

Comprender la evolución de la resistencia a los antibióticos para contrarrestarla

José Luis Martínez

Centro Nacional de Biotecnología. CSIC.

Tal y como reconocen distintas organizaciones internacionales, la resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de salud pública más relevantes a los que se enfrenta la humanidad. Para dar cuenta de dicha importancia, hemos de recordar que las infecciones han sido, posiblemente tras la malnutrición, la mayor causa de mortandad en la humanidad. La implementación de sistemas higiénicos y de tratamiento de residuos (por ejemplo, de aguas fecales), en primer lugar, y el desarrollo vacunas y de antibióticos y, posteriormente antifúngicos y antivirales, han hecho que la prevalencia de las enfermedades infecciosas como causa de mortandad haya descendido drásticamente, sobre todo en países con sistemas sanitarios amplios y de buena calidad. La emergencia y diseminación de patógenos resistentes a fármacos puede cambiar el panorama, siendo el problema especialmente acuciante en el caso de las infecciones bacterianas, objeto del presente dossier.

Un aspecto a destacar es que el problema de la resistencia a los antibióticos no afecta solo al tratamiento de infecciones clásicas como la tuberculosis, el tifus o el cólera. La práctica médica actual requiere sistemas eficaces de prevención y tratamiento de infecciones, asociadas a

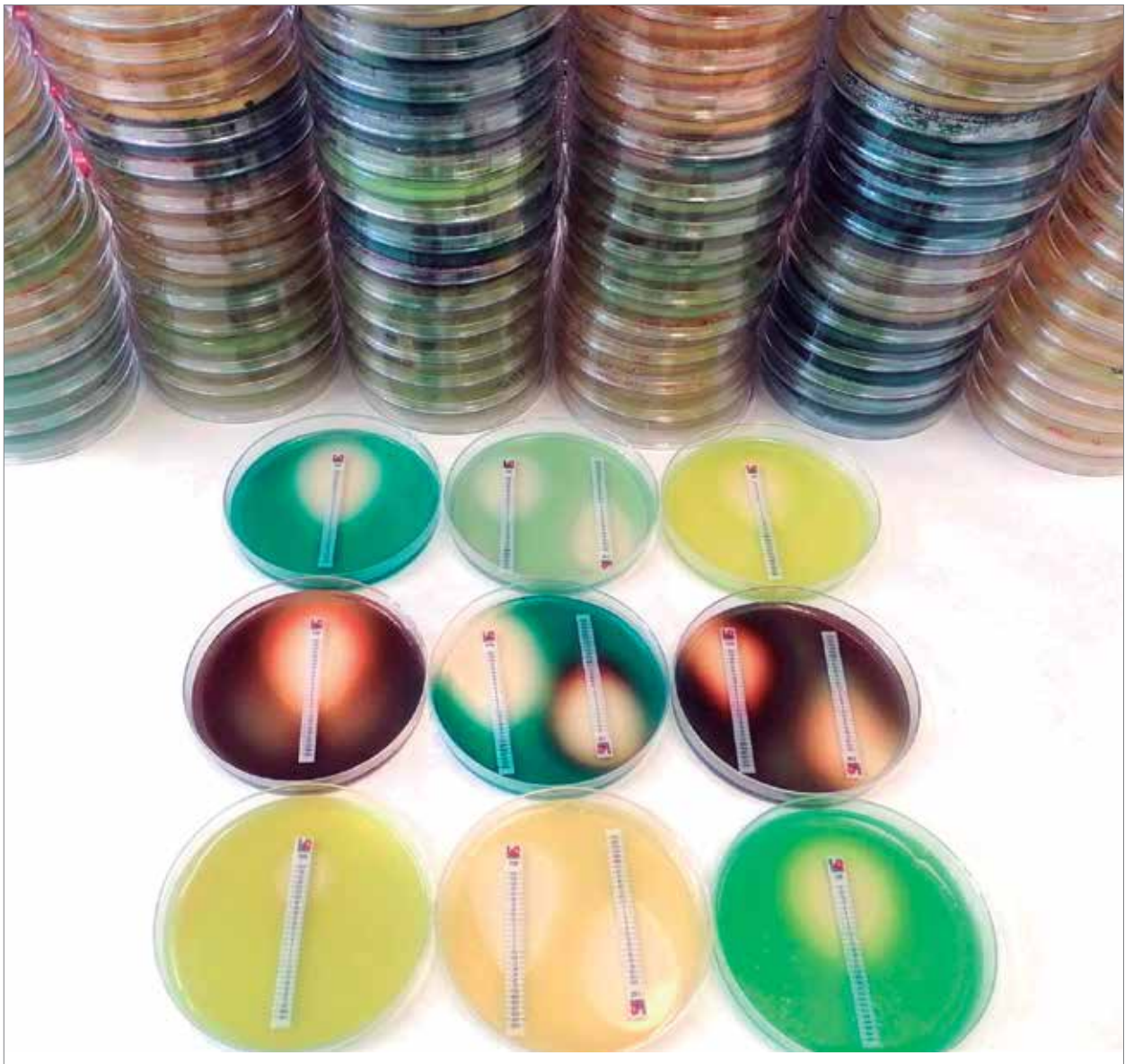
procedimientos que, bien producen inmunodepresión (trasplantes, quimioterapia,...), bien favorecen el acceso de los patógenos a los tejidos del paciente (cirugía, cateterización, ...). Si los antibióticos dejan de ser eficaces, un gran número de prácticas médicas que hoy son de uso habitual estarían comprometidas por el riesgo de infección.

Sabiendo que la causa más importante de selección de la resistencia a los antibióticos es el propio uso de los mismos, la estrategia básica (y casi única) usada para contrarrestar dicha resistencia es disminuir el uso de dichos fármacos. Sin embargo, hemos de considerar que el problema de salud al que nos enfrentamos es la infección, no la resistencia a los antibióticos y por tanto la disminución en su uso tiene un límite porque es necesario tratar al paciente que lo requiere. Esto quiere decir que, incluso si se hace un uso óptimo de antibióticos, la emergencia de bacterias resistentes es una consecuencia inexorable de la evolución; los microorganismos resistentes siempre van a ser seleccionadas. Hemos también de tener en cuenta que, mientras la emergencia de bacterias resistentes requiere selección, la transmisión de las mismas puede hacerse en ausencia de presión selectiva. Podemos concluir por tanto que restringir el uso de antibióticos es necesario, pero no suficiente, para eliminar la resistencia a los antibióticos.



En la época dorada del descubrimiento de los antibióticos este problema se soslayaba con la introducción de nuevos compuestos antimicrobianos. Sin embargo, desde hace décadas el número de nuevos antibióticos introducidos en el mercado es limitado. Esto no es solo debido a que es cada vez más difícil encontrar dichas moléculas, sino a aspectos económicos y regulatorios cuya discusión va más allá de la intención del presente dossier.

Una alternativa al desarrollo de nuevos antibióticos es una mejor utilización de los que ya disponemos y para ello resulta crítico comprender las causas y



Efecto de la adquisición de resistencia a los antibióticos en la fisiología bacteriana. En la figura se muestran distintos mutantes, seleccionados en presencia de antibióticos, a partir de un único clon de *pseudomonas aeruginosa*. Como se observa, la adquisición de resistencia conlleva cambios fenotípicos que van más allá de la propia resistencia a los antibióticos.

las consecuencias de la evolución de la resistencia a los antibióticos.

Los estudios de resistencia se han centrado tradicionalmente en el paciente y en la epidemiología de los elementos (genes de resistencia o mutaciones) implicadas en dicha resistencia. Sin embargo, está hoy plenamente aceptado que la resistencia a los antibióticos es un problema de Salud Única en la que participan una variedad de ecosistemas conectados (hospitales, granjas, aguas residuales...), así como un problema de Salud Global dado que la resistencia que aparece en un punto geográfico concreto termina expandiéndose por todo el mundo. Entender el componente ecológico (incluyendo

la comprensión del hospital como un ecosistema en si mismo, discutido en el presente dossier) y la contribución de los distintos reservorios a la resistencia a los antibióticos es, por tanto, esencial para contrarrestar la dispersión de dicha resistencia. Por su parte, la comprensión no solo de las causas de la resistencia, sino de las consecuencias de la misma para la fisiología bacteriana, puede permitir identificar puntos débiles, como la sensibilidad colateral o la pérdida de competitividad (*fitness*), discutidas en el presente dossier, que sirvan para desarrollar estrategias más eficaces para tratar las infecciones y, eventualmente, eliminar de modo específico las poblaciones de bacterias resistentes a los antibióticos. ■