

SUPERBACTERIAS PORTAN NUEVO GEN QUE LES HACE RESISTIR A TODOS LOS ANTIBACTERIANOS

Superbacteria carry new gene that makes them resist all antibacterials

*Por/ by Adolfo Marchese Morales**

Un grupo de científicos de China ha encontrado un nuevo gen en las bacterias gram negativas, el MCR-1. Este gen ha sido responsable de otorgarle resistencia a estas bacterias patógenas ante la colistina, el antibacteriano que los médicos emplean como última arma para combatir ciertas infecciones multi-resistentes. Con este gen, las superbacterias serán potencialmente epidémicas y las enfermedades que se creían controladas, como la neumonía, la tuberculosis y las infecciones del tracto urinario, podrían ser nuevamente letales.

Palabras claves: resistencia antibacteriana, MCR-1, colistina

Las bacterias son los microorganismos más numerosos del ecosistema. Están presentes en casi todos los lugares: en las montañas, en los ríos, en el aire, en el fondo de los océanos, en la revista u ordenador desde donde estás leyendo este artículo y, desde luego, están incluidas en nosotros, los seres humanos. Dentro de los seres humanos se clasifican en beneficiosas o patógenas. Las bacterias beneficiosas son las que forman parte de la flora intestinal, vías urinarias, pulmones, etc. Mediante una simbiosis controlada, estas bacterias viven en nuestro organismo y nos ayudan a asimilar nutrientes. Sin embargo, las bacterias patógenas pueden causar enfermedades graves como la tuberculosis, neumonía, infecciones del tracto urinario, infecciones intestinales, septicemia, etc.¹⁻⁵

Para defendernos de las bacterias patógenas, los seres humanos hemos obtenido en el laboratorio diversas sustancias químicas llamadas antibióticos o antibacterianos. Su efectividad la hemos aprendido de otros microorganismos como los hongos, principales enemigos de las bacterias. El antibacteriano más famoso fue

**Adolfo Marchese es licenciado en Química y, actualmente, se encuentra trabajando en la oficina de Evaluación de la Investigación, Dirección de Gestión de la Investigación de la PUCP (e-mail: am-archese@pucp.pe).*

A group of Chinese scientists have found a new gene in gram negative bacteria, the MCR-1. This gene has given pathogenic bacteria resistance to colistin, which is the antibacterial that medical doctors use as last line of defense against multi-drug resistant infections. Superbacteria with MCR-1 will be potentially epidemic, and diseases that were believed to be controlled such as pneumonia, tuberculosis and urinary tract infections could be lethal again.

Keywords: antibacterial resistance, MCR-1, colistin

obtenido a partir del hongo *Penicillium chrysogenum*: la penicilina. Fue descubierta en 1928 por Alexander Fleming. Sin embargo, en los últimos años, se ha encontrado que las bacterias se han vuelto más resistentes a los antibióticos, lo cual es un grave problema para nuestra salud, pues las enfermedades que fueron erradicadas en el siglo XX podrían volver.¹⁻⁵

1. Waggoner, B. y Speer, B.R.: "Bacteria: Life History and Ecology". University of California Museum of Paleontology, 2006. Consulta: junio de 2016 (☒).
2. Liu, Y *et al.* *The Lancet Infectious Diseases*, **2015**, *16* (2), 161-168 (☒).
3. Science Daily: "New gene that makes common bacteria resistant to last-line antibiotic found in animals, patients in China". Nota de 19 de noviembre de 2015. Consulta: enero de 2016. Disponible en: <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/11/151119095828.htm>
4. Actualidad RT: "Extremadamente preocupante": Una bacteria 'china' es resistente a todos los antibióticos". 20 de noviembre de 2015. Consulta: enero de 2016 (☒).
5. Preidt, R.: "Unos científicos detectan un gen que podría hacer que una bacteria sea resistente a todos los antibióticos". Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. Nota del 20 de noviembre de 2015. Consulta: enero 2016.

La resistencia a los antibacterianos

La resistencia antibacteriana es un fenómeno de adaptación natural de las bacterias. Las primeras resistencias fueron encontradas poco tiempo después del descubrimiento de la penicilina y tuvieron peso clínico a inicios de la década de los 50. Desde entonces, algunas de las numerosas formas de resistencia encontradas han sido la vía enzimática, la mutación cromosómica y la vía de transmisión horizontal mediante plásmidos.⁶⁻⁷

Si bien los antibacterianos han sido armas poderosas para la medicina, desde el advenimiento de numerosas resistencias en los años 60, se elevó la discusión en la comunidad científica sobre la utilidad de los mismos en un largo plazo. La producción de nuevas clases y familias de antibacterianos competía con nuevas formas de resistencia. A pesar de conocerse la resistencia, se dieron prácticas que potenciaron las mismas en lugar de evitarlas: los médicos recetaban libremente los antibacterianos cuando los síntomas de las enfermedades podían también deberse a infecciones virales; asimismo, los pacientes interrumpían sus tratamientos arbitrariamente cuando se sentían “sanos”; o se automedicaban con fármacos que no eran eficaces para un cierto tipo de infección, etc. Las razones antes expuestas, en combinación con la selección natural, contribuyeron a que este fenómeno se acelerara sin freno alguno.⁶⁻⁷

A finales de los años 80, las resistencias se tornaron agresivas en pacientes que adquirían enfermedades especialmente en los nosocomios. Algunas cepas se volvieron potencialmente peligrosas como los *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV), los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), *Escherichia coli* y *Salmonella* con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), o la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR). El peligro de las infecciones causadas por estas cepas es un asunto preocupante: el 64% de infecciones causadas por SARM, por ejemplo, son más letales que las que son causadas por una cepa no resistente; asimismo, la tuberculosis multiresistente ha aumentado un 3,5% en el año 2013 y ha sido detectada en 100 países.⁸⁻¹¹

Las formas de resistencia no se limitaron a las contempladas en la teoría pues a finales de la década de los años 1980 se descubrió que dos de las cepas más peligrosas (ERV y SARM) podían transferirse la resistencia a la vancomicina,

uno de los antibacterianos más poderosos, por medio del gen NCTC 12201. Con ello, el número de antibacterianos que quedaban para los tratamientos se reducían a la familia de las polimixinas, armas que poseía la medicina para tratamientos de infecciones muy graves que no respondían a los tratamientos convencionales. Sin embargo, en simultáneo se presentó una nueva causa de resistencia antibacteriana que generó sorpresa a nivel mundial: el uso de antibacterianos en agricultura y ganadería.^{10, 12}

Uso de antibacterianos en agricultura y ganadería

La administración de los antibacterianos no es exclusiva en seres humanos. Desde hace varias décadas, se han administrado estos fármacos a animales (ganado y peces) y a los cultivos. En los animales se emplean por tres razones: tratamiento de las enfermedades de los animales (bajo prescripción de un veterinario), como profilaxis de enfermedades que puedan sufrir los animales y como promotor del crecimiento para obtener animales con mayor rendimiento para consumo humano. En la agricultura se emplean en aditivos de agroquímicos como profilácticos de enfermedades causadas por cambios en la flora bacteriana del suelo, ya que estas forman parte de la materia orgánica del mismo.¹³⁻¹⁵

Si bien las prescripciones de los médicos veterinarios son razonables para mejorar la calidad de vida de los animales, los demás usos son controversiales pues los antibacterianos no fueron creados como profilácticos de enfermedades, ni tampoco como promotores del crecimiento animal. Algunos antibacterianos empleados como promotores del crecimiento animal son los glucopéptidos, las estreptograminas y los macrólidos. Se estima que en Europa se emplea 100 mg de antibacterianos/kg de carne.¹⁴

Los seres vivos convivimos con las bacterias, pues es imposible conseguir la profilaxis total: hay bacterias “buenas” que viven en nuestro organismo, como también bacterias dañinas que colonizan partes del organismo en busca de nutrientes. El problema es que los animales y las plantas forman parte de la cadena trófica y las bacterias adquieren resistencia en sus intestinos o sistema vascular, respectivamente. Los consumidores de ambos elementos portan las mismas bacterias que adquirieron esta resistencia. Por ello, el consumo de

6. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva N° 194. Abril de 2015. Consulta: enero 2016 (📄).

7. Errecalde, J.O.: “Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en la salud pública”. Capítulo 4 (La era de los antimicrobianos y de las resistencias). FAO: Roma, 2004.

8. Enright, M. *et al.* *PNAS*, **2014**, *99* (11), 7687 – 7692 (📄).

9. Cetinkaya, Y. *et al.* *Clin. Microbiol. Rev.* **2000**, *13* (4), 686 – 707 (📄).

10. Noble, W.C. *et al.* *FEMS Microbiol. Lett.* **1992**, *93*, 195 – 198.

11. Organización Mundial de la Salud: “*Tuberculosis multiresistente*”. Octubre

de 2015. Consulta: marzo de 2016 (📄).

12. Biswas, S. *et al.* *Expert Rev Anti Infect Ther.* **2015**, *10* (8), 917 – 934 (📄).

13. Organización Mundial de la Salud: “Uso de los antimicrobianos”. Consulta: marzo de 2016 (📄).

14. Stohr, K. *Boletín de medicamentos esenciales*. **2000**, *28* – *29*, 1 – 36.

15. Organización Mundial de la Salud: “Resistencia a los antimicrobianos transferida por animales productores de alimentos”. Nota informativa N° 2. **2008**. Consulta: mayo de 2016 (📄).

alimentos hace que los seres humanos portemos estas bacterias multiresistentes.¹³⁻¹⁵

Un factor que ha desencadenado este uso indiscriminado en animales es la falta de vigilancia o supervisión en esta materia. Se estima que más del 90% de los antibacterianos usados en Europa en el año 1987 eran administrados sin la prescripción de un veterinario. En consecuencia, el uso de antibacterianos reservados para cepas multiresistentes comenzó a emplearse en los distintos niveles, tanto para animales, plantas y seres humanos. La colistina fue el antibacteriano que cubrió las necesidades temporalmente.¹⁴

La colistina

La colistina es de la familia de las polimixinas (**figura 1**). Fue descubierta en 1947, pero recién fue empleada a comienzo de los años 1980 para tratar infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a los tratamientos convencionales, debido a su toxicidad renal y nerviosa.^{2, 5, 6, 12}

Su mecanismo de acción es similar a las penicilinas, pues destruye la pared celular. En este proceso (**figura 2**), la colistina se une a los lipopolisacáridos (LPS) y fosfolípidos de la membrana celular de las bacterias gram negativas y desplaza a los cationes como el Ca^{2+} y el Mg^{2+} que se encuentran en interacción iónica con los fosfolípidos de la membrana. Con ello, consigue la interrupción del transporte, la filtración del material del citoplasma y la posterior destrucción celular.¹²

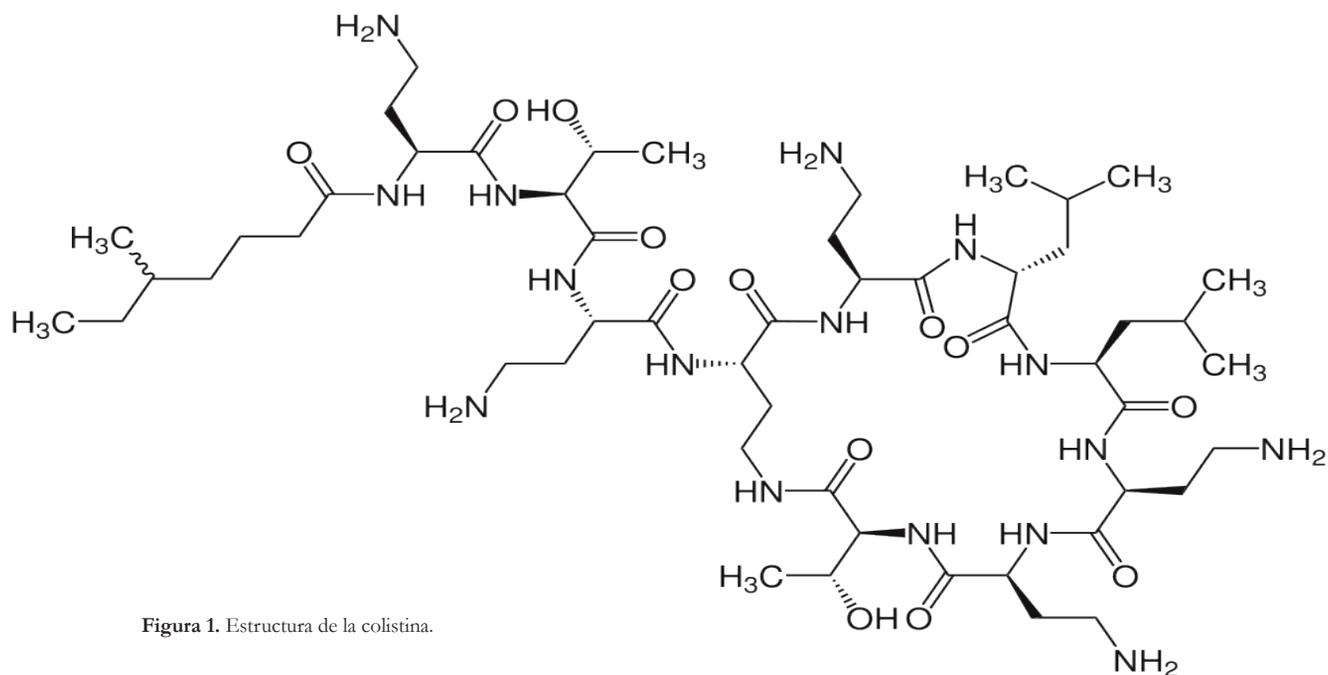


Figura 1. Estructura de la colistina.

Resistencia a la colistina

Las formas de resistencia común en las bacterias gram negativas a muchos antibacterianos consisten en el cambio de estructura de los lipopolisacáridos, que son unos polímeros complejos que están formados por un antígeno O, un oligosacárido (núcleo) y un lípido A. Este mecanismo de resistencia no es el único exhibido para la colistina. Hasta inicios de los años 2000, se conocía también su resistencia mediante mutación cromosómica, pero esta era incapaz de propagarse entre distintas bacterias.¹²

Sin embargo, un grupo de científicos financiados por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de China ha encontrado un nuevo gen en las bacterias gram negativas, el MCR-1, que parece que es el responsable de otorgarle resistencia a estas bacterias patógenas ante la colistina. El gen MCR-1 fue encontrado en bacterias gram negativas de la familia de las *Enterobacteriaceae* como la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras. Tras algunos ensayos bioquímicos, se encontró que el gen MCR-1 prevalecía en el plásmido de estas bacterias. Los plásmidos son formas de ADN que se comparten fácilmente entre generaciones del mismo tipo de bacteria e, incluso, entre distintas bacterias horizontalmente. Por ello, el gen es susceptible a propagación entre otras bacterias. “La aparición del MCR-1 anuncia un ataque contra el último grupo de antibióticos” advirtió Jian-Hua Liu, profesor de la Universidad de Agricultura del Sur de China.^{2-5, 12}

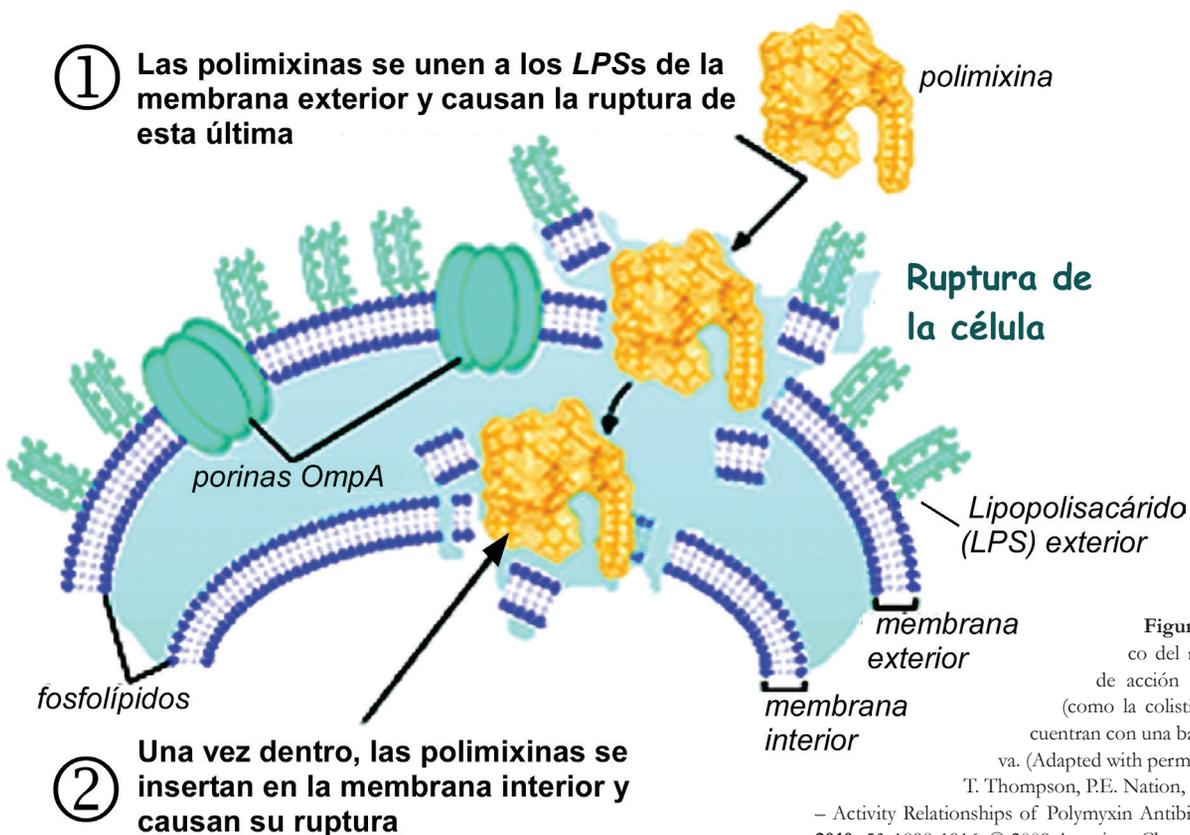


Figura 3. Distribución geográfica mundial (países en color más oscuro) en los cuales se ha observado la prevalencia de MCR-1 en seres humanos a inicios de 2016. (Tomado de referencia [16]) (16).

El gen MCR-1 fue identificado como principal responsable de una forma resistencia con valor agregado. Este gen codifica a un miembro de la familia de las enzimas fosfoetanolaminas y que se añade al lípido A de los lipopolisacáridos. Al añadirse, se produce un cambio estructural de la membrana celular bacteriana y, en consecuencia, la colistina no puede anclar e incorporarse a la membrana, lo que provoca que el antibacteriano pierda su eficacia. Este fenómeno fue comprobado con un modelo *in vivo* de *Escherichia coli*.²

El origen de esta nueva resistencia se encuentra en el uso extensivo de la colistina en los aditivos empleados en la agricultura y la ganadería. Parece que los cerdos fueron más propensos a desarrollar la resistencia y, luego, esta se propagó a los humanos. A la fecha, hay 1 300 casos de resistencia a la colistina en pacientes hospitalizados en China. A nivel mundial, el gen se ha extendido hacia los países más poblados del mundo como Estados Unidos, China, Francia, Gran Bretaña y Portugal, entre otros (**figura 3**). Para ellos, las armas que quedan son la combinación sinérgica de la colistina con otros antibacterianos como rifampicina, pues la combinación de colistina y carbapenemas ha tenido resultados desalentadores en nuevas formas de resistencia similares.^{3-6, 12, 16-17}

Perspectivas sobre la solución al problema

El impacto mundial de esta resistencia debería invitar a la reflexión sobre el uso industrial de los antibacterianos. Algunas medidas propuestas son: restringir el uso de los antibióticos en agricultura y ganadería, administrar los antibacterianos solo en pacientes con infección comprobada, vigilar la distribución, importación y ventas de los medicamentos en el territorio y, finalmente, promover la investigación científica hacia terapias alternativas al uso de antibacterianos. Sin embargo, una de las medidas más sencillas que podemos adoptar es la prevención.^{3, 5}

En el Perú, el ente encargado de la supervisión a la administración de medicamentos es la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud. La regulación del uso racional de los medicamentos se encuentra en el artículo 75 de la Ley General de Salud. El próximo gobierno debería realizar un estudio actual del problema en el Perú, con la finalidad de establecer políticas públicas en materia tanto sanitaria como en la supervisión de las prácticas de los agricultores, ganaderos y productores de alimentos. El compromiso debe ser general e inmediato, pues ya se ha pospuesto más de medio siglo.

Recibido: 15 enero 2016

Aceptado en su forma final: 28 junio 2016

16. Skov, R.L. y Monnet, D.L. *Euro Surveill.* **2016**, *21* (9). pii=30155 (■).

17. Kumar, M. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **2016**, *37*, 624 – 625 (■).

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Errecalde, J.O.: “Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en la salud pública”. Capítulo 4 (La era de los antimicrobianos y de las resistencias). FAO: Roma, 2004 (■).

Liu, Y.Y.; Wang, Y. Walsh, T. R.; Yi, L.Y.; Zhang, R.; Spencer, J.; Doi, Y.; Tian, G.; Dong, B.; Huang, X.; Yu, L.F.; Gu, D.; Ren, H.; Chen, X.; Lv, L.; He, D.; Zhou, H.; Liang, Z.; Liu, J.H. y Shen,

J.: “Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study”. *The Lancet Infectious Diseases*, **2015**, *16* (2), 161-168 (■).

Organización Mundial de la Salud: “Resistencia a los antimicrobianos”. Nota descriptiva N° 194. Abril de 2015. Consulta: enero de 2016 (■).