

SUPERBUGS, ECUADOR Y EL FUTURO

Mónica Cartelle Gestal^{1,a} José Eduardo Villacís^{1,b}

RESUMEN

Hoy en día las resistencias a antimicrobianos es un problema a nivel mundial, convirtiéndose en el punto prioritario de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2013. Esta pandemia del siglo XXI hay que tratarla desde las bases, y el problema se incrementa por la capacidad de las bacterias de resistir y a medida que esto avanza llegará el día que no tendremos ningún antibiótico disponible para el tratamiento de infecciones.

En los últimos 25 años el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos se ha enlentecido, el uso y abuso de antimicrobianos ha incrementado en un 50% las tasas de mortalidad en pacientes infectados con patógenos resistentes, y la circulación de estas súper bacterias se encuentran distribuidas a nivel mundial, en nuestro país la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno en constante crecimiento pero carecemos de datos actualizados que nos proporcionen una visión global del estado actual.

Esta revisión pretende actualizar el estado del arte de las investigaciones actuales en este campo y las nuevas alternativas terapéuticas, de tal modo que nos haga replantearnos un cambio en la política antibiótica y medicina actual para tratar infecciones.

Palabras clave: Resistencias, política antibiótica, BLEEs, carbapenemasas, Ecuador

SUMMARY

Nowadays the antibiotic resistance is a worldwide problem, and it was the priority for the WHO in the year 2013. This is the new plague of the XXI century and we have to start to treat it from the beginning. The problem is the ability of the bacteria to mutate and resist and as this is moving on it will be a day in which we will not have any treatment.

In the last 25 years the development and commercialization of new antibiotics is going slowly. The use and abuse of antimicrobials had increased the mortality rates in 50% in patients infected with resistant pathogens. The superbugs are spread in the whole world and the number of resistant isolates is increasing. Unfortunately we lack of up to date that can offer us a view of the real situation in our country.

This review is going to update the knowledge in this area as well as new therapeutic options, in a way that it makes us think about a change in the antibiotic policies and the actual treatment for infectious diseases.

Key words: Resistance, antibiotic policy, BLEEs, carbapenemasas, Ecuador

INTRODUCCIÓN

Desde 1940 en que Abraham & Chain describen la primera resistencia a metilina¹ en un Staphylococcus hasta hoy en día, diversos mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos han sido descritos. Teniendo en cuenta que muchos de estos antibióticos se han aislado de hongos (como por ejemplo Penicillium spp) por lo tanto se encuentran en condiciones normales en la naturaleza, explica por qué desde el principio de la era antibiótica comenzó simultáneamente la era de la resistencia a los mismos.

Una de las familias de antibióticos que se emplea más frecuentemente son los beta-lactámicos. Estos son agentes antimicrobianos que tienen en su estructura un anillo β -lactámico y este, junto con los radicales específicos, va a unirse a las dianas donde ejerce su acción (proteínas fijadoras de penicilina o PBP). Los antibióticos β -lactámicos son agentes bactericidas, que deben su espectro de acción a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana induciendo además un efecto autolítico². Dentro de esta familia de antibióticos incluimos las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemicos e inhibidoras de la betalactamasa.

Como hemos mencionado con anterioridad el desarrollo de resistencias iba en paralelo a la síntesis y descubrimiento de nuevos antibióticos y por ello se comenzó el desarrollo de antibióticos de origen semisintético o sintético, pero nuevamente las resistencias aparecieron con cierta rapidez (como es el caso del linezolid³, oxazolidona que desarrollo las primeras resistencias en pacientes, en aproximadamente 3 años).

Originariamente el problema de la resistencia estaba focalizado en un ambiente más hospitalario, pero debido a diversas causas tales como el no lavado de manos tras contacto hospitalario, el abuso de antibióticos en agricultura y ganadería, etc. Han hecho que hoy en día estos patógenos multiresistentes sean un problema comunitario. En el 2002 se publicó por primera vez en España, como en la comunidad existía un alto número de aislados con BLEE, en concreto la CTX-M-14⁴. Tras esto en España se identificaron nuevos mecanismos de resistencia tipo BLEE^{5,6}.

También se ha de tener en cuenta la elevada capacidad de mutación de las bacterias y como una simple mutación puede alterar completamente la funcionalidad, incrementándola o bien disminuyéndola y como este tipo de resistencias, que están asociadas con transmisión por plásmidos, pueden diseminarse incluso in vivo en el paciente⁷. En cualquier caso, des-

de que esto comenzó, no solo la situación no ha mejorado sino que el problema actual es aún mayor, las carbapenemasas se están aislando en todo el mundo y América Latina no es menos⁸.

La OMS declaró el 2013 el año de las resistencias antimicrobianas. En su reporte, Ears net reporting protocol 2013, la "European antibiotic resistance surveillance network"⁹, establece que la resistencia a antimicrobianos y otros tratamientos de enfermedades infecciosas (virus, parásitos, hongos y micobacterias) supone un gran problema en la salud europea, ya que esto supone incrementar los costos del cuidado del paciente (en ocasiones ingreso hospitalario), fallo en los tratamientos y en el peor de los casos, muerte del paciente.

Debido a la situación actual, el pánico se extiende no solo entre la comunidad médica, sino industria farmacéutica y pacientes, ya que el desarrollo de resistencias nos plantea un futuro en el cual carezcamos de una terapia para los pacientes. Esto, junto con los nuevos descubrimientos, está dirigiendo la investigación actual hacia diferentes campos terapéuticos tales como la nanotecnología.

Mecanismos de resistencia a β -lactámicos

Los mecanismos de resistencia a β -lactámicos son diversos, en la tabla 1 se muestran los diversos tipos.

Mecanismo de Resistencia	Principales ejemplos	Frecuencia
Inactivación Enzimática	Producción de β -lactamasas en Gram+ y Gram -4,8, 10-11	+++
Modificación del blanco	Mutaciones y Recombinación de genes de PBP12 en Streptococcus pneumoniae o Haemophilus influenzae	+++
Bombas de flujo	Mecanismo de expulsión activa del antibiótico13	++
Impermeabilidad de membrana	Deficit de Porinas o disminución en los niveles de expresión de las mismas14	++

Tabla 1: Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos así como la frecuencia con la que se encuentran en aislados clínicos

1.- Las β -lactamasas (enzimas o proteínas que rompen el antibiótico). Las β -lactamasas se encuentran sobre todo en bacterias Gram negativas, son enzimas catalíticas de naturaleza proteica cuya producción está controlada en cada una de ellas por un gen, bien cromosómico o bien plasmídico. Actúan rompiendo el enlace amídico del anillo β -lactámico, con lo que éste pierde la capacidad de unirse a las PBP. La producción de estas β -lactamasas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo se producen en presencia de un β -lactámico). Estas se clasifican en cuatro grupos¹⁵⁻¹⁷:

1 Laboratorio de Referencia Nacional de Resistencias antibióticas. INSPI. Quito, Ecuador

a Investigador principal, Prometeo

b Lcdo. Responsable del área de bacteriología molecular

Recibido el 19 de Febrero del 2014
Aceptado el 30 de Mayo del 2014.

Correspondencia
Dra. Mónica Cartelle Gestal
Laboratorio de Referencia Nacional de Resistencias antibióticas. INSPI. Quito, Ecuador
Investigador principal, Prometeo
Email: mcarges@gmail.com
Quito - Ecuador

- A. Clase I: Activas frente a cefalosporinas, de naturaleza cromosómica e inhibidas por competición con cloxacilina. Son principalmente cefalosporinas. Dentro de este grupo se encuentran las beta-lactamasas de espectro extendido, las cuales tienen una alta capacidad de hidrólisis frente a cefalosporinas de tercera generación y monobactam.
- B. Clase II: Activas frente a penicilinas inhibibles por competición con cloxacilina y con clavulánico.
- C. Clase III: Hidrolizan a igual velocidad las penicilinas que las cefalosporinas. Son altamente sensibles a la inhibición por clavulánico, tazobactam, sulbactam y cloxacilina.
- D. Clase IV: Resistentes a inhibición por cloxacilina pero sensibles a clavulánico.
- E. Clase V: Penicilinasas que se inhiben por clavulánico, tazobactam y sulbactam.

2.- *Porinas 1 4* (canales de la membrana por donde penetra el antibiótico, y estos se pueden expresar menos con lo cual el antibiótico no puede acceder al interior de la célula y así se convierte en resistencia)

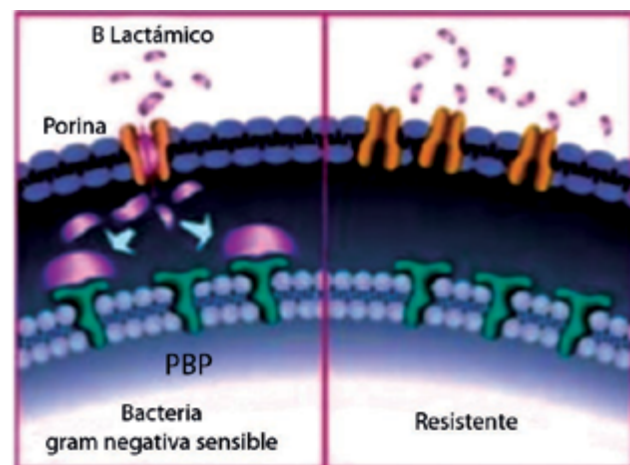


Figura 1: Muestra el mecanismo de acción de las porinas, donde se puede comprobar como no permiten la entrada del antimicrobiano (Tesis Doctoral, Dra Mónica Cartelle Gestal)

3.- *Bombas de expulsión 1 3* (que son canales de difusión que expulsan activamente el antibiótico que se introduce en la célula)

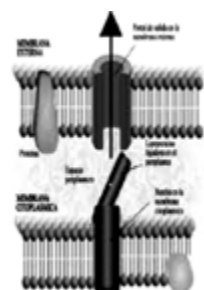


Figura 2: Bomba de expulsión Mex AB / OprM en P. aeruginosa, la cual está relacionada con resistencia no solo a an-

tibióticos sino además tolerancia a ciertas moléculas como compuestos derivados de Te (Tesis Doctoral, Dra Mónica Cartelle Gestal)

4.- *Modificaciones en PBPs 1 2* (Penicillin Binding Proteins, que son las proteínas diana de los antibióticos tipo penicilina)

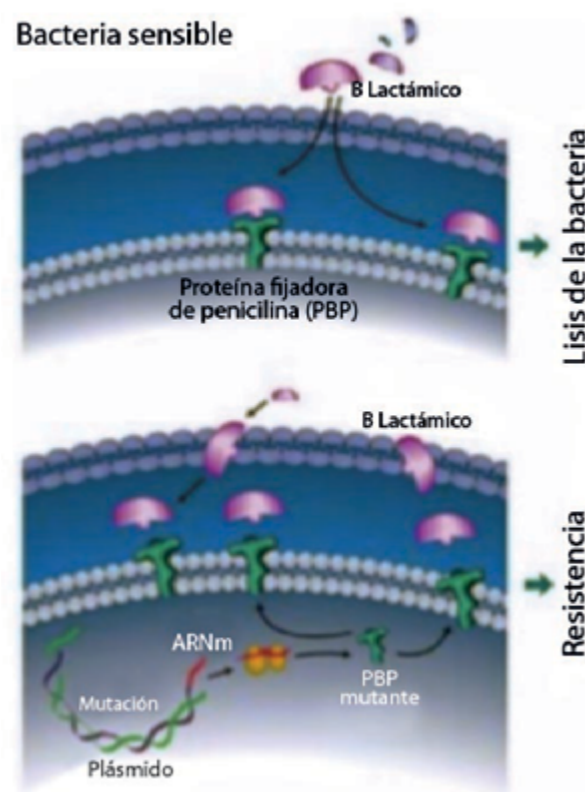


Figura 3: Muestra como las modificaciones en las PBP hace que el antibiótico no las reconozca de modo que la bacteria se vuelve resistente (Tesis Doctoral, Dra Mónica Cartelle Gestal)

SITUACIÓN DE AMÉRICA LATINA EN CUANTO A RESISTENCIAS

El uso y abuso de antimicrobianos se ha suscitado como una problemática a nivel mundial, como lo informa el último reporte de OMS¹⁸, las tasas de mortalidad en pacientes infectados con patógenos resistentes se ha incrementado en un 50% y aislamientos de estas súper bacterias o superbugs se encuentran distribuidas a nivel mundial, en nuestro país la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno en constante crecimiento.

Datos disponibles de la Red Nacional de Resistencia Bacteriana de Ecuador (REDNARBEC) del año 2010 mencionan que la resistencia de Escherichia coli a cefalosporinas de 3ra generación fue del 15.1%, a fluoroquinolonas 43.8%, Klebsiella pneumoniae resistente

a ceftazidima en un 60%, a cefotaxima 62%, mientras que Staphylococcus aureus es resistente a meticilina en un 29%. Se han detectado también casos de bacterias productoras de carbapenemasas. Estas carbapenemasas son enzimas que degradan antibióticos de amplio espectro de la familia de los carbapenemes. El incremento en el número de aislamientos portadores de este tipo de resistencias es alarmante, de hecho estudios preliminares muestran que entre tres hospitales de Quito, el número de aislamientos portadores de este tipo de resistencias en seis meses es de aproximadamente 124. Más estudios son necesarios para confirmar que tipo de resistencia es, para lo cual estamos realizando estudios de genómica y proteómica, que develarán más acerca de la situación actual.

Frente a la necesidad de conocer la resistencia bacteriana en el país, y aportar como miembro de la Organización Mundial de la Salud al monitoreo de resistencia bacteriana a nivel mundial, en 1999 se conformó la Red de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana del Ecuador (Red NARBEC), la cual inició con 5 laboratorios y permaneció activa hasta el 2010 finalizando con 22 laboratorios participantes, públicos y privados, de diferentes ciudades del país.

Debido a falta de personal y recursos hubo una pausa en la actividad de esta red de vigilancia epidemiológica, pero el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) nunca dejó este tema de las resistencias olvidado y tras varios unificados esfuerzos este año de nuevo comienza la red. En 2014, se nombra al INSPI de Quito como laboratorio de referencia nacional para resistencias antimicrobianas.

A partir del año 2014 el Ministerio de Salud Pública MSP está ampliando la cobertura de manera progresiva a los diferentes hospitales, laboratorios públicos y privados del país; se espera obtener a final del año el mapeo microbiológico y perfil de resistencia antimicrobiana, información básica para la definición de políticas en relación al uso y control de antibióticos y la modificación del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos.

Desde marzo de 2014, el MSP inició la implementación progresiva del Sistema de Vigilancia Asociada a la Atención de Salud y Control de Infecciones en los hospitales de la red, proceso que permitirá obtener las tasas de infección, mapeo microbiológico y de resistencia antimicrobiana de cada hospital, información básica para la detección oportuna de brotes de infecciones en hospitales para inicio de intervenciones inmediatas, así como la implementación de las medidas de control permanentes para evitarlas.

Todo este proceso requirió que el MSP desarrolle de normas y procedimientos técnicos que incorporan las últimas recomendaciones de Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de infecciones y resistencia microbiana. Simultáneamente, se está conformando y capacitando a equipos técnicos para la implementación de estas normas; y, adicionalmente se está potencializando los laboratorios de hospitales y de Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) para el análisis microbiológico, perfiles de resistencia con la finalidad de mejorar la capacidad resolutoria diagnóstica en el país.

La OMS el 5-Mayo-2014 comienza una campaña conocida como "Una atención limpia es una atención más segura. Salve vidas: límpiense las manos" Campaña mundial anual de la OMS para prevenir la transmisión de infecciones en hospitales. A esta campaña se sumaron todos los países y entre ellos también Ecuador. Debido a esta campaña masiva, el MSP se encuentra actualizando las normas de control, como son bioseguridad que incorpora el lavado de manos; limpieza hospitalaria; manejo de desechos y manejo de dispositivos médicos; entre otros.

De igual manera, uno de los instrumentos de uso obligatorio, emitidos por la Autoridad Sanitaria Nacional para promover el uso racional de medicamentos, entre éstos los antibióticos, es el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB), en el cual consta la lista de medicamentos esenciales que cubren alrededor del 90 % del perfil epidemiológico del país, los cuales fueron analizados en cuanto a la mejor evidencia científica disponible sobre medicamentos, a fin de dotar a la población de medicamentos seguros y eficaces en cumplimiento al mandato de la Carta Magna.

Otro de los mecanismos establecidos por la Autoridad Sanitaria Nacional para el uso racional de medicamentos, entre ellos los antibióticos, es la prescripción obligatoria para su expendio, es decir, la presentación de la receta médica, conforme lo establecido en el Art. 153 de la Ley Orgánica de Salud: "Todo medicamento debe ser comercializado en establecimientos legalmente autorizados.

Para la venta al público se requiere de receta emitida por profesionales facultados para hacerlo, a excepción de los medicamentos de venta libre, clasificados como tales con estricto apego a normas farmacológicas actualizadas, a fin de garantizar la seguridad de su uso y consumo."

Además, cabe señalar que a través de la Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, se ha

realizado un diagnóstico para el fortalecimiento de los Comités de Farmacoterapia de las unidades de salud, instancia encargada de realizar entre otras actividades, la selección y promoción del uso racional de medicamentos.

CUÁL ES EL FUTURO

Lo primero es celebrar el nombramiento de este instituto de referencia nacional para el estudio de las resistencias antimicrobianas. Esto nos permitirá conocer la situación actual del país, y de este modo se podrán llevar a cabo modificaciones en las políticas preventivas. Conocer además el medio de dispersión de las resistencias (hospitalario, alimentación, ganadería, etc.) nos ayudará a solucionar el problema de las crecientes resistencias.

Aun así, surge la duda, y que pasa con todo lo que ya existe? Que pasa con esas bacterias multiresistentes? Como se tratan estas infecciones?

La ciencia hoy en día está siguiendo varios caminos. Trabaja en el desarrollo de antibióticos sintéticos, pero estos no son muy prometedores tras experiencias previas como el linezolid.

El campo que más éxito y mejor augurio está teniendo es la nanotecnología y dentro de esta existen varias áreas de trabajo como se explican en la tabla 2^{19,20}.

Moduladores naturales	Alcaloides, flavonoides, polipéptidos, xantonas y otros	Reducen la virulencia en <i>S. aureus</i> o <i>P. aeruginosa</i>
Moduladores sintéticos	Análogos de las Acyl-Homoserine-Lactonas	Interfieren con el mecanismo de comunicación bacteriano de tal modo que lo interrumpen
Nanotecnología	Implantes prostéticos cubiertos de nanopartículas	Impiden formación biofilm
	nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /C12 con 2-((4-ethylphenoxy)methyl)-N-(substituted-phenyl-carbamothioyl)- benzamides	Impiden formación biofilm
	nanopartículas con antibiótico	Para conducir el antimicrobiano a la Diana de acción y ser más active y específico ²⁰

Tabla 2: Nuevas alternativas terapéuticas que ofrece la nanotecnología

Estas son algunas de las nuevas alternativas y están basadas principalmente en actuar frente al Quorum Sensing. Este es el mecanismo de comunicación bacteriana, se basa en moléculas que se difunden al medio, y estas son detectadas por otras bacterias, llevando como consecuencia la regulación de genes específicos y por tanto un cambio en el fenotipo. Como este fenómeno es basado en moléculas difusibles, es densidad dependiente, por lo que la población bacteriana ha de tener un punto a partir del cual las moléculas son detectadas por las células vecinas²¹.

Existen varios fenotipos regulados por Quorum Sensing, pero lo más importante es que la mayoría están relacionados con la virulencia, tales como, formación de biofilms, producción de exotoxinas, producción de ramnolípidos, producción de exopolisacáridos y más de 160 fenotipos diferentes.

Este mecanismo de comunicación está extendido en el reino bacteriano y las moléculas más extendidas entre las diferentes especies bacterianas, relacionadas con este fenómeno, son las Acyl-homoserine-lactona (AHL).

El poder atacar este mecanismo de comunicación resulta muy atractivo hoy en día, existen muchos proyectos desarrollados por científicos e industrias farmacéuticas para diseñar antimicrobianos que impidan esta comunicación con lo cual se inhibirían los fenotipos de virulencia. Estudios publicados, muestran resultados prometedores, pero aún queda mucho camino por andar.

CONCLUSIÓN

La resistencia a antimicrobianos es un problema mundial, los mecanismos de resistencia hoy en día no solo se encuentran en ambientes hospitalarios sino que también se aíslan de pacientes de la comunidad. Esto supone un gran problema y el hecho de que en Ecuador carezcamos de datos actualizados del estado de las resistencias, nos obliga a dedicarnos a realizar estudios masivos para poder de esta manera sacar conclusiones.

La nueva apertura del centro de referencia nacional de resistencias a antimicrobianos es una iniciativa muy poderosa que nos dará las herramientas necesarias para poder realizar los cambios oportunos en las políticas antibióticas y que de este modo podamos luchar contra esta nueva plaga del siglo XXI.

La nanotecnología está abriendo nuevas oportunidades terapéuticas, todavía queda mucho por hacer, ensayos clínicos y obtener resultados publicados en revistas de impacto. Pero no debemos olvidarnos que nuevos caminos se abren ante nuestros ojos y con el estudio diario y dedicación a los pacientes, podremos solventar los problemas actuales de la resistencia.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo científico ha sido financiado por el Proyecto Prometeo de la Secretaría de Educación Superior de Ciencia, Tecnología e Innovación de la República del Ecuador.

Agradecer al INSPI de Quito y en particular al laboratorio de bacteriología su apoyo desde mi comienzo en el laboratorio.

Agradecer al Ministerio de Salud Pública su ayuda y apoyo para nuestro trabajo diario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham EP, Chain E. 1940. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* Dec, 28. 1940
2. Gómez-Lus ML, Ramos MC, Prieto J. 2000. Curso de formación continuada en enfermedades infecciosas para médicos residentes. Cap 2
3. www.vademecum.org
4. Bou G, Cartelle M, Tomas M, Canle D, Molina F, Moure R, Eiros JM, Guerrero A. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov; 40(11):4030-6.
5. Cartelle M, del Mar Tomas M, Molina F, Moure R, Villanueva R, Bou G. High-level resistance to ceftazidime conferred by a novel enzyme, CTX-M-32, derived from CTX-M-1 through a single Asp240-Gly substitution. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2004 Jun; 48(6):2308-13.
6. Cartelle M, Canle D, Larena FJ, Molina F, Villanueva R, Bou G (2006) Characterisation of the first CTX-M-10-producing isolate of *Salmonella enterica* serotype Virchow *Clin Microbiol Infect* 12:285-287
7. Fernández A, Gil E, Cartelle M, Pérez A, Beceiro A, Mallo S, Tomás MM, Pérez-Llarena FJ, Villanueva R, Bou G. Interspecies spread of CTX-M-32 extended-spectrum beta-lactamase and the role of the insertion sequence IS1 in down-regulating bla CTX-M gene expression. *J Antimicrob Chemother.* 2007 May; 59(5): 841-7
8. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Aug; 50(8): 2880-2.
9. <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
10. Jacoby GA. 1998. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* Jul;27(1):81-3.
11. Jacoby GA. 1997. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to

oxymino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am.* Dec; 11(4):875-87.

12. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, Campos J, Vinas M, Fuste C, Vazquez JA, Zhang QY, Bowler LD, Martinez-Suarez JV, et al. 1992. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis.* Feb;14(2):394-402.
13. Nikaido H. 1994 a. Isolation of outer membranes. *Methods Enzymol.*;235:225-34.
14. Nikaido H. 1994 b. Porins and specific diffusion channels in bacterial outer membranes. *J Biol Chem.* Feb 11;269(6):3905-8.
15. Bush K. 1989 a. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* Mar;33(3):259-63.
16. Bush K. 1989 b. Classification of beta-lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother.* Mar;33(3):264-70.
17. Bush K. 1989 c. Classification of beta-lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. *Antimicrob Agents Chemother.* Mar;33(3):271-6.
18. www.who.org
19. Holban AM, Gestal MC, Grumezescu AM. New Molecular Strategies for Reducing Implantable Medical Devices Associated Infections. *Curr Med Chem.* 2014 Mar 3.
20. Grumezescu AM, Gestal MC, Holban AM, Grumezescu V, Vasile BS, Mogoantă L, Iordache F, Bleotu C, Mogoșanu GD. Biocompatible Fe₃O₄ increases the efficacy of amoxicillin delivery against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Molecules.* 2014 Apr 22;19(4):5013-27.
21. Monica Cartelle Gestal. Vencer la Resistencia a antibióticos. *Investigación y ciencia.* Mayo2013Nº440:15-17