



Resistencia a macrólidos en *Mycoplasma pneumoniae* y salud pública

Antonio Rivera¹

La resistencia antibiótica es una consecuencia de la evolución vía la selección natural; la acción antibiótica es una presión ambiental donde aquellas bacterias que tengan una mutación que les permita sobrevivir se reproducirán, transmitiendo este rasgo a su descendencia, que será una generación totalmente resistente.

Varios estudios han demostrado que ciertos patrones de uso de los antibióticos afectan en gran medida al número de organismos resistentes que se desarrollan. El uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, tales como las cefalosporinas de segunda y tercera generación, acelera en gran medida el desarrollo de resistencia a la meticilina. Otros factores que contribuyen a la resistencia incluyen los diagnósticos incorrectos, prescripciones innecesarias y uso inapropiado de antibióticos por parte de los pacientes.¹

Es importante señalar que en la práctica clínica no es muy común que se solicite el diagnóstico de micoplasmas, lo cual es un factor importante para que estos y otros grupos de bacterias desarrollen resistencia, ya que el tratamiento que se da a un individuo se basa en antibióticos diseñados comúnmente para Gram positivos y Gram negativos, sin considerar que los micoplasmas carecen de pared celular. Así, la selección de diversos microorganismos resistentes puede ocurrir durante los tratamientos o después de los mismos, ya que los residuos de antibióticos pueden establecerse durante grandes periodos posteriores a la medi-

cación, lo que favorece la inactivación de los antibióticos y la diseminación de genes de resistencia.

Debido a que *M. pneumoniae* carece de pared celular, los antibióticos que tienen acción sobre estos son los macrólidos, tetraciclinas y quinolonas. Sin embargo, durante los últimos nueve años se ha detectado la presencia de cepas resistentes a macrólidos en Japón, Italia, Francia, Estados Unidos de Norte América, Dinamarca, China y Reino Unido.²⁻⁴

Se ha documentado que en Japón los casos clínicos de presencia de *M. pneumoniae* resistentes a macrólidos se han incrementado rápidamente desde el año 2002, y la prevalencia de este microorganismo resistente a macrólidos es variable dependiendo del país.⁴

Los estudios reportados en el año 2005 comentaron que el uso excesivo de macrólidos actúa como desencadenante de mutaciones selectivas en el correspondiente gen 23S ARNr; se recomienda que para los siguientes años la susceptibilidad sea monitoreada. Sin embargo, en 2010, en China, se reportó *M. pneumoniae* resistente a macrólidos en un 90% de los casos.³

Mycoplasma pneumoniae fue identificado como agente causal de neumonía atípica primaria en 1960. Diez años después se reportó el primer caso clínico de *M. pneumoniae* resistente a eritromicina en una joven con neumonía; aunado a esto, se describieron aislamientos resistentes a macrólidos con una transición de A a G en la posición 2063 (A2063G) o 2064 (A2064G) en el dominio V del gen 23S ARNr después de la exposición de cepas susceptibles a eritromicina *in vitro*. Este microorganismo se puede transmitir en aerosoles en áreas donde existe un contacto físico cercano (casas, escuelas, cuarteles militares y dormitorios) y juega un papel importante como cofactor en infecciones respiratorias.²

La resistencia a macrólidos se asocia con mutaciones en el dominio V del 23S ARNr o en las proteínas ribosomales L4 y L22. La mutación más común es A2063G y A2064G. Además, se ha reportado con poca frecuencia la mutación C2617A a nivel de las proteínas L4 y L22 del mismo gen. Sin embargo, se destaca que la mutación A2063G y A2064G confiere alta resistencia a macrólidos, incluyendo resistencia a eritromicina, claritromicina, azitromicina y telitromicina.³

¹ Doctor en Ciencias, Profesor-investigador, Laboratorio de Micoplasmas del Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Correspondencia:

Antonio Rivera
Edificio 103-J, Ciudad Universitaria.
Avenida San Claudio y 24 Sur,
Colonia San Manuel, 72570, Puebla, México.
Correo electrónico: jart70@yahoo.com

Aceptado: 18-05-2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Históricamente, las pruebas serológicas se utilizan para su detección en laboratorio; sin embargo, los anticuerpos no se pueden detectar en el transcurso de las dos semanas posteriores a la aparición de la sintomatología, y algunas pruebas serológicas han mostrado baja especificidad. Además, el método microbiológico del cultivo para *M. pneumoniae* puede requerir más de una semana; se sugiere para su diagnóstico rápido y preciso el análisis de genes de resistencia. En relación con lo anterior, se propone el siguiente análisis de genes de resistencia a macrólidos:

Análisis de PCR seguida de la secuencia directa del amplicón para detectar mutaciones puntuales que confieren resistencia a macrólidos en el dominio V del gen 23S ARNr de *M. pneumoniae*.

1) Obtención de la secuencia de ADN de *M. pneumoniae* a partir del Gen Bank (NIH, Bethesda, MD, USA). 2) Diseño de *primers* específicos para polimorfismo, *forward primer* (target gene: 23S ARNr 1851-2675 pb) 50'-GAA GGT TAA AGA AGG AGG TTA GCG CAA-3'. *Reverse primer* 5'-TCG GTC CTC TCG TAC TAG AAG CAA CA-3'. 3). Amplificación del gen 23S ARNr en un volumen de 20 µL de una mezcla de reacción total, utilizando los siguientes parámetros: desnaturalización por cinco minutos a 94 °C, 35 ciclos de 30 segundos a 94 °C, 30 segundos a 55 °C, 60 segundos a 72 °C, con una extensión final de 10 minutos a 72 °C, conservándose a 4 °C. Los productos amplificados se analizan por electroforesis en gel de agarosa al 1.5% y se tiñen con bromuro de etidio, visualizándose bajo una lámpara de luz ultravioleta. 4) Los amplicones se tratan en un gel de purificación y son secuenciados directamente en un analizador de ADN.

Debido a la ausencia de pared celular en los micoplasmas, los antibióticos del tipo penicilina y cefalosporina resultan poco efectivos; en su lugar, se recomiendan antibióticos que inhiban síntesis de proteínas, como las fluoroquinolonas y macrólidos.

Ye y sus colaboradores (2013) reportaron que de 100 aislados provenientes de exudados faríngeos, 18% resultaron resistentes a macrólidos. De estos 18 aislamientos, en 16 se observó la mutación A2063G, A2064G, C2617G y A2067G; se hace notar que en los restantes dos aislamientos no se identificó la mutación. En relación con lo expuesto, se plantea que en estas dos cepas resistentes se expresan otros mecanismos que confieren la resistencia, incluyendo el posible decremento en la concentración intracelular por la acción de bombas de expulsión y/o la inactivación del antibiótico por modificación enzimática.⁵

Se ha planteado que con la cancelación del uso de los antibióticos se reduciría la frecuencia, diseminación y evolución de plásmidos y genes mediadores de

resistencia. Sin embargo, en la práctica clínica esto no es posible, ya que los antibióticos no pueden dejar de utilizarse. Es innegable que al administrar un antibiótico, además de que se actúa contra el patógeno supuesto, también se afecta a los microorganismos comensales de la nasofaringe y el intestino, así como a otros hábitats bacterianos presentes en el humano. A partir de un modelo matemático, se ha demostrado la influencia que puede tener un antibiótico sobre la genética de poblaciones bacterianas y su resistencia a antibióticos. Ello permite sugerir que, a pesar de que se haga un estricto uso de los antibióticos, la disminución de los porcentajes de resistencia en poblaciones bacterianas comensales y patógenas es moderada; inclusive, si se deja de usar un antibiótico, no es de esperarse que las bacterias regresen a los niveles de sensibilidad del pasado. De esa forma, la única medida para retrasar la multiresistencia bacteriana es el uso prudente de los antibióticos.¹

En México, los antibióticos son los medicamentos que más se demandan; la prescripción injustificada con antibióticos, su dispensación inadecuada y la mínima regulación que se tenía hasta hace pocos años sobre la venta de medicamentos (lo que permitía la automedicación con antibióticos), son algunos de los factores que se han relacionado con este alto consumo. Dadas las limitaciones de la literatura publicada al respecto y la actual falta de indicadores nacionales para monitorear la utilización de los medicamentos, es imposible evaluar de forma integral la situación del uso de antibióticos en el país. Esto impide realizar un análisis comparativo tanto entre las diversas regiones de México como con otros países y guiar el desarrollo de políticas de medicamentos. Además, no hay trabajos de investigación sobre los determinantes del uso de antibióticos en México, incluyendo las actitudes de los trabajadores de la salud y del público en general sobre el uso de los antibióticos, la influencia de la publicidad y la organización de los servicios de salud. A pesar de que existen variados informes sobre resistencia bacteriana en el país, estos datos no han sido sistematizados y publicados de una forma que permita caracterizar la situación en el país y guiar la toma de decisiones. Por otra parte, es poca la información divulgada sobre los gastos y los daños a la salud asociados con el uso no controlado de antibióticos.¹

En conclusión, es evidente que en otras latitudes sí existe preocupación por el problema de la resistencia a antibióticos; incluso, resaltan las estrategias que se pueden establecer para mitigar dicha problemática. Entonces, sólo nos queda tomar cartas en el asunto y emprender dicha labor para que este tema de actualidad no se torne incontrolable, ya que hay que tener en cuenta que la resistencia bacteriana no tiene fronteras.

REFERENCIAS

1. Dreser A, Wirtz J, Corbett KK, Achániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública Méx.* 2008; 50 (Supl. 4): S480-S487.
2. Ferguson GD, Gadsby NJ, Henderson SS, Hardie A, Kalima P, Morris AC et al. Clinical outcomes and macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* infection in Scotland, UK. *J Med Microbiol.* 2013; 62 (Pt 12): 1876-1882.
3. Hong JH, Chun JK, Uh Y, Oh KJ, Kim J, Yoon KJ. Two cases of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with A2063G mutation in the 23S rRNA gene in siblings. *Ann Lab Med.* 2013; 33 (1): 65-68.
4. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (6): 2302-2306.
5. Ye T, Li S, Li Y, Ren T, Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* 23SrRNA gene mutation and mechanisms of macrolide resistance. *Lab Med.* 2013; 44 (1): 63-68.