



Resistencia a los antibióticos: la evolución en acción

Antibiotic resistance: the evolution in action

■ Joaquín Rodríguez Otero*

Resumen

La resistencia de las bacterias a los antibióticos constituye un problema médico de primera magnitud. En estas páginas se resumen los conceptos básicos y los fundamentos evolutivos de la resistencia bacteriana.

Palabras clave

Resistencia a los antibióticos. Lamarck *vs.* Darwin. Selección positiva.

Abstract

The resistance of bacteria to antibiotics is a medical problem of first magnitude. These pages summarize the basic concepts and evolutionary basis of bacterial resistance.

Key words

Bacterial resistance. Lamarck *vs.* Darwin. Positive selection.

■ En la euforia del progreso médico de la segunda mitad del siglo XX, estimulada por el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, se anunció con solemne imprudencia el principio del fin de las enfermedades infecciosas. Digamos que la profecía resultó ser, al menos en parte, cierta, porque realmente hemos conseguido un considerable éxito en la lucha contra algunas infecciones clásicas, casi todas de origen vírico. Así, la Viruela se declaró oficialmente erradicada en 1980, estamos cerca de hacer lo mismo con la Poliomiéltis y en cuanto al Sarampión, las Paperas, la Rubeola y otras infecciones exclusivas de la especie humana, su desaparición es un objetivo alcanzable a medio plazo. Pero éste no parece ser el caso de las infec-

* El autor es médico. Servicio de Microbiología del Hospital Universitario «12 de Octubre» (Madrid, España).

ciones bacterianas, porque hemos tropezado con el problema de la resistencia a los antibióticos que puede llegar a comprometer el éxito de muchos avances médicos. Quizá sea una exageración afirmar, como se ha dicho, que podemos regresar a la era pre-antibiótica al quedarnos prácticamente sin armas para tratar determinadas infecciones, pero es evidente que ésta es una situación que parece cada día más frecuente.

Y lo cierto es que todo era previsible simplemente observando el proceso de Evolución Natural de los seres vivos. De hecho, el problema se manifestó muy precozmente, casi desde el inicio del uso clínico de aquellas nuevas y maravillosas drogas: resistencia a las Sulfonamidas en 1939, a la Penicilina en 1941 y a la Estreptomicina en 1946. Desde entonces, como probablemente no podía ser de otro modo, el problema no ha hecho más que empeorar.

¿Qué significa «resistencia»?

Resulta demasiado simple decir que una bacteria es *resistente* a un antibiótico sólo porque es capaz de seguir multiplicándose en su presencia. En la práctica, nos enfrentamos a dos tipos posibles de resistencia: natural o adquirida. Para entender qué es la *resistencia natural* debemos empezar aceptando que los antibióticos no actúan desde «fuera» de la bacteria, sino que deben penetrar más o menos profundamente en su interior para alcanzar su *diana*, que es diferente para cada familia de antibióticos. Algunos no pueden penetrar en determinadas *especies* bacterianas (cuya *pared celular* es impermeable) o, aun siendo capaces de hacerlo, no encuentran ninguna diana sobre la que actuar, y es precisamente en estos casos cuando hablamos de *resistencia natural*. Da igual la concentración de antibiótico a la que se enfrente la bacteria, ya que, al ser radical y naturalmente resistente, soportará literalmente «lo que le echen». Debe quedar claro que estas resistencias naturales son estables y están muy bien definidas para cada especie, hasta el punto de que se utilizan a menudo como pruebas de laboratorio que ayudan en la identificación (i.e.: *Proteus mirabilis* es «naturalmente» resistente a Furantoína; *Serratia marcescens* a Cefalozolina, etcétera). Si no se cumple, la identificación es en principio errónea. Bueno: hasta aquí lo fácil. Ahora vamos a complicarlo un poco al referirnos a la *resistencia adquirida* por una bacteria previamente sensible.

Porque es precisamente la demostración de la resistencia adquirida lo que constituye una buena parte del trabajo de los laboratorios de Bacteriología y por una razón bien simple: en claro contraste con la *natural*, la resistencia *adquirida* es imprevisible. Afecta sólo a determinadas *cepas* dentro de la especie (para entendernos, los individuos humanos seríamos algo así como el equivalente a *cepas* dentro de la especie *Homo sapiens*), así que el laboratorio debe aclarar cuál puede ser la eventual respuesta de *esa cepa* frente a los antibióticos no comprendidos en su espectro natural de resistencia. Demostrar la sensibilidad o resistencia no es difícil, aunque

no vamos a entrar en detalles técnicos, pero es importante captar los matices de lo que realmente queremos decir cuando emitimos un informe de una bacteria como «Resistente» (R) o «Sensible» (S) a un determinado antibiótico.

La dificultad estriba en entender que, en general, la resistencia «adquirida» tiende a ser un concepto *relativo*, puesto que la inhibición de la bacteria depende de la cantidad (concentración) de antibiótico más que de su mera presencia. En muchos casos, la adquisición de un *mecanismo de resistencia* implica sólo que ahora se necesita «más» antibiótico para inhibir la multiplicación (a veces mucho más, aunque no siempre). Dicho esto, podríamos intentar vencer cualquier resistencia adquirida simplemente administrando cantidades masivas de antibiótico, pero desgraciadamente, no es posible, al menos «in vivo». Y no lo es porque ni siquiera el menos tóxico de los antibióticos es completamente inocuo: no puede administrarse a paladas. La dosificación de los antibióticos está regulada para conseguir concentraciones no sólo eficaces, sino también seguras en los fluidos corporales y en los órganos y tejidos del ser humano, aunque esas concentraciones pueden variar de acuerdo con muchos factores (dosis, vía de administración, peso del paciente..., etcétera). Si es demasiado baja puede resultar insuficiente para inhibir el crecimiento bacteriano, pero si es demasiado alta expondremos al paciente a la toxicidad propia del antibiótico, que puede ser importante.

Por lo tanto, ¿cómo decidimos en el laboratorio si una bacteria debe ser considerada como «Resistente» (R) o «Sensible» (S) a un antibiótico? En algunos casos es fácil. Por ejemplo, la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* son hoy Resistentes a la Penicilina (cuando en tiempos de Fleming prácticamente todas eran Sensibles) porque han adquirido la capacidad de producir un enzima —Penicilinasas— que destruye el antibiótico, de manera que basta con detectar el enzima para afirmar la Resistencia. En otros casos (la mayoría) recurrimos a la medida de la «concentración mínima inhibitoria» (CMI), que se define como «la menor concentración de un determinado antibiótico (expresada en µg/ml) que es capaz de inhibir la multiplicación de una determinada cepa bacteriana». Del resultado cuantitativo obtenido se infiere la Sensibilidad o Resistencia de acuerdo con criterios tabulados preestablecidos.

La base del razonamiento es bien simple y lógica: tiene que haber necesariamente una diferencia en la CMI de un determinado antibiótico entre cepas bacterianas de la misma especie «sin» o «con» mecanismos de resistencia. Si no hay ninguno, debería ser en principio baja (o relativamente baja: poco antibiótico basta para inhibir la multiplicación), mientras que la existencia de algún mecanismo de resistencia debe necesariamente implicar una CMI más elevada (se necesita más concentración de antibiótico para inhibir la multiplicación). Sólo hay un problema, y es que la distinción entre S y R basada en la CMI no siempre es clara y tajante e, inevitablemente, el criterio de separación en las dos categorías adolece, al menos en el caso de algunos antibióticos, de una cierta imprecisión.

El establecimiento de los «puntos de corte» entre Sensibilidad y Resistencia tiene un poco de arte además de ser una ciencia y es una tarea que corresponde a

los comités designados al efecto, nacionales o supranacionales. Puede ser fácil o más compleja, según el antibiótico, y se elabora manejando numerosos datos (por ejemplo: la distribución de la CMI de «la mayoría» de las cepas de esa especie, las concentraciones habituales que alcanza la droga en los fluidos corporales, las respuestas clínicas obtenidas, etcétera) y suponemos que para sorpresa del lector (y quizás también para vergüenza de los microbiólogos), los criterios de interpretación no están totalmente homogeneizados (¿demasiados comités?), aunque es cierto que se progresa en este sentido.

Por otra parte, la indicación de Sensibilidad (S) no va (desgraciadamente) siempre asociada al éxito del tratamiento, como la advertencia de Resistencia (R) no va indefectiblemente ligada al fracaso; pero digamos que por Sensibilidad debe entenderse que hay «muy razonables» probabilidades de éxito con el uso clínico de esa droga y cuando se indica Resistencia, «muchas» de fracaso. Así pues, el «antibiograma» de una bacteria frente a un panel de antibióticos debe ser considerado como un *consejo*, basado en la experiencia, de lo que se puede y de lo que no se debe administrar al paciente. En algunos casos, el concepto de Resistencia tiene gran fuerza clínica (el fracaso está prácticamente garantizado), mientras que en otros, no tanto.

El origen de la resistencia: Lamarck *vs.* Darwin

¿Por qué adquiere resistencia una bacteria previamente sensible? ¿Se «hacen» resistentes las bacterias? ¿Realmente se «adaptan» a la presencia del antibiótico? Eso es al menos lo que parece deducirse de muchas informaciones sensacionalistas, que poco menos que les atribuyen una astucia diabólica para acabar «venciendo» a los antibióticos que las pretenden destruir. Deben ser resabios del pasado, puesto que a principios de los años cuarenta del siglo XX todavía se utilizaban los conceptos de *entrenamiento* y *adaptación*, claramente teñidos de *lamarckianismo*, para explicar la resistencia bacteriana.

Recurriendo al famoso ejemplo de la jirafa, Jean Baptiste de Lamarck (1744-1829) decía que algún animal ancestral empezó a estirar su cuello para alcanzar las hojas altas de los árboles, con lo que, con el tiempo, consiguió un cuello un poquito más largo («la función hace al órgano») y, además, siempre según Lamarck, este cuello alargado se transmitía a la descendencia (la «herencia de los caracteres adquiridos»). Y así, muy poco a poco y generación tras generación, surgió la jirafa. De acuerdo con esta teoría, se aceptaba casi generalmente que el antibiótico alteraba (ocasionalmente) el metabolismo bacteriano de tal manera que la bacteria conseguía «adaptarse» a ese ambiente y era capaz de multiplicarse en presencia del antibiótico, pasando esa alteración metabólica «salvadora» a la descendencia.

Esta teoría «adaptacionista» fue finalmente superada en los años cuarenta del pasado siglo (antes de que se descubriera la estructura del ADN, en 1953) por los estudios de Demerec, que se basó en el *test de fluctuación* de Luria y Delbrück

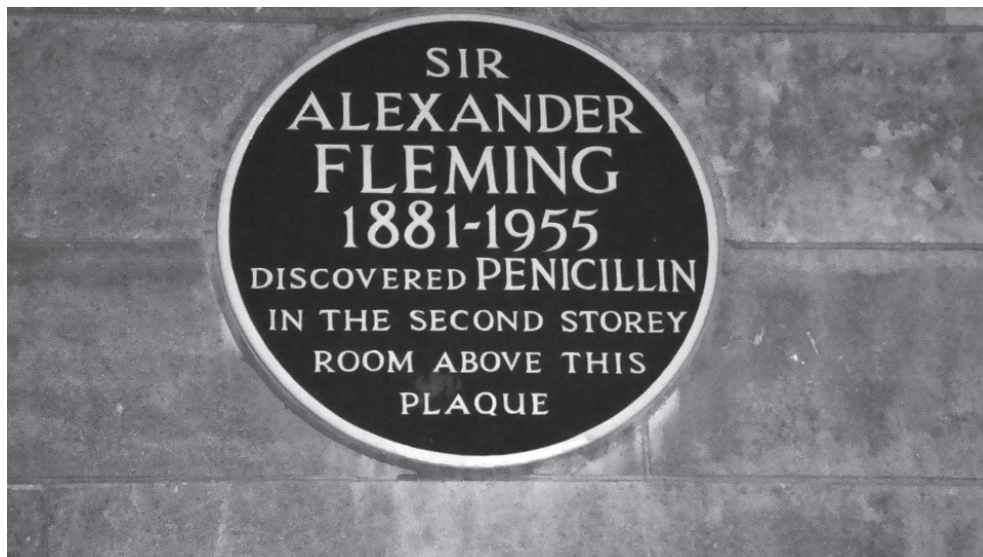


FIGURA 1.— La sencillez de lo realmente importante. En Londres, en el muro del St. Mary's Hospital que da a la acera, muy cerca de la estación de Paddington, esta placa anuncia el descubrimiento de la Penicilina (cortesía del autor).

para resolver el misterio de la resistencia bacteriana. La nueva teoría «genética» o «neo-darwinista», cuya importancia trascendía al fenómeno de la resistencia y era aplicable a la evolución de todos los seres vivos, rechaza de plano la idea *lamarckiana* de que es el ambiente el que provoca el cambio y dice, básicamente, que entre una masa de cientos o miles de millones de bacterias sensibles (presentes, por ejemplo, en un gran absceso o en el intestino humano) «puede» haber algunas «mutantes» espontáneas que, *por puro azar y sin inducción de ningún tipo*, han adquirido un mecanismo de resistencia al antibiótico como resultado de la mutación, aunque en realidad esto ha tenido lugar antes de que llegara el antibiótico. Este sólo actúa como «agente selectivo», eliminando a la población bacteriana sensible y permitiendo que las mutantes resistentes proliferen y ocupen su lugar (y puedan diseminarse y eventualmente transmitirse a otros pacientes). Por lo tanto, las bacterias «no deciden» la localización de su mutación precisamente para resistir al antibiótico y, desde luego, no son —no pueden ser— una excepción al principio general de Evolución de los seres vivos por Selección Natural.

Queda, sin embargo, por explicar el controvertido caso de las bacterias «hipermutadoras», en las que un ambiente hostil (no siempre relacionado con la presencia de antibióticos), puede dar lugar a muchos errores de copia, o dicho de otro modo, a muchas mutaciones (¿no tiene esto justo ese aire *lamarckiano* que intentamos rebatir?). El punto fundamental es que esas mutaciones no están *específicamente*

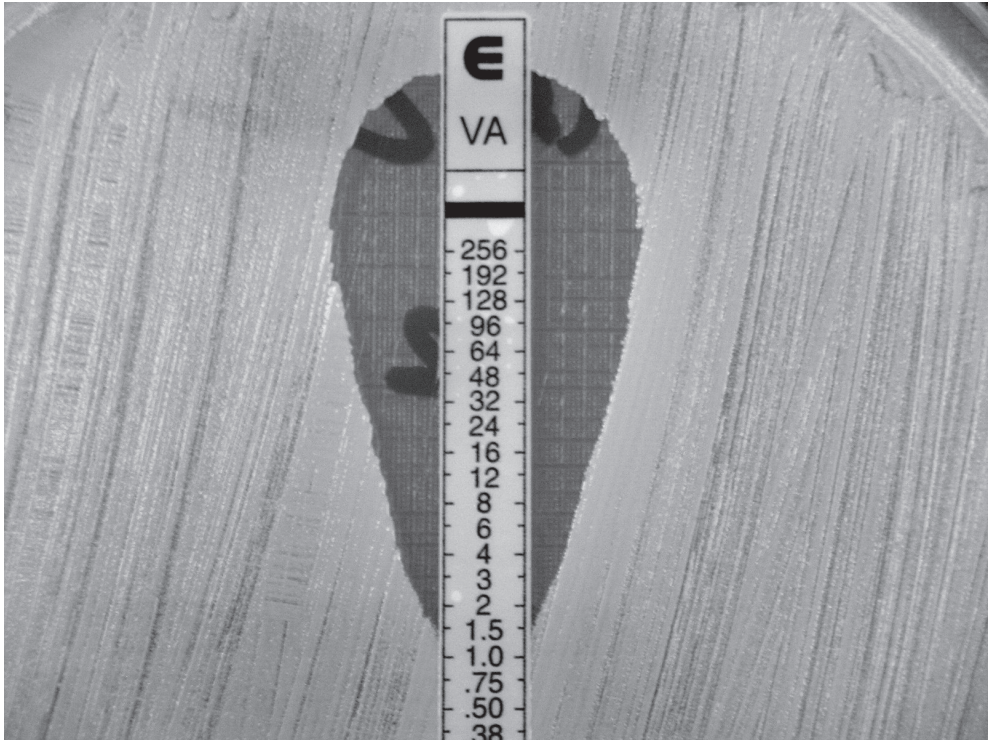


FIGURA 2.— Una de las muchas técnicas para determinar la CMI (ver texto). Una tira de papel que contiene un gradiente de antibiótico (VA: Vancomicina), aplicada sobre una placa de cultivo, permite comprobar la CMI para una cepa de *S. aureus*. En este caso, 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (cortesía del autor).

dirigidas para resistir al antibiótico, sino más bien repartidas completamente al azar por todo el cromosoma bacteriano (no vale la pena explicar el mecanismo), aunque a veces —sólo a veces— la casualidad quiere que alguna de ellas caiga en un gen clave que genera resistencia. Pero incluso en este caso, el Dogma Central de la Evolución queda a salvo: «la mutación ocurre al azar, independientemente de la utilidad que pueda tener para el organismo». El fenómeno de la resistencia es, por lo tanto, un ejemplo de «selección positiva» (darwiniana).

Pero algo no encajaba y era que, ocasionalmente, se aislaba una bacteria resistente a muchos antibióticos cuando el paciente sólo había recibido uno de ellos. ¿Por qué se «seleccionaba» una resistencia múltiple? Esto fue finalmente aclarado cuando Watanabe, en los años sesenta, puso de manifiesto el increíble mundo de la transmisión «horizontal» de resistencia entre bacterias (desde una bacteria resistente a otra sensible que tiene al lado, de la misma o de diferente especie). Lo que hoy conocemos como

«elementos genéticos móviles» (*plásmidos, transposones, integrones...*) son pequeños fragmentos de ADN independientes del cromosoma bacteriano (aunque a veces pueden caprichosamente «integrarse» en él, para desengancharse posteriormente y volver a ser libres) que circulan de manera aparentemente errática entre bacterias y pueden ser portadores de genes de resistencia, y no sólo a antibióticos, sino también, por ejemplo, a metales pesados. La bacteria que recibe un elemento genético de este tipo, digamos un *plásmido*, puede adquirir resistencia a varios antibióticos simultáneamente y -muy importante- esa bacteria será «seleccionada» por cualquiera de los antibióticos individuales cuya resistencia está codificada en el plásmido. Más aún: los fertilizantes que contienen mercurio (un metal pesado) seleccionan en la tierra bacterias que contienen plásmidos que acumulan genes de resistencia al mercurio... y a los antibióticos. Pronto se hizo evidente que la resistencia relacionada con la adquisición horizontal de estos elementos móviles era mucho más frecuente que la relacionada con mutación.

Juntando todas las piezas

Hoy sabemos que una bacteria puede ser resistente a los antibióticos mediante tres posibles mecanismos generales: 1) limitando o impidiendo su acceso a la diana, 2) alterando la propia diana, y 3) produciendo enzimas que inactivan el antibiótico; pero no es nada raro que se acumulen varios mecanismos de resistencia, incluso para el mismo antibiótico. Imaginemos ahora intuitivamente cómo puede surgir resistencia por «mutación». Tomemos, por ejemplo, el caso supuesto de un paciente que está siendo tratado con un antibiótico de la amplia familia de las quinolonas, que actúan fijándose e inactivando un enzima bacteriano llamado «topoisomerasa», cuya función es imprescindible para la bacteria. Imaginemos ahora que una mutación puntual (un simple error de copia del ADN) en el gen bacteriano que codifica el enzima en alguna de los miles de millones de bacterias presentes (en el foco de infección o, mejor aún, en el intestino grueso), altera ligeramente su estructura al cambiar un aminoácido por otro.

Quizá el cambio no signifique mucho para el enzima, que puede conservar su función, pero es posible que el antibiótico ya no se fije «tan bien» a su diana, que no es otra que el propio enzima. En este caso decimos que la bacteria ha adquirido espontáneamente un mecanismo de resistencia, que hace necesario acumular más antibiótico para salvar su «ahora» menor afinidad por el enzima. Es posible que no tenga consecuencias, porque la concentración de antibiótico puede ser suficientemente alta como para inhibir incluso a las mutantes; pero, si por alguna razón el nivel de antibiótico es bajo (más bajo que la concentración que ahora «resiste» la mutante), daremos ocasión a su selección natural y eventual proliferación. Incluso es posible que, posteriormente, se repita el proceso y se acumulen, siempre por azar, nuevas mutaciones *escalonadas* en el mismo gen, con lo que la bacteria será

cada vez más resistente a ese antibiótico. Y así se genera una bacteria *resistente por mutación* (en este caso solemos hablar de *resistencia cromosómica*, porque la mutación ha tenido lugar en un gen localizado en el cromosoma de la bacteria).

Sigamos imaginando ahora que el azar ha querido que el gen con la mutación que hace resistente a nuestra bacteria (al que ahora llamamos *qnr*, por *quinolone resistance*) caiga en las garras de uno de esos *elementos móviles* tan comunes, por ejemplo en un *integrón* o *transposón*. Se trata de auténticos fragmentos genéticos «saltarines», que cambian caprichosamente de posición en la hebra de ADN cromosómico y pueden *capturar* a otros genes (en nuestro caso, el gen «mutado»); y no sólo eso: también pueden *saltar* del cromosoma bacteriano a un plásmido y viceversa..., y pueden ser transferidos por diferentes mecanismos a alguna bacteria sensible que, también por azar, esté por allí cerca.

Y así, siempre por azar, se adquiere la resistencia «horizontal»: un valioso regalo que una bacteria hace a otra y que le dará una oportunidad de sobrevivir en presencia del antibiótico. Por supuesto, una vez localizado en un plásmido (o en cualquier otro *elemento móvil*), nuevas mutaciones espontáneas pueden permitir a nuestro *qnr*, o cualquier otro gen, seguir aumentando su capacidad de resistencia.

Conclusión

Nosotros no hemos *inventado* los antibióticos; sólo los hemos *descubierto* no hace demasiado tiempo, porque la gran mayoría de los que conocemos y usamos son productos metabólicos naturales de microorganismos terrestres a los que, evidentemente, aportan alguna ventaja evolutiva. Es imposible saber los que quedan por descubrir. Excepcionalmente, algunos (como precisamente las quinolonas) son totalmente sintéticos, pero en los demás casos, como mucho se ha modificado el núcleo químico básico (para mejorar el espectro o la farmacología) de lo que algún hongo o bacteria terrestre ha fabricado para nosotros.

En cuanto a la resistencia bacteriana, no es cosa nueva. El caso de las quinolonas, que hemos utilizado como ejemplo, es una excepción porque la resistencia es reciente, pero hace muchos millones de años que la Evolución favoreció el desarrollo de genes de resistencia a los antibióticos «naturales» en bacterias terrestres y acuáticas, empezando por los mismos microorganismos productores que deben, necesariamente, defenderse frente a ellos. Y hay evidencias de que esos genes de resistencia llegaron a nosotros (a «nuestras» bacterias) por transferencia horizontal desde bacterias saprofitas terrestres. Por ejemplo, los estudios filogenéticos sugieren que las llamadas «beta-lactamasas» (una amplísima superfamilia de enzimas, con más de trescientas variantes, que destruyen antibióticos beta-lactámicos), responsables de muchas de nuestras desdichas, surgieron en bacterias terrestres hace unos dos mil millones de años y fueron transferidas a plásmidos hace millones. Sin embargo, antes del siglo XX, los antibióticos «naturales» estaban muy diluidos en la Naturaleza y

es razonable pensar que el problema clínico de la resistencia ha sido acelerado por nosotros, que inyectamos desde hace setenta años en el medio ambiente miles de toneladas procedentes del consumo humano y animal. Recordemos que sólo desde 2006 se ha prohibido en la Unión Europea el uso de antibióticos en animales como suplemento alimentario. Esta es, sin duda, la razón principal de la enorme presión selectiva que se ejerce sobre el mundo bacteriano. Toda esa cantidad de antibióticos está presente, en concentraciones más o menos elevadas, en cuatro compartimentos naturales —humano, animal, tierra y agua— que se comunican ampliamente e intercambian microorganismos entre sí, mientras tiene lugar una asombrosa selección de mutantes y un inimaginable tráfico de elementos genéticos móviles. Así se generan las bacterias resistentes que, finalmente, pueden llegar, y de hecho llegan, a nosotros.

¿Qué podemos hacer? Quizás sólo intentar limitar la derrota, porque parece claro que no podemos ganar la guerra. Mientras usemos antibióticos, incluso correctamente, habrá resistencias porque la Evolución sigue y seguirá siempre su curso. Pero es posible que una prescripción más racional por parte de los médicos y un consumo más responsable puedan contribuir a disminuir la presión selectiva global. Ya que no podemos solucionar el problema, por lo menos que no se acelere su progresión. Porque, como no hay ninguna situación por mala que sea que no pueda empeorar, la emergencia de resistencias como problema médico coincide con la crisis de la industria farmacéutica, que ha decidido enfocar sus esfuerzos hacia otros objetivos más rentables que la investigación sobre nuevos antibióticos.

Pero, tal vez, ésa sea otra historia que deberá ser contada en otro momento...

Bibliografía seleccionada

- Aminov RI, Mackie RI. 2007. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 271:147-161.
- Arias CA, Murray BE. 2009. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st century: a clinical super-challenge. *N Engl J Med.* 360:439-443.
- Baquero F, Negri MC, Morosino MI, Blázquez J. 1998. Antibiotic-selective environments. *CID*, 27 (Suppl 1):S5-11.
- Creager ANH. 2007. Adaptation or selection? Old issues and new stakes in the postwar debates over bacterial drug resistance. *Stud Hist Phil Biol & Biomed Sci.* 38:159-190.
- Livermore DM. 2003. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *CID*, 36 (Suppl 1):S11-23.
- Livermore DM. 2009. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 64 (Suppl 1):i29-i36.
- Martínez JL. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 321:365-367.
- Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. 2000. High frequency of hypermutable in cystic fibrosis lung infection. *Science*, 288:1251-1254.
- Spellberg B, Guidos R, Gilbert D. 2008. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *CID*, 46:155-164.