

Editorial

Superbacterias dependientes de antibióticos

Dependent antibiotic superbugs

En los últimos años, se ha producido un aumento dramático en el aislamiento de bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Los patógenos bacterianos con esta característica son considerados más virulentos, lo cual aunado a la facilidad con la que se adaptan a su medio ambiente, les proporciona distintas ventajas de supervivencia sobre otras especies más susceptibles. Recientemente, se ha descrito la emergencia de aislamientos clínicos de cepas que no solo son resistentes a altas concentraciones de antibióticos; sino que en realidad, requieren de los antibióticos para su crecimiento. Este fenómeno puede representar el último eslabón en la evolución microbiana en respuesta a un agente antimicrobiano (1).

En presencia de una infección bacteriana, el paciente recibe terapia antibiótica empírica hasta que haya un reporte de laboratorio; mientras tanto, el microorganismo está mutando y adquiriendo resistencia. Cuando se obtiene el resultado del laboratorio, se administran entonces, los antibióticos apropiados. La presión selectiva aumenta la resistencia y se selecciona un mutante ocasional que no solo puede sobrevivir, sino que puede utilizar el medicamento, otorgándole una ventaja competitiva, lo cual conduce a un fracaso terapéutico grave (1).

La nueva "superbacteria" no queda limitada al ambiente hospitalario, sino que se disemina a la comunidad, donde las posibilidades de que sobreviva son escasas, debido a que simplemente, ahora el antibiótico es un requisito para su crecimiento; a menos que el paciente reciba la droga y comience la selección de mutantes resistentes, situación que explicaría por qué, afortunadamente, este fenómeno es tan raro (1).

Si una bacteria en particular se vuelve dependiente de un antibiótico para su crecimiento y supervivencia, parece lógico que la eliminación del mismo provoque la muerte del patógeno. Sorprendentemente, este no es siempre el caso ya que el organismo puede experimentar una "mutación revertida" y sufrir otro cambio genético que restablece la función originalmente afectada. El organismo puede entrar en un cambio mutacional cíclico que le permite alternar entre fenotipos resistentes y dependientes. En consecuencia, la eliminación del antibiótico puede no ser adecuada para eliminar las cepas dependientes (1).

Entre los patógenos grampositivos, se han aislado cepas de enterococos y estafilococos resistentes a vancomicina con dependencia de este glicopéptido para su crecimiento. Mutantes de *Enterococcus faecium* (2,3); *Enterococcus faecalis* (4-7); *Enterococcus avium* (8) y *Staphylococcus aureus* (9,10) con un *ddl* alterado pueden crecer porque utilizan la vía de resistencia a la vancomicina para la síntesis de la pared celular. Dado que la resistencia es inducible por la droga, estas bacterias requieren su presencia para el crecimiento, a menos que reviertan a la forma vancomicina resistente.

Entre los gramnegativos, estudios recientes han revelado que cepas de *Acinetobacter baumannii* tienen una capacidad única para desarrollar dependencia a colistina después de la exposición a la droga. Este puede ser un fenotipo transitorio en el camino para adquirir resistencia y sería una de las estrategias para tolerar la colistina hasta que se desarrolle resistencia. La dependencia de colistina se convierte en resistencia en ausencia de presión selectiva por el antibiótico. Además, se ha observado que los aislados provenientes de hemocultivos de pacientes con cepas de *A. baumannii* que desarrollaron dependencia a la colistina mostraron un mayor fracaso terapéutico que aquellos sin aislados dependientes de colistina, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo (11-14).

La dependencia de colistina en *A. baumannii* podría convertirse en un fenotipo extremadamente resistente, incluso cuando se cultive en medios libres de antibióticos. Este fenotipo puede surgir de la pérdida del lipopolisacárido o por defectos en su estructura, como resultado de la interrupción de *lpxC*. Sin embargo, aún no se comprenden completamente, los mecanismos integrales de la dependencia de colistina y sus implicaciones clínicas, por lo que se requieren investigaciones adicionales en relación a la base genética de la dependencia de colistina en *A. baumannii* (11-14).

La aparición de “superbacterias dependientes de antibióticos” también ha sido reportada en *Mycobacterium tuberculosis*, esta vez dependiente de rifampicina. El desarrollo de dependencia tiene serias implicaciones para su crecimiento en el laboratorio. La cepa puede crecer pobremente en el medio de cultivo y es identificada solo cuando se observa incremento de su crecimiento en áreas cercanas a la droga. Esta situación es aún más difícil cuando se trata de cepas MDR-TB que, frecuentemente, crecen con dificultad. A este respecto, las cepas de *M. tuberculosis* dependientes de rifampicina constituyen un problema de tratamiento no reconocido y potencialmente grave. La resistencia a la rifampicina es ominosa. Su estudio resalta los peligros potenciales del tratamiento continuo de la TB-MDR con rifamicinas que se produce, con frecuencia, debido a la demora o ausencia de pruebas de susceptibilidad. Se necesitan con urgencia, más estudios para determinar qué tan común es su frecuencia en condiciones de campo y si contribuye o no, al empeoramiento de la enfermedad en pacientes con MDR-TB y fracasos en el tratamiento (15).

A pesar que no está indicada la detección de rutina para microorganismos dependientes de los antibióticos, la misma pudiese estar justificada en pacientes con cultivo negativo y evidencia continua de infección con cultivos previos positivos de cepas resistentes. En estas situaciones, deben obtenerse especímenes adicionales y cultivarse en medios que contengan el antibiótico o a los que se agregan discos impregnados con estos (16-18).

No se conoce la verdadera prevalencia de las cepas dependientes de antibióticos. De hecho, los informes recientes sugieren que estas cepas pueden reconocerse cada vez más cuando más apropiadas sean las técnicas de cultivo y aislamiento (3).

Hasta el momento, no se ha demostrado que las cepas dependientes de antibióticos afecten la evolución clínica de ningún paciente; aunque la importancia de estas bacterias sigue sin esclarecerse, debe tenerse en cuenta su potencial para convertirse en patógenos clínicamente significativos. En resumen, las bacterias resistentes a los antibióticos pueden tornarse dependientes para su crecimiento durante la terapia demostrando la versatilidad de las bacterias frente a la presión antibiótica extrema. Esta

observación debería servir de apoyo a la recomendación de limitar el uso indiscriminado de los antibióticos a fin de preservar su utilidad terapéutica (3).

Las “superbacterias dependientes de antibióticos” ilustran el poder de la adaptación biológica; no solo adquieren la capacidad de utilizar los antibióticos para sus funciones celulares, sino que también tienen la capacidad de revertir a sus fenotipos resistentes cuando se retira la droga. Curiosamente, hasta ahora estos organismos son más una curiosidad que un patógeno de importancia clínica. Sin embargo, la aparición de brotes por estos microorganismos sugiere que estas bacterias tienen potencial para representar otro nivel de complejidad en las enfermedades infecciosas iatrogénicas. Por lo menos, estos organismos ejemplifican de manera fehaciente, la perpetua batalla entre el hombre y los microorganismos (1).

Dra. Maribel Castellano
Profesora Titular. Cátedra de Bacteriología General.
Departamento de Microbiología. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia

Referencias Bibliográficas

1. Chakrakodi V. Some bacteria loves antibiotics. Disponible en: <http://varuncnmicro.blogspot.com/2013/02/some-bacteria-loves-antibiotic.html>. Acceso: 24/04/2018.
2. Gholizadeh Y, Prevost M, Bambeke F, Casadewall B, Tulkens P, Courvalin P. 2001. Sequencing of the *ddl* gene and modeling of the mutated D-alanine:D-alanine ligase in glycopeptide-dependent strains of *Enterococcus faecium*. Protein Sci. 2001;10:836-844.
3. Dever L, Smith S, Handwerger S, Eng R. Vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* isolated from stool following oral vancomycin therapy. J Clin Microbiol. 1995;33(10):2770-2773.
4. Fraimow H, Jungkind D, Lander D, Delso D, Dean J. Urinary tract infection with an *Enterococcus faecalis* isolate that requires vancomycin for growth. Ann Intern Med. 1994;121:22-26.
5. Van Bambeke F, Chauvel M, Reynolds P, Fraimow H, Courvalin P. Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis* clinical isolates and revertant mutants. Antimicrob. Agents Chemother. 1999;43:41-47.
6. Farrag N, Eltringham I, Liddy H. Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis*. Lancet 1996;348(9041):1581-1582.
7. Tambyah P, Marx J, Maki D. Nosocomial infection with vancomycin-dependent enterococci. Emerg. Infec Dis. 2004;10(7):1277-1281.

8. Rosato A, Pierre J, Billot-Klein D, Buu-Hoi A, Gutmann L. Inducible and constitutive expression of resistance to glycopeptides and vancomycin dependence in glycopeptide-resistant *Enterococcus avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:830–833.
9. Moubareck C, Meziane-Cherif D, Courvalin P, Perichon B. VanA-type *Staphylococcus aureus* strain VRSA-7 is partially dependent on vancomycin for growth. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3657-3663.
10. Meziane-Cherif D, Saul F, Moubareck C, Weber P, Haouz A, Courvalin P. *et al.* Molecular basis of vancomycin dependence in VanA-type *Staphylococcus aureus* VRSA-9. *J Bacteriol.* 2010;192(20): 5465-5471.
11. Lee J, Chung E, Ko K. Transition of colistin dependence into colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Sci Rep* 2017;7:1421612.
12. Hawley J, Murray C, Jorgensen J. Development of colistin-dependent *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4529-4530.
13. García-Quintanilla M, Carretero-Ledesma M, Moreno-Martínez P, Martín-Peña R, Pachon J, McConnell M. Lipopolysaccharide loss produces partial colistin dependence and collateral sensitivity to azithromycin, rifampicin, and vancomycin in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:696-702.
14. Hong Y, Lee J, Wi Y, Ko K. High rate of colistin dependence in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob Chemother.* 2016;71:2346-2348.
15. Zhong M, Zhang X, Wang Y, Zhang C, Chen G, Hu P. *et al.* An interesting case of rifampicin-dependent/-enhanced multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(1):40–44.
16. Woodford N, Johnson A, Morrison D, Hastings J, Elliot T, Worthington A. *et al.* Vancomycin-dependent enterococci in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 1994.33:1066 (Letter).
17. Kuo S, Huang S, Lee C. Vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* can easily be obscured. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(6): 926-927.
18. Chou C, Lee N, Lee N, Chang C, Lee C, Ko W. Emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infections in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45: 221-227.