



LA RESISTENCIA BACTERIANA
A LOS ANTIBIÓTICOS:
¿CUESTIÓN DE INTELIGENCIA O AZAR?

CARMEN TORRE MANRIQUE



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

XV ANIVERSARIO / 1992-2007

LA RESISTENCIA BACTERIANA
A LOS ANTIBIÓTICOS

¿CUESTIÓN DE INTELIGENCIA O DE AZAR?

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2007/2008

LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

¿CUESTIÓN DE INTELIGENCIA O DE AZAR?

PROF. DRA. CARMEN TORRES MANRIQUE

Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de La Rioja

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

Servicio de Publicaciones

2023



La resistencia bacteriana a los antibióticos: ¿cuestión de inteligencia o de azar?

de Carmen Torres Manrique (publicado por la Universidad de La Rioja) se encuentra bajo una Licencia

[Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© La autora

© Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2023

publicaciones.unirioja.es

E-mail: publicaciones@unirioja.es

ISBN: 978-84-09-51626-1

A Fernando Baquero,

*Mi gran MAESTRO y entrañable amigo,
por haberme transmitido la pasión por la
investigación y el cariño por estos
diminutos seres, las bacterias, que tantas
sorpresas nos esconden.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
2. CONOZCAMOS UN POCO MÁS A LAS BACTERIAS	11
2.1. ¿Qué son las bacterias y desde cuándo están con nosotros?	12
2.2. Microbiólogos claves en el descubrimiento de las bacterias	13
2.3. Extraordinaria ecología. Asombrosa diversidad de estilos de vida	14
3. LAS BACTERIAS Y SU RELACIÓN CON EL HOMBRE. ¿AMIGAS O ENEMIGAS?	17
4. LOS ANTIBIÓTICOS. PROFUNDICEMOS EN SU CONOCIMIENTO	19
4.1. Apuntes sobre su naturaleza y su historia	19
4.2. ¿Por qué ciertos microorganismos producen antibióticos?	23
4.3. ¿Cómo actúan los antibióticos?	23
4.4. Usos médicos y no médicos de los antibióticos	24
4.5. ¿Cuántos antibióticos consumimos?	26
5. ¡Y APARECE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS!	26
6. LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS. EVOLUCIÓN DE LA DIMENSIÓN CLÍNICA A LA ECOLÓGICA	28
6.1. Universidad de La Rioja y la “Ecología de la Resistencia a los Antibióticos”	31
7. ¿QUÉ ESTRATEGIAS USAN LAS BACTERIAS PARA DEFENDERSE DE LA PRESIÓN SELECTIVA DE LOS ANTIBIÓTICOS?	31
8. ¿CUÁL ES EL ORIGEN DE LOS GENES DE RESISTENCIA? EL RESISTOMA MICROBIANO ..	37
9. ¿SE PUEDE REVERTIR EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS?	39
10. REFERENCIAS CONSULTADAS	42

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los medios de comunicación se han hecho eco de la preocupación de la comunidad científica referente al problema de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos y a su repercusión negativa en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en el hombre. Con frecuencia, leemos en los diarios cuestiones relacionadas con las “*superbacterias resistentes*”, y la diseminación en hospitales de “*bacterias intratables*”; además, conocemos que las autoridades sanitarias han iniciado campañas de concienciación ciudadana sobre el problema de la resistencia y acerca del uso responsable de los antibióticos.

En este trabajo, me gustaría profundizar en el maravilloso mundo de las bacterias, qué son, de dónde vienen y dónde se encuentran, desde cuándo conocemos de su existencia, por qué se hacen resistentes a los antibióticos, qué estrategias utilizan para ello y, por último, y en la medida de lo posible, analizar las posibles vías de avance para controlar el problema de la resistencia bacteriana frente a dichos medicamentos, de tanto interés en Medicina y en Veterinaria.

2. CONOZCAMOS UN POCO MÁS A LAS BACTERIAS

En este apartado trataremos algunos aspectos históricos y descriptivos que nos ayudarán a comprender mejor la importancia de esta clase de microorganismos.

2.1. ¿QUÉ SON LAS BACTERIAS Y DESDE CUÁNDO ESTÁN CON NOSOTROS?

Los organismos vivos están formados por células que pueden ser de dos tipos: procariotas y eucariotas. Las bacterias son organismos constituidos por una única célula de tipo procariota (*pro*, “antes”, *karion* “núcleo”), que son las más sencillas y primitivas que existen. Se caracterizan porque carecen de núcleo y por ello su material genético (ácido desoxirribonucleico, DNA), formado por un único cromosoma, está disperso en la célula; carecen asimismo de otros orgánulos subcelulares, como por ejemplo las mitocondrias. Dentro de los organismos procariotas podemos distinguir las eubacterias (del griego *eu*, “verdadero”) y arqueobacterias (del griego *arche*, “origen”), que se incluyen en los dominios *Bacteria* y *Archaea*, respectivamente.

El resto de organismos vivos (levaduras, hongos, animales, plantas y el propio ser humano) están formados por células eucariotas, que son mucho más complejas y evolucionadas. Tienen un núcleo bien delimitado por una membrana nuclear, con múltiples cromosomas y poseen orgánulos subcelulares como las mitocondrias, vacuolas, aparato de Golgi, etc.

Conviene recordar la diferencia que existe entre las bacterias y los virus. Los virus carecen de los atributos propios de las células, ya que para poder reproducirse o realizar las actividades metabólicas necesitan infectar a otra célula, la cual puede ser una bacteria, una célula vegetal, animal o incluso una célula humana.

Las bacterias son los primeros seres vivos que poblaron la Tierra. De hecho su existencia data, según estimaciones realizadas, de hace unos 3.500 millones de años [1]. Primero, fueron capaces de sobrevivir en un ambiente sin oxígeno (en lo que denominamos condiciones de anaerobiosis); posteriormente, cuando las concentraciones de oxígeno aumentaron, evolucionaron y aparecieron las primeras bacterias aerobias capaces de sobrevivir en presencia de oxígeno, así se fueron poco a poco adaptando a las más diversas condiciones hasta que, muchos años después (hace aproximadamente 1.500 millones de años), y a partir de la evolución de los organismos pro-

cariotas, se cree que aparecieron las primeras células eucariotas, que en su proceso evolutivo dieron lugar a los distintos organismos eucariotas unicelulares y pluricelulares de hoy día.

2.2. MICROBIÓLOGOS CLAVES EN EL DESCUBRIMIENTO DE LAS BACTERIAS

Aunque durante mucho tiempo se sospechó de la existencia de criaturas muy pequeñas e inobservables con el ojo humano, su descubrimiento estuvo relacionado con la invención del microscopio. El holandés Antonie van Leeuwenhoek, en 1674, fue el primer microbiólogo que logró visualizar las bacterias mediante el uso de un microscopio muy elemental. Este descubrimiento permitió conocer la existencia de los microorganismos y su gran diversidad. La Microbiología no se desarrolló como Ciencia hasta que los avances en la microscopía permitieron una mejor observación de las bacterias y se idearon técnicas básicas de laboratorio para su estudio.

El desarrollo de estas técnicas esenciales de laboratorio se vio favorecido por la investigación llevada a cabo durante el siglo XIX en torno a dos asuntos inquietantes. Uno de estos era la cuestión de la *“generación espontánea”*. Durante siglos, la idea de que la materia inerte podía originar seres vivos por generación espontánea, tuvo serios defensores. El químico francés Louis Pasteur (1822-1895) desechó completamente esta teoría y demostró que los microorganismos no se generan a partir de la materia inerte, sino que proceden de la división de otros microorganismos. Pasteur consiguió otros muchos éxitos en Microbiología y en Medicina. Por un lado, le debemos los sistemas de esterilización por calor, que en su nombre denominamos *“pasteurización”*, y también le debemos el desarrollo de vacunas para enfermedades infecciosas como el carbunco, el cólera aviar y la rabia.

La segunda incógnita se centraba en la naturaleza de las enfermedades infecciosas. Se sabía que las enfermedades infecciosas se transmitían de un individuo a otro pero los mecanismos de la transmisión eran desconocidos. Ya durante el siglo XIX, se pensaba que se podía transmitir *“algo”* de una persona enferma a una persona sana y producir en esta última la enfer-

medad de la primera. Muchas enfermedades parecían diseminarse por la población y se llamaban *contagiosas*. Tras el descubrimiento de los microorganismos se sospechaba que estos pudiesen ser responsables de enfermedades, pero faltaban las pruebas definitivas. Los descubrimientos de Joseph Lister y Ignaz Semmelweis proporcionaron algunas pruebas indirectas sobre la importancia de los microorganismos como causa de enfermedades en el hombre, pero la *“teoría microbiana de las enfermedades infecciosas”* no fue claramente concebida y experimentalmente probada hasta los trabajos del médico Robert Koch (1843-1910). Koch fue un microbiólogo clave para establecer la etiología de las enfermedades infecciosas y a él le debemos los famosos *“postulados de Koch”* que establecen las pautas para demostrar que un tipo determinado de microorganismo es el agente etiológico de una enfermedad específica. La aplicación de los postulados de Koch favoreció el desarrollo de cultivos puros de microorganismos en el laboratorio. El mayor logro de Koch fue la determinación de que la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* era el agente causal de la tuberculosis, su aislamiento en cultivo puro en el laboratorio, y su transferencia a un cobaya ocasionándole la enfermedad [1,2]. Por esta importante contribución, Koch recibió en 1905 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina.

2.3. EXTRAORDINARIA ECOLOGÍA. ASOMBROSA DIVERSIDAD DE ESTILOS DE VIDA

Resulta común suponer que como las bacterias son tan pequeñas (aproximadamente 1 micra), su biomasa en la Tierra también debe ser pequeña en comparación con la biomasa de los organismos superiores. Sin embargo, esto no es cierto. Se estima que el número total de procariontes (bacterias) sobre la Tierra es del orden de 5×10^{30} células. La cantidad total de carbono que está presente en este alto número de células equivale al de todas las plantas de la tierra, mientras que el contenido de nitrógeno y fósforo en estas células procarióticas es 10 veces mayor que la de toda la biomasa vegetal [1]. Muchas de las bacterias que existen en la naturaleza aun no

han sido identificadas y caracterizadas, ya que se encuentran en hábitat poco explorados, por lo que aún queda mucho por descubrir acerca de este tipo de microorganismos.

Las bacterias son los organismos vivos con mayor capacidad de adaptación a los más diversos ambientes, incluso en las condiciones más extremas que impiden la vida de otros organismos. De esta forma, las podemos encontrar en ambientes con altas y bajas concentraciones de oxígeno, en las aguas termales a temperaturas próximas a los 100°C y, asimismo, en ambientes helados, en las profundidades marinas, en los ambientes hipersalinos –como es el caso del Mar Muerto–, en ambientes ácidos, etc. Las bacterias son extraordinarias con respecto a la gran diversidad de nichos ecológicos en los cuales determinadas especies pueden sobrevivir.

A las bacterias que están adaptadas a condiciones de vida extremas se las denomina “*extremófilas*”; constituyen hoy en día una herramienta crucial en la biotecnología ya que con frecuencia albergan enzimas con características especiales (mayor resistencia a las altas o bajas temperaturas, mayor capacidad de actuar en ambientes ácidos o salinos, etc.), que las hacen muy idóneas para su uso en la industria. De hecho, numerosos grupos de investigación han enfocado sus trabajos a la detección y caracterización de bacterias “*extremófilas*”, muchísimas de ellas desconocidas hasta el momento, con el objetivo de buscar aplicaciones biotecnológicas de interés a partir de las mismas y de las biomoléculas que contienen. Por citar un ejemplo, los geiser del Parque Nacional de Yellowstone en USA, cuyas aguas sulfurosas están próximas a los 100°C, son un verdadero laboratorio para los microbiólogos en su afán por conocer mejor los microorganismos que pueden sobrevivir en estas condiciones. En este sentido, comentaremos el caso de la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa), técnica de la biología molecular que permite “fotocopiar el DNA”, y que ha revolucionado las investigaciones en todos los campos biológicos, valiéndole el premio Nobel de Química a su inventor Karis Muley en 1993. Pues bien, el desarrollo de la PCR solo fue posible cuando se descubrió que había microorganismos de las aguas termales, en concreto, *Thermus aquaticus*, que poseen enzimas poli-

merasas (encargadas de duplicar su DNA) que no perdían su actividad a temperaturas próximas a los 100°C, como ocurría con las enzimas del resto de los organismos conocidos, por lo que estas enzimas pudieron ser utilizadas en la revolucionaria técnica de la PCR.

¿Por qué las bacterias poseen esta extraordinaria capacidad de adaptación? La enorme capacidad de adaptación de las bacterias está muy relacionada con su extraordinaria velocidad de crecimiento. Una bacteria tipo, como *Escherichia coli* (la más estudiada y conocida por los científicos), se multiplica cada 30 minutos, dando lugar a dos bacterias hijas por lo que, al cabo de 12 horas, habría, en teoría y si se siguiese la misma tasa de replicación, más de 8 millones de bacterias generadas a partir de una única bacteria inicial. Cada vez que una bacteria se divide en dos, debe duplicar su material genético (DNA) para repartir copias idénticas en ambas células hijas, y cada vez que se produce una duplicación del DNA es posible que existan errores, denominados mutaciones. Las células tienen mecanismos de reparación de errores, pero estos mecanismos son menos eficaces en las bacterias que en los organismos eucariotas. A partir del DNA se generan las proteínas, moléculas de crucial importancia para los organismos vivos. Cuando existen mutaciones en el material genético, es posible que se generen proteínas diferentes, y, en ocasiones, por azar, se originan nuevas proteínas con cualidades de interés que le permiten a la bacteria sobrevivir en un ambiente hostil, muriendo las restantes por no poseer esta cualidad. Los errores en la duplicación del DNA son una clave fundamental para la evolución de las bacterias y como estas se dividen a velocidad extraordinaria, la posibilidad de que por azar se obtengan mutaciones ventajosas es relativamente elevada. En ocasiones, se habla de “inteligencia de las bacterias” por esta enorme capacidad de adaptación a las condiciones más adversas y por su gran habilidad de respuesta a situaciones de estrés (entre ellos el provocado por los antibióticos como veremos más adelante). No obstante, no se trata de inteligencia, sino de “número” y las bacterias “*son muchas*”, aunque de tamaño insignificante.

3. LAS BACTERIAS Y SU RELACIÓN CON EL HOMBRE. ¿AMIGAS O ENEMIGAS?

Los microorganismos, y en concreto las bacterias, colonizan muchas partes de nuestro organismo (las que de alguna manera están en contacto con el exterior como son la piel, el tracto gastrointestinal, la cavidad oral, etc.), mientras que los órganos y tejidos internos de nuestro organismo, que no están en contacto con el exterior, permanecen estériles.

Durante los nueve meses de gestación, nuestro organismo está libre de bacterias. Sin embargo, tras el nacimiento, muy rápidamente nos vemos expuestos a una gran diversidad de microorganismos, procedentes de nuestra propia madre, de otros individuos, de los alimentos y del ambiente. Se va produciendo la colonización de ciertas áreas del organismo: primero, de una manera transitoria y, posteriormente, de forma más estable, mediante el establecimiento de comunidades microbianas complejas constituyendo lo que llamamos la "*microbiota endógena*", específica de las distintas localizaciones. Esta población microbiana nos protege, nos ayuda, y nos acompaña durante toda nuestra vida. Las áreas de nuestro organismo más densamente pobladas y que presentan las comunidades microbianas más complejas son el colon, la cavidad oral y el tracto vaginal. Veamos algunos datos para darnos cuenta de la importancia de las bacterias para el ser humano. En un individuo de unos 70 Kg., el componente microbiano (en su mayor parte constituido por bacterias) representa 1,25 Kg. En términos de número de células, los datos aún son más sorprendentes, ya que el número de células microbianas (10^{14}) es 10 veces superior al de células humanas del organismo (10^{13}). Otro dato de interés es el número de tipos diferentes de microorganismos que pueden colonizar las distintas localizaciones. En el caso de la cavidad oral se estima entre 500 y 700, mientras que en el colon se estima entre 500 y 1.000. El número total de genes (material genético que contiene la información para la síntesis de una proteína) microbianos de estas comunidades en el colon se estima entre 2 y 4 millones (70-140 veces superior al del huésped humano), lo que representa un enorme potencial metabólico. Asimismo, se estima que un tercio del material fecal está compuesto por microorganismos [1,3]. Por ello, la co-

La evolución del ser humano con las comunidades microbianas, que habitan su tracto intestinal (y otras localizaciones), ha provocado un excelente ejemplo de simbiosis, en el cual tanto el ser humano como los microorganismos obtienen beneficios. Una situación parecida acontece en el caso de los animales que también poseen complejas comunidades microbianas, en su mayor parte compuestas por bacterias, en su tracto gastrointestinal.

La “*microbiota intestinal*” (también denominada “*flora intestinal*”) ejerce una marcada influencia positiva en el huésped humano, llevando a cabo una amplia variedad de funciones metabólicas. Entre estas, podemos citar la producción de vitamina B₁₂ y de vitamina K, posteriormente absorbidas en el intestino. Por otro lado, los microorganismos intestinales intervienen en la producción de ácidos, en el metabolismo de esteroides (ácidos biliares), en la producción de gases, etc. Es muy importante que la compleja “*microbiota intestinal*” se mantenga estable, ya que esto supone una barrera para la proliferación de microorganismos patógenos y perjudiciales para el individuo. Como veremos más adelante, ciertas sustancias, como es el caso de los antibióticos, producen una descompensación del equilibrio microbiano, alterando las proporciones de los microorganismos presentes, lo que puede conllevar problemas para el individuo, además de la potencial generación de otros efectos negativos, como la selección de bacterias resistentes.

Las bacterias no sólo son “acompañantes” del hombre en su vida diaria, sino que también causan con frecuencia infecciones. Estas pueden ser provocadas por bacterias foráneas patógenas “*per se*”, que siempre se asocian a procesos infecciosos, como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis* causante de la tuberculosis o de *Brucella*, causante de la brucelosis, entre otras muchas. Sin embargo, con mucha frecuencia, las infecciones están causadas por las propias bacterias de la *microbiota endógena* normal del tracto gastrointestinal, de la piel o de otras localizaciones, las cuales comienzan cuando alguna de estas bacterias llega a una localización teóricamente estéril y sobrecrece causando efectos negativos en el ser humano. De hecho, la bacteria *E. coli* es la principal causa de infecciones hospitalarias, y con frecuencia procede de nuestra propia *microbiota intestinal* de los pacientes.

4. LOS ANTIBIÓTICOS. PROFUNDICEMOS EN SU CONOCIMIENTO

En este apartado se analiza el concepto de los antibióticos, su evolución, sus mecanismos de acción y sus empleos más comunes.

4.1. APUNTES SOBRE SU NATURALEZA Y SU HISTORIA

Los antibióticos son compuestos químicos, producidos por microorganismos, que inhiben o matan a otros microorganismos, y que no tienen actividad sobre las células eucariotas. A partir de los compuestos naturales con actividad antibiótica, la industria farmacéutica ha desarrollado variantes semi-sintéticas para mejorar su actividad y disponibilidad, así como para reducir en algunos casos la toxicidad de los productos naturales. En la actualidad se utiliza el término “antibiótico” en un sentido más amplio, incluyendo también algunos compuestos de síntesis química, cuya estructura no deriva de productos del metabolismo microbiano, y que poseen actividad específica frente a las bacterias.

Si hacemos un poco de historia, podemos remontarnos al científico alemán Paul Ehrlich, que en los primeros años del siglo XX, desarrolló el concepto de “*toxicidad selectiva*” (actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células humanas), y descubrió los primeros agentes quimioterapéuticos (anteriores a los antibióticos), de los cuales el salvarsán, compuesto por arsénico y usado para el tratamiento de la sífilis, fue el más famoso.

La historia de los antibióticos comienza en 1928, cuando un científico escocés, Alexander Fleming (1881-1955), descubre accidentalmente la penicilina. Fleming trabajaba en el Hospital St. Mary de Londres, pero cuando comenzó la Primera Guerra Mundial, participó como médico militar en los frentes de Francia y quedó muy impresionado por la gran mortalidad causada por las heridas de metralla infectadas en los hospitales de campaña. Finalizada la Guerra, regresó al Hospital St. Mary y, en el curso de unos experimentos realizados en 1928, Fleming observó

que un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo había destruido la bacteria cultivada en ella (*Staphylococcus aureus*) [1]. Este hallazgo lo publicó en 1929 en el British Journal of Experimental Pathology, cuya publicación comenzó así:

“Mientras trabajaba con variantes de estafilococos abandoné sobre la mesa del laboratorio una serie de placas de cultivo y las fui examinando de vez en cuando. Para poder examinarlas, estas placas se exponían necesariamente al aire y se contaminaron con una serie de “microorganismos”. Observé que alrededor de una colonia grande de un hongo contaminante, las colonias de estafilococos se hacían transparentes y sufrían una lisis obvia. Se hicieron resiembras de este hongo y se realizaron experimentos encaminados a comprobar las propiedades de la sustancia bacteriolítica que, era evidente, se había formado en el cultivo del hongo y había difundido al medio circundante”.

Fleming caracterizó el producto y como lo producía un hongo del género *Penicillium* le dio el nombre de penicilina. Sin embargo, su trabajo no incluyó un proceso para la producción a gran escala, ni demostró que la penicilina fuera efectiva en el tratamiento de enfermedades infecciosas. En 1939, los científicos de la Universidad de Oxford, Howard Florey y Ernst B. Chain, motivados en parte por la inminente Segunda Guerra Mundial y por el conocimiento de que las enfermedades infecciosas eran la principal causa de muerte de los soldados en el campo de batalla, desarrollaron métodos para el análisis y ensayo de la penicilina, y para su producción en grandes cantidades. Luego, procedieron a ensayar la penicilina en infecciones bacterianas en seres humanos. La penicilina fue muchísimo más eficaz en el control de infecciones por estafilococos, neumococos y estreptococos que otros compuestos quimioterapéuticos (sintetizados químicamente y no de origen microbiano) ensayados con anterioridad (ej. sulfamidas, que eran utilizadas por el ejército alemán). Con el agravamiento de la Guerra en Europa, en 1941, Florey llevó a Estados Unidos el cultivo del hongo productor de la penicilina. Persuadió al gobierno de dicho país para que crease un programa de investigación a gran escala, aunando los esfuer-

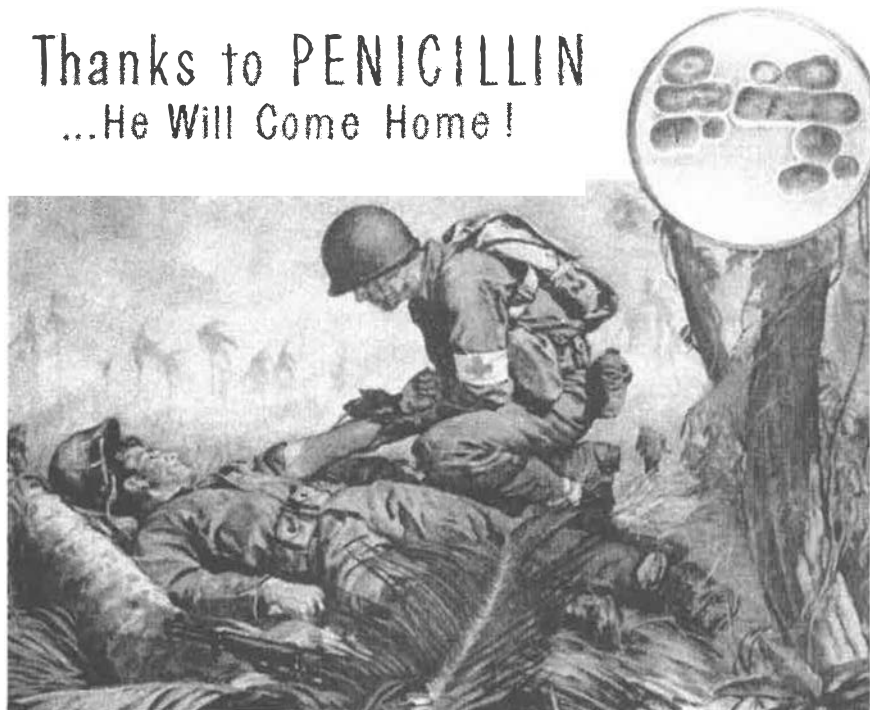


FIGURA 1. Anuncio sobre la penicilina publicado en la revista *Life Magazine* el 14 de agosto de 1944 (tomado de Levy, 2002 [43]).

zos conjuntos de la industria farmacéutica, del Departamento de Agricultura y de varias universidades [1]. Al final de la Segunda Guerra Mundial, se disponía de grandes cantidades de penicilina tanto para el uso militar como civil. Fleming compartió el premio Nobel de Fisiología y Medicina, en 1945, junto a Florey y Chain.

El descubrimiento de la penicilina revolucionó el tratamiento de las enfermedades infecciosas y cambió para siempre las artes de la Medicina (Figura 1). Fue el primer antibiótico: uno de los hallazgos más extraordinarios del siglo XX. La mortalidad y la morbilidad infantiles se redujeron enormemente. A partir de este hallazgo, la industria farmacéutica inició una carrera desenfrenada para buscar nuevos compuestos iniciándose la “Era de los Antibióticos”, descu-

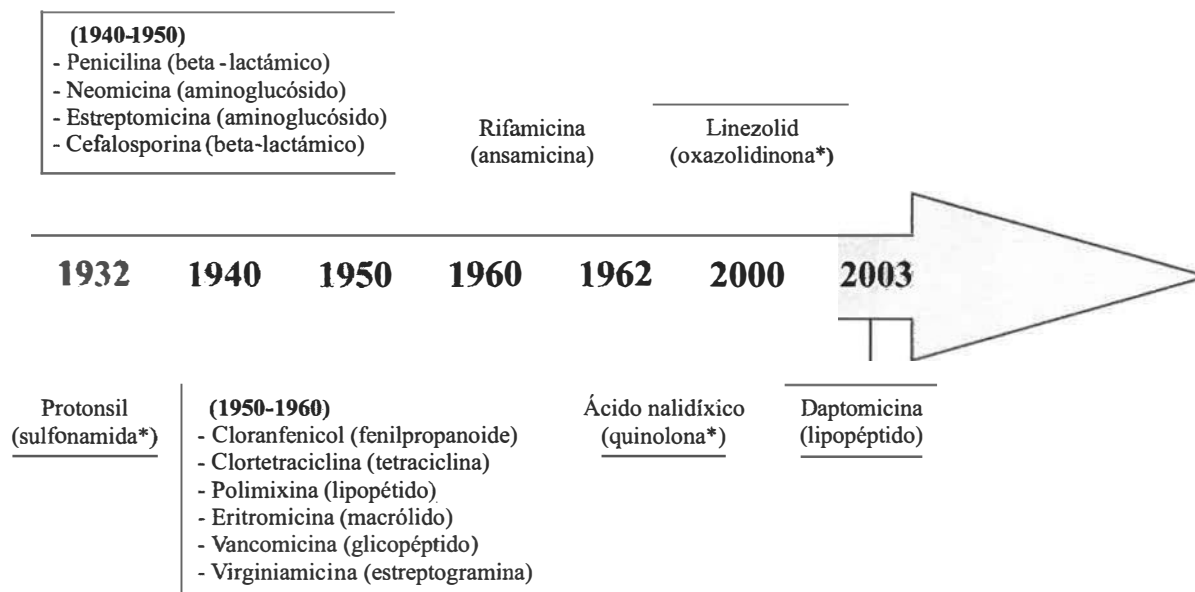


FIGURA 2. Incorporación al arsenal terapéutico de antibióticos representativos de los diferentes grupos empleados en Medicina (*antibióticos sintéticos) (Elaborado a partir de Wright 2007 [41]).

brándose así una gran variedad de ellos, pertenecientes a muy diversas familias (aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, etc), producidos por microorganismos ambientales, bien de origen bacteriano (*Streptomyces*, *Bacillus*, etc) o fúngico (distintas especies de *Penicillium*). En la Figura 2 se presenta la fecha de incorporación al arsenal terapéutico de los antibióticos representativos de las diferentes familias.

A Fleming no solo le debemos el descubrimiento de la penicilina, sino también de la lisozima (en 1921), enzima presente en las lágrimas y otras secreciones humanas, que tiene la capacidad de destruir algunos tipos de bacterias. La lisozima tiene hoy día una gran aplicación tanto en actividades de investigación como en la industria alimentaria, permitiéndose actualmente sus usos enológicos para el control de las bacterias lácticas durante la fermentación maloláctica del

vino. Ambos hallazgos (lisozima y penicilina) fueron fortuitos, pero demuestran la gran capacidad de observación e intuición de este médico escocés.

4.2. ¿POR QUÉ CIERTOS MICROORGANISMOS PRODUCEN ANTIBIÓTICOS?

Los microorganismos productores de antibióticos sintetizan estos compuestos durante lo que llamamos “el *metabolismo secundario*”, que se activa cuando dichos microorganismos se encuentran en condiciones de carencia de nutrientes o de espacio para vivir y, por tanto, con peligro para su supervivencia. La producción de antibióticos en estas situaciones “*adversas*” permitirá eliminar a los microorganismos “*competidores*” por los escasos nutrientes o por el espacio vital. Por ello, la producción de antibióticos es un mecanismo de defensa para situaciones difíciles en las que la eliminación de competidores pueda favorecer la supervivencia del productor. Por otro lado, si un microorganismo produce antibióticos, ¿cómo se defenderá de los mismos para evitar su propia muerte? El microorganismo productor posee mecanismos de resistencia para el antibiótico que es capaz de sintetizar, y, de esta forma, puede sobrevivir en presencia del mismo, mientras que el resto morirá. De hecho, en el material genético (genoma) de los microorganismos productores de antibióticos, los genes implicados en la producción de antibióticos se encuentran muy próximos a los genes de resistencia a los mismos.

Investigaciones muy recientes apuntan a que los antibióticos podrían tener otra función. Así, además de servir como “armas mortíferas” para controlar el crecimiento de otros microorganismos competidores, podrían actuar como señales en la comunicación intercelular, y por tanto, en la comunicación entre las bacterias [4].

4.3. ¿CÓMO ACTÚAN LOS ANTIBIÓTICOS?

Los antibióticos actúan inhibiendo o matando a otros microorganismos, generalmente bacterias. Los mecanismos específicos de acción de los antibióticos son muy variados y afec-

tan a rutas metabólicas o a estructuras biológicas importantes para la supervivencia de la bacteria. En este sentido, hay antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular, de modo que, la bacteria, sin dicha pared, morirá. Este es el mecanismo de acción de la penicilina y de otros antibióticos de la misma familia (que denominamos beta-lactámicos debido a que poseen en común el anillo beta-lactámico). Otros antibióticos alteran la integridad de la membrana plasmática, otros inhiben la síntesis de proteínas (la bacteria no puede sobrevivir sin estas biomoléculas), otros alteran los mecanismos de duplicación del DNA, básicos para que la bacteria se divida, y, así, otros mecanismos más [5].

4.4. USOS MÉDICOS Y NO MÉDICOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Numerosos trabajos demuestran que el aumento en la resistencia bacteriana a los antibióticos es una consecuencia de su elevado uso. Estos compuestos se utilizan tanto en Medicina como en Veterinaria con dos finalidades: terapéutica (para curar enfermedades infecciosas) y profiláctica (para prevenir el desarrollo de enfermedades infecciosas). Durante mucho tiempo (desde la década de 1950), también se han usado los antibióticos como promotores del crecimiento de animales (para el engorde especialmente de pollos y de cerdos), aunque este uso está prohibido en la actualidad en toda la Unión Europea, manteniéndose en otros países, como EE.UU.

Hagamos un poco de historia del uso de antibióticos en alimentación animal. La capacidad de los antibióticos para mejorar las tasas de crecimiento de los animales se conoce desde finales de los años cuarenta, cuando se observó que las aves alimentadas con productos de la fermentación de la bacteria *Streptomyces aureofaciens* mejoraban su desarrollo, identificándose, posteriormente, que lo que contenían dichos extractos era la tetraciclina (un antibiótico, de uso en Medicina y Veterinaria). Más tarde, se identificó esta propiedad en múltiples antibióticos cuando eran usados en dosis subterapéuticas (muy bajas, inferiores a las empleadas para tratar infecciones en personas o en animales) en el pienso de los animales de abasto.

Desde la década de los cincuenta, la adición de antibióticos en pequeñas dosis al pienso de los animales fue una práctica habitual para mejorar las producciones en muchísimos países. En aquel momento, no se tuvo en cuenta el efecto que estos “factores nutritivos” (como se los consideraba en un principio) pudieran tener sobre la resistencia bacteriana.

A finales de los sesenta, surgieron las primeras voces de preocupación sobre el incremento de la resistencia y la posible relación con el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento. En 1969, se publicó el informe británico Swann, donde se alertaba del posible riesgo de selección de bacterias resistentes en animales, que podrían pasar luego al entorno del ser humano. Dicho informe recomendaba que no se usasen como promotores antibióticos que estuviesen siendo utilizados en medicina humana, o antibióticos que seleccionasen resistencias cruzadas. En 1970, en la entonces CEE, se publicó la directiva sobre los aditivos en la alimentación animal restringiendo el número de antibióticos que podían ser empleados con este fin, aunque todavía permitió un grupo importante de ellos (diferentes a los usados en humanos, pero con mecanismos de acción y de resistencia similares) [6].

A mediados de la década de 1990, diferentes grupos europeos (entre ellos el Grupo de investigación de “Ecología de la Resistencia a Antibióticos” de la Universidad de La Rioja) publicaron datos que permitían establecer relaciones entre el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal y el incremento de ciertas resistencias en bacterias de gran interés en Medicina. Se inició un enorme debate en el seno de la UE, en el que también participó la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que ocasionó que, en 1997, se iniciase la prohibición de algunos antibióticos para la alimentación animal (en algunos países del Norte de Europa ya se habían prohibido con anterioridad) y que, en 2006, se prohibiese en toda la UE el uso de todos los antibióticos con este fin. En otros países, la normativa en alimentación animal es más permisiva, este es el caso de EEUU, donde todavía se emplean los antibióticos en alimentación animal. No obstante, el deba-

te también se ha iniciado en ese país, y hay grupos de científicos que urgen una normativa mucho más restrictiva, referente al uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal.

4.5. ¿CUÁNTOS ANTIBIÓTICOS CONSUMIMOS?

Aproximadamente, el 90% de los antibióticos consumidos por los españoles tiene lugar en el ámbito extrahospitalario, mientras que el 10% restante se consume en los hospitales. Según un estudio publicado en la prestigiosa revista Lancet [7], España figuraba como el segundo país más consumidor de antibióticos de Europa, después de Francia y seguido por Portugal y Bélgica (los datos incluidos en el estudio corresponden a 1997, expresados en Dosis Definidas Diarias de antibiótico/1.000 habitantes/día); en el grupo de los países menos consumidores de antibióticos figuraban Holanda, Dinamarca, Suecia y Alemania. En concreto, Francia (el más consumidor) consumía tres veces más antibióticos que Holanda (el menos consumidor). Pero las diferencias no sólo eran cuantitativas, sino también cualitativas, ya que los países menos consumidores utilizaban más los antibióticos de espectro bacteriano reducido, y los países más consumidores, entre ellos España, empleaban más los antibióticos de amplio espectro. Otro dato de interés, es que España figura entre los países europeos con mayores tasas de automedicación y de almacenaje de antibióticos en el hogar [8]. Para profundizar en este apartado, se pueden consultar las referencias 9-11.

5. ¡Y APARECE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS!

Con el descubrimiento y la aplicación médica de la penicilina y de otros antibióticos, durante las décadas de 1940 y 1950, se pensó que ya se tenía ganada la batalla a las enfermedades infecciosas tanto en el hombre como en los animales. Su uso se fue generalizando y se consiguió reducir drásticamente la mortalidad asociada a muchas enfermedades infecciosas.

Pero surgió un problema, aparecieron en escena las bacterias resistentes a los antibióticos, que vendrían a complicar la situación. De hecho, en 1946 (tres años después del inicio del uso clínico de la penicilina) comenzaron a detectarse las primeras cepas, al principio esporádicas, de estafilococo resistentes a este antibiótico; lo mismo ocurrió con otros muchos antibióticos a los pocos años de su incorporación al arsenal terapéutico. La industria farmacéutica fue modificando la estructura química de las moléculas de antibióticos ya conocidos y buscó, asimismo, nuevos antibióticos que fuesen “*esquivando*” los mecanismos de resistencia generados por las bacterias. Sin embargo, aunque estas nuevas moléculas fueron eficaces durante unos años, las bacterias de nuevo “*desarrollaban*” (ya veremos más adelante cómo) nuevos mecanismos que incluían la resistencia a estos nuevos antibióticos. Ha existido durante décadas una verdadera “*batalla*” entre la industria farmacéutica en su deseo de buscar nuevas moléculas “*activas*” frente a las bacterias y las propias bacterias, en su afán por defenderse de la agresión de estas moléculas que ponían en peligro su supervivencia. Esta “*batalla*” la han ido ganando de una manera constante las bacterias.

Los antibióticos se están utilizando masivamente solo durante las últimas seis décadas y se han encontrado con unos organismos pobladores de la tierra durante los últimos 3.500 millones de años y que han tenido que desarrollar los más variados mecanismos de adaptación para poder sobrevivir en situaciones muy adversas, por lo que son, hoy por hoy, también vencedores en esa batalla con los antibióticos. La resistencia a los antibióticos es un extraordinario modelo de evolución biológica. Por citar un caso: en la década de 1940 la mayor parte de las cepas de *S. aureus* eran sensibles a la penicilina (y, por tanto, las infecciones por este microorganismo podían ser tratables con penicilina). Hoy en día, más del 90% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina por producción de una enzima beta-lactamasa y más del 25% de estos organismos aislados en nuestros hospitales son resistentes a metilicina (nueva penicilina diseñada por la industria farmacéutica para esquivar la acción de las beta-lactamasas activas en penicilina). Cambios importantes en la sensibilidad a los antibióticos se han producido en muchísimas bacterias

(*E. coli*, *Acinetobacter*, neumococo, enterococo, etc.). Actualmente existen bacterias que son resistentes a la mayor parte de los antibióticos incluidos en el arsenal terapéutico por lo que se plantean serios problemas cuando estas bacterias provocan infecciones cuya erradicación se pretende.

La resistencia a los antibióticos en Europa presenta un claro patrón Norte-Sur con unas prevalencias que, en general, son más elevadas en los países mediterráneos (o del Este de Europa), que en los nórdicos o centroeuropeos, siendo España uno de los países europeos más afectados por este problema [9,11]; especialmente, destaca el caso de la resistencia a penicilina en los neumococos, la resistencia a meticilina en *S. aureus*, la resistencia a fluoroquinolonas o a cefalosporinas de tercera generación en *Escherichia coli*, o la resistencia a aminopenicilinas en *Enterococcus faecium* (programa de vigilancia europeo EARSS, http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/).

6. LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS. EVOLUCIÓN DE LA DIMENSIÓN CLÍNICA A LA ECOLÓGICA

En los últimos años, el problema de la resistencia a los antibióticos ha alcanzado dimensiones realmente preocupantes. La comunidad científica ha alertado sobre las consecuencias de la misma, sobre la necesidad de buscar las causas relacionadas con la extraordinaria diseminación de bacterias resistentes y de encontrar soluciones para controlar, y, si es posible, reducir este problema.

Desde mediados de la década de 1990, y muy especialmente en los últimos años, los científicos han comenzado a concienciarse de una nueva dimensión del problema de la resistencia a los antibióticos. La resistencia no afecta solo a las bacterias patógenas de interés clínico, que se aíslan a partir de procesos infecciosos en el hombre y en los animales, sino que muy frecuentemente afecta también a las bacterias *comensales* (no patógenas), que forman parte de distintos

ecosistemas naturales (ej., la *microbiota intestinal* de humanos y de animales sanos, los alimentos, las aguas, el suelo, etc.) y que se ven expuestas al uso masivo de los antibióticos en distintos ámbitos. Además, algunos mecanismos de resistencia altamente preocupantes como son ciertas variantes de beta-lactamasas (por ejemplo, las del grupo CTX-M, que provocan resistencia a los antibióticos beta-lactámicos de la última generación), podrían haber surgido en ecosistemas naturales y, posteriormente, podrían haber pasado al ambiente hospitalario. Esto abre una nueva dimensión de la resistencia: la ecológica.

Los antibióticos pueden ser administrados por varias vías, siendo la vía oral la más frecuente en el ámbito extrahospitalario. Tras la ingestión del antibiótico, es absorbido actuando sobre las bacterias patógenas causantes de infecciones. Además, el antibiótico también entra en contacto con las bacterias que componen la compleja *microbiota intestinal*, que como hemos comentado anteriormente, es muy abundante y diversa. Los antibióticos, por tanto, de una manera secundaria, ejercen una presión selectiva sobre estas bacterias intestinales (no patógenas y beneficiosas para el organismo) y pueden provocar dos efectos: 1) inhibir especies o géneros bacterianos sensibles a los antibióticos, con el posible sobrecrecimiento de otras especies o géneros que de manera natural son resistentes al antibiótico, ocasionando una descompensación del equilibrio de dicha *microbiota intestinal*, (por ejemplo, puede disminuir la proporción de bacterias lácticas beneficiosas del género *Lactobacillus* sensibles al antibiótico y aumentar la proporción de levaduras o de otros géneros de bacterias resistentes al antibiótico y no beneficiosas para el organismo); 2) seleccionar cepas de una determinada especie resistentes al antibiótico usado (por ej. *Escherichia coli* resistente a ampicilina), eliminando bacterias de la misma especie que son sensibles al antibiótico; en este caso, la proporción de especies no se modifica pero sí se modifica la sensibilidad a los antibióticos de determinadas especies bacterianas de la *microbiota intestinal*. Además, si se seleccionan bacterias intestinales “no-patógenas” resistentes a los antibióticos, éstas podrán transferir los genes de resistencia a otras bacterias patógenas causantes de infecciones, con el consiguiente problema que ello conlleva. Por otro lado, a veces en pacientes con

determinadas patologías, las propias bacterias intestinales pueden causar infecciones y si ya son resistentes no serán eliminadas por el antibiótico.

Hace unos años el interés de la comunidad científica se centraba en la realización de programas de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en bacterias patógenas aisladas en procesos infecciosos en humanos o animales. Muy recientemente, la situación ha cambiado. Existe un enorme interés en el ámbito internacional por la realización de programas de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en bacterias tanto patógenas como *comensales* de los más diversos ecosistemas con el objetivo de conocer de forma global el grado de diseminación de las bacterias resistentes y de los mecanismos de resistencia, y así poder predecir su evolución y establecer estrategias para su control. En estos programas de vigilancia es crucial seleccionar bacterias que estén muy diseminadas en muchos ecosistemas y que puedan actuar tanto como *comensales* como patógenas, para de este modo analizar la presión selectiva de los antibióticos en los distintos ambientes. Las bacterias *E. coli* y *Enterococcus* cumplen los requisitos anteriormente mencionados y además son representantes de los dos grandes grupos de bacterias que conocemos, Gram-negativas y Gram-positivas, respectivamente. Por ello, estos dos tipos de bacterias son excelentes candidatos para los estudios de vigilancia, y son considerados como "*Bacterias centinela de la resistencia*".

Vale la pena resaltar que la comunidad científica dispone de una extraordinaria colección de bacterias, aisladas en la era pre-antibiótica (antes del uso de la penicilina). La comparación de la sensibilidad a los antibióticos y de las estructuras genéticas de estas bacterias en relación con las bacterias que se aíslan en la actualidad en los diferentes ecosistemas posee un enorme interés científico y puede dar claves importantes sobre la evolución bacteriana.

Para profundizar en este apartado se recomiendan las referencias 12-25.

6.1. Universidad de la Rioja y la “Ecología de la Resistencia a los Antibióticos”

Nuestro grupo de investigación de “Ecología Molecular de la Resistencia a los Antibióticos” de la Universidad de la Rioja ha sido pionero en esta nueva dimensión de la resistencia a los antibióticos. El grupo inició sus estudios de ecología de la resistencia a comienzos de la década de 1990 y ha realizado la caracterización de la resistencia a los antibióticos en *Enterococcus* y *E. coli* (bacterias “centinelas de la resistencia”) procedentes de los más diversos nichos ecológicos (agua, alimentos, muestras fecales de animales de consumo, domésticos, salvajes, humanos sanos y enfermos, etc.) y de las más variadas localizaciones geográficas, tanto de nuestro país como de otros países europeos y de otros continentes. Los trabajos realizados por el grupo han permitido: a) conocer la distribución de bacterias resistentes en los diferentes ecosistemas; b) detectar y caracterizar genéticamente nuevos mecanismos de resistencia, no descritos con anterioridad por la comunidad científica, en bacterias de diferentes ecosistemas; c) identificar la emergencia de ciertos mecanismos de resistencia en bacterias de ambientes naturales, incluso antes que su detección clínica; d) conocer las estrategias de las bacterias para adquirir y transferir a otros microorganismos de su entorno los genes de resistencia a los antibióticos; y e) detectar nuevas moléculas con actividad antimicrobiana. Algunos de los trabajos realizados se pueden consultar en las referencias 6, 23, 26-34.

7. ¿QUÉ ESTRATEGIAS USAN LAS BACTERIAS PARA DEFENDERSE DE LA PRESIÓN SELECTIVA DE LOS ANTIBIÓTICOS?

Un antibiótico se considera eficaz o activo cuando alcanza su diana (lugar de acción en la bacteria) en una concentración suficiente y durante el tiempo adecuado para poder inhibir el crecimiento o matar a la bacteria. Para lograrlo debe atravesar primero las distintas envueltas

bacterianas y después llegar a su diana de acción para actuar. Las bacterias pueden utilizar cuatro mecanismos generales para hacerse resistentes a la acción de los antibióticos:

- 1) Evitar que el antibiótico entre en la bacteria. En este sentido, las bacterias son capaces de modificar su pared celular o su membrana haciéndola impermeable a la entrada del antibiótico. Si no entra, no podrá actuar y la bacteria podrá sobrevivir en presencia del antibiótico.
- 2) Producir enzimas que modifican o inactivan al antibiótico. Una de estas enzimas son las beta-lactamasas que inactivan a la penicilina y a otros antibióticos beta-lactámicos.
- 3) Modificar la “diana” de acción del antibiótico, de tal manera que el antibiótico no pueda actuar sobre la misma.
- 4) Expulsar el antibiótico al exterior de la bacteria, a través de la actuación de unas “bombas de achique”, que eliminan el antibiótico fuera de la célula.

Frecuentemente, las bacterias pueden desarrollar varios mecanismos de resistencia para un mismo tipo de antibióticos. Por ejemplo, la resistencia a la penicilina puede ser causada por producción de enzimas inactivantes (las beta-lactamasas) y por modificación de la diana (proteínas de la pared celular).

Una vez descritos los mecanismos de defensa nos planteamos las estrategias utilizadas por las bacterias para hacerse resistentes a los antibióticos, que son fundamentalmente dos:

- A) Mutaciones. Las bacterias pueden hacerse resistentes mediante mutaciones en genes que codifican la síntesis de proteínas importantes para que el antibiótico actúe, bien por estar implicadas en su transporte, en su diana de acción, o en su expulsión. Como hemos comentado anteriormente, las bacterias se dividen muy rápidamente (cada 30 minutos en el caso de algunas bacterias patógenas para el hombre) y poseen una ele-

vada tasa de mutación (altas posibilidades de modificar su DNA). Si debido al azar, una de estas mutaciones le permite a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico, la misma presión selectiva de éste va a favorecer la aparición de una población bacteriana resistente, mientras que la población bacteriana sensible morirá.

Hasta hace poco los biólogos consideraban la mutación una consecuencia inevitable de los errores producidos durante la duplicación del DNA en la célula, a los que habría que sumar los producidos por la acción de agentes físicos (ej. radiación UV), químicos (agentes mutagénicos), o biológicos (virus). Sin embargo, entre los biólogos que estudian la base molecular de la evolución se está abriendo paso una nueva idea: la selección natural ha privilegiado no sólo las mutaciones favorables, sino también la capacidad de evolucionar de los organismos, es decir, su adaptabilidad a distintos ecosistemas. La adaptabilidad sería una consecuencia de la capacidad de generar mutantes que pueden desenvolverse en los nuevos ecosistemas. Cambia así el significado de la función biológica de la mutación: en lugar de un “error útil”, sería una “estrategia evolutiva de adaptación”. Hoy día se sabe que los antibióticos no se limitan a seleccionar bacterias resistentes a los mismos, son capaces además de incrementar la tasa de mutación de las bacterias, acelerando la variabilidad genética y aumentando, por tanto, las posibilidades de adquisición de resistencia [35].

- B) Ca tación de genes de resistencia exó enos. La bacteria puede adquirir material genético exógeno (genes de resistencia) que le permiten sobrevivir en presencia del antibiótico. Hay una enorme diversidad de genes de resistencia descritos, relacionados con la síntesis de enzimas inactivantes de antibióticos (como son las beta-lactamasas anteriormente indicadas) o “bombas de achique” para expulsar el antibiótico, entre otras. La bacteria puede adquirir dicho material genético bien por contacto físico directo con otras bacterias resistentes (conjugación); bien por adquisición de “DNA desnudo” a tra-

vés de poros en las envueltas celulares que existen en algunas bacterias de forma natural (transformación), o a través de la infección con virus (transducción).

Una vez que las bacterias adquieren resistencia a los antibióticos, ésta puede diseminarse en el mundo microbiano de dos formas:

- a) Dispersión de un clon bacteriano resistente. En el medio hospitalario, en ocasiones, se produce la diseminación de clones bacterianos multi-resistentes que originan serios problemas epidemiológicos. Existen circunstancias que favorecen esta situación: i) el alto uso de antibióticos; ii) los pacientes tienen las defensas disminuidas y pueden estar sometidos a procedimientos clínicos invasivos, que alteran las barreras de protección del individuo; iii) las intervenciones sanitarias en los pacientes facilitan la transferencia de microorganismos resistentes a través de los utensilios del hospital y las propias manos del personal sanitario. En ocasiones estos clones multi-resistentes se han diseminado en diferentes hospitales, incluso de diferentes países.
- b) Diseminación de los genes de resistencia entre distintas bacterias mediante el uso de “sistemas de movilización”. Las bacterias utilizan unos sistemas extremadamente sofisticados, en primer lugar, para acumular genes de resistencia a antibióticos (llamados integrones) y, posteriormente, para movilizarlos y diseminarlos a otras bacterias, incluso de géneros muy diferentes (los plásmidos y los transposones) (Figura 3).

A continuación se describen estos elementos genéticos. Muchas bacterias poseen, además de su cromosoma, un material genético extracromosómico denominado *plásmido*. Los plásmidos se caracterizan por contener genes que, en general, no son vitales para la bacteria (por lo cual pueden sobrevivir sin ellos), pero que le permiten tener ventajas para mantenerse en medios adversos. Muchos de estos plásmidos contienen genes de resistencia (permitiendo a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico) y pueden ser transferidos entre bacterias cuando estas se

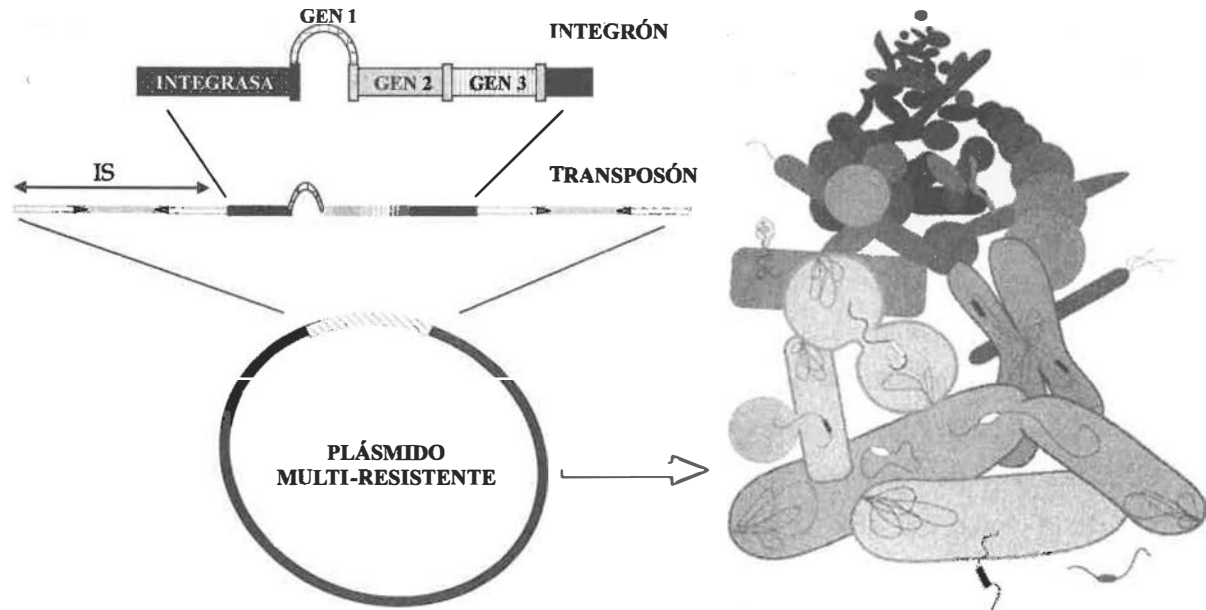


FIGURA 3. Representación de los integrones (sistemas de captación de genes de resistencia), que pueden incluirse en transposones, y, posteriormente en plásmidos; estos últimos pueden ser movilizados de una bacteria a otra por conjugación, sobre todo cuando se encuentran en ambientes con elevada población bacteriana.

encuentran en contacto físico muy íntimo, mediante el proceso que anteriormente denominamos conjugación. Si una bacteria contiene un plásmido de resistencia y lo transfiere a otra bacteria que carece de él, tanto la bacteria “donante” como la “receptora” tendrán una copia del plásmido de resistencia y, por tanto, ambas podrán sobrevivir en presencia del antibiótico. La transferencia de plásmidos entre bacterias ocurre fundamentalmente en aquellos ecosistemas en los que hay muchas bacterias y estas se encuentran muy próximas unas de otras. Este es el caso del intestino grueso en el hombre y en la mayor parte de los animales. Además, existen otros sistemas de movilización de genes de resistencia que son los *transposones*, caracterizados por su gran capacidad de movimiento, pudiendo saltar del plásmido al cromosoma y viceversa (Figura 3). Por ello,

si los genes de resistencia están localizados en plásmidos o en transposones conjugativos representan una seria amenaza, por su facilidad de diseminación entre bacterias de muy diversos ecosistemas, con la posibilidad de diseminación global de la resistencia que ello conlleva.

En los últimos años, se ha descrito la existencia, en las bacterias, de unos sistemas naturales tremendamente eficaces para la captación y acumulación de múltiples genes de resistencia a antibióticos, que se han denominado *integrones*. Los integrones son estructuras genéticas que se caracterizan por presentar una enzima que permite integrar de manera consecutiva genes, en su mayor parte “de resistencia a antibióticos”, los cuales se pueden expresar conjuntamente cuando la bacteria los necesita por estar en presencia de alguno de los antibióticos. La mayor parte de los integrones contienen más de un gen de resistencia, algunos de ellos pueden albergar más de 10 juntos, que afectan a muy diversas familias de antibióticos. Estos integrones pueden estar incluidos en “transposones” y, posteriormente, estos en “plásmidos”, que serán plásmidos de “multi-resistencia”. Además, estos plásmidos tienen la capacidad de transferirse fácilmente entre bacterias (Figura 3). También se pueden transferir plásmidos entre bacterias comensales y bacterias patógenas, y viceversa. Se sabe que cuanto más material genético exógeno posee una bacteria, mayor capacidad tiene para adquirir nuevo material genético. Algunos autores han denominado a esto “*capitalismo genético*”.

Como hemos observado, las bacterias poseen una extraordinaria capacidad de intercambiar material genético, incluido el relacionado con la resistencia a los antibióticos. Por otro lado, existe un continuo flujo e intercambio de bacterias en los diferentes ecosistemas (humano, animal, acuático, terrestre, etc.). Las personas y los animales, que co-habitan con una enorme cantidad de microorganismos, viajan, por lo que la posibilidad de intercambio de bacterias resistentes y de genes de resistencia se amplifica enormemente (ver Figura 4). Estamos en un mundo **globalizado** y la resistencia a los antibióticos no escapa a este concepto.

Para profundizar en este apartado se recomiendan las referencias 5, 36-39.

8. ¿CUÁL ES EL ORIGEN DE LOS GENES DE RESISTENCIA? EL RESISTOMA MICROBIANO

Durante mucho tiempo, la teoría más aceptada era que los genes de resistencia procedían de los propios microorganismos productores de antibióticos. La mayor parte de los antibióticos usados en Medicina son producidos por microorganismos naturales, que disponen de mecanismos que les permiten defenderse de dichos antimicrobianos para evitar su propia muerte. Estos mecanismos estarían codificados en los genes de resistencia y si estos son captados por las bacterias patógenas, se harán resistentes a los antibióticos.

En los últimos años, se está iniciando otra línea de pensamiento acerca del origen de los genes de resistencia. Muchos genes de resistencia pueden proceder de los microorganismos productores de antibióticos, pero es posible que existan también otros orígenes. Algunos genes de resistencia podrían estar implicados en procesos de detoxificación (eliminación de tóxicos de la bacteria), como señalizadores en la comunicación intercelular o en procesos biosintéticos. Se han observado grandes semejanzas entre algunos antibióticos y otras moléculas que participan en el metabolismo microbiano. Por ello, es posible que algunos genes de resistencia tengan una doble función: actuar en procesos celulares e inactivar a los antibióticos [35].

La resistencia a los antibióticos ha ocurrido en la naturaleza desde siempre y lo que ha hecho el hombre en estas seis décadas de uso de los antibióticos ha sido acelerar tremendamente el proceso. Con esta perspectiva, surge un nuevo concepto, muy recientemente denominado el “*resistoma microbiano*”, que incluiría los siguientes elementos genéticos: a) todos los genes de resistencia encontrados, tanto en microorganismos patógenos como en microorganismos productores de antibióticos; b) los genes de resistencia crípticos (que no necesariamente deben expresarse, y, por tanto, que pueden ser no observables) presentes en los cromosomas bacterianos; y c) los genes precursores, que codifican proteínas con una débil actividad de resistencia a antibióticos, que podrían evolucionar para convertirse en genes de resistencia muy efectivos [40,41].

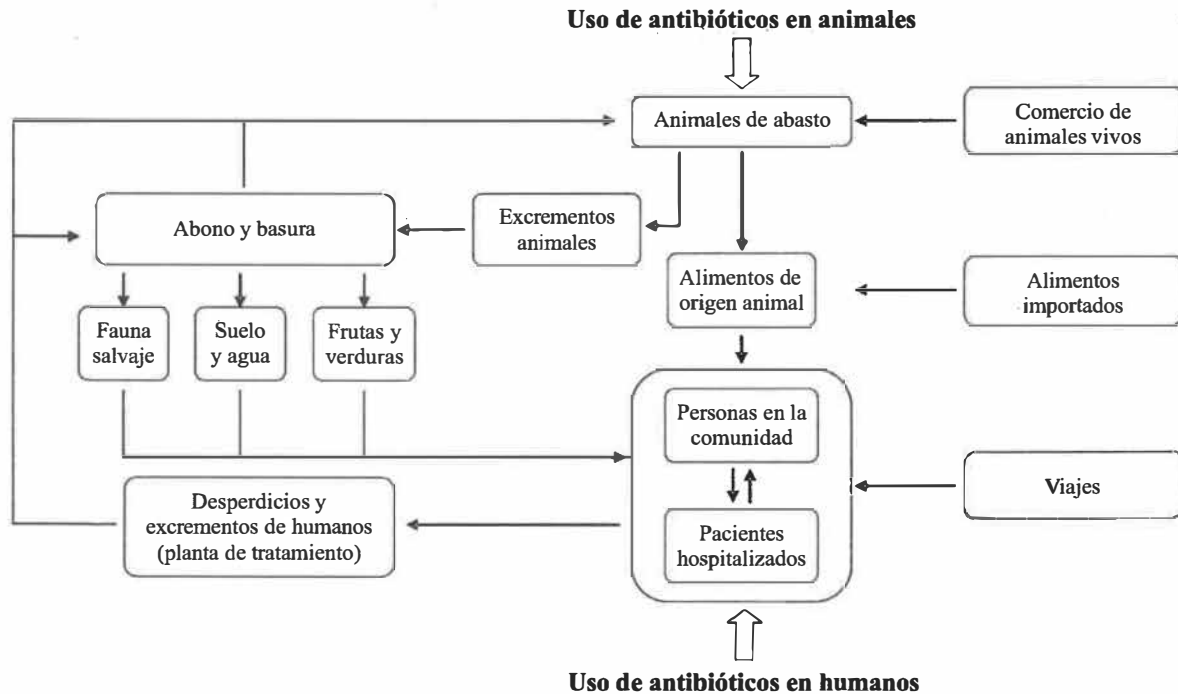


FIGURA 4. Posibles rutas de diseminación de bacterias resistentes a antibióticos y genes de resistencia. (Elaborado a partir de Aarestrup 2006 [12]).

El estudio del resistoma, entendido desde esta perspectiva global, es complejo pero permitirá entender las bases moleculares de la resistencia y su evolución, y se espera que aporte datos para intentar predecir las estrategias futuras que podrían adoptar las bacterias en su lucha ante los nuevos antibióticos, lo cual facilitaría adelantarse a esas estrategias.

Estamos en la era de los “omas”. Comenzó con el genoma (material genético contenido en un organismo), que alcanzó su cima con la publicación del genoma humano. Continuó con el transcriptoma (estudio de los perfiles de expresión de todos los genes presentes en el genoma), el proteoma (conjunto total de proteínas sintetizadas a partir de la información contenida

en un genoma completo), y avanzó con el metaboloma (conjunto total de metabolitos de una célula). El resistoma sería un nuevo “oma” que adicionar en nuestro acervo científico.

9. ¿SE PUEDE REVERTIR EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

Una pregunta que muchos científicos y responsables de políticas de uso de antibióticos en distintos ámbitos se plantean es ¿se puede revertir el problema de la resistencia a los antibióticos? Hay numerosos trabajos que relacionan el consumo de antibióticos con la resistencia y se conocen ejemplos claros en que la reducción en el consumo de un determinado antibiótico se ha visto traducida en la disminución en la resistencia [42]. Sin embargo, a veces los resultados no son tan directos. Vamos a analizar este aspecto para establecer cuáles son las causas de los diferentes comportamientos.

Se asume que cuando una bacteria sufre mutaciones que provocan resistencia a un antibiótico, esto le supone a la bacteria un “*coste biológico*”, traducido en una ligera reducción en la velocidad de crecimiento. Cuando la bacteria resistente está en presencia del antibiótico, tiene ventaja sobre la bacteria sensible porque aunque crezca más despacio, al menos puede vivir (cosa que la bacteria sensible no puede hacer). En teoría, si el antibiótico desaparece (por ejemplo por una política restrictiva respecto a dicho antibiótico), las bacterias sensibles irían poco a poco reemplazando a las bacterias resistentes por poseer una mayor velocidad de crecimiento. Sin embargo, en muchas ocasiones no ocurre esta sustitución de poblaciones resistentes por poblaciones bacterianas sensibles en ausencia de antibiótico. Esto a veces es debido a la producción, al azar, de “*mutaciones compensatorias*” en la bacteria resistente que permiten compensar su mayor “*coste biológico*”, incrementándose algo su velo-

cidad de crecimiento. En este caso, en ausencia de antibiótico, la bacteria resistente no estaría desfavorecida respecto a la bacteria sensible.

Otro concepto muy importante que debemos introducir es el de la **co-selección**. Con frecuencia, las bacterias son resistentes a varios antibióticos a la vez, incluso a más de diez. En muchas de estas bacterias multi-resistentes, los genes de resistencia están contenidos en un único plásmido el cual se expresa y se transfiere a otras bacterias conjuntamente. En esta situación se puede seleccionar la resistencia a un determinado antibiótico por el uso de antibióticos no relacionados, ya que sus genes de resistencia están localizados en el mismo plásmido. Por ello, a veces, la restricción en el uso de un determinado antibiótico no se traduce en la disminución en la tasa de resistencia de las bacterias al mismo, porque quizás se está usando otro antibiótico que co-selecciona ambas resistencias.

El uso de los antibióticos en Medicina y en Veterinaria es necesario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas y, por ello, la resistencia a los mismos es una consecuencia inevitable de dicho uso. Sin embargo, el uso responsable de los mismos es la mejor estrategia para que esta “situación inevitable” no alcance dimensiones incontrolables. La selección y diseminación de la resistencia en el mundo bacteriano es un proceso rápido, pero su reversión es compleja y mucho más lenta. Por ello, es tremendamente importante establecer políticas de uso de antibióticos adecuadas en todos los sectores para controlar dicho problema.

En el asunto de la resistencia a los antibióticos no se puede aplicar el concepto, a veces empleado en otros ámbitos, de que *“lo que es bueno para el individuo, es bueno para la comunidad”*. Así, si empleamos un antibiótico muy potente y de amplio espectro de acción cuando existen antibióticos menos potentes y con espectro de acción más reducido, pero igualmente activos frente a la infección, esto puede ser “bueno” para el individuo, pero “malo” para la comunidad (por la selección de resistencias, además, de otras cuestiones de tipo económico). Por otro lado, si tratamos infecciones virales (los antibióticos no tienen actividad frente a los

virus) con antibióticos, es posible que el individuo no se vea afectado (su proceso viral continuará con independencia o no de los antibióticos) pero la comunidad se puede ver afectada negativamente a medio o largo plazo.

Hay autores que plantean la gran paradoja de los antibióticos: *“cómo las drogas milagrosas están destruyendo el milagro”* [43]. Ante esta situación, ¿qué nos resta hacer?

En primer lugar, es fundamental abordar la resistencia a los antibióticos como un problema global, en el que múltiples estamentos están implicados: los responsables del uso de los antibióticos en Medicina y en Veterinaria, las autoridades sanitarias, y los propios pacientes. En los últimos años, y por primera vez, se han sentado en la misma mesa el sector médico, veterinario, y farmacéutico, junto con los científicos y las autoridades sanitarias para abordar el problema de forma conjunta. Aquí no hay culpables ni víctimas, existe un problema y hay que buscar las causas y sobre todo vías de avance para evitar su propagación. La industria farmacéutica debe seguir apoyando las líneas de investigación encaminadas a la búsqueda de nuevas moléculas activas frente a las bacterias y que escapen a sus mecanismos de resistencia, apoyándose para ello en las nuevas tecnologías que incluyen la genómica y la biología estructural (véase la referencia 44 para más detalles sobre esta materia). Las autoridades sanitarias deben realizar campañas de concienciación para un “uso responsable de los antibióticos” alertando sobre los problemas de la resistencia (como ya han realizado en 2006). Por último, los propios pacientes tienen una gran responsabilidad en esta cuestión. Es fundamental evitar la automedicación e ingerir los antibióticos en la forma, dosis y duración que establezca el facultativo para evitar agravar el problema de resistencias.

En definitiva, un problema global exige una respuesta global. Sabemos que estamos luchando contra un gran ejército que dispone de muchas “armas” para defenderse, pero si conocemos esas armas y cómo las pueden adquirir, tendremos una ventaja para predecir lo que pueda ocurrir en el futuro y adelantarnos. Las bacterias son capaces de encontrar, “por

azar”, las estrategias adecuadas para defenderse de los antibióticos, pero nosotros debemos utilizar nuestra “inteligencia” a fin de adoptar las medidas adecuadas para que “las drogas milagrosas no destruyan el milagro”.

10. REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Madigan, M. T., Martinko, J. M., Parker, J. Brock. *Biología de los Microorganismos*. Pearson Prentice Hall, 10^a ed., 2003.
2. Gest H. *Microbes, an invisible universe*. ASM Press, Washington D.C., 2003.
3. Wilson, M. *Microbial inhabitants of humans*. Cambridge University Press, 2005.
4. Linares, J.F., Gustafsson, I., Baquero, F., Martínez, J.L. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103: 19.484-19.489.
5. Walsh, C. *Antibiotics, actions, origins, and resistance*. ASM Press, Washington D.C., 2003.
6. Torres, C., Zarazaga C. Antibióticos como promotores del crecimiento en animales. ¿Vamos por el buen camino? *Gac. Sanit.*, 2002, 16: 109-112.
7. Cars, O., Mölstad, S., Melander, A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*, 2001, 357: 1.851-1.853.
8. Grigoryan, L., Haaijer-Ruskamp, F.M., Burherhof, G.M., et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 12: 452-459.
9. Campos, J., Baquero, F. Resistencia a antibióticos: ¿qué hacer ahora? *Med. Clin. (Barc)*, 2002, 119: 656-658.
10. Goossens, H., Ferech, M., Stichele, R.V., Elseviers, M., for the ESAC project group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 2005, 365: 579-587.

11. Lázaro, E., Oteo, J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud*, 2006, 30: 10-19.
12. Aarestrup F.M. Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press, Washington D.C., 2006.
13. Aminov, R.I., Mackie, R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol. Letters*, 2007, 271: 147-161.
14. Canton, R., Coque, T.M., Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2003, 16: 315-325.
15. Jansen, W.T., van der Bruggen, J.T., Verhoef, J., Fluit, A.C. Bacterial resistance: a sensitive issue complexity of the challenge and containment strategy in Europe. *Drug Resist. Updat.*, 2006, 9: 123-133.
16. Kummerer, K. Resistance in the environment. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 54: 311-320.
17. Martínez, J.L., Baquero, F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity and antibiotic resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, 15: 647-679.
18. Moreno, M.A., Domínguez, L.A., Teshager, T., Herrero, I.A., Porrero, M.C. Antibiotic resistance monitoring: The Spanish programme. The VAV Network. Red de Vigilancia de Resistencias a Antibióticos en Bacterias de Origen Veterinario. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, 14: 285-290.
19. Salyers, A., Shoemaker, N.B. Reservoirs of antibiotic resistance genes. *Anim. Biotechnol.*, 2006, 17: 137-146.
20. Singer, R.S., Ward, M.P., Maldonado, G. Can landscape ecology untangle the complexity of antibiotic resistance? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2006, 4: 943-952.
21. Smith R.D., Coast, J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bull. World Health Organ.*, 2002, 80: 126-133.

22. Summers, A.O. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of antibiotic multi-resistance problem. *Anim. Biotechnol.*, 2006, 17: 125-135.
23. Torres, C., Reguera, J.A., San Martín, M.J., Baquero, F. *VanA* mediated vancomycin resistance in *Enterococcus* isolated in sewage. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33: 553-561.
24. Verhoef, J., Fluit, A. Surveillance uncovers the smoking gun for resistance emergence. *Biochem. Pharmacol.*, 2006, 71: 1.036-1.041.
25. Witte, W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science*, 1998, 279: 996-997.
26. Briñas, L., Zarazaga, M., Sáenz, Y., Ruiz-Larrea, F., Torres, C. β -lactamases in ampicillin resistant *Escherichia coli* isolates from foods, humans and healthy animals. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46: 3.156-3.163.
27. Costa, D., Poeta, P., Sáenz, Y., Vinué, L., Rojo-Bezares, B., Jouini, A., Zarazaga, M., Rodríguez, J., Torres, C. Detection of *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M, TEM and SHV classes in faecal samples of wild animals in Portugal. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 58: 1.311-1.312.
28. Del Campo, R., Tenorio, C., Jiménez-Díaz R., Rubio, C., Gómez-Lus, R., Baquero, F., Torres, C. Bacteriocin production in vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus* isolates of different origins. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45: 905-912.
29. Jouini, A., Vinué, L., Ben Slama, K., Sáenz, Y., Klibi, N., Hammami, S., Boudabous, A., Torres, C. Characterisation of CTX-M and SHV extended-spectrum beta-lactamases and associated resistance genes in *Escherichia coli* strains of food samples in Tunisia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, doi:10.1093/jac/dkm316.
30. Poeta, P., Costa, D., Sáenz, Y., Klibi, N., Ruiz-Larrea, F., Rodríguez, J., Torres, C. Characterization of antibiotic resistance genes and virulence factors in faecal enterococci of wild animals in Portugal. *J. Vet. Med. Infect. Dis.*, 2005, 52: 396-402.

31. Portillo, A., Ruiz-Larrea, F., Zarazaga, M., Alonso, A., Martínez, J.L., Torres, C. Macrolide resistance genes in *Enterococcus* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, 44: 967-971.
32. Robredo, B., Singh K.V., Baquero, F., Murray, B.E., Torres, C. Vancomycin-resistant enterococci isolated from chicken products. *Intern. J. Food Microbiol.*, 2000, 54: 197-204.
33. Sáenz, Y., Zarazaga, M., Lantero, M., Gastañares, M.J., Baquero, F., Torres, C. Antibiotic resistance of *Campylobacter* spp in strains isolated from animals, foods and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, 44: 267-271.
34. Sáenz, Y., Zarazaga, M., Briñas, L., Ruiz-Larrea, F., and Torres, C. Mutations in *gyrA* and *parC* genes in nalidixic acid resistant *Escherichia coli* isolates obtained from food products, humans and animals. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003, 51: 1.001-1.005.
35. Baquero, F., Blázquez, J., Martínez, J.L. Mutación y resistencia a antibióticos. *Investigación y Ciencia*, 2002, Dic: 72-78.
36. Amabile-Cuevas, C. F. Multiple drug resistant bacteria. Horizon Scientific Press, 2003.
37. Baquero, F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, 2: 510-518.
38. Baquero, F. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. *Drug Resist. Updat.*, 2001, 4: 93-105.
39. Chait, R., Craney, A., Kishony, R. Antibiotic interactions that select against resistance. *Nature*, 2007, 446: 668-671.
40. Josephson, J. The microbial resistome. *Environ. Sci. Technol.*, 2006, 40: 6.531-6.334.
41. Wright, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, 5: 175-86.

42. Seppala, H., Klauka T., Vuopio-Varkila J., Muotiala, A., *et al.* The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotic use on erythromycin resistance in group A *Streptococcus* in Finland. *New Eng. J. Med.*, 1997, 337: 441-446.
43. Levy, S.B. The antibiotic paradox. How the misuse of antibiotics destroy their curative powers. Perseus Publishing, 2002.
44. Vicente, M., Hodgson, J., Massidda, O., Tonjum, T., Henriques-Normark, B., Ron, E. Z. The fallacies of hope: we will discover new antibiotics to combat pathogenic bacteria in time? *FEMS Microbiol. Rev.*, 2006, 30: 841-852.



UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA