

ANTIMICROBIANOS: UNA REVISIÓN SOBRE MECANISMOS DE ACCIÓN Y DESARROLLO DE RESISTENCIA

DRA. MA. DEL C. MORALES ARAYA*

RESUMEN

La introducción en la medicina de la terapia antimicrobiana, data de 1930, cuando se descubrió la sulfanilamida.

Desde entonces, la toxicidad de los diferentes antimicrobianos y el surgimiento de cepas bacterianas multiresistentes, ha planteado un problema terapéutico de importancia creciente.

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el mecanismo de acción de los antimicrobianos, su asociación con la toxicidad de los mismos; el problema de resistencia bacteriana y las bases genéticas de esta, a saber:

- 1. La mutación cromosómica, en la que el cambio súbito de un gene confiere resistencia a la bacteria que lo porta.*
- 2. La adquisición de plásmidos específicos, mecanismo principal de propagación intrahospitalaria de cepas bacterianas multiresistentes, por la facilidad con que son transferidos de bacteria a bacteria.*
- 3. Incorporación al genoma bacteriano de genes de resistencia transportados por virus, durante la infección de la bacteria por este (bacteriófagos).*

SUMMARY

With the discovery of sulphanilamide in 1930, antibiotic toxicity and the emerging of bacterial resistance have been the biggest challenges to overcome.

Antibiotic actions and their relation to toxicity is reviewed.

Focus on the genetic basis of antimicrobial resistance is made:

- 1. Chromosomal mutation.*
- 2. Acquisition of specific plasmids.*
- 3. Viral incorporation of bacterial genome (bacteriophage).*

INTRODUCCION

Con el descubrimiento de la sulfanilamida, en el año de 1930, se abrió el camino para la introducción, en la medicina, de la terapia antimicrobiana. Esto representó uno de los pasos más importantes en el tratamiento de las enfermedades infecciosas; pero planteó el problema de la toxicidad de los mismos, y del surgimiento de gérmenes multiresistentes.

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el mecanismo de acción de los antimicrobianos, y las bases genéticas de resistencia bacteriana.

MECANISMOS DE ACCION Y TOXICIDAD:

Los agentes antimicrobianos usados en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes patógenos, deben de tener, como característica óptima, efectos deletéreos para el microorganismo, y nula o poca toxicidad para los tejidos del hombre. Esta "toxicidad selectiva" va a depender de la

* Hospital Nacional de Niños

acción que tenga la droga, sobre estructuras del microbio, que no estén presentes, o sean diferentes, de las encontradas en el ser humano. Un ejemplo de esto es la capa de péptidoglicano encontrada en la pared celular de los microorganismos Gram Positivos, y ausente en las células del hombre, la cual, representa el punto de acción de las penicilinas. Estas producen la muerte bacteriana y mínimos efectos adversos para el individuo. Caso contrario ocurre con los antimicrobianos que actúan a nivel de membrana celular y de mecanismos de síntesis de ácidos nucleicos, donde las diferencias tan sutiles que existen entre germen y hombre, proveen una base de acción; pero con toxicidad menos selectiva.

ANTIMICROBIANOS QUE INHIBEN LA SINTESIS DE PARED CELULAR

Entre estos tenemos las penicilinas naturales y sintéticas, las cefalosporinas, la cycloserina, bacitracina y la vancomicina.

La inhibición de la síntesis del péptidoglicano es letal para la bacteria, ya que normalmente, durante la síntesis de la pared celular, el proceso de adición de componentes se acompaña de digestión autolítica de la materia ya existente, por lo que, en presencia de un inhibidor de la síntesis, la digestión enzimática continúa, debilitándose la pared, con lo que se permite que en presencia de un medio hipotónico (con respecto al interior celular), los líquidos ingresen, hinchando la bacteria y produciendo la "lisis osmótica" de la misma. De esta forma podemos entender el efecto casi nulo de los antimicrobianos, ante un absceso, el cual representa un medio hipertónico (pus con respecto al citoplasma bacteriano) que no se presta para la lisis osmótica mencionada. De aquí la necesidad de drenar abscesos, simultáneamente al uso de un antibiótico.

La síntesis de pared celular, puede ser inhibida en diferentes niveles. (Cuadro I)

INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS

Entre estos tenemos al ácido nalidíxico, la rifampicina, la griseofulvina, las sulfas y el trimethoprim. (Esquema 1). (5).

El ácido nalidíxico produce bloqueo enzimático a nivel de la "gyrasa" (necesaria para la síntesis del ácido dioxirribonucleico-ADN-). La rifampicina lo hace a nivel de la "ARN polimerasa" (enzima que normalmente inicia la síntesis de ácido ribonucleico mensajera) (ARNm).

En la síntesis de bases que forman parte de los ácidos nucleicos, el ácido fólico representa la vitamina fundamental. A partir de este, y a través de una serie de pasos enzimáticos, se producen los ácidos dioxirribonucleico y ribo-

Cuadro I

NIVEL DE ACCION	ANTIMICROBIANO
Citoplasma	Cycloserina Bacitracina
Secreción del péptidoglican hacia el espacio periplasmático.	Vancomicina
Unión de subunidades del péptidoglican en el espacio periplasmático	Penicilinas Cefalosporinas

nucléico (ADN, ARN). Las bacterias poseen las enzimas necesarias para producir ácido fólico a partir de ácido paminobenzóico (Paba); el hombre no. Las sulfas ejercen su acción inhibiendo este paso metabólico bacteriano.

Los pasos enzimáticos que siguen, para la transformación del ácido fólico a metabolitos básicos para la síntesis de los ácidos nucleicos, son similares en bacterias y hombre. El trimethoprim actúa inhibiendo la acción de una enzima: la "dihidrofolato reductasa". Por ser este uno de los pasos comunes en ambos, representaría una acción tremendamente tóxica para el hombre, de no ser por la afinidad "diez mil veces mayor" (7) del trimethoprim, hacia la enzima bacteriana, lo que da el margen de toxicidad selectiva que permite su uso terapéutico.

La griseofulvina (análogo de la base púrica guanosina), compete con esta durante la síntesis del ADN.

ANTIMICROBIANOS QUE ACTUAN A NIVEL DE MEMBRANA CELULAR

La organización química de la membrana celular de bacterias y humanos es muy parecida, por esta razón, los antimicrobianos que ejercen sus efectos deletereos sobre los microbios a este nivel, producen también efectos tóxicos importantes en los tejidos del hombre, limitando su uso terapéutico. (5)

Esquema 1.

Ac. P-aminobenzóico	
SULFAS	
Ac. Fólico	
Ac. Dihidrofolico	
DIHIDROFOLATO REDUCTASA	TRIMETHOPRIM
Ac. Folínico	
Síntesis de bases	GRISEOFULVINA
Síntesis de ADN-ARN	RIFAMPICINA AC. NALIDIXICO

Ejemplo de este grupo es la nistatina (usada sólo en forma tópica por lo ya mencionado), la anfotericina y las polimixinas. Estas últimas producen "aperturas" en la membrana mediante las cuales se produce un intercambio anormal de iones, con trastorno de la homeostasis celular y muerte.

ANTIMICROBIANOS QUE INTERFIEREN LA SÍNTESIS PROTEICA

La síntesis de proteínas requiere de mecanismos intactos de interacción entre ribosoma, ácido ribonucleico mensajero (ARNm), de transferencia (ARNt), y aminoácidos.

Los aminoglicósidos, la espectinomicina y la tetraciclina impiden la unión de la porción 30S ribosomal con el ARNm.

El cloranfenicol, la eritromicina, la lincomicina y la clindamicina impiden la formación subsecuente de péptidos, al unirse a la porción 50S ribosomal.

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

La emergencia y extensión de cepas bacterianas resistentes a los agentes terapéuticos convencionalmente usados para su erradicación, es un problema de importancia creciente, dentro y fuera de nuestro país. Se ha asociado con el abuso de la terapia antimicrobiana múltiple.

Los resultados de Edson y colaboradores, demuestran un aumento en la resistencia de los gérmenes anaerobios a la penicilina y a la clindamicina. (3). En la última década, la aparición de *S. aureus* resistentes a penicilina ha ido en aumento, representando el 65 % de las cepas aisladas en el Hospital Nacional de Niños en la actualidad (11), y el 87 % de las cepas aisladas en la Clínica Mayo en 1981 (15). También va creciendo el reporte de infecciones por cepas de estafilococo resistentes a metilicina, oxacilina, nafcilina y cefalosporinas (2), encontrándose en Costa Rica un 17 % de cepas aisladas en el Hospital Nacional de Niños, resistentes a metilicina. (6). Se describe un 10 % de *Staphylococcus epidermidis* multiresistentes (14), y 55 % resistentes a Penicilina G. (11).

Aunque poco frecuente, la emergencia de neocomococos resistentes a los antibióticos B-lactámicos, aminoglicósidos, eritromicina, clindamicina y trimetoprim-sulfamitoxazol, ya ha sido descrito en varias partes del mundo, no así en Costa Rica (8 - 12 - 11).

En los Estados Unidos de América, se reporta de un 6 a 38 % de *Haemophilus influenzae* resistentes a ampicilina, dependiendo del centro hospitalario. En el Hospital Nacional de Niños se describe un 15%. (1).

Se ha empezado también a reportar en Costa Rica la existencia de cepas de *Pseudomonas* sp. resistentes a gentamicina y carbenicilina, lo mismo que de *Klebsiella* sp. multiresistentes. (1).

El surgimiento de bacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (tercera generación), durante la monoterapia con las mismas, ya ha sido mencionado. (15)

BASES GENÉTICAS DE RESISTENCIA BACTERIANA

La adquisición bacteriana de resistencia a uno o más agentes antimicrobianos, puede tener su base a nivel cromosómico (mutación, "transposons"); puede deberse a la adquisición de plásmidos específicos, o a la transducción de partículas virales con el gene respectivo, conocidas como bacteriófagos.

1. Mutación cromosómica

El cambio súbito de un gen determinado, puede conferir a la bacteria que lo porta la capacidad de resistencia a un antimicrobiano al cual previamente era sensible. Los genes son bastante estables, por lo tanto las mutaciones son poco frecuentes. Además, estas no son transferidas entre especies bacterianas diferentes, lo que las hace poco importantes como mecanismo de propagación intrahospitalaria de cepas multiresistentes. (15).

Es el principal mecanismo de resistencia a metilicina, rifampicina, ácido nalidixico e isoniazida.

2. Adquisición de plásmidos específicos

Los plásmidos son material genético extracromosómico, con factores de resistencia, potencialmente transferibles entre bacterias de géneros diferentes o similares. Pueden llevar la información que confiere la resistencia para uno, seis o más antibióticos diferentes. Esto se logra mediante el mecanismo conocido como conjugación, durante el cual, el ácido dextrorribonucleico bacteriano (ADN), es transferido de procarionte a procarionte.

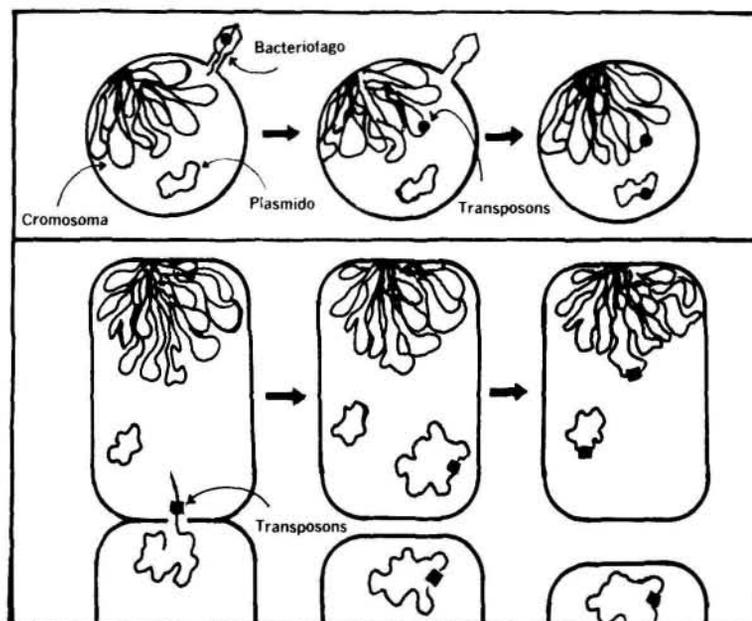
Los genes de resistencia, pueden localizarse en porciones específicas del ADN, con posibilidad de ser movilizadas de un plásmido a otro, de un plásmido a un cromosoma, de un cromosoma a otro, o de estos a una partícula viral que se encuentre infectando a la bacteria (bacteriófago). Estas porciones de genes "movibles" o fácilmente transferibles, se conocen como "transposons". (Figura 1).

Su descubrimiento permitió entender la extensión rápida de marcadores de resistencia entre las bacterias, y ayudó a explicar el hallazgo de genes similares entre géneros bacterianos diferentes, como es el caso de los genes de resistencia a la penicilina, encontrados en algunas cepas de *N. gonorrhoeae*, *H. Influenzae* y *H. ducreyi*, previamente descritos en microorganismos de las Enterobacterias. (9 - 10).

FIGURA 1.

Intercambio de genes de resistencia: A. De bacteriófago a cromosoma, de cromosoma a plásmido, de plásmido a plásmido. B. Conjugación.

Original (9)



La transferencia de "transposons" (porciones del ADN cromosómico o extracromosómico), y de plásmidos (ADN extracromosómico), se ha descrito entre especies de *Streptococcus* sp., *Lactobacillus* sp., *S. aureus*, *Bacillus* sp., *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* y *Treponema pallidum*. (9).

La transferencia de "transposons", de cromosoma a cromosoma, sin que medie conjugación ni transducción, ha sido descrito en *Neumococos*, algunas especies de *Bacteroides*, *Clostridia* y *Haemophilus*. (9).

El mecanismo de resistencia a cloranfenicol por producción de acetiltransferasa, mediada por plásmidos, ha sido detectada en cepas de *Enterobacterias*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. aureus* y *S. epidermidis*. (11).

3. Transducción. (bacteriófagos)

Los fagos son partículas virales que actúan como vectores de genes, que contienen información para la adquisición de resistencia a antimicrobianos y producción de toxinas, entre las bacterias.

Durante la replicación del ADN viral (en el interior bacteriano), genes de esta, portadores de resistencia, son incorporados al genoma viral, estableciéndose la posibilidad de ser transferidos a otra bacteria, durante la invasión de esta, por parte de ese mismo virus.

MECANISMOS BIOQUIMICOS DE RESISTENCIA

La información genética sobre resistencia a antimicrobianos, puede expresarse como:

1. Alteración de un punto específico del soma bacteriano, donde el antibiótico normalmente se une, para iniciar su efecto bacterioestático o bacteriolítico.
2. Interferencia con el transporte del antimicrobiano hacia el interior de la bacteria: Disminución de la captación, aumento en los requerimientos energéticos para el transporte, modificación enzimática del antibiótico en el espacio periplasmático.
3. Detoxificación o inactivación del antimicrobiano.
4. Producción de enzimas que permiten a la bacteria llevar a cabo un paso metabólico inhibido.

CONCLUSION

En cuanto sea posible, se debe utilizar un solo antimicrobiano, durante el tratamiento de un proceso infeccioso. El uso de terapia múltiple se ha asociado con el aumento en la colonización e infección por parte de microorganismos resistentes, y su indicación debe hacerse sólo cuando el beneficio del paciente sobrepasa este riesgo.

Se impone la necesidad del uso racional de antimicrobianos, y de la observancia periódica, por parte del galeno,

de las recomendaciones que se derivan de los estudios de prevalencia de infecciones por gérmenes resistentes, en comunidades y centros hospitalarios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brenes, C., Lizano, C.: Porcentaje de sensibilidad de las cepas aisladas (Método de dilución en plato). Estadística bacteriológica. Laboratorio Hospital Nacional de Niños. 1983.
- 2.- Current Trends: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus-United States. Morbid Mortal Weekly Rep 1981. 30: 557-559.
- 3.- Edson, R.; Rosenblatt, J.; Lee, D.; Mc Vey, E.: Recent experience with antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria. Mayo Clin Proc 1982. 57: 737-741
- 4.- Faingezicht, I.: Conceptos básicos en Meningitis Purulenta. Rev. Med. Hosp. Nal. Niños (Costa Rica) 1984. 19:180-183.
- 5.- Frohlich, E.: Rypins Medical Licensure Examination, Lippincott, U.S.A., 1981. pp 592-600.
- 6.- Guevara, J.; Lizano, C.: Porcentaje de sensibilidad de las cepas aisladas. Estadística Bacteriológica. División de Microbiología-Laboratorio Hospital Nacional de Niños. Jul-Dic. 1982.
- 7.- Harper, H.A.: Manual de Química Fisiológica, México, Editorial El Manual Moderno, 1978. pp. 72, 188.
- 8.- Jacobs M.R.; Koornhof H.G.; Robensbrowne R.M.; Emergence of multiple resistant pneumococcus. N Engl J Med. 1978. 299: 745-749.
- 9.- Levy S.B.: Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem. Lancet 1982. 2:83-88.
- 10.- Mclean I. W.; Bowden G.; Albritton W.: TEM-type B-lactamase production in Haemophilus ducreyi. Antimicrob Ag Chemother 1980. 17: 879-900.
- 11.- Odio, C: Antibióticos en Pediatría. Rev. Med. Hosp. Nal. Niños (Costa Rica) 1984. 19: 197-223.
- 12.- Radetsky M.S. et al.: Multiple resistant pneumococcus causing meningitis: Its epidemiology within a day-care center. Lancet 1981. 2:771.
- 13.- Thornsberry, C.; McDougal L. K.: Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae. I. Incidence, mechanism and detection. Postgrad. Med. 1982. 71: 133-145.
- 14.- Wade J.; Schimpff, S; Newman K.; Wrenik, P.: Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982. 97: 503-508.
- 15.- Washington LL J.A.: Editorial. Mayo Clin Proc 1982. 57: 781-783.