

# RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS: IMPLICACIONES EN EUROPA SOBRE LA SALUD PÚBLICA Y LA VETERINARIA (I)

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos está aumentando y son de destacar los mecanismos que han conducido a la aparición del SARM y de las betalactamasas de efecto expandido. Algunos factores como la globalización del transporte de animales o el propio uso de antibióticos en producción animal pueden ser los desencadenantes del desarrollo de resistencias. Si el propio sector no se regula en este sentido, a ser posible basándose en evidencias científicas, lo hará la Unión Europea a través de los legisladores.

La resistencia a antimicrobianos en animales y su potencial para extenderse al hombre se han convertido en uno de los temas candentes que afectan a científicos, políticos y legisladores en Europa. El principal asunto parece ser qué debemos hacer: ¿hay que prohibir ciertos fármacos (punto de vista danés) o prohibir su uso en piensos (enfoque alemán)? ¿deberíamos limitar su disponibilidad y distribución o prohibirlos completamente en animales? Actualmente, la Dirección General de Salud y Consumidores (DG Sanco) de la Comisión Europea (CE) está considerando esta cuestión. Al mismo tiempo, cada país está adoptando, o lo ha hecho ya, su propio enfoque para abordar el problema.

Mi preocupación se centra en las reformas radicales que se están contemplando debido a razones políticas, cuando incluso el último informe de la EFSA BIOHAZ (2011) determina que el establecimiento de factores de riesgo es complicado por la falta de disponibilidad de datos o la pérdida de su precisión. Esto recuerda a la misma confusión sobre la prohibición de los promotores de crecimiento de tipo antimicrobiano basada en el "principio de precaución", cuando, realmente hasta ahora, deberíamos estar tomando decisiones fundamentadas en una sólida base científica.

## Las conclusiones de...



David Burch, Veterinario  
Octagon Services Ltd,  
Old Windsor, Berkshire, Reino Unido

## Desarrollo de la resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana y su desarrollo es un asunto complejo. Originariamente fue un mecanismo de defensa natural para la supervivencia de las bacterias y para ayudar en la lucha frente a los antibióticos producidos de forma natural por hongos y bacterias en el medio ambiente. Ahora, sin embargo, las estamos exponiendo de forma artificial a los antibióticos, ya que tratamos a los animales para luchar contra las enfermedades.

Los antibióticos se producen de forma comercial fermentando esos hongos y bacterias y extrayendo el antibiótico (por ejemplo, penicilinas, tetraciclinas y aminoglicósidos) o, frecuentemente, produciendo antibióticos semisintéticos (amoxicilina, metilicina y cefalosporinas) con espectros de actividad, farmacocinética o eficacia diferentes o más amplios. Hay también compuestos de antibióticos totalmente sintéticos, como las sulfonamidas, el trimetoprim y las fluoroquinolonas.



**Modo de acción y mecanismos comunes de resistencia de las familias antimicrobianas**

Familia antimicrobiana	Subfamilias/Moléculas	Modo de acción	Mecanismos de resistencia
Antibióticos betalactámicos	<p><b>Penicilinas</b> Penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina</p> <p><b>Cefalosporinas</b> De 1ª y 2ª generación: cefalexina, cefradina, etc. De 3ª y 4ª generación: ceftiofur, cefquinoma, cefoxima, ceftazidima (uso en humana)</p> <p><b>Monobactámicos</b> Aztreonam</p> <p><b>Carbapenemos</b> Imipenem, meropenem</p>	Inhiben la producción de pared celular. Se unen a las enzimas (PPB) que ayudan a la formación de péptidoglicanos.	<p>Producción primaria de betalactamasa (genes <i>bla</i>). Cambios en las enzimas de la pared celular que impiden la unión con las PPB. Gen <i>MecA</i> para resistencia a la meticilina (<i>Staphylococcus aureus</i>). Genes del tipo productores de betalactamasas (<i>bla</i>) TEM-1, TEM-2 y SHV-1, transferidos normalmente mediante plásmidos.</p> <p>Cefalosporinasas</p> <p>Betalactamasas de amplio espectro (ESBL). Genes de betalactamasas (<i>bla</i>) CTX-M transferidos normalmente mediante plásmidos (cefalosporinasas de amplio espectro, ESC).</p> <p>Carbapenemasas: genes KPC, CMY (<i>bla</i>) basados en serina; genes IMP y VIM, de enzimas metalo-betalactamasas (<i>bla</i>) (dependientes del Zn).</p>
	<p><b>Inhibidores de betalactamasas</b> Ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam</p>		Inhiben/se unen a las enzimas betalactamasas.
Polimixinas	Colistina	Acción en la membrana celular: modifica la permeabilidad.	No está claro: permeabilidad bacteriana reducida.
Tetraciclinas	Clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina	ARNr: se unen a la subunidad 30S del ribosoma e interfieren con la transferencia de aminoácidos. Impiden la producción de proteínas.	Eflujo inducido en <i>Escherichia coli</i> , etc. (genes <i>tetA</i> , <i>tetB</i> , <i>tetC</i> ). Cambios en los lugares de unión (genes <i>tetO</i> y <i>tetM</i> ). Cambios en la molécula de tetraciclina (raro).
Aminoglicósidos  Aminociclitol	Estreptomina, neomicina, kanamicina, apramicina, gentamicina, amikacina, Espectinomina	ARNr: se unen a la subunidad 30S del ribosoma e inducen fallos en la lectura del código genético. Impiden la producción de proteínas. Efecto sobre la permeabilidad de la membrana celular.	La fosforilación, adenilación y acetilación de los aminoglicósidos (genes <i>aph</i> , <i>aad</i> y <i>aac</i> ) detiene su unión. Estreptomina: único sitio de unión. Otros: múltiples sitios de unión, resistencia lenta, fundamentalmente por plásmidos.
Macrólidos/azalidas (M)	Tilosina, tilvalosina, tilmicosina (16C), tulatromicina (15 y 13C), azitromicina (15C), eritromicina (13C)	ARNr: se unen a la subunidad 50S del ribosoma. Inhiben la transpeptidación. Impide la producción de proteínas.	La metilación del ARNr en los Gram (+) (genes <i>ermA</i> , <i>ermB</i> , <i>ermC</i> ) inhibe su unión. Posible co-resistencia (gen <i>mslB</i> ). Eflujo activo (gen <i>mef</i> ) Posible inactivación enzimática.
Lincosamidas (L)	Lincomicina, clindamicina	ARNr: se unen a la subunidad 50S del ribosoma. Inhiben la peptidil-transferasa. Impiden la producción de proteínas.	La metilación de la subunidad 23S del ARNr, impide su unión. Posible co-resistencia ( <i>mslB</i> ). Posible inactivación del fármaco.
Estreptograminas (S)	Virginiamicina	ARNr: se unen a la subunidad 50S del ribosoma. Impiden la producción de proteínas (clase A y B).	Metilación del ARNr en Gram (+). Clase A: activa el eflujo y la inactivación del fármaco (genes <i>vgaA</i> , <i>vgaC</i> y <i>msrA</i> ). Co-resistencia con S, M, L y P. Clase B: metilación de la subunidad 23S del ARNr (genes <i>erm</i> ).

### Modo de acción y mecanismos comunes de resistencia de las familias antimicrobianas

Familia antimicrobiana	Subfamilias/Moléculas	Modo de acción	Mecanismos de resistencia
Pleuromutilinas (P)	Tiamulina, valnemulina	ARNr: se unen a la subunidad 50S del ribosoma. Inhiben la péptidil-transferasa. Impiden la producción de proteínas.	Mutaciones cromosómicas (encadenadas). Metilación del ARNr en los Gram (+). Genes de co-resistencia ( <i>vgaA</i> y <i>vgaC</i> ).
Cloranfenicoles	Tianfenicol, florfenicol	ARNr: se unen irreversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma. Inhiben la péptidil-transferasa. Impiden la producción de proteínas.	La acetilación del fármaco en las enterobacterias (gen <i>catA</i> ) impide su unión al fármaco. Transmisión por plásmidos. Eflujo (genes <i>cmIA</i> y <i>floR</i> ); mutaciones en el sitio "diana" e incremento de la permeabilidad de las barreras.
Sulfonamidas	Sulfadiazina	Síntesis de purinas para el ADN. Interfieren en la síntesis del ácido fólico.	Mutaciones cromosómicas, pero es más común la resistencia mediada por plásmidos e integrones. Desbloqueo de la ruta metabólica por la dihidropteroata sintetasa resistente (genes <i>sul1</i> , <i>sul2</i> y <i>sul3</i> ).
Diaminopirimidinas	Trimetoprim, ormetoprim	Síntesis de purinas para el ADN. Interfieren en la síntesis del ácido fólico.	Desbloqueo de la ruta metabólica por la dihidrofolato reductasa resistente (gen <i>dhfr</i> ). A menudo por transposones o integrones integrados en los plásmidos o cromosomas.
Quinolonas y fluoroquinolonas	<b>Quinolonas</b> Ácido nalidíxico, ácido oxolínico  <b>Fluoroquinolonas</b> Flumequina, norfloxacin, enrofloxacin, ciprofloxacina, marbofloxacina	Interrumpen el paso de ruptura y reunión del ADN mediante su unión con la ADN girasa o la topoisomerasa II (subunidades GyrA y GyrB), topoisomerasa IV (subunidades ParC y ParE).	Modificación del "objetivo": ADN girasa (genes <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> ) resistencia en un paso + genes <i>parC</i> y <i>parE</i> (resistencia completa). Resistencia al ácido nalidíxico: solo por mutación en el gen <i>gyrA</i> . Disminución en la permeabilidad: mutaciones en las porinas de membrana externa (gen <i>ompF</i> ). Bombas de eflujo. En principio, resistencia clonal, pero recientemente se ha encontrado un gen de plásmido ( <i>qnr</i> ) o integron. Solo <i>Campylobacter</i> spp. tiene topoisomerasa II, así que puede haber resistencia en un paso.

Cada familia antimicrobiana y sus subgrupos tienen su propio mecanismo de acción y, por lo tanto, cada especie de bacteria o micoplasma desarrolla su propia forma de contrarrestar al antibiótico, como una defensa o mecanismo de resistencia, para poder sobrevivir y continuar en el ambiente en el que habita (por ejemplo, intestino, tracto respiratorio, etc.). La tabla de esta página resume las principales familias de antibióticos, su modo de acción y los mecanismos de resistencia más comunes.

De una forma muy simple, la bacteria está compuesta de una pared celular externa de grosor variable con una membrana celular interior. Tiene un ADN cromosómico compacto y circular que controla el crecimiento y la multiplicación. El ADN envía mensajes al ribosoma (subunidades 50S y 30S de ARNr), vía ARN mensajero (ARNm), para producir polipéptidos o proteínas para el crecimiento. El ARN de transferencia (ARNt) lleva los aminoácidos al ribosoma para formar nuevas proteínas. Cuando una bacteria está lista para dividirse, el ADN se despliega y se separa para formar una nueva bacteria. Algunas se multiplican muy rápidamente, como *Escherichia coli*, y otras lo hacen lentamente, como

*Brachyspira* spp. Las que se dividen de forma más rápida y son más prolíficas tienen más oportunidades de desarrollar nuevas mutaciones de ADN que puedan incrementar la resistencia a los antibióticos.

Todas las estructuras bacterianas pueden ser objetivo para un ataque antimicrobiano. Las penicilinas o betalactámicos afectan a la pared celular, las polimixinas a la membrana celular, las fluoroquinolonas al ADN y las tetraciclinas, los macrólidos, las pleuromutilinas y los aminoglicósidos al ARN.

Las bacterias se clasifican rutinariamente como Gram (+) (azules con la tinción de Gram, debido al grosor de su pared celular), que incluyen a *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Clostridium* spp. o Gram (-) (rosas por su fina pared celular), que se suelen encontrar en el intestino, como *E. coli*, *Salmonella* spp., o en el tracto respiratorio, como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus parasuis*.

Se dividen además en aeróbicas, que necesitan oxígeno para sobrevivir, o anaeróbicas, si no lo usan y tienen rutas metabólicas distintas. *Enterococcus* spp. y *Clostridium* spp. son ejemplos de bacterias

Gram (+) anaeróbicas que se encuentran en el intestino delgado o en el colon, mientras que *Brachyspira* spp. es un ejemplo de bacteria Gram (-) anaeróbica, que también se encuentra en el colon. Algunas bacterias, como *E. coli*, pueden vivir en ambos ambientes. Las bacterias que normalmente se monitorizan para controlar la salud pública y las resistencias a antibióticos son las bacterias comensales, como *E. coli*, *Enterococcus* spp., y *Salmonella* spp. (principalmente *S. Typhimurium* en cerdos) y *Campylobacter* spp. (principalmente *C. coli* en cerdos) para prevenir infecciones zoonóticas potenciales.

## Mecanismos de resistencia

Cuando tratamos la resistencia antimicrobiana hay algunos otros aspectos clave que considerar. Algunas bacterias son intrínsecamente resistentes a ciertos antibióticos, normalmente debido a su modo de acción. Por ejemplo, las penicilinas, que actúan en la pared celular de las bacterias, no son efectivas frente a *Mycoplasma* spp., ya que este género no tiene pared

celular, sólo una membrana. Los macrólidos, como la tilosina, no pueden penetrar en las membranas celulares de algunas Gram (-) como *E. coli*; los aminoglicósidos tienen poco efecto frente a las bacterias anaeróbicas, ya que utilizan un mecanismo oxígeno-dependiente para penetrar en ellas.

Las bacterias sensibles a antimicrobianos pueden adquirir resistencia a partir de varios mecanismos:

- Impedir a una sustancia antibiótica llegar hasta su objetivo mediante la disminución de su penetración en la bacteria a través de cambios en las porinas, ya que los antimicrobianos son moléculas muy grandes.
- Bombas de eflujo generales o específicas que expulsan los agentes antimicrobianos desde el interior de las bacterias.
- Inactivación del agente antimicrobiano por modificación o degradación antes o después de penetrar en las bacterias.
- Modificación del lugar "diana", con lo que el antibiótico no puede actuar o el microorganismo adquiere o activa una ruta metabólica alternativa a la modificada por el antibiótico (figura 1).

Estos mecanismos de resistencia son normalmente el resultado de la presión de selección debido al uso de antibióticos. Las mutaciones del ADN cromosómico, que pueden modificar su compactación, son importantes para las fluoroquinolonas. Los cambios en el ADN que afectan a los lugares de unión de los ribosomas son importantes para los macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y pleuromutilinas; pueden además darse co-resistencias entre estas familias, ya que sus lugares de acción se encuentran con frecuencia muy cerca o incluso se solapan.

La adquisición de genes de resistencia desde el exterior de las bacterias es también muy importante. Algunas de ellas recogen genes externos de otras células rotas mediante el proceso de transformación y los insertan en su cromosoma. Otros los reciben en su cromosoma vía transducción a partir de bacteriófagos, pero la ruta más común es por la transferencia de plásmidos en la conjugación de dos bacterias.

El plásmido puede ser independiente del cromosoma y contener un número de genes o marcos abiertos de lectura (ORF en inglés), que pueden ser significativos o no. Los plásmidos pueden contener genes de multi-resistencia, que con frecuencia se encuentran en transposones o integrones, que son secciones de material genético que pueden insertarse a través de enzimas transposasas e integrasas, respectivamente, que se encuentran normalmente en el plásmido, pero también en el cromosoma de las bacterias. Ésta es una ruta muy común de transmisión de resistencia entre las bacterias entéricas, como *E. coli*; de ahí que sean buenos indicadores para monitorizar esta resistencia.

Figura 1. Mecanismos comunes de aparición de resistencias.

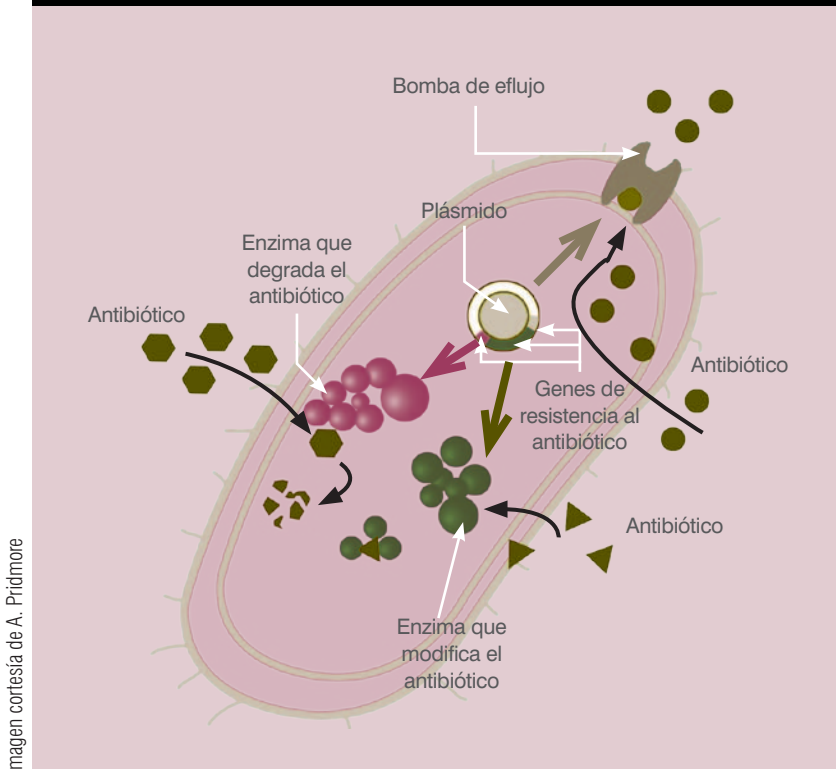


Imagen cortesía de A. Prádmore

