

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Resistencia a antibióticos; una perspectiva Resistance to antibiotics; a perspective

María Fernanda Arroyo Mejía,<sup>a\*</sup> Omar Valdes Arcos,<sup>b</sup> Jorge Angel Almeida Villegas<sup>c</sup>

Recibido: 05 de julio de 2019

Aceptado: 13 de septiembre de 2019

#### PALABRAS CLAVE:

Resistencia;  
Antibióticos;  
Infección..

#### RESUMEN

El presente artículo muestra una perspectiva de la historia de algunos de los antibióticos más representativos y unos de los mecanismos implicados en la resistencia a antibióticos, la cual es un problema de salud mundial que ha alertado a la Organización Mundial de la Salud (OMS), misma que en 2017 publicaron una lista con las 12 superbacterias más importantes en la práctica clínica y con mayor urgencia en la búsqueda de nuevos tratamientos para combatirlos.

#### KEY WORDS:

Resistance;  
Antibiotics;  
Infection.

#### ABSTRACT

In the present text we approach a perspective of the history of some of the most representative antibiotics and some of the mechanisms involved in antibiotic resistance. Resistance to antibiotics is a global health problem that has alerted the World Health Organization (WHO), which in 2017 published a list of the 12 most important superbacteria in clinical practice and with greater urgency in the search for new treatments to combat them.

<sup>a</sup> Laboratorio Micro-Tec, México.

<sup>b</sup> Laboratorio Clínico, Centro Médico ISSEMYM, México.

<sup>c</sup> Medilab Siglo XXI, México.

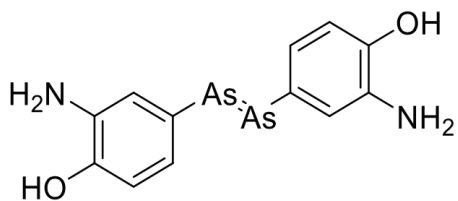
\* Autor para correspondencia: [angelalmeidavillegas@gmail.com](mailto:angelalmeidavillegas@gmail.com)

## HISTORIA DE LOS ANTIBIÓTICOS

Mirando hacia atrás en la historia de las enfermedades humanas, las infecciones han representado una gran proporción de las enfermedades en su conjunto. No fue sino hasta la segunda mitad del siglo XIX que se descubrió que los microorganismos eran responsables de una variedad de enfermedades infecciosas que habían estado afectando a la humanidad desde tiempos antiguos. En consecuencia, la quimioterapia dirigida a los organismos causales se desarrolló como la principal estrategia terapéutica.

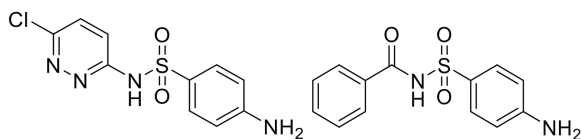
El primer agente antimicrobiano en el mundo fue el salvarsán (imagen 1), un remedio para la sífilis que fue sintetizado por Ehrlich en 1910. En 1935, las sulfonamidas (imagen 2) fueron desarrolladas por Domagk y otros investigadores. Dichos fármacos eran compuestos sintéticos y tenían limitaciones en términos de seguridad y eficacia.<sup>1</sup> Para 1928, la observación fortuita de Alexander Fleming de una zona de inhibición alrededor de *Penicillium nontatum* en una caja de Petri con cultivo estafilocócico<sup>2</sup> representó un avance importante en la medicina, ya que descubrió la sustancia que él llamaría penicilina (imagen 3) en 1928.<sup>3</sup> Mismo antibiótico que entró en uso clínico en la década de 1940. La penicilina, que es un agente destacado en términos de seguridad y eficacia, lideró en la era de la quimioterapia antimicrobiana al salvar la vida de muchas heridas durante la Segunda Guerra Mundial. Durante las dos décadas siguientes, nuevas clases de agentes antimicrobianos se desarrollaron una tras otra, lo que condujo a una edad de oro de la quimioterapia antimicrobiana.

Imagen 1. Estructura química del salvarsán



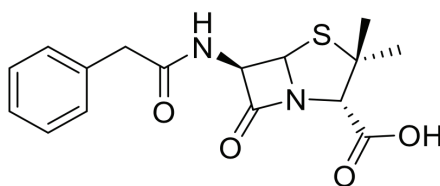
Fuente: Saga T.1

Imagen 2. Estructura química de sulfonamidas



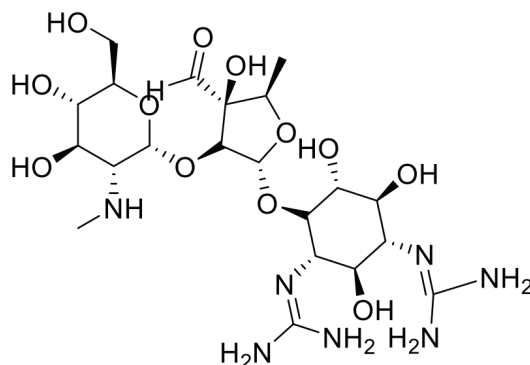
Fuente: Saga T.<sup>1</sup>

Imagen 3. Estructura química de la penicilina



Fuente: Tang.<sup>2</sup>

Imagen 4. Estructura de la estreptomina

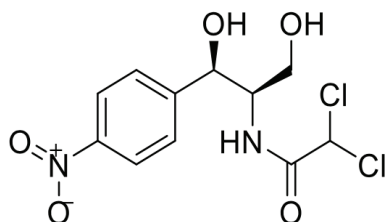


Fuente: Kingston.<sup>4</sup>

El segundo gran antibiótico fue la estreptomina (imagen 4), aislada de cultivos de actinomicetos en 1943 por Albert Schatz en el grupo del Dr. Waksman, y fue el primer antibiótico contra la tuberculosis.<sup>4</sup>

Cronológicamente, el siguiente antibiótico fue el cloranfenicol (imagen 5), descubierto y aislado de *Streptomyces venezuelae* por David Gottlieb en 1947.

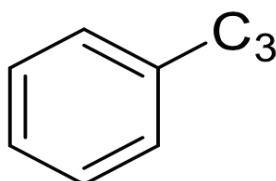
**Imagen 5. Estructura del cloranfenicol**



Fuente: Morales.<sup>24</sup>

Molécula que pertenece a la clase de los anfenicoles, con una estructura de fenilpropanoide (imagen 6). Aunque inicialmente se aisló de una fuente natural, la síntesis química parecía ser más ventajosa, y el cloranfenicol se convirtió en el primer antibiótico producido sintéticamente a escala industrial.<sup>5</sup>

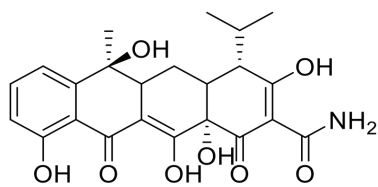
**Imagen 6. Estructura general de los fenilpropanoides**



Fuente: Garcia.<sup>8</sup>

Posteriormente se descubrieron las tetraciclinas (imagen 7), que desde su descubrimiento a partir de extractos de *Streptomyces aureofaciens* en 1948, se han convertido en una de las clases ampliamente utilizadas de antibióticos en la agricultura, acuicultura y la clínica debido a su amplio espectro antimicrobiano.

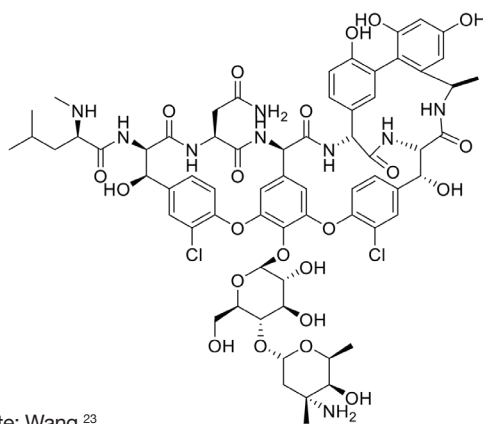
**Imagen 7. Tetraciclinas**



Fuente: Forsberg.<sup>6</sup>

Cuando las bacterias comenzaron a presentar resistencia a los antibióticos existentes apareció la Vancomicina (imagen 8), descubierta en 1953 por Edmund Kornfeld y el equipo de Eli Lilly producido por *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente *Streptomyces orientalis* y *Nocardia orientalis*).<sup>6</sup>

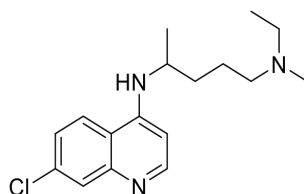
**Imagen 8. Estructura química de la Vancomicina**



Fuente: Wang.<sup>23</sup>

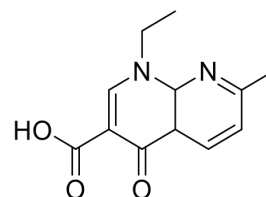
Años más tarde, la primera quinolona antimicrobiana fue descubierta hace unos 60 años como una impureza en la fabricación química de un lote del agente antipalúdico cloroquina (imagen 9) demostraba actividad antibacteriana anti-Gramnegativa, pero su potencia y espectro antimicrobiano no eran lo suficientemente significativos como para ser útil en terapia. Partiendo de esta ventaja, posteriormente se comercializó ácido nalidíxico (imagen 10), el cual permanece en el mercado hoy en día y representa la llamada quinolona de primera generación.<sup>7</sup>

**Imagen 9. Cloroquina**



Fuente: Mitscher.<sup>7</sup>

**Imagen 10. Ácido nalidíxico**



Fuente: Mitscher.<sup>7</sup>

## RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Aunque los antibióticos probablemente salvaron más vidas que cualquier otro tipo de medicamentos en el curso de la historia humana, las infecciones bacterianas siguen siendo una de las principales causas de muerte, y las opciones para el tratamiento de estas infecciones están disminuyendo, debido al aumento de bacterias resistentes a los antibióticos. De hecho, actualmente varias cepas bacterianas son resistentes a prácticamente todos los antibióticos conocidos.<sup>8</sup> Como los carbapenems, cefalosporinas, macrólidos y penicilinas.

El mundo microbiano siempre ha tenido las herramientas moleculares para impulsar la resistencia, ya que los genes, las condiciones y mutaciones ambientales son diversas.<sup>9</sup>

El uso de grandes cantidades de antibióticos para controlar la infección en las enfermedades humanas y animales, así como en la agricultura ha creado condiciones sin precedentes para la movilización de elementos de resistencia en poblaciones bacterianas y su captura por patógenos previamente sensibles a los antibióticos.

En el sentido tradicional, la resistencia a los antibióticos es a menudo considerada como un rasgo adquirido por las bacterias, cuya base puede atribuirse a la adquisición horizontal de nuevos genes localizados cromosómicamente y después transmitidos verticalmente.<sup>10</sup> Los extensos estudios sobre los mecanismos de resistencia a los antibióticos no sólo han proporcionado información valiosa sobre los procesos evolutivos subyacentes que rigen el desarrollo y la propagación de la resistencia a los antibióticos, sino que también han permitido clasificar la resistencia a los antibióticos como:

- Resistencia Innata
- Resistencia Adquirida (como la transferencia horizontal de genes o elevadas tasas de mutación)
- Resistencia Adaptativa (cambios genéticos inducidos por el medio ambiente, los cuales incluyen la conversión a un ciclo de vida plántico o biofilm).

Dentro de esta clasificación, la bacteria puede modificar el antibiótico por:

- Inactivación o modificación enzimática
- Alteración del blanco del antibiótico
- Cambio en la permeabilidad celular y poros/bombas<sup>11</sup>
- La importancia a la resistencia a los antibióticos radica en que la misma produce

la muerte de unas 700.000 personas cada año en todo el mundo.<sup>12</sup> Aunado a esto la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) ha reportado una lista de 12 familias de súper bacterias resistentes a antibióticos.

La lista de la WHO se divide en tres categorías con arreglo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media.

El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multiresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias enterobacterias como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, y *Proteus*. Son bacterias que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como infecciones de la corriente sanguínea y neumonías.

Estas bacterias han adquirido resistencia a un elevado número de antibióticos, como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación (los mejores antibióticos disponibles para tratar las bacterias multiresistentes).

Los niveles segundo y tercero de la lista –las categorías de prioridad alta y media– contienen otras bacterias que exhiben una farmacoresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias por salmonella. A continuación se muestra la lista emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017), donde se detallan las bacterias mencionadas en los niveles de urgencia para la búsqueda de antibióticos.<sup>13</sup>

### -Prioridad 1: Crítica

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos.
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos.
- *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL.

### -Prioridad 2: Elevada

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina.
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la metilicina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina.

- *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas.
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas.

### -Prioridad 3: Media

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina.
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina.
- *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.

### PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMIENTOS

Debido a los problemas de resistencia y al bajo desarrollo de nuevos antibióticos se abre la puerta para nuevas investigaciones y desarrollo de los mismos, aunque esos deben pasar por extremadas regulaciones sanitarias.<sup>14</sup>

Actualmente, la búsqueda de nuevos blancos y opciones terapéuticas se mantiene en evaluaciones clínica y preclínicas.<sup>15</sup> Y dentro de estas investigaciones se tienen las siguientes estrategias:

- Terapia con fagos<sup>16</sup>
- Uso de nanopartículas<sup>17</sup>
- Inhibición de *Quorum sensing*<sup>18</sup>
- Uso de quimioterapia con agentes anticancerígenos<sup>19</sup>
- Inhibición en la formación de biofilm<sup>20</sup>
- Uso de biomoléculas (ácidos grasos)<sup>21</sup>
- Aceites esenciales de plantas y otros microorganismos<sup>22</sup>

### REFERENCIAS

1. Saga T, Yamagushi K. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. JMAJ. 2009; 52(2):103-108.
2. Tang S, Apisarnthanarak A, Hsu L. Mechanisms of  $\beta$ -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. Adv Drug Deliv Rev. 2014; 78: 3-13.
3. Landecker H. Antibiotic Resistance and the Biology of History. Body and Society. 2016; 22(4): 29-52.

4. Kingston W, Streptomycin, Schatz V. Waksman, and the balance of credit for discovery. J Hist Med Allied Sci. 2004; 59(3): 441-462.
5. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. Biochem. Pharmacol. 2017; 133: 4-19.
6. Forsberg K. et al. The Tetracycline Destructases: A Novel Family of Tetracycline-Inactivating Enzymes. Chemistry & Biology. 2015; 22: 888-897.
7. Mitscher L. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents. Chem. Rev. 2005; 105: 559-592.
8. García-Contreras R. et al. Frontiers in Clinical Drug Research: Anti-Infectives, Recent Advances in Novel Antibacterial Development, 2016; 2.
9. Brown E, Wright G. Antibacterial drug discovery in the resistance era. Nature. 2016; 529: 336-343.
10. Cox G, Wright G. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. Int. J. Med. Microbiol. 2013; 303(6): 287-292.
11. Brooks B, Brooks A. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. Adv. Drug. Deliv. Rev. 2014; 78: 14-27.
12. Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats, Nature. 2017; 543: 15.
13. Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicado de prensa, La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos, 2017, [citado el 15 de abril de 2019]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>.
14. Nathan C. Antibiotics at the crossroads. Nature. 2004; 431: 889-902.
15. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature. 2000; 406: 775-781.
16. Muñoz-Cazares N, García-Contreras R, López M, Castillo I. Phenolic Compounds-Biological Activity, INTECH, 2017, 8.
17. Garcia-Lara B, et al. Inhibition of quorum-sensing-dependent virulence factors and biofilm formation of clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* strains by ZnO nanoparticles. Lett Appl Microbiol. 2015; 61(3): 299-305.
18. Castillo I. et al. Role of quorum sensing in bacterial infections. World J Clin Cases. 2015; 3(7): 575-598.
19. Soo V, et al. Hybrid Compounds as Anti-infective Agents. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2017; 17(9): 1-20.
20. Rabin N, et al. Agents that inhibit bacterial biofilm formation. Future Med Chem. 2015; 7(5):647-671.
21. Desbois A, Smith V. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. Applied Microbiology and Biotechnology. 2010; 85(6): 1629-1642.

22. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. *International Journal of Food Microbiology*. 2004; 94(3): 223-253.
23. Wang F, et al. Insights into Key Interactions between Vancomycin and Bacterial Cell Wall Structures, *ACS Omega*. 2018; 3: 37-45.
24. Morales Y. et al. Chloramphenicol, a classic antibiotic as an alternative for the present. *Rev Mex Cien Farm*. 2007; 38(1): 58-69.