

LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS ¿CÓMO SE CONVIRTIÓ EN UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA?

Tovar-Chávez, Alan Daniel¹; Esquivel-Naranjo, Edgardo Ulises¹; Landeros-Jaime, Fidel¹ y Cervantes-Chávez, José Antonio¹.

Laboratorio de Microbiología Molecular. Unidad de Microbiología Básica y Aplicada. Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma de Querétaro. Campus Aeropuerto. Carretera a Chichimequillas, Ejido Bolaños, Querétaro, Qro. C.P. 76140.

atovar01@alumnos.uaq.mx, jose.antonio.cervantes@uaq.mx

RESUMEN

Los antibióticos son sustancias químicas que nos han permitido combatir infecciones bacterianas durante las últimas décadas. No obstante, las bacterias han desarrollado una serie de mecanismos que les permiten resistir la exposición a diversos antibióticos sin sufrir daños. Estos mecanismos involucran la destrucción y la modificación de la molécula del antibiótico; la alteración de las estructuras bacterianas que son afectadas por los antibióticos; así como la continua expulsión del antibiótico hacia el exterior. Las bacterias que poseen alguno de estos mecanismos lo transfieren a su descendencia, y es posible que los compartan con otras bacterias circundantes por medio de transferencia genética. Otro factor clave en la propagación de la resistencia antimicrobiana es el uso inadecuado de antibióticos por parte de los humanos, dado que su uso constante e intermitente conduce a la muerte de bacterias susceptibles, a la vez que contribuye a la selección y a la proliferación de bacterias resistentes a varios antibióticos.

Palabras clave: Bacterias resistentes, Resistencia a antibióticos, Genes de resistencia, Transferencia de genes.

Abstract

Antibiotics are chemical substances that allowed us to fight against bacterial infections over the past decades. However, bacteria have developed a number of mechanisms to resist the effect of antibiotics, these mechanisms are related with the destruction or modification of the antibiotic molecule, the modification of bacterial components that are affected by the antibiotic, and the continuous expulsion of the antibiotic. Bacteria that possess any of these mechanisms can share them both to their offspring and to other surrounding bacteria through gene transfer. Another key factor in the spread of antimicrobial resistance is the inappropriate use of antibiotics, since their constant and intermittent use can lead to the death of susceptible bacteria and the proliferation of resistant bacteria to several antibiotics.

Key words: Antibiotic resistance, Antibiotics, Gene transfer, Resistant bacteria.

1. INTRODUCCIÓN

Durante cientos de años, el ser humano ha tenido que combatir incesantemente contra infecciones bacterianas. A través de nuestra historia hemos utilizado remedios a base de plantas, sales, agua, fuego e incluso rituales para aliviar dolencias y enfermedades bacterianas, aunque durante muchos siglos no era conocido que estas dolencias eran causadas por bacterias (Hutchings et al. 2019). Sin embargo, no fue hasta que Alexander Fleming en 1928 descubrió la penicilina, “el primer antibiótico”. Una sustancia capaz de matar bacterias, o en su defecto, frenar su crecimiento (Mohr 2016). Los antibióticos han sido utilizados en exceso durante las décadas posteriores a su descubrimiento, para controlar infecciones bacterianas con suma facilidad (Hutchings et al. 2019). Todo indicaba que habíamos ganado la batalla contra las infecciones, no obstante, en 1945 Fleming advirtió sobre la gran capacidad bacteriana para cambiar, puesto que con sus experimentos demostró que utilizar dosis bajas de penicilina provocaba que las bacterias lentamente cambiaran su naturaleza y comenzaran a resistir los efectos tóxicos del antibiótico, lo que lo llevó a considerar que el uso negligente de la penicilina podría causar un problema aún más grande que la solución misma (Fleming, 1945). Poco tiempo después de la implementación del uso de los antibióticos, las bacterias mostraron una habilidad oculta para nuestro conocimiento, puesto que naturalmente poseen mecanismos que les permiten tolerar y sobrevivir el efecto tóxico de los antibióticos. Debido a esta habilidad llamada Resistencia Antimicrobiana (RA), las infecciones bacterianas hoy en día son un problema de salud pública que empeora cada vez más (Frieri et al. 2016). Actualmente, la pandemia de COVID-19 ha provocado que se utilicen más antibióticos, ya que en pacientes con COVID-19 los antibióticos se utilizan como un tratamiento preventivo para evitar co-infecciones bacterianas, sin embargo este uso excesivo conlleva a la resistencia a antibióticos, haciendo más obsoleta nuestra defensa contra bacterias (Ukuhor 2020).

Pero ¿cómo fue que llegamos a esta situación? ¿Cómo es que las bacterias pueden volverse resistentes a los antibióticos? Para dar respuesta a esta última pregunta, primero debemos conocer un poco acerca de los antibióticos, entender cuáles son los mecanismos que les permiten a las bacterias generar resistencia; y cómo es que se comparten esta habilidad entre bacterias. Finalmente, entenderemos como una fuerza de selección permite que las Bacterias Resistentes a Antibióticos (BRA) sean las que prevalezcan en un entorno y al mismo tiempo aportar información que permita contribuir a disminuir la propagación de la resistencia.

2. ANTIBIÓTICOS

Para entender cómo las bacterias obtienen RA, es indispensable conocer acerca de la gran variedad de

antibióticos que se utilizan actualmente.

Beta-lactámicos. Dentro de este grupo se encuentra la penicilina y sus derivados, fueron de los primeros antibióticos en ser utilizados para controlar enfermedades infecciosas como la sífilis. Poseen un anillo de cuatro carbonos en su estructura, llamado anillo beta lactámico, el cual interrumpe la síntesis de la pared celular bacteriana y por consecuencia, la bacteria muere (Bonomo 2017).

Sulfamidas. También conocidos como sulfas, éstas son moléculas que contienen un anillo de 6 carbonos unidos a un grupo sulfonamida (-SO₂NH-). A pesar de que la penicilina fue el primer antibiótico descubierto, las sulfamidas fueron los primeros antibióticos en comercializarse y se utilizaron ampliamente en la segunda guerra mundial. Las sulfas impiden el crecimiento bacteriano al evitar la producción de ácido fólico dentro de la bacteria, el cual es indispensable para que los seres vivos puedan producir los componentes básicos del material genético (ADN) (Kapoor et al. 2017).

Aminoglucósidos La estructura de estos antibióticos contienen azúcares aminados y ejercen su efecto principalmente en bacterias Gram negativas. Los aminoglucósidos son producidos naturalmente por distintos microorganismos, un ejemplo es la gentamicina que es producida por la bacteria *Micromonospora purpurea*, o la estreptomina producida por actinobacterias del género *Streptomyces* (Germovsek et al. 2017).

Tetraciclinas. Están conformados por cuatro anillos cíclicos de 6 carbonos. Estos antibióticos son considerados de amplio espectro, ya que actúan contra una gran variedad de bacterias, tanto Gram positivas, como negativas. Las tetraciclinas ejercen su efecto al unirse a los ribosomas bacterianos y detener así la producción de proteínas (Gossman 2016).

Glucopéptidos. Son antibióticos que su estructura posee azúcares y aminoácidos. Ejercen su efecto al inhibir la formación de la pared celular bacteriana. Uno de los glucopéptidos más utilizados para tratar infecciones por bacterias Gram positivas es la vancomicina, de especial utilidad por ser capaz de combatir a la bacteria *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (Kapoor et al. 2017).

Macrólidos Son un grupo de antibióticos que se caracterizan por tener un anillo que contiene más de 12 átomos de carbono. Su mecanismo de acción se basa en impedir la producción de proteínas bacterianas al unirse a los ribosomas. Este grupo de antibióticos solo tiene efecto sobre bacterias Gram positivas (Dinos 2017).

Quinolonas: Son antibióticos que poseen dos anillos en el centro de la molécula. Estos antibióticos funcionan al bloquear la actividad de la DNA-girasa, una enzima esencial en la replicación del DNA bacteriano. Estos fármacos actualmente son utilizados para contrarrestar infecciones causadas por bacterias que poseen resistencia a diferentes tipos de antibióticos, como *Pseudomonas aeruginosa* o



3. MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las BRA tienen distintas estrategias para sobrevivir a los efectos tóxicos de los antibióticos. Algunas bacterias sobreviven a estos compuestos al no permitir que lleguen a su interior; otras modifican la estructura molecular del antibiótico para disminuir su toxicidad y otras pueden modificar el objetivo diana del antibiótico con el fin de protegerlo (Blair et al. 2015). A continuación, abordamos estos mecanismos.

Impedir la internalización del antibiótico

Las BRA tienen dos mecanismos para evitar que el antibiótico llegue a su interior. Uno de ellos consiste en disminuir la capacidad de la membrana de permitir que compuestos externos ingresen en la célula bacteriana. Esto lo pueden hacer al reducir la expresión de proteínas llamadas transportadores y porinas, las cuales facilitan la entrada a la célula de compuestos exógenos (Blair et al. 2015). El segundo mecanismo utiliza un conjunto de proteínas llamadas bombas de eflujo, que permiten expulsar las moléculas de antibiótico que pudieron penetrar en la bacteria. Ambos mecanismos son utilizados para mantener una baja concentración de antibióticos dentro de la bacteria de manera que no llegue a ser tóxico y permita su supervivencia (Munita y Arias 2016).

Modificación del antibiótico

Uno de los métodos más eficientes que utilizan las BRA, es modificar directamente la molécula de antibiótico. Poseen enzimas con la capacidad de destruir el antibiótico, un ejemplo de ellas son las β -lactamasas que destruyen la estructura molecular de los antibióticos derivados de las penicilinas (Pontes et al. 2018). Un segundo mecanismo es modificar al antibiótico, esto se realiza mediante otro tipo de enzimas que tienen la capacidad de transferir moléculas pequeñas a diferentes sitios del antibiótico en especial a los grupos funcionales, de esta manera la estructura molecular del antibiótico cambia y por consecuencia disminuye su efectividad. Ejemplos de estas enzimas son las fosfotransferasas o acetiltransferasas que transfieren grupos fosfato y grupos acetilo respectivamente (Blair et al. 2015).

Modificación en la diana terapéutica

Este mecanismo opera de manera similar al anterior, no obstante, aquí se transfieren pequeñas moléculas a los componentes bacterianos que serán afectados por el antibiótico, es decir, a la diana terapéutica del antibiótico. Dicha transferencia evita que el antibiótico ejerza su acción sobre la diana terapéutica de manera habitual (Kapoor et al. 2017). Un ejemplo claro de este mecanismo es el llevado a cabo por la enzima eritromicina ribosoma metilasa, que añade grupos metilo a diferentes sitios del ribosoma y evita el efecto de antibióticos como la eritromicina y la azitromicina

(Reygaert 2018).

Mutaciones

Las mutaciones en el ADN bacteriano también son una fuente importante de RA. En el ADN se encuentra codificada la información necesaria para producir proteínas y diversos componentes celulares, en este sentido, si el ADN bacteriano experimenta cambios en su secuencia debido a una mutación, posiblemente las proteínas, los componentes bacterianos o las dianas terapéuticas de los antibióticos eventualmente cambiarán (Xia et al. 2016). Estos ligeros cambios pueden generar una BRA, ya que un antibiótico solo puede ejercer su efecto bactericida si se une específicamente a su diana terapéutica, sin embargo, los cambios en la diana terapéutica pueden evitar que el antibiótico interactúe con ella (Reygaert 2018). Un ejemplo de este mecanismo es la resistencia a la rifampicina, este antibiótico se une a una proteína celular llamada RNA-polimerasa. En condiciones normales, esta proteína cumple la función de sintetizar moléculas de RNA empleadas en la producción de proteínas, en la formación de componentes celulares (como los ribosomas) etc. Sin embargo, cuando la rifampicina se une a la RNA-polimerasa, ésta se bloquea y detiene la síntesis de RNA provocando que se interrumpan los procesos donde intervienen las moléculas de RNA. No obstante, algunas bacterias han desarrollado resistencia a este antibiótico, debido a que ciertas mutaciones en el gen de la RNA-polimerasa, las cuales provocan que la estructura de la RNA-polimerasa cambie ligeramente su estructura, lo que evita la unión de la rifampicina (Goldstein, 2014).

4. LA HABILIDAD DE COMPARTIR RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

Los mecanismos de RA son eficientes, pero no basta con que una sola bacteria los posea para que sea considerado un problema grave. La problemática radica en que los mecanismos de RA están codificados en genes en el ADN bacteriano, y que las bacterias poseen la habilidad de transferir sus genes de manera rápida y eficiente entre ellas. Esto lo logran por diversos mecanismos, el más común es que lo hereden a sus descendientes (transferencia vertical de genes), es decir, una célula bacteriana se divide en dos, por el proceso conocido como fisión binaria, genera así una célula madre y una célula hija. Ambas células poseen el mismo acervo genético y por lo tanto, las mismas características fenotípicas, es decir en este caso particular mostrarán la misma RA (Fig 1), este ciclo se puede repetir indefinidas veces hasta obtener una población de millones de BRA (Li et al. 2019). Sin embargo, esta no es la única forma en la que estos microorganismos pueden transferir sus genes. Las bacterias poseen la habilidad de compartir su información genética con otras bacterias circundantes mediante tres mecanismos diferentes, los cuales se

se conocen como transferencia horizontal de genes.

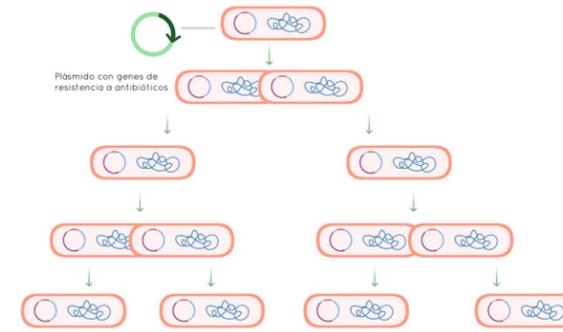


Figura 1. Transferencia vertical de genes. Las bacterias transfieren una copia idéntica de su material genético a sus descendientes, por lo que las células hijas adquieren la RA que posee la célula madre.

La transformación es un proceso celular por el cual una bacteria puede internalizar y utilizar ADN que se encuentra libre en el medio extracelular (Fig. 2A) (Thomas y Nielsen 2005). Por otro lado, la conjugación es una forma por la cual una bacteria puede transferir moléculas de ADN circular llamadas plásmidos, a otras bacterias circundantes, este método de transferencia de genes es clave para la transferencia de RA, debido a que los genes que otorgan RA se encuentran usualmente en plásmidos y en transposones (Fig. 2B). De esta manera una BRA puede transferir los genes de resistencia a una bacteria sensible, y convertirla en una BRA, aunque pertenezcan a especies diferentes (Daubin y Szöllösi 2016). Finalmente, la transducción es un proceso en cierta forma accidental, donde un virus que infecta bacterias puede "robar" fragmentos de ADN bacteriano, y posteriormente insertarlo en otra bacteria, otorgándole nuevos genes y nuevas actividades metabólicas, en este caso RA (Fig. 2C) (Von Wintersdorff et al. 2016).

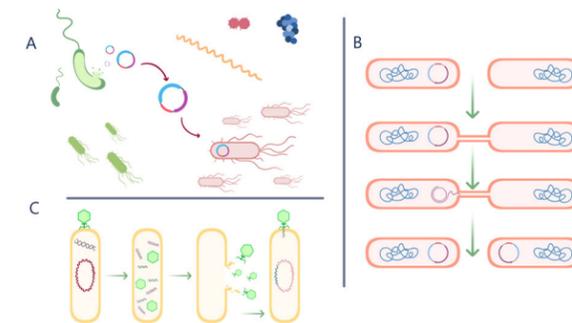


Figura 2. Mecanismos de transferencia horizontal de genes. A: Transformación: Las bacterias tienen la capacidad de internalizar ADN que se encuentre en el medio extracelular, proveniente de otros organismos. B, Conjugación: Una bacteria que posee un plásmido con genes de RA puede transferir una hebra del plásmido a una bacteria que no lo posea, mediante un tubo de conjugación llamado pili. C Transducción. Cuando un virus infecta una bacteria, corta el ADN bacteriano en segmentos, al momento de formar nuevos fagos, accidentalmente pueden "robarse" genes bacterianos, los cuales internalizará en otras bacterias.

5. PROPAGACIÓN DE LA

RESISTENCIA Y SELECCIÓN POR ANTIBIÓTICOS

En adición con los métodos de transferencia genética, existe un fenómeno que favorece la propagación de genes de resistencia entre bacterias, y al que se exponen continuamente las bacterias patógenas de humanos. Este fenómeno es la selección mediada por antibióticos, el cual es un cuello de botella producido por el antibiótico. En otras palabras, una comunidad bacteriana es expuesta a un antibiótico determinado, en consecuencia, todas aquellas bacterias que no poseen ningún mecanismo de resistencia en contra del antibiótico, morirán, mientras que sobrevivirán aquellas bacterias que posean uno o más mecanismos de resistencia. Las bacterias sobrevivientes, se multiplicarán y dejarán descendencia con la capacidad de resistir la toxicidad del antibiótico, es decir, proliferarán comunidades de BRA. Este proceso se puede repetir múltiples veces con diferentes antibióticos en cada exposición, produciendo BRA con resistencia a más de un antibiótico (Fig. 3) (Hughes y Andersson 2017; Martínez 2014).

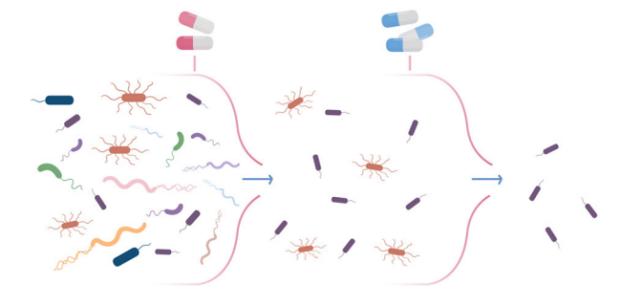


Figura 3. Selección bacteriana por antibióticos. Administrar un antibiótico a una comunidad bacteriana, provoca un cuello de botella, donde mueren todas las bacterias sensibles al antibiótico y sobreviven las BRA. Añadir otro antibiótico diferente, generará otro cuello de botella que va a seleccionar bacterias que posean más de un mecanismo RA.

6. CONCLUSIÓN

Las bacterias poseen diferentes mecanismos para sobrevivir a los efectos bactericidas de los antibióticos. Estos mecanismos se basan en disminuir la internalización del antibiótico, modificar su estructura o generar cambios en las dianas terapéuticas. Las bacterias que no poseen ninguno de estos mecanismos, los puede adquirir mediante transferencia de genes. Una vez que la bacteria ha adquirido los mecanismos de resistencia, tiene la capacidad de transferir dicha RA a su descendencia. Además, otro factor que influye en la propagación de RA es el uso indiscriminado de antibióticos, ya que se promueven cuellos de botella, es decir, la eliminación de bacterias sensibles y la permanencia de BRA.

Hoy en día las BRA son una gran problemática en el ambiente intrahospitalario ya que han encontrado la forma de sobrevivir a la constante “presión de selección” a la que están sometidas. Logran sobrevivir gracias a su habilidad de compartir mecanismos de RA entre ellas, sin embargo esto ha generado “bacterias-súper-resistentes” capaces de resistir a todos los antibióticos de uso clínico. En este sentido, si una persona se adquiere una infección a causa de éste tipo de bacterias, es sumamente difícil su recuperación, dado que ya no tenemos antibióticos eficaces para combatir la bacteria en cuestión. A este paso, las bacterias-súper-resistentes podrían ganar la batalla contra los humanos, por lo que es de vital importancia hacer conciencia del uso adecuado y responsable de los antibióticos, así como seguir apoyando las investigaciones para el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos con el fin de frenar la RA y seguir combatiendo las infecciones bacterianas.

7. AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales a Leonardo Rodríguez por su apoyo en la elaboración de las figuras. Agradecimientos a los profesores de la licenciatura en Microbiología de la Universidad Autónoma de Querétaro.

8. REFERENCIAS

Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu D, Piddock LJ. (2015) Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* (1):42-51.

Bonomo RA. (2017) β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*;7(1):a025239

Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. (2020) Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*; 25(23):5662.

Daubin V, Szöllösi GJ. (2016). Horizontal Gene Transfer and the History of Life. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 8(4):a018036.

Dinos GP. (2017) The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*;174(18):2967-2983.

Fleming, A. (1945). Nobel Lecture “Penicilin”. [Online] Available from <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>

Frieri M, Kumar K, Boutin A. (2016) Antibiotic resistance. *J Infect Public Health.* 10(4):369-378.

Germovsek E, Barker CI, Sharland M. (2017) What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*;102(2):89-93.

Goldstein, B. (2014). Resistance to rifampicin: a review. *The Journal of Antibiotics*, 67(9), 625–630.

Grossman TH. (2016) Tetracycline Antibiotics and

Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*;6(4):a025387.

Hughes D, Andersson DI. (2017) Evolutionary Trajectories to Antibiotic Resistance. *Annu Rev Microbiol*; 71:579-596.

Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. (2019) Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* ;51:72-80.

Kapoor G, Saigal S, Elongavan (2017) A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*; 33(3):300-305.

Li B, Qiu Y, Song Y, Lin H, Yin H. (2019) Dissecting horizontal and vertical gene transfer of antibiotic resistance plasmid in bacterial community using microfluidics. *Environ Int*; 131:105007.

Martinez JL. (2014) General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*; 11:33-9.

Mohr KI. (2016) History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*.398:237-272.

Munita JM, Arias CA. (2016) Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*; 4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

Pontes DS, de Araujo RSA, Dantas N, Scotti L, Scotti MT, de Moura RO, Mendonca-Junior FJB. (2018) Genetic Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Role of Antibiotic Adjuvants. *Curr Top Med Chem*; 18(1):42-74

Reygaert WC. (2018) An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*; 4(3):482-501.

Thomas CM, Nielsen KM. (2005) Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol*; 3(9):711-21.

Ukuhor HO. (2020) The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health.* 2021 Jan;14(1):53-60.

von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, van Alphen LB, Savelkoul PH, Wolffs PF. (2016) Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front Microbiol*; 7:173.

Xia J, Gao J, Tang W. (2016) Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Biosci Trends*; 10(1):14-21.