

# MICROBIOS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS

¿El fin de un milagro terapéutico?



HACE un siglo la esperanza media de vida en Europa no llegaba a los 50 años. Muchas personas morían a edades tempranas a causa de infecciones de heridas, gastroenteritis, neumonías o meningitis, que hoy son prevenibles con vacunas y una higiene adecuada, o que pueden ser tratadas con unos fármacos maravillosos, los fármacos antimicrobianos.

La vida de los fármacos antimicrobianos comenzó hace cien años, con el descubrimiento de compuestos, como el salvarsán y las sulfamidas, que permitieron la curación de muchas enfermedades graves. Llamamos coloquialmente antibióticos a los fármacos que actúan contra las bacterias, pero dentro de los fármacos antimicrobianos se incluyen también a los que combaten las infecciones causadas por virus, hongos, protozoos y otros parásitos.

El final de la «Era preantibiótica» con el descubrimiento de cientos de fármacos antimicrobianos, como la penicilina, las cefalosporinas o las tetraciclinas, entre 1940 y 1962, hizo que la ciencia médica avanzase de forma espectacular (Ver cuadro 1). Se produjo un «milagro terapéutico», porque gracias a estos antibióticos podemos realizar trasplantes de órganos y otras operaciones quirúrgicas complejas, como la cirugía cardiovascular o la neurocirugía, tratar el cáncer con quimioterapia, o realizar pruebas diagnósticas invasivas que serían irrealizables por las numerosas complicaciones infecciosas que se producirían.

No debemos olvidar que las vacunas, los antibióticos y la higiene, personal y colectiva, han

contribuido de forma esencial a nuestro estado de bienestar con una vida más longeva y de mayor calidad. Precisamente en los países donde existe un control correcto de las enfermedades infecciosas la esperanza de vida supera los 75 años. Al contrario, en aquellos países donde la pobreza o la escasez de los recursos de la población no permite una lucha adecuada contra las enfermedades infecciosas se vive una situación mucho más sombría.

Sin embargo, sobre nuestro estado de bienestar, la resistencia a los antibióticos se cierne como una amenaza contra la salud, la seguridad alimentaria y el desarrollo sostenible. Una amenaza que puede comprometer muchos de los logros sociales y médicos conseguidos en las últimas décadas.

## Familias de fármacos antimicrobianos actuales (con algunos ejemplos) (Cuadro 1)

### Antibióticos

- Penicilinas (Amoxicilina, Penicilina G)
- Cefalosporinas (Cefalexina, Ceftriaxona)
- Aminoglucósidos (Amikacina, Estreptomina)
- Tetraciclinas (Doxiciclina, Tetraciclina)
- Macrólidos (Azitromicina, Eritromicina)
- Quinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino)
- Glucopéptidos y similares (Daptomicina, Linezolid, Vancomicina)\*
- Carbapenems (Imipenem, Meropenem)\*
- Fármacos antifúngicos (Anfotericina B, Caspofungina, Fluconazol)
- Fármacos antiparasitarios (Cloroquina)
- Fármacos antivíricos (Aciclovir, AZT, Ribavirina))

\*Antibióticos considerados de último recurso

Se estima que diez millones de personas, un millón de ellas en Europa, estarán en el año 2050 en riesgo mortal por infecciones causadas por microbios resistentes a los antibióticos. Una mortalidad que podría superar a la causada por el cáncer (ocho millones de muertes anuales). Además, el coste de los tratamientos de las infecciones causadas por «supermicrobios» se dispararía, provocando una caída de entre 2% y 4% del Producto Interior Bruto mundial. La magnitud del problema es tan grande que la lucha contra las resistencias microbianas es un objetivo prioritario para la Unión Europea, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) de la Organización de las Naciones Unidas (ONU).

Estas organizaciones internacionales se han propuesto eliminar el empleo innecesario de antibióticos para evitar la selección de supermicrobios y limitar al máximo su diseminación. Por ejemplo, en la atención médica primaria o Medicina de Familia, se estima que solo uno de cada cinco tratamientos realizados con antibióticos es realmente necesario. El uso adecuado de estas herramientas médicas tan importantes, como son los antibióticos, es esencial.

Las resistencias microbianas a los antibióticos hacen que los fármacos que habitualmente son eficaces para combatir las infecciones se vuelvan inútiles. La aparición de estas resistencias es un fenómeno natural de baja frecuencia en bacterias, virus, hongos y protozoos, causado por mutaciones genéticas aleatorias, que heredan sus descendientes. En las bacterias también se observa un intercambio horizontal de información genética de unas bacterias a otras.

Los genes responsables de esta resistencia pueden ser adquiridos del medio ambiente (transformación bacteriana), de bacterias afines (conjugación) o por virus bacteriófagos (transducción). La presencia de estos genes de resistencia en unas estructuras denominadas plásmidos (anillos de ADN extracromosómico), facilita el intercambio y la propagación más rápida de las resistencias. Por selección natural, un microbio resistente a un antibiótico que se está utilizando para tratar una infección, adquirirá una ventaja sobre otros microbios competidores no resistentes, sobrevivirá y se multiplicará. Muchos de estos supermicrobios son habitantes del aparato digestivo de las personas y los animales y pueden propagarse, como las bacterias denominadas *Enterococcus* o las denominadas enterobacterias, a través de las aguas residuales y los suelos contaminados.

El tratamiento antibiótico correcto, con dosis y duración adecuados, disminuye la selección de microbios

resistentes. Sin embargo, desde que comenzamos a emplear un antibiótico nuevo, empieza la cuenta atrás de su vida terapéutica útil. Ya en 1945, Alexander Fleming, en su discurso de premio Nobel por el descubrimiento de la penicilina, comentaba que el empleo de dosis insuficientes de penicilina expondría a los microbios a cantidades no letales del fármaco que los podría volver resistentes.



El uso incorrecto o imprudente de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades humanas, los animales o las cosechas, aumenta espectacularmente la frecuencia de bacterias resistentes.

Está comprobado que el uso incorrecto o imprudente de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades humanas, los animales o las cosechas, aumenta espectacularmente la frecuencia de bacterias resistentes. También contribuyen las prácticas inadecuadas en la cría del ganado, como el uso de los antibióticos para el engorde de los animales, la depuración incorrecta de las aguas residuales y los residuos orgánicos, la manipulación de los alimentos en condiciones sin garantías sanitarias, o la higiene personal y social deficientes.

A este problema se suma el uso de antibióticos caducados, falsos o fraudulentos que no contienen el principio activo en dosis suficiente. Estos antibióticos fraudulentos son con frecuencia los únicos asequibles en el mercado de muchos pueblos y ciudades del planeta y, además, Internet facilita la venta de estos productos engañosos.

El mayor consumo de antibióticos se observa en países con economías emergentes, como India, China, Indonesia, Nigeria y Sudáfrica, entre otros. En Europa los países del Mediterráneo y del Este (Italia, Grecia, Serbia, Rumanía, Rusia, etc.) son los mayores consumidores de antibióticos. En los países en los que se ha disparado el consumo innecesario de antibióticos se está observando que casi la mitad de las infecciones están causadas por



microbios resistentes. Sin embargo, el problema de las resistencias a los antibióticos no es un problema local y se han encontrado microbios resistentes tanto en países muy industrializados, como Estados Unidos o Japón, en islas prácticamente deshabitadas, como las Svalbard (Océano Ártico), como en tribus aisladas en las selvas de la Amazonía. En la diseminación tan amplia y la persistencia de estos supermicrobios intervienen muchos factores, como son el cambio climático, la migración de poblaciones humanas y animales, el transporte de mercancías o la contaminación del medio ambiente.

España ocupa uno de los primeros puestos mundiales de consumo de antibióticos sin que exista ninguna razón que justifique este consumo exagerado. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), después de valorar un estudio realizado en 2018 en 82 centros sanitarios, ha estimado que las superbacterias resistentes a los antibióticos eran responsables de un tercio de las estancias hospitalarias. Estas superbacterias causaron enfermedad a 180.600 personas, de las que 35.400 murieron. Muchas de estas personas fallecidas padecían enfermedades graves y es difícil valorar la importancia real de los microbios resistentes en la causa de su muerte. Sin embargo, debemos resaltar que las infecciones causadas por microbios multirresistentes requieren tratamientos más prolongados y menos eficaces, con fármacos no exentos de toxicidad. También conllevan una estancia mayor en el hospital, una frecuencia elevada de complicaciones médicas, así como de gastos terapéuticos y hospitalarios más elevados.



Se estima que diez millones de personas, un millón en Europa, estarán en el año 2050

Si comparamos estas cifras de mortalidad con las 1.830 muertes en accidentes de tráfico notificadas por la Dirección General de Tráfico (DGT) en 2017, ¡las superbacterias fueron diecinueve veces más letales!

Los hospitales continúan siendo un reservorio de microbios multirresistentes a los antibióticos debido a la presencia de pacientes graves que son tratados con múltiples fármacos, lo que facilita la selección de superbacterias. Inicialmente estas infecciones estaban causadas por bacterias como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias multirresistentes, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. En la actualidad, se han sumado también micobacterias, hongos y parásitos resistentes a los fármacos antimicrobianos (Ver cuadro 2). Sin embargo, la multirresistencia

## Enfermedades infecciosas para las que son necesarios nuevos fármacos antimicrobianos (Cuadro 2)

Tuberculosis  
Paludismo (Malaria)  
Sida  
Enfermedades bacterianas resistentes a los antibióticos causadas por:

- a) De máxima prioridad (situación crítica)
  - *Acinetobacter baumannii*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, etc.)
- b) De prioridad alta
  - *Enterococcus faecium*
  - *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
  - *Helicobacter pylori*
  - *Campylobacter*
  - *Salmonella*

- *Neisseria gonorrhoeae*
- c) De prioridad media
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Shigella*

Enfermedades causadas por hongos resistentes a los fármacos antifúngicos

- *Candida auris*
- *Aspergillus fumigatus*
- *Lomentospora prolificans*
- Mucorales

Enfermedades causadas por parásitos resistentes a los fármacos antiparasitarios

- Tripanosomas africanos (Enfermedad del Sueño)
- Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas)
- Leishmania* (Kala azar y otras leishmaniasis)



en riesgo mortal por infecciones causadas por microbios resistentes a los antibióticos.

a los antibióticos no está restringida al ámbito hospitalario y se han detectado infecciones en la comunidad que afectan a personas que no padecen enfermedades graves, habitualmente jóvenes y adultos con importantes actividades y tareas sociales y profesionales.

Nos preocupa que, en casi cuatro décadas (entre 1962 y 2000), no se han desarrollado nuevas clases de antibióticos y los escasos antibióticos comercializados fueron desarrollados en el siglo XX. Al mismo tiempo, la aparición de resistencias a los llamados antibióticos de último recurso como aztreonam, carbapenems, linezolid o vancomicina, nos han puesto en una situación alarmante.

El problema de los microbios multirresistentes no se circunscribe a la salud humana, ya que la interrelación con los animales domésticos y salvajes, las cosechas y el medio ambiente es cada vez más estrecha. Este problema terapéutico se transforma en un problema ecológico global que afecta a personas, ganadería y agricultura con importantes pérdidas económicas. Hay una única «Salud Global» y las enfermedades de las personas, los animales, las plantas y el medio ambiente están tan estrechamente asociadas, que para combatir y solucionar el grave problema que representan los supermicrobios, debemos desarrollar un plan global de salud.

La solución requiere un esfuerzo social y económico muy importante. Desde la ciencia estamos tratando de combatir a los microbios multirresistentes con el desarrollo de mejores técnicas de diagnóstico rápido y certero de las enfermedades infecciosas, para poder llevar a cabo un tratamiento antibiótico más apropiado y temprano. A esto se suma la búsqueda, mediante la secuenciación masiva de genomas microbianos, de dianas terapéuticas alternativas exclusivas o esenciales que destruyan al agente patógeno o por lo menos permitan disminuir su virulencia y así evitar la selección de mutantes resistentes. Estas acciones han facilitado el hallazgo de nuevos organismos productores de moléculas antimicrobianas, de animales, bacterias y hongos (Ver cuadro 3).

Otra vía importante de actuación se basa en la modificación de antibióticos conocidos, como tetraciclinas y macrólidos, para mejorar su espectro antibacteriano u obtener nuevos antibióticos, como la tigeciclina, que permitan disminuir el uso de los antibióticos más recientes. Al mismo tiempo, estos nuevos fármacos deberían evitar causar daño en la microbiota de los pacientes para no provocar desequilibrios que faciliten la aparición de microbios más agresivos, como *Clostridium difficile*.

Finalmente, nosotros individualmente, también podemos contribuir a la lucha contra los microbios multirresistentes. ¿Cómo? Siguiendo entre otras cosas lo que nos dicta el sentido común: no automedicarnos, no usar antibióticos cuando no son necesarios (por ejemplo, contra el resfriado), seguir las pautas de tratamiento que nos recomienda nuestro médico, no usar antibióticos que hayan recetado a otras personas, no consumir antibióticos caducados o de procedencia dudosa (no comprarlos por Internet), tener actualizado nuestro calendario de vacunación, preparar los alimentos de manera higiénica y recordar un hábito muy importante, que es lavarnos las manos con frecuencia.

**GUILLERMO QUINDÓS**  
Catedrático de Microbiología  
Universidad del País Vasco

### Nuevas opciones antimicrobianas en desarrollo (Cuadro 3)

Anticuerpos monoclonales	Cecropina
Albomicinas	Magainina
Citocinas	Polifemusina
Lantibióticos	Protegrina
Péptidos antimicrobianos	Catelicidinas
Defensinas	Dermcidina
Teixobactina	Terpenos
Gramicina	Virus bacteriófagos