

## Resistencia en enterobacterias: evolución, enzimas y ambiente

Jorge Alberto Cortés<sup>1</sup>

La resistencia bacteriana es una muestra de la teoría de Darwin sobre la evolución natural. Al ser expuestas a diversos antimicrobianos, las bacterias con mecanismos para hidrolizar, expulsar o modificar su metabolismo en presencia de dichos medicamentos, sobreviven y se multiplican. Este fenómeno, conocido como selección natural, esperado bajo la teoría cuyos esbozos fueron escritos hace cerca de 170 años, fue subvalorado durante los primeros años del desarrollo de los antimicrobianos, al punto de generar la expectativa de que “se podría cerrar el capítulo de las enfermedades infecciosas”, como lo proclamó William Stewart en 1969 ante el Congreso de los Estados Unidos.

Sin embargo, con el tiempo, el número de microorganismos con diversos mecanismos de resistencia ha crecido, mientras que el número de nuevas moléculas antimicrobianas y la inversión económica en alternativas terapéuticas han decrecido de forma significativa. Ello llevó a que en el 2004 la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) lanzara la campaña “*Bad bugs, no drugs*” con el fin de urgir al gobierno de los Estados Unidos a promover una política de apoyo al desarrollo de nuevos medicamentos <sup>(1)</sup>.

Uno de los mecanismos de resistencia más reconocidos fue la aparición de las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas son utilizadas por diversas especies de bacterias Gram negativas –especialmente, por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*–, aunque no exclusivamente aquellas relacionadas con la infección hospitalaria.

El número de *Infectio* de este trimestre incluye dos publicaciones sobre las BLEE. Una de ellas presenta la epidemiología de las BLEE en la Orinoquia colombiana <sup>(2)</sup>, mientras que la otra reporta el impacto de un grupo de antibióticos sobre la colonización gastrointestinal por estos microorganismos <sup>(3)</sup>.

Múltiples antibióticos beta-lactámicos son capaces de seleccionar las BLEE, incluidas las quinolonas, las cefalosporinas y las cefalosporinas de tercera generación, en particular <sup>(4)</sup>. Este hallazgo ha sido utilizado por la industria farmacéutica para apoyar el mercadeo de varios de sus productos que se asocian con una menor probabilidad de selección de BLEE.

Cambiamos nuestra forma de pensar para tener una consideración ecológica, muy en línea con los cambios sucedidos en el mundo en los últimos 30 años. Los antibióticos, elementos terapéuticos muy efectivos y muy valorados por la sociedad, son medicamentos especiales porque al utilizarse no tienen impacto solamente sobre el individuo que los recibe o los consume, sino sobre el ambiente y, eventualmente, sobre la comunidad, y ¡no solamente la comunidad bacteriana!. Al exponerse a los antibióticos en diversas concentraciones, las bacterias con las concentraciones inhibitorias mínimas en determinado rango tienen mayores probabilidades de sobrevivir por mutaciones ocurridas al azar <sup>(5)</sup>; esto se denomina la teoría de la ventana de mutación <sup>(6)</sup>.

En Colombia se han identificado BLEE del tipo CTX-M, quizá con similar o mayor frecuencia que las derivadas de SHV y TEM, y sugiere una selección realizada por el uso de ceftriaxona y cefotaxi-

1 Profesor asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia. Dirección electrónica: jacortesl@unal.edu.co

me en la década de los noventa y en los últimos 10 años <sup>(7)</sup>. No obstante, la mayor fuente de cepas productoras de BLEE es el tracto digestivo de los individuos expuestos a los antibióticos <sup>(8)</sup>. En ellos, este reservorio permite la amplia diseminación de estas enzimas, no solamente en el hospital, sino también en individuos no hospitalizados y que circulan en la comunidad.

Por esta razón, el estudio de Rodríguez, *et al.*, es importante al demostrar que el uso de carbapenem se asociaba con una baja probabilidad de que la colonización persistiera a los 30 días <sup>(3)</sup>. Aunque no es la intención utilizar este medicamento para erradicar la colonización –pues podría limitar la diseminación de BLEE pero se asocia a la selección de carbapenemasas–, sí señala la importancia de hacerles seguimiento a estos pacientes después de ser dados de alta. Pueden ser fuente de infección en la comunidad o en los mismos pacientes si son nuevamente hospitalizados. Pero, sobre todo, al provenir del tracto digestivo, tienen la posibilidad de contaminar el ambiente.

Se ha determinado que los productos de animales para consumo humano pueden contaminarse con BLEE. Las alarmas se prendieron recientemente con la aparición de *Escherichia coli* NDM y de *E. coli* enteroinvasiva en Alemania. En el primer caso, se identificaron cepas de *E. coli* multirresistentes en cañerías de Nueva Dehli, que expresaban una metalo-beta-lactamasa –de allí el nombre de NDM– y que se diseminaron a numerosos países occidentales <sup>(9)</sup>. En el segundo caso, un brote por *E. coli* enteroinvasiva, con un fenotipo BLEE, fue responsable del mayor número de casos de síndrome urémico hemolítico en la Europa moderna.

La amplia diseminación de este microorganismo en la cadena alimentaria de un país desarrollado, llama la atención sobre la introducción en el medio ambiente de este tipo de microorganismos.

Pero, en nuestro mundo globalizado, no escapamos al efecto de microorganismos viajeros, como ya sucedió en una institución de Medellín, en la cual se diseminó una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-3, proveniente de un paciente israelí que había sido sometido a un trasplante hepático en dicha institución <sup>(11)</sup>.

La contención de la resistencia requiere de varios pasos, entre ellos la vigilancia, el uso racional de antimicrobianos y la implementación del control de infecciones en nuestras instituciones. Estos tres elementos deben fortalecerse en nuestro país para evitar que este problema, en constante crecimiento, tenga un mayor impacto sobre las posibilidades terapéuticas de nuestros pacientes.

## Referencias

1. Infectious Diseases Society of America. Bad bugs, no drugs: as antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 2004.
2. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio* 2011;15(1):147-154.
3. Rodríguez DA, Pérez M, Sarmiento F, Díaz J, Ruiz AI. Colonización del tracto digestivo en niños después de infección por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido y tratamiento con carbapenems, estudio prospectivo. *Infectio* 2011;15(1):155-159.
4. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, *et al.* International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:26-32.
5. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl.1):11-32.
6. Goossens WH, Mouton JW, ten Kate MT, Bijl AJ, Ott A, Bakker-Woudenberg IA. Role of ceftazidime dose regimen on the selection of resistant *Enterobacter cloacae* in the intestinal flora of rats treated for an experimental pulmonary infection. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:507-16.
7. Máttar S, Martínez P. Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología. *Infectio* 2007; 11(1): 23-35.
8. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, Attias D, Yinnon AM. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:534-42.
9. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J; European NDM-1 Survey Participants, *et al.* New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. 2010;15:19716.
10. Mellmann A, Harmsen D, Cummings CA, Zentz EB, Leopold SR, Rico A, *et al.* Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology. *PLoS One*. 2011;6:e22751.