

El espacio de información
más avanzado sobre gestión
de la calidad de la leche



Las resistencias bacterianas a los antibióticos, el desafío “One Health” más importante de la medicina

Según la Organización Mundial de la Salud, los antibióticos son medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas¹. La resistencia bacteriana a los antibióticos es un proceso natural mediante el cual las bacterias desarrollan la capacidad de interferir o evitar el mecanismo de acción de los antibióticos y quimioterápicos².

Son por tanto las bacterias, y no los seres humanos o los animales, los que se vuelven resistentes, y lo hacen mediante un proceso de mutación del genoma, lo que posibilita tanto la persistencia como la transferencia del cambio³.

Las resistencias surgen por selección natural de aquellos microorganismos que han sufrido un cambio en su genoma que les permite eludir la acción de algún antibiótico o grupo de ellos. Sin

embargo, la eficacia y velocidad con la que surgen las resistencias bacterianas se ven claramente incrementadas como consecuencia de un uso abusivo o inapropiado de los antibióticos, así como por las deficiencias en la prevención y control de las infecciones^{4,5,6}. Hoy en día se considera la resistencia bacteriana a los antibióticos como el mayor problema de la historia de la medicina⁷.

¿Qué se considera un uso inadecuado de los antibióticos?

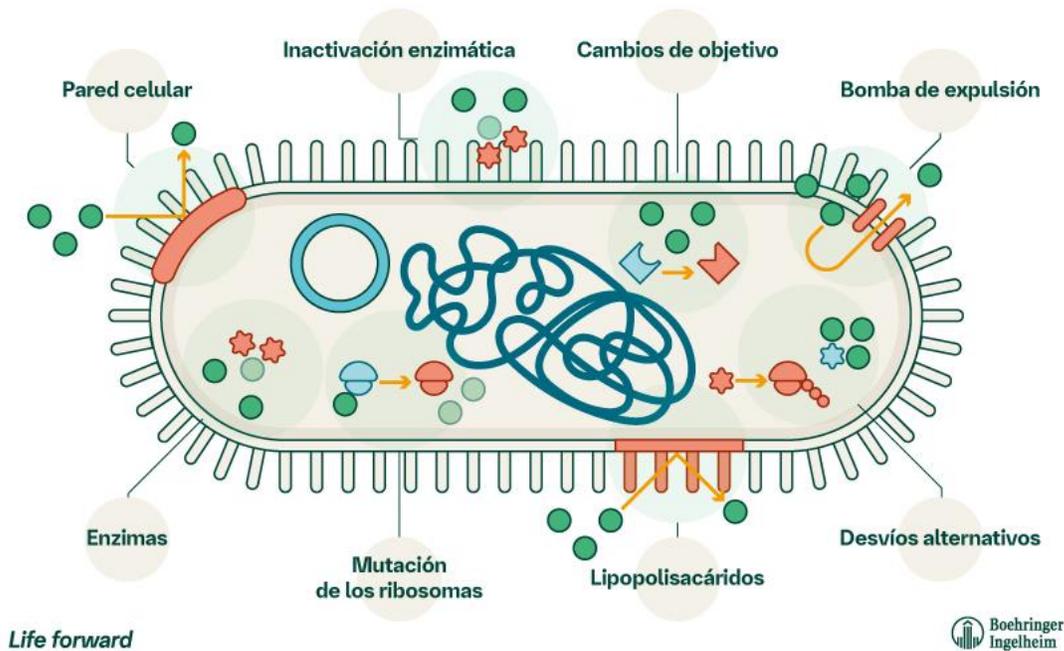
Son aquellos modos de utilizarlos que no maximizan su potencial para la destrucción de bacterias, y las exponen innecesariamente a los mecanismos de acción de los antibióticos, facilitando así la selección de mutaciones promotoras de resistencias. Por poner algunos ejemplos⁸:

- Su utilización como preventivo en animales sanos.
- Uso de dosis sub-terapéuticas.
- Duración incorrecta de los tratamientos.
- Aplicación frente a microorganismos resistentes.
- Pretender sustituir las buenas prácticas de gestión por el uso de antimicrobianos.

Los ingeniosos mecanismos de las bacterias para resistir a los antibióticos

Destacamos aquí solo los más comunes e interesantes, lo que permite hacernos una idea de las sofisticadas estrategias bioquímicas que despliegan las bacterias²:

Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos



- **Disminución de la permeabilidad de la pared celular.** Lo que ocurre es que se pierden las porinas, unas proteínas localizadas en la membrana de la bacteria y que se encargan de transportar sustancias al interior de la célula. Por ejemplo, la pérdida de la porina D2 de la membrana externa en *Pseudomonas aeruginosa* la hace resistente a imipenem
- **Inactivación enzimática.** Las beta-lactamasas son proteínas con actividad enzimática capaces de romper enlaces químicos de compuestos beta-lactámicos, entre los que se incluyen antibióticos similares a la penicilina o a las ampicilinas. Evidentemente, las bacterias que sintetizan estos enzimas son resistentes a este tipo de antibióticos como es el caso de *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli* resistentes a las penicilinas.
- **Cambios de objetivo.** Los antibióticos son moléculas capaces de interactuar con su diana molecular en la bacteria de forma análoga a como lo hace una llave en una cerradura. Si una mutación cambia la configuración de la cerradura, el antibiótico (la

llave) ya no será capaz de reconocerla.

Muchas de estas mutaciones implican la muerte bacteriana. Sin embargo, otras sí que permiten que la diana mutada del antibiótico ejerza su función fisiológica para la bacteria y no sea reconocida por el antibiótico.

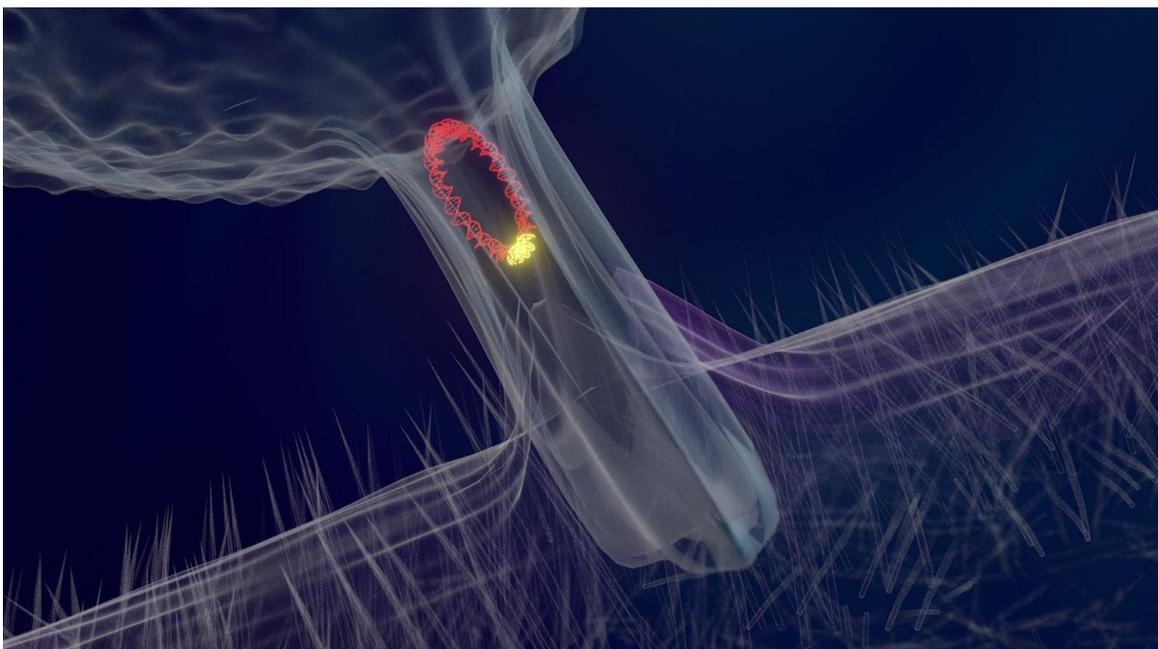
Por ejemplo, la diana de las quinolonas son la girasa y la topoisomerasa, enzimas encargadas de mantener el correcto plegamiento del ADN bacteriano. Mutaciones en esos enzimas convierte a algunas bacterias en resistentes a las quinolonas.

Otro ejemplo es la disminución de la afinidad de las proteínas de unión a los antibióticos beta-lactámicos, como ocurre en cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad reducida a la penicilina.

- **Aumento de la actividad de la bomba de expulsión de los antibióticos.** Algunas bacterias adquieren la resistencia a antibióticos tales como las tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, quinolonas o el cloranfenicol produciendo elevados niveles de bombas de flujo, que son proteínas transmembranas que transportan el antibiótico fuera de la célula empleando energía. Es el mecanismo que emplea *S. aureus* para resistir la acción de las fluoroquinolonas.
- **Enzimas que modifican químicamente al antibiótico y lo inactivan.** Cuando un antibiótico entra en la célula bacteriana, puede ser modificado químicamente para que no reconozca a su diana y no ejerza su actividad. Algunas cepas son capaces de producir enzimas con esta función. Este es el caso del ciprofloxacino, un antibiótico muy empleado en las infecciones de las vías urinarias.
- **Mutaciones en los ribosomas.** Los ribosomas son la maquinaria de síntesis de proteínas. Son orgánulos complejos formados por ARN y proteínas, y constituyen la diana de algunos antibióticos –como por ejemplo la tetraciclina que inhibe su correcto funcionamiento– y, por tanto, perturban o paralizan la síntesis proteica de la bacteria. Algunas cepas han desarrollado mutaciones en las regiones de interacción del antibiótico con el ribosoma, lo que los hace invisibles a estos compuestos.
- **Mutaciones en la estructura del lipopolisacárido (LPS).** Los lipopolisacáridos son un conjunto de polímeros complejos que forman parte de la membrana externa de las bacterias. Algunos antibióticos, como la polimixina, son capaces de interactuar con el LPS, desestabilizarlo e impedir su correcta síntesis. Mutaciones en la estructura del LPS impide la unión de la polimixina inhibiendo así su acción.
- **Desvíos alternativos.** Algunos antibióticos son capaces de inhibir específicamente la actividad de algunos enzimas esenciales para la célula. Por ejemplo, la sulfamida inhibe

la enzima dihidropteroato sintetasa, esencial en la síntesis del ácido fólico que las bacterias necesitan para poder dividirse.

Sin embargo, algunas enzimas pueden mutar o bien otras son capaces de recuperar la actividad enzimática perdida por la acción del antibiótico, promoviendo un desvío de la ruta de síntesis y haciendo inútil la acción del antibiótico sobre la bacteria.



Las bacterias pueden transferir los genes de las resistencias adquiridas a otras bacterias mediante diferentes mecanismos como la transformación, transducción y conjugación. La más común es la conjugación donde la bacteria donante se une a la receptora mediante un pilo y le transfiere el ADN, que generalmente está en forma de plásmido.

Las resistencias a los antibióticos afectan tanto a la medicina veterinaria, como a la medicina humana y al medio ambiente. Es un problema perfectamente identificado frente al que es urgente poner remedio en todos y cada uno de los ámbitos del uso de los antibióticos para preservar, en lo que nos corresponde, la eficacia de una herramienta que, hasta ahora, ha supuesto el mayor avance en la historia de la medicina, y por ende de la salud pública.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (s. f.). Resistencia a los antibióticos. Recuperado el 14 de diciembre de 2023 de [<https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>].
2. Peleg, A. Y., et al. (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England Journal of Medicine*, 362(18), 1804-1813.
3. Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Reviews*, 74(3), 417-433.
4. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. (s. f.). Antimicrobial resistance. Recuperado el 14 de diciembre de 2023 de [https://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/pages/index.aspx].

5. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. (2012). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Recuperado el 14 de diciembre de 2023 de [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>].
6. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. (s. f.). Basic facts on antimicrobial resistance. Recuperado el 14 de diciembre de 2023 de [https://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/basic_facts/Pages/basic_facts.aspx].
7. González Zorn, B. (2015, 18 de noviembre). Resistencia a Antibióticos: Vuelta al siglo XIX. Jornada sobre el uso prudente de los antibióticos. Recuperado el 14 de diciembre de 2023 de [<https://blog.uchceu.es/farmacia/jornada-sobre-el-uso-prudente-de-los-antibioticos/>].
8. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. (2016). Curso de resistencia a los antibióticos y uso prudente. Madrid, 1 de marzo de 2016 - 18 de marzo de 2016.

