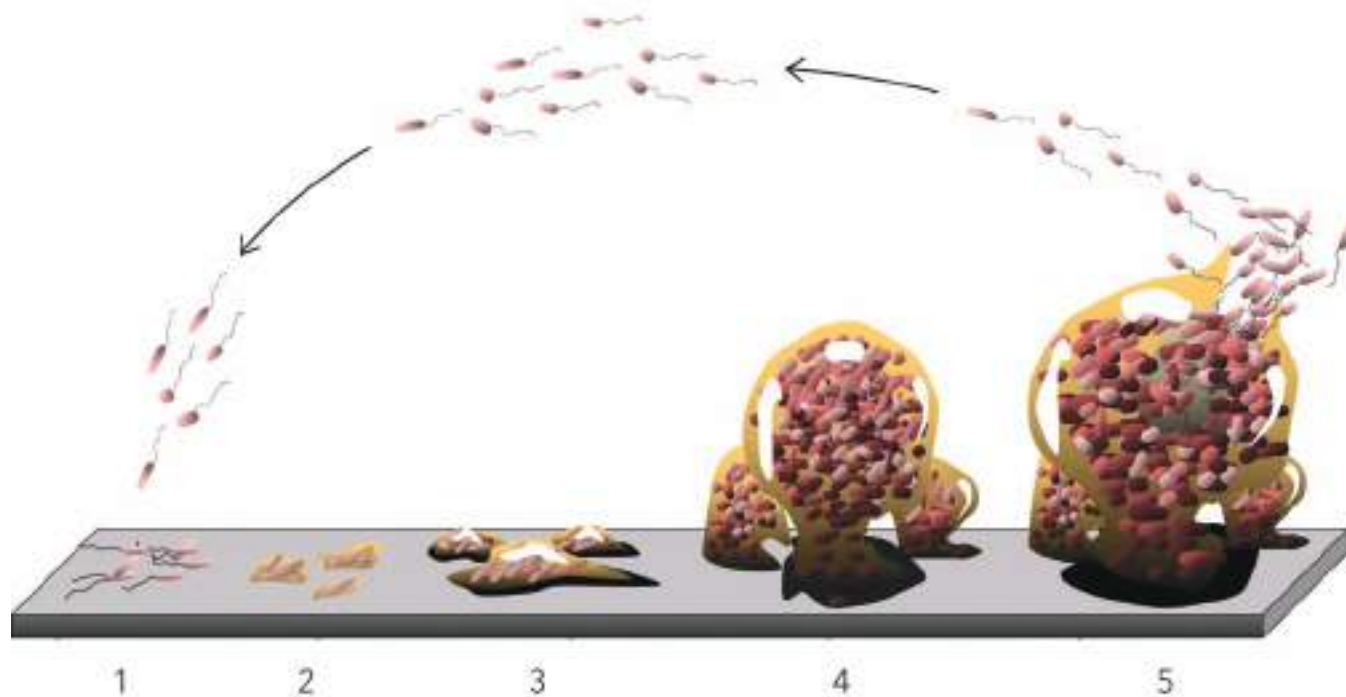
Es común imaginar a las bacterias como diminutos organismos unicelulares de vida libre. Sin embargo, en los últimos años se observó que muchas bacterias requieren formar estructuras supracelulares para proliferar, infectar plantas y animales o resistir condiciones adversas. Por ello forman biofilms o biopelículas, que son comunidades de microorganismos integrados metabólicamente.

Las bacterias que componen un biofilm se ubican dentro de una matriz que ellas mismas producen, constituida por azúcares complejos llamados exopolisacáridos, proteínas y ADN, adherida a una superficie inerte o a un tejido vivo. Uno de los exopolisacáridos más conocidos es el alginato, producido por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. El biofilm producido por esta bacteria es uno de los más estudiados, dado que su aparición en pacientes con fibrosis quística los compromete severamente pues forma una barrera que impide la entrada de los antibióticos y vuelve crónica la infección bacteriana.

La constitución de un biofilm es un proceso biológico que abarca distintas etapas, esquematizadas en la figura. Su iniciación significa

que las bacterias pasan de una vida libre a una en que quedan fijas; se piensa que ello sucede en respuesta a condiciones ambientales, que las llevan a adherirse a un sustrato y formar una microcolonia. Luego se dividen y se incrementa la cantidad de individuos de la microcolonia. A medida que el número de bacterias aumenta se forman macrocolonias, estructuras cada vez mayores con canales por los que son transportados nutrientes y desechos. Algunas células de las macrocolonias o grupos de ellas se liberan de esas estructuras y regresan a la vida planctónica. Lo descrito vale para distintas especies de bacterias, aunque varían el sustrato al que adhieren, los requerimientos nutricionales, el tiempo que tarda en madurar la estructura, la composición de la matriz extracelular, etcétera.

Prácticamente en todos los medios en que hay bacterias se forman biofilms, sobre sustratos que deben poseer un poco de humedad y un mínimo de nutrientes, y pueden ser naturales –rocas, dientes y plantas– o artificiales –catéteres, cañerías–. Actualmente se considera que las bacterias viven casi toda su vida en esas comunidades y que de vez en cuando alguna sale para conquistar un nuevo nicho.



Etapas de la formación de un biofilm bacteriano. (1) inicio: algunas bacterias se adhieren a un sustrato; (2) unión débil entre las bacterias; (3) formación de microcolonias; (4) desarrollo de macrocolonias con una estructura interna compleja, y (5) biofilm maduro, del que se desprenden bacterias que regresan a la vida libre. Croquis basado en Karin Sauer, 2003, 'The genomics and proteomics of biofilm formation', *Genome Biology*, 4: 219.

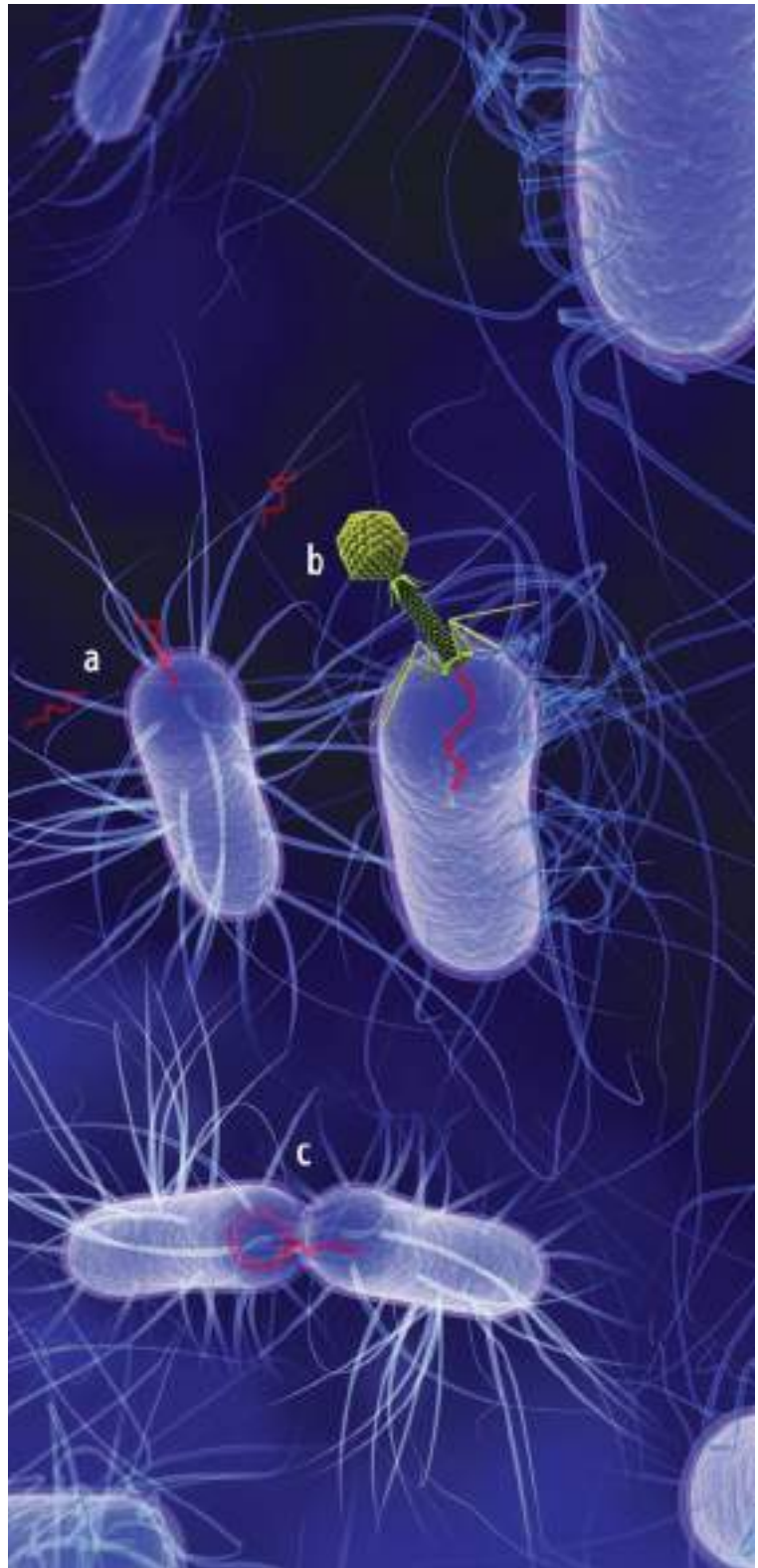
¿CÓMO ADQUIEREN LAS BACTERIAS RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

Las bacterias son microorganismos unicelulares procariotas, es decir, pertenecen a un grupo de seres vivos entre cuyas características está carecer de núcleo celular u otras partes internas limitadas por una membrana. Suelen medir unos pocos micrómetros y tener diversas formas, desde esférica a cilíndrica o espiral. Son organismos asexuados que se reproducen por simple división. Estuvieron entre las primeras formas de vida terrestre, aparecidas hace unos 4000 millones de años, y hoy su abundancia es tal que forman una biomasa mayor que la de todas las plantas y los animales del planeta. En el cuerpo de cada persona hay diez veces más bacterias que células humanas, la mayoría inoñas, algunas beneficiosas y unas pocas perjudiciales, causantes de enfermedades como cólera, lepra o úlceras duodenales.

Para combatir las bacterias patógenas se usan los antibióticos, sustancias naturales (o derivadas de ellas) con la capacidad de contrarrestar la acción y el crecimiento de esas bacterias, e incluso de matarlas. Uno de los primeros antibióticos ampliamente usados fue la penicilina, en la década de 1940, seguido en exitosa y acelerada sucesión por muchos otros. Sin embargo, hoy nos encontramos con bacterias capaces de resistir el ataque de los antibióticos. ¿Cómo adquirieron esa resistencia?

Principalmente por dos caminos. Uno es la clásica evolución por selección natural: si la acción de un antibiótico no elimina del organismo a toda la población bacteriana contra la cual fue recetado, aquellos que sobrevivan serán los individuos naturalmente más resistentes. Esas bacterias sobrevivientes llevan en su genoma genes que les permiten soportar la acción del antibiótico. Su reproducción producirá una población bacteriana refractaria al antibiótico.

El otro camino es el representado en la figura, que incluye tres formas posibles de transferencia de genes entre bacterias. Esto significa que la capacidad de resistir a un antibiótico no solo se transmite en forma vertical a la descendencia sino, también, de manera lateral a individuos no necesariamente emparentados, con los cuales terminan compartiendo trocitos del genoma. Si esos segmentos compartidos de ADN llevan el o los genes que confieren la resistencia al antibiótico, esta se difunde más rápido entre la población, pues las bacterias que recibieron ese ADN de sus pares podrán soportar una nueva exposición al antibiótico.



Existen diferentes mecanismos por los que las bacterias transmiten a otras genes que confieren resistencia a antibióticos, entre ellos: (a) contacto entre ellas; (b) liberación de material genético en el medio extracelular y su captación por otra bacteria, y (c) transferencia por medio de virus –en rojo– que las infectan.

Asia. Gran parte de los infectados por ella habían recibido atención médica en la India, que en muchos casos consistió en cirugía plástica no restauradora.

Vigilancia y medidas de control

El éxito de las superbacterias parece depender de varios factores: por un lado, está la adquisición de resistencia a la acción de los antibióticos, sea por selección natural o por la transmisión de genes de resistencia de una bacteria a otra (véase recuadro '¿Cómo adquieren las bacterias resistencia a los antibióticos?'); por otro lado, la intensa utilización de antibióticos lleva a la proliferación de esos microorganismos resistentes, a lo que se suma la multiplicación de los viajes internacionales, por los que se diseminan tales bacterias entre individuos de regiones geográficas distantes. Sin duda, la resistencia a los antibióticos se convirtió en una crisis sanitaria global.


Los países que hacen un control riguroso de las infecciones en sus hospitales, como Dinamarca, Holanda y Finlandia, han conseguido mantener muy bajas las tasas de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Las formas de control van mucho más allá del uso de guantes y máscaras y de la asepsia eficiente de manos e instrumentos médicos. En estos países, los hospitales realizan cultivos periódicos con muestras de pacientes infectados y de no infectados en riesgo de contraer la bacteria resistente. Los individuos contaminados permanecen aislados, en enfermerías separadas, hasta que la superbacteria resulta eliminada de sus organismos.

Los microorganismos siguen evolucionando y acumulando mutaciones genéticas que les confieren resistencia a sucesivas drogas, en algunos casos a todas las usadas para combatirlos. Al mismo tiempo, los investigadores buscan nuevos antibióticos pero, a pesar de sus esfuerzos, el número de drogas nuevas aprobadas para su comercialización fue disminuyendo a lo largo de los años. Y ante cada nuevo antimicrobiano que se descubre, las bacterias adquieren nueva resistencia, e incluso proliferan en su presencia. También se estudian posibles vacunas contra bacterias multirresistentes, pero hasta el momento ninguna fue aprobada para uso comercial. Por todo ello, los médicos encuentran crecientes dificultades para tratar a sus pacientes con drogas adecuadas.

Es cada vez más claro que la diseminación de superbacterias puede provocar pandemias. De ahí que se requiera una vigilancia constante y efectiva, y medidas de control mayores que las adoptadas hasta el presente, tanto nacionales como internacionales. Para esto es importante que existan redes públicas de vigilancia y una estrecha colaboración entre los países. Sorprende que, a

pesar de los avances de la biología molecular, la biotecnología y los secuenciamientos genómicos, la comunidad científica y sanitaria no haya constituido redes eficientes para detectar y prevenir la aparición de bacterias multirresistentes. Es imprescindible evitar que los hospitales y otros servicios asistenciales, al cumplir su función principal de promover la salud de la población, generen más enfermedades.

Dado que la cantidad de infecciones provocadas por bacterias resistentes es proporcional al consumo de antibióticos, la ruta más promisoría para controlar el trastorno es frenar el uso excesivo de ese tipo de medicamentos. Es posible que muchas prescripciones de antibióticos puedan ser innecesarias o incorrectas; por ejemplo, las hechas por razones precautorias en casos de enfermedades cuyo origen se desconoce, o para infecciones por virus, contra los cuales no actúan los antibióticos. El problema se agrava en países en que la venta de antibióticos está regulada de modo inadecuado.

Nos cabe a los científicos realizar investigaciones que conduzcan a nuevas drogas para combatir los microorganismos multirresistentes, y compete a los gobernantes adoptar medidas prácticas, entre ellas, una vigilancia constante de la aparición y la diseminación de esas bacterias. Finalmente, queda en manos de la población mantenerse informada y adoptar conductas que no contrarresten los esfuerzos de las instituciones, las autoridades y los integrantes de las profesiones sanitarias, así como estar en condiciones de hacer valer sus derechos si fuera necesario para mejorar la calidad de los servicios de salud. 

Adaptado de *Ciência Hoje*, 48, 287: 22-27, noviembre de 2011

LECTURAS SUGERIDAS

AAVV, 2012, *The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action*, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.

AMARAL MM et al., 2005, 'The predominant variant of the Brazilian epidemic clonal complex of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has an enhanced ability to produce biofilm and to adhere to and invade airway epithelial cells', *Journal of Infectious Diseases*, 192, 5: 801.

KLEVENS RM et al., 2007, 'Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States', *Journal of American Medical Association*, 298, 15: 1763.

WALSH TR, 2010, 'Emerging carbapenemases: a global perspective', *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36, suplemento 3, p. S8.