



Resistencia a antibióticos

Mecanismos y efectos

Autor

Rafael Torres Muñoz
Email: rtorres@bcn.cl
Tel.: (56) 32 226 3912

Comisión

Elaborado para la Comisión de Salud, en relación al Proyecto de Ley que Establece normas contra la resistencia a los antimicrobianos. Boletín N° 12674-06

N° SUP: 252.229

Documentos disponibles en:
<https://atp.bcn.cl>

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “**La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan en respuesta al uso de estos fármacos. Son las bacterias, y no los seres humanos ni los animales, las que se vuelven resistentes a los antibióticos**”.

En la industria de alimentos, a nivel global, con el propósito de mantener una producción sana se utilizan antibióticos en la crianza de animales y vegetales de interés comercial. También se utilizan en el tratamiento preventivo de suelos de cultivo.

Desde las plantas de faenamiento y empaque de alimentos, y por infiltraciones de suelos, los antibióticos llegan a las mesas de la población, a pozos de agua y al océano, produciendo una exposición constante e involuntaria de aquella, con el resultado de aparición de bacterias antibiótico-resistentes.

Entre 2000 y 2015, el consumo de antibióticos –expresado por dosis definida diaria (DDD)- aumentó un 65% (de 21,1 a 34,8 miles de millones). Consecuentemente, los mismos mecanismos que crearon los antibióticos, no tardaron en producir anti-antibióticos, y comenzó la era de los flagelos resistentes a los antibióticos. Los problemas de salud derivados de esta situación han obligado, por una parte a repensar los mecanismos de producción industrial, y –por otra- a desarrollar nuevos medicamentos, con aportes de la nano-industria y la biotecnología genética.

Introducción

Este informe, relacionado con el proyecto de ley que establece normas contra la resistencia a los antimicrobianos (Bol.N° 12674-06), se ha elaborado a solicitud de la Comisión de Salud del Senado del Congreso Nacional de Chile. Para ello se han consultado informes de organismos internacionales y – particularmente- extensas revisiones de la literatura científica, en revistas especializadas en dicho tipo de trabajo. En este caso particular, una de las revisiones se basó en 276 publicaciones y una segunda, consultó 155 publicaciones.

Las traducciones son propias.

I. Contexto

La expresión “resistencia a los antibióticos”, describe la ausencia de efectos de un antibiótico previamente efectivo sobre un microorganismo determinado. La terapia con antibióticos está entre los tratamientos más efectivos contra las enfermedades infecciosas y ha significado un gran avance en la eficacia de la salud pública.

En la actualidad, sin embargo, el uso extensivo e intensivo de las terapias basadas en el uso de antibióticos, ha conducido a la aparición y robustecimiento de patógenos resistentes, que pueden resultar en problemas tales como fracaso de terapias con antibióticos tradicionales, aumento de la mortalidad y de los costos de los tratamientos, eficiencia reducida del control de infecciones y propagación de patógenos resistentes desde los hospitales a la comunidad¹. A modo de ilustración, entre 2000 y 2015, el consumo de antibióticos –expresado por dosis definida diaria (DDD)- aumentó un 65%, de 21,1 a 34,8 miles de millones².

II. El hongo *Penicillium*. Antecedentes históricos y definiciones

El 28 de Septiembre de 1928, al regreso de dos semanas de vacaciones, Alexander Fleming -microbiólogo, médico de profesión, a menudo considerado como un investigador descuidado- encontró que colonias del hongo *Penicillium*, habían contaminado accidentalmente una de sus placas de cultivo de estafilococos. Al examinar la placa, descubrió que la población circundante de estafilococos en torno a las colonias del hongo, había desaparecido. En el artículo que envió al British Journal of Experimental Pathology en 1929 expresa: “*Las colonias de estafilococos se hicieron transparentes y obviamente habían sufrido lisis (destrucción celular)*”³.

Selman Waksman, un prominente investigador en el campo de actinomicetes de comienzos del siglo XX describió el término antibiótico como un *compuesto químico generado por microorganismos que inhibe o destruye otros microbios*. Trabajos posteriores de éste y otros investigadores de la época, demostraron que la actividad antibacterial se encontraba en cultivos de actinomicetes y con menor frecuencia en otras bacterias u hongos. Así, la mayoría de los antibióticos usados en la actualidad se obtienen del *phylum* Actinobacteria⁴, con cerca del 80% de los antibióticos derivados de la bacteria del género *Streptomyces*, que habita los suelos⁵.

¹ Hashempour-Baltork, Fataneh, et.al Advanced Pharmaceutical Bulletin. “*Drug Resistance and the Prevention Strategies in Foodborne Bacteria: An Update Review*”. Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdl>. Octubre 2020.

² Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS. “*Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015*”. Disponible en: <http://bcn.cl/2lqdn> (Octubre 2020).

³ Frontiers in Microbiology. “*Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens*” (Trad. del Autor) Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdl>. (Octubre 2020).

⁴ “*El phylum o filo, es una clasificación taxonómica que está en el tercer lugar de la jerarquía, posterior al “dominio” y anterior al “reino”. Los organismos de un cierto phylum comparten un conjunto de características que los distinguen de aquellos pertenecientes a otros phyla*”. Disponible en: <http://bcn.cl/2lqdo>. (Octubre 2020). (Trad. del Autor).

⁵ Op.Cit. “*Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens*”.

III. El origen de la resistencia a los antibióticos

En la literatura de difusión -aún de instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS)- se encuentran definiciones de la resistencia a antibióticos que se basan en la noción de una “*respuesta*” de los microorganismos afectados, como si éstos montaran una concertada defensa en contra de los antibióticos⁶. Lo que ciertamente no ocurre.

Lo que ocurre, según la literatura especializada, tiene un solo nombre, evolución, y ésta ocurre porque hay dos fenómenos que ocurren en los ecosistemas: uno es la reproducción de los organismos, entendida como la producción de copias imperfectas, es decir la progenie no es idéntica a los progenitores; y el otro es el azar, que gobierna la “selección natural”.

Los cambios hereditarios se producen en los ácidos nucleicos de los organismos⁷, se les llama “mutaciones” y se pueden manifestar en su fisiología, su anatomía o su conducta, de manera no mutuamente excluyente. Si al menos uno de estos factores -por azar- le confiere ventajas para producir una progenie más exitosa, en términos del número que alcanza la madurez sexual y se reproduce, será su linaje el que prevalecerá.

Así, los agentes antibacterianos desarrollados por los hongos de género *Penicillium* les permiten eliminar la competencia por alimentos (energía) de algunas especies bacterianas y además beneficiarse de los restos de las bacterias muertas. A la inversa -y por mecanismos similares- las bacterias pueden sufrir mutaciones que se manifiesten en la capacidad para bloquear, degradar o metabolizar los agentes antibióticos, es decir, mutaciones que conduzcan a la producción de “resistencia a los antibióticos”. Paradojalmente, serán aquellos agentes quienes eliminen a su competencia por energía: a las bacterias que no posean tal resistencia.

IV. Una red compleja; todo está conectado: comida, granjas y animales

De acuerdo al Departamento de Salud y Servicios Humano de los Estados Unidos de América (EE.UU.), tanto los animales, como las personas tienen gérmenes en sus estómagos, incluyendo gérmenes resistentes a los antibióticos. Aunque la cadena de alimentos de los Estados Unidos de América es considerada una de las más seguras del mundo, dichos gérmenes pueden introducirse en ella y enfermar a las personas⁸.

⁶ “La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan en respuesta al uso de estos fármacos.” Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdp>. (Octubre 2020).

⁷ Los ácidos nucleicos son ARN y ADN, llamados así porque se encuentran en el núcleo de las células nucleadas. También se encuentran en el interior de células anucleadas y de los virus.

⁸ U.S. Department of Food and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Rev. Dec. 2019. Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdq>. (Octubre 2020).



- Cuando los animales son sacrificados y procesados para ser consumidos como alimento, los gérmenes en sus estómagos -incluyendo gérmenes resistentes a antibióticos- pueden contaminar la carne u otros productos animales.
- Las personas pueden enfermarse comiendo o manipulando alimentos contaminados o por contacto con animales infectados o su entorno. Los antibióticos salvan vidas. Sin embargo, según lo expuesto anteriormente, cada vez que se usan antibióticos éstos pueden contribuir al desarrollo de mecanismos de resistencia a ellos mismos.
- Las fecas animales (guano) pueden contener trazas de antibióticos consumidos previamente y gérmenes resistentes a antibióticos. Con frecuencia, el guano es utilizado como fertilizante en granjas de cultivo.
- Los alimentos, como frutas y verduras, pueden infectarse a través del contacto con suelos o agua contaminada con guano animal.
- A veces, se aplican antibióticos y antihongos como pesticidas para controlar enfermedades que afectan a plantaciones. Esta práctica puede acelerar el desarrollo y la propagación de gérmenes resistentes al contaminar suelos y aguas.
- Las aguas de lluvia y de riego de las tierras de cultivo, pueden contaminar lagos, ríos, estuarios y finalmente aguas costeras.

V. Mecanismos de creación y diseminación de las poblaciones de bacterias resistentes

1. Transferencia vertical de genes: que ocurre en la llamada fase evolutiva, anteriormente descrita en este documento. Es también llamada “*resistencia intrínseca*”.
2. Transferencia horizontal o “*resistencia adquirida*”: se produce por intercambios *intra* y *trans* especies, en los que los individuos adquieren nuevos genes en sus elementos genéticos móviles, incluyendo *plásmidos*⁹, *secuencias de inserción*¹⁰, elementos relacionados con *fagos*¹¹ e *integrones*¹² y *transposones*¹³.

La diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos en las poblaciones humanas se produce en la cadena de alimentos por exposición directa o indirecta. La primera ocurre por contacto de personas con animales, su sangre, saliva, leche, semen, heces y orina; que son maneras simples y rápidas de esparcir las bacterias resistentes. El contacto indirecto ocurre por una vía más compleja y de mayor alcance: el consumo de alimentos contaminados, tales como huevos, carne y productos lácteos¹⁴.

Otras rutas de contagio se relacionan con el medioambiente, que constituye una fuente de genes de resistencia a los antibióticos. Como resultado, las bacterias como un reservorio natural de genes de resistencia a los antibióticos es una amenaza oculta permanente para la salud pública. La aparición de resistencia a antibióticos en la cadena de alimentos es un problema trans-sectorial. Primero, los antibióticos son utilizados extensamente en veterinaria, acuicultura y agricultura; segundo, indican Hashempour-Baltork, et.al, las bacterias resistentes y sus genes pueden, simplemente, esparcirse en cada paso de dicha cadena, cuyo último eslabón está relacionado con las enfermedades infecciosas en los seres humanos¹⁵.

Por otra parte, la resistencia a antibióticos puede alcanzar una diseminación global a través de los alimentos debido a la extensión de la población, viajes y comercio de alimentos. En la preparación de alimentos vegetales y animales -terrestres y acuáticos- en diferentes ecosistemas, con numerosas bacterias, se utilizan grandes cantidades de antibióticos que pueden promover la selección de cepas bacterianas resistentes. Al día de hoy, la resistencia a antibióticos, especialmente aquellas transferidas desde la cadena de alimentos a los seres humanos, es un problema y un factor de preocupación global.

⁹ “*plasmids/plasmids*”. Un plasmidio es un pequeño fragmento circular de ADN, distinto del ADN cromosomal, propio de células bacteriales y presentes en algunas células de eucariotes (células con núcleo). A menudo los genes presentes en los plasmidios confieren a la célula alguna ventaja (resistencia a antibióticos por ejemplo). Cuando las células se reproducen, también lo hacen los plasmidios transmitiendo dichas ventajas a la progenie (transmisión vertical). Las bacterias también pueden transmitir plasmidios vía conjugación, que es el intercambio de ADN entre células, por intercambio de material celular). Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdr>. (Octubre 2020).

¹⁰ “*Insertion Sequences*”. Las secuencias de inserción son pequeños fragmentos de ADN que se mueven al interior de un genoma o entre genomas, utilizando sus propios sistemas de recombinación. Disponible en: <http://bcn.cl/2lgds>. (Octubre 2020).

¹¹ “*bacteriophage*”. Fagos o bacteriófagos (come-bacterias) son virus que infectan bacterias. Cuando éstas se destruyen y lisan, los virus portan secuencias de ADN de la bacteria, así pueden convertirse en vectores de secuencias portadoras de información para la síntesis de moléculas que confieren resistencia a antibióticos. Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdt>. (Octubre 2020).

¹² “*Encyclopedia of Food and Health, 2016*”. Un integron es un trozo de ADN que contiene los genes necesarios para la inserción y la excisión de material genético en -o desde- plásmidos o cromosomas y un complemento de los genes de resistencia. Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdu>. (Octubre 2020).

¹³ “*Transposons: The Jumping Genes*”. Los transposones o “genes saltarines” son secuencias de ADN que se mueven de una localización a otra en el genoma de una célula. Disponible en: <http://bcn.cl/2lgdw>. (Octubre 2020).

¹⁴ *Op.Cit.* “*Drug Resistance and the Prevention Strategies in Foodborne Bacteria: An Update Review*”

¹⁵ *Ibidem*.

Un gran número de trabajos de investigación se realizan para encontrar una manera eficaz de enfrentar este crítico problema¹⁶.

En la actualidad, hay un extenso catálogo de bacterias resistentes identificadas en productos alimenticios y en seres humanos. A pesar de ello, algunas medidas higiénicas básicas -tales como lavado de manos, lavado de vegetales, uso de temperaturas efectivas para cocinar y almacenamiento esterilizado, pueden reducir significativamente la propagación de bacterias resistentes transportadas por alimentos. Además, indican Hashempour-Baltork, et,al, los antibióticos residuales en alimentos pueden provocar distintos efectos sobre la salud pública, incluyendo reacciones alérgicas, hepatotoxicidad, mutagénesis, carcinogénesis, efectos tóxicos, enfermedades renales y resistencia a antibióticos¹⁷.

La Tabla 1 a continuación resume los patógenos más conocidos diseminados en alimentos, los grupos de antibióticos utilizados para combatirlos y sus mecanismos de resistencia.

Tabla 1.- **Algunos patógenos diseminados a través de alimentos, enfermedades relacionadas y mecanismos antimicrobiales de resistencia**

Patógeno	Síntomas de la enfermedad relacionada	Grupo antimicrobial	Mecanismo de resistencia
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis	Fluoroquinolones	Modificación de enzimas y enmascaramiento de objetivo
<i>Streptococcus pneumonia</i>	Meningitis neumocócica	Penicilina	Alteración genética de la proteína aceptora de penicilina
<i>Vibrio cholerae</i>	Diarrea acuosa severa	Sulfonamidas	Alteraciones cromosómicas en la codificación de la dihidropteroato sintasa
		Tetraciclina	Evita la unión del antibiótico
<i>Shigella dysenteriae</i>	Diarrea severa	Cloramfenicol, tetraciclina	Permeabilidad reducida, flujos de salida
<i>Salmonella thyphi</i>	Fiebre tifoidea	Cloramfenicol	Alteración del sitio de unión, producción de cloramfenicol acetiltransferasa, flujos de salida
<i>Campylobacter jejuni</i>	Enfermedades gastrointestinales	Tetraciclina	Protección del objetivo; Cambio en la conformación ribosomal y prevención de la unión del antibiótico
<i>Candida krusei</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i>	Candiciasis de boca y garganta	Azoles	Alteración de sitios de ergosteroles: incorporación de esteroides diferentes en la membrana plasmática, reducción de la permeabilidad de la membrana plasmática, efectos sobre las bombas de salida

¹⁶ *Ibidem.*

¹⁷ *Ibidem.*

Patógeno	Síntomas de la enfermedad relacionada	Grupo antimicrobial	Mecanismo de resistencia
<i>Streptococcus spp</i>	Dolor de garganta, escarlatina	Tetraciclina	Protección del objetivo, cambios en la conformación ribosomal y prevención de unión del antibiótico
<i>Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, Citrobacter</i>	-	Antibióticos B-lactam	Reducción de la permeabilidad de la membrana plasmática
		Quinolona	Alteration in DNA girasa, modificación de sistemas de flujos de salida
		Aminoglicósido	Impermeabilidad de la pared celular, modificación enzimática.
<i>P. aeruginosa</i>	Infección de la sangre, enterocolitis necrótica	Carbapenem	Pérdida mutacional del canal de porina, Zinc b-lactamasa adquirida
<i>Enterococci</i>	Infecciones de tejidos blandos	Vancomicina	Yerro del objetivo enzimático
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vómito, diarrea, deshidratación	Meticilina,	Relacionado con el gen <i>mecA</i> , disminución de todos los antibióticos b-lactámicos
		Antibióticos de la familia de Estreptograminas, macrolida, lincosamida	Inactivación de enzimas, modificación de sitios de anclaje, flujos activos de salida
		Quinolona	Flujos activos de salida, cambios en ADN topoisomerasas
<i>Neisseria Meningitidis</i>	Hemangioma, meningitis septicemia y	Cloranfenicol	Producción de cloranfenicol acetiltransferasa
		Rifampin	Alteración de la ARN polimerasa, permeabilidad de membrana
		Sulfonamidas	Alteraciones cromosómicas en la codificación de la dihidropteroato sintetasa
		Penicilina	Alteraciones en las proteínas que se unen a la penicilina
		Quinolona	Flujos activos de salida, cambios en ADN topoisomerasas
<i>Neisseria Meningitidis</i>	Hemangioma, meningitis septicemia y	Cloranfenicol	Producción de cloranfenicol acetiltransferasa
		Rifampin	Alteración de la ARN polimerasa, permeabilidad de membrana
		Sulfonamidas	Alteraciones cromosómicas en la codificación de la dihidropteroato sintetasa

Patógeno	Síntomas de la enfermedad relacionada	Grupo antimicrobial	Mecanismo de resistencia
		Penicilina	Alteraciones en las proteínas que se unen a la penicilina

Fuente: “Drug Resistance and the Prevention Strategies in Foodborne Bacteria: An Update Review”

VI. Antibióticos alternativos para animales destinados al consumo

Antibióticos Naturales

Hoy en día, según Hashempour-Baltork, et.al, el uso indiscriminado de medicamentos, especialmente antibióticos, es la razón más importante para la aparición de la resistencia microbiana. Un número significativo de estudios ha encontrado que los aceites esenciales -que son sustancias biológicamente activas- producidas por plantas pueden tener actividad antibacterial, antifúngica, sedativa, antioxidante, digestiva, anticáncer, antiinflamatoria y antiviral¹⁸.

Por otra parte, estudios recientes, han demostrado que los aceites esenciales pueden ser usados como preservantes de alimentos y, además, pueden tener un rol relevante en la prevención del desarrollo de bacterias resistentes a múltiples medicamentos. Según la literatura, algunos aceites esenciales pueden tener un efecto inhibitorio sinérgico en combinación con medicamentos convencionales, lo que puede conducir a la reducción de las dosis efectivas de medicamentos y, de esa manera, minimizar sus efectos adversos. Algunos de los aceites esenciales exitosamente probados son de: menta, cilantro, esencia de clavo, árbol de té, canela, tomillo de limón, palo de rosa, isotiocianato de alilo, limón, timol, sandáraca, geraniol y corteza de canela¹⁹.

Nano-antibióticos

La terapia con antibióticos gatilló la aparición de la resistencia a los antibióticos, ahora, los nano-antibióticos podrían ser la bala de plata contra las cepas bacterianas resistentes. Los “nano-antibióticos” se definen como todos materiales en escala nanométrica (del orden de 10^{-9} unidades), que tienen una actividad antimicrobial adicional y pueden incrementar la eficacia y seguridad de su consumo. Investigaciones recientes han observado que el uso de sistemas de nanoencapsulación puede aumentar la eficacia de los antibióticos. Por otra parte, los nano-portadores pueden mejorar la absorción de medicamentos, reducir la degradación de los medicamentos y controlar la penetración intracelular, modulando sus propiedades geométricas y estructurales. Por tanto, la producción y desarrollo de nano-antibióticos, junto con prevenir la emergencia de bacterias resistentes y reducción de efectos laterales, puede facilitar su almacenamiento por largos períodos, lo que puede ser económicamente más ventajoso. En la actualidad, todas estas posibilidades son objeto de activa investigación²⁰.

¹⁸ *Ibidem.*

¹⁹ *Ibidem.*

²⁰ *Ibidem.*

Biología Sintética

La biología sintética pretende utilizar tecnologías de síntesis genómica para generar nuevos sistemas vivos con aplicaciones funcionales. Con estas tecnologías será posible mejorar y explotar productos naturales, específicamente modificados para reducir la aparición de nuevos patógenos resistentes a antibióticos. Sería posible entonces “diseñar” antibióticos costo efectivos con nuevas tecnologías que conecten sistemas biológicos con procesos de ingeniería, en una suerte de evolución por diseño orientada por la manipulación e integración de genes en pos de una actividad deseada, ya sea para obtener mejores antibióticos o mejores herramientas para enfrentar la resistencia a los antibióticos²¹



Creative Commons Atribución 3.0
(CC BY 3.0 CL)

²¹ *Ibidem.*