

Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana

Treviño Natalia, Molina Nora B.

Material de Cátedra. Microbiología y Parasitología. Lic. En Obstetricia. FCM. UNLP.

Año 2022. Licencia CC BY-NC-ND 4.0

Introducción

Este capítulo presentará las generalidades de los mecanismos de acción de los antibióticos (ATB) y los mecanismos de resistencia bacteriana a los ATB más utilizados en la práctica clínica. Los **antimicrobianos** son moléculas naturales producidas por un organismo vivo (hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. En particular, los **antibióticos**, son un grupo de antimicrobianos que ejercen su acción sobre las bacterias. Los ATB constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, que ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función de la bacteria con elevada potencia biológica a bajas concentraciones y mínima toxicidad para las células humanas. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, colaborando con el sistema inmunológico en la eliminación de los mismos.

Podemos clasificar a los ATB según:

El efecto que producen en las bacterias:

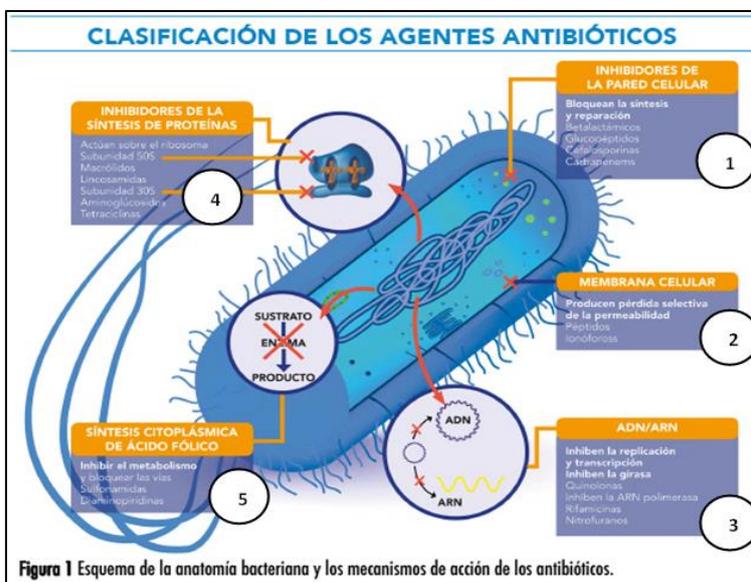
- ✓ Antibióticos bactericidas: producen la muerte bacteriana.
- ✓ Antibióticos bacteriostáticos: inhiben el crecimiento bacteriano.

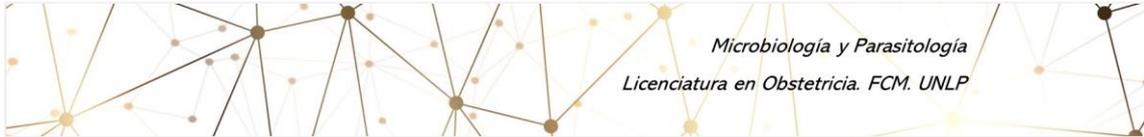
El espectro de acción, es decir, las bacterias afectadas por un ATB.

- ✓ ATB de amplio espectro: afecta un amplio tipo de bacterias Gram (+) y Gram (-).
- ✓ ATB de espectro reducido: afecta solamente a un grupo de bacterias Gram (+) o Gram (-)

El mecanismo de acción del ATB (figura 1):

- ✓ Inhibición de la síntesis de la pared
- ✓ Acción sobre la membrana citoplasmática
- ✓ Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos
- ✓ Inhibición de la síntesis proteica
- ✓ Acción sobre el metabolismo





1- Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

Los **Betalactámicos** constituyen una familia extensa de ATB y son los más utilizados en la práctica clínica (Tabla 1). Son ATB bactericidas y de amplio espectro. Los betalactámicos inhiben la síntesis de la pared bacteriana. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular. Estos ATB se unen a enzimas conocidas como PLP (proteínas ligadoras de penicilina), necesarias para la síntesis del peptidoglucano e interrumpen la síntesis de la pared celular. Además, activan enzimas líticas (autolisinas) que llevan a la muerte bacteriana. (Figura 2)

BETALACTÁMICOS		
PENICILINAS	NATURALES	Penicilina G sódica, Penicilina Benzatínica, Penicilina V
	AMINOPENICILINAS	Ampicilina, Amoxicilina
	ANTIESTAFOCÓCICAS	Meticilina, Cloxacilina, Nafcilina
	CARBOXIPENICILINAS	Ticarcilina, Carbenicilina
	UREIDOPENICILINAS	Piperacilina
CEFALOSPORINAS	CEFALOSPORINAS DE 1º GENERACIÓN	Cefaclor, Cefalexina, Cefalotina, Cefazolina
	CEFALOSPORINAS DE 2º GENERACIÓN	Cefuroxima, Cefoxitina
	CEFALOSPORINAS DE 3º GENERACIÓN	Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefixima
	CEFALOPORINAS DE 4º GENERACIÓN	Cefepime
	CEFALOSPORINAS DE 5º GENERACIÓN	Ceftarolina, Ceftobiprole
	NUEVAS CEFALOSPORINAS	Cefiderocol
MONOBACTAMES	Aztreonam	
CARBAPENEMES	Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem	
COMBINACIÓN CON INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS	Ampicilina-Sulbactam, Amoxicilina-Clavulánico, Piperacilina-Tazobactam, Ceftolozano-Tazobactam, Cefatazidima-Avibactam	

Tabla 1. Clasificación de los antibióticos betalactámicos

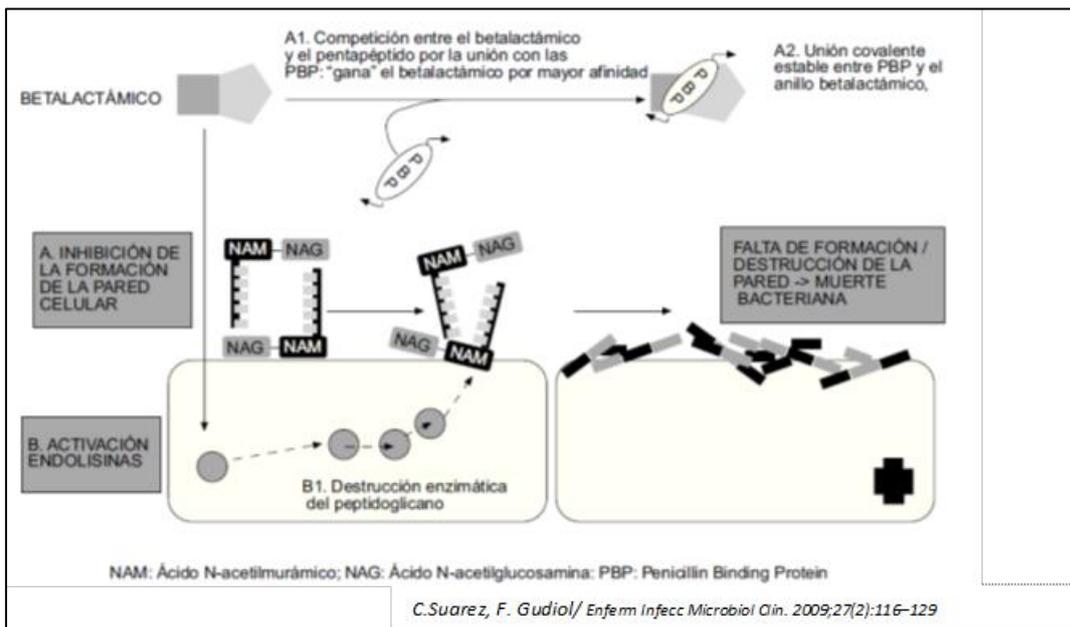
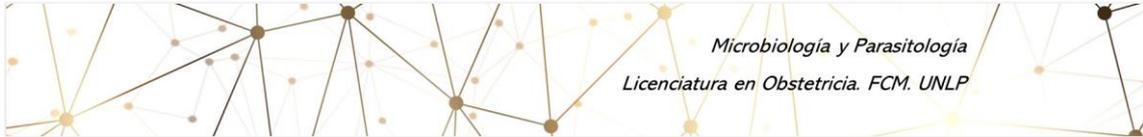


Figura 2. Mecanismo de acción de los betalactámicos



Otro grupo de ATB que actúan sobre la pared bacteriana son los **Glicopéptidos**. Estos ATB inhiben la última etapa de síntesis y ensamblado del peptidoglicano de la pared celular y ejercen un efecto bactericida. Además, dañan los protoplastos bacterianos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática y la síntesis de RNA. Este grupo de ATB posee múltiples mecanismos de acción que contribuyen a la baja frecuencia de resistencia. Los glicopéptidos son de uso restringido para pacientes infectados graves en el ambiente hospitalario.

2- Acción sobre la membrana citoplasmática

Los ATB que afectan la membrana celular modifican la permeabilidad y provocan la salida de electrolitos. Este cambio altera la composición del medio intracelular y lleva a la muerte bacteriana. Ejemplos de ATB que actúan sobre la membrana plasmática son las **polimixinas** y la **daptomicina**. Las polimixinas, como el colistin (colistina), actúan como detergentes catiónicos llevando a la desestabilización y ruptura de la membrana. (Figura 3)

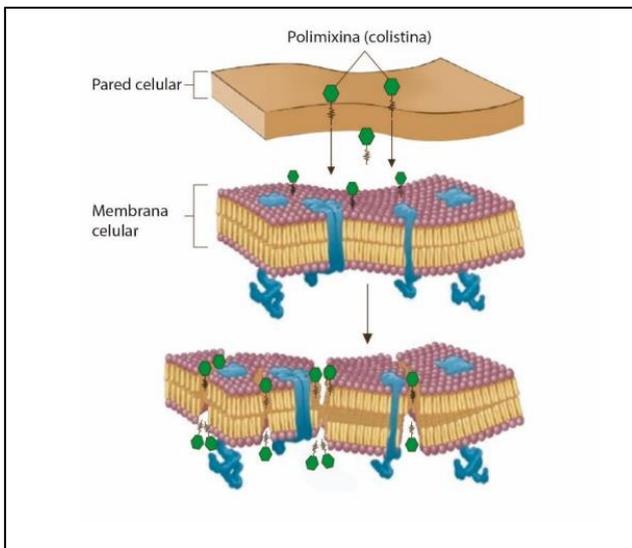


Figura 3: mecanismo de acción de colistin

3- Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

Los ATB que actúan como inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos se unen a enzimas que participan en las etapas de transcripción y replicación del ADN (polimerasas, topoisomerasas, ADN girasas) impidiendo que el proceso continúe. Algunos antibióticos son capaces de actuar sobre el ADN produciendo un daño directo.

La rifampicina, las quinolonas, los nitroimidazoles (metronidazol) y nitrofuranos son ejemplos de antibióticos que actúan como inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.

Las **quinolonas** (por ejemplo, ciprofloxacina) son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo las topoisomerasas, enzimas que catalizan el superenrollamiento del DNA cromosómico y que aseguran una adecuada división celular. (Figura 4)

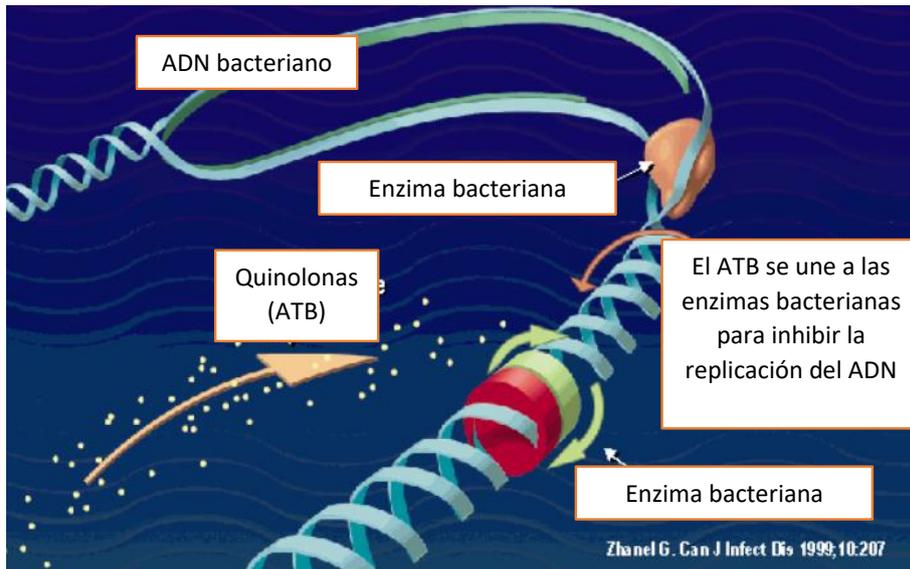


Figura 4: mecanismo de acción de quinolonas (acción sobre síntesis de ácidos nucleicos)

4- Inhibidores de la síntesis proteica

Una amplia variedad de antibióticos actúa inhibiendo la síntesis proteica. Esta inhibición es selectiva, gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los antibióticos pueden unirse al ribosoma bacteriano, inhibir el inicio de la transcripción, bloquear la unión del ARNt con el ARNm, bloquear la traslocación dentro del ribosoma, para inhibir finalmente la síntesis proteica.

Ejemplos de ATB que actúan en esta etapa son los **aminoglucósidos** y los **macrólidos**. Los aminoglucósidos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo con la lectura correcta del código genético con el consiguiente bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria. Los macrólidos se unen a la subunidad 50S del RNA ribosómico (rRNA) en forma reversible. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y traslocación del ribosoma bacteriano. (Figura 5)

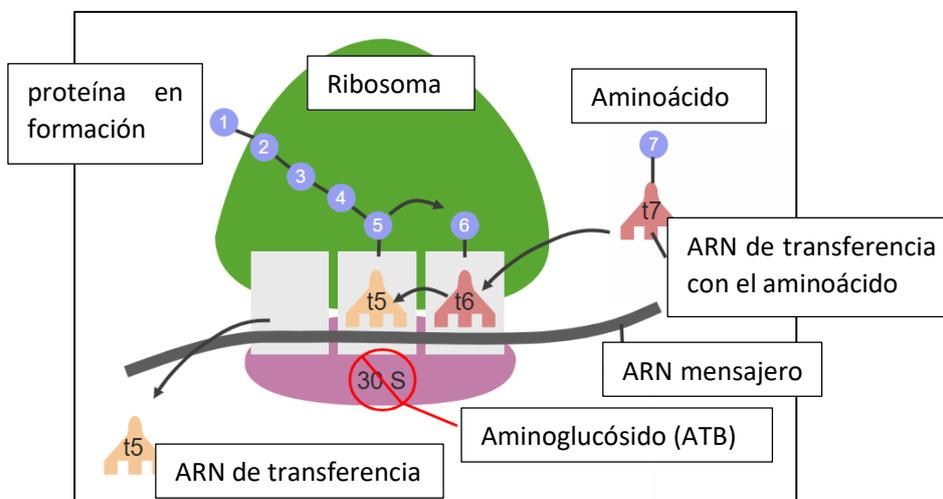


Figura 5: mecanismo de acción de aminoglucósidos



5- Acción sobre vías metabólicas

Muchas bacterias utilizan la vía de síntesis de folatos para la síntesis de purinas y por lo tanto de ácidos nucleicos, ya que son incapaces de obtener el ácido fólico del medio externo (figura 6).

Los ATB que actúan inhibiendo esta vía metabólica son las sulfamidas y la trimetoprima.

Las **sulfamidas** actúan como antimetabolito compitiendo con el ácido paraaminobenzoico (PABA) por la enzima Dihidropteroato sintasa. **Trimetoprima** inhibe de forma reversible la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana.

La combinación de ambos tipos de ATB, trimetoprima y sulfametoxazol, actúa sinérgicamente bloqueando dos etapas consecutivas de esta vía metabólica esencial para muchas bacterias.

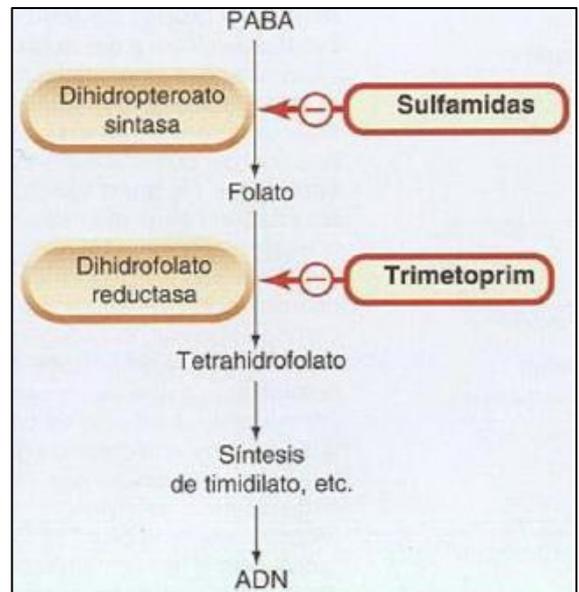


Figura 6: vías metabólicas afectadas por sulfamidas y trimetoprima (ATB)

En resumen, los ATB suelen actuar sobre las bacterias mediante cinco mecanismos generales: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, acción sobre la membrana celular, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, inhibición de la síntesis proteica y acción sobre las vías metabólicas (tabla 2).

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PARED CELULAR	INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS PROTEICA		INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS	ACCIÓN SOBRE LAS VÍAS METABÓLICAS	ACCIÓN SOBRE LA MEMBRANA CELULAR
	UNIÓN A SUBUNIDAD 50S	UNIÓN A SUBUNIDAD 30S			
BETALACTÁMICOS	MACRÓLIDOS: Eritromicina	AMINOGLUCÓSIDOS: Gentamicina Amikacina	RIFAMICINAS: Rifampicina	TRIMETOPRIMA	POLIMIXINAS: Polimixina B Colistín
FOSFOMICINA	ESTREPTOGRAMINAS	TETRACICLINAS: Minociclina Tigeciclina	QUINOLONAS: Ciprofloxacina Norfloxacina	SULFONAMIDAS	DAPTOMICINA
BACITRACINA	CLORANFENICOL	MUPIROCINA	METRONIDAZOL		
GLUCOPÉPTIDOS: Vancomicina Teicoplanina	CLINDAMICINA				
CICLOSERINA	LINEZOLID				

Tabla 2: Mecanismos de acción de los antibióticos y ejemplos de cada grupo.



Resistencia bacteriana a los antibióticos

La resistencia bacteriana es la capacidad de una bacteria de permanecer inmune a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un ATB.

Resistencia natural y resistencia adquirida

La resistencia antibiótica puede ser natural o adquirida (Tabla 3). La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano y su aparición es previa al uso de los antibióticos. Por ejemplo, todos los gérmenes Gram negativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. Se transmite de forma vertical de generación en generación.

La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Esta resistencia puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un ATB supuestamente activo sobre la bacteria que produce la infección.

La aparición de **resistencia antibiótica** en una bacteria puede producirse a través de mutaciones, por cambios en la secuencia de bases del cromosoma, o por transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. En este último caso, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético móvil como transposones e integrones.

La **transferencia horizontal de genes** (THG) es el principal mecanismo de expansión de genes de resistencia a los antibióticos ya que, no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

Es importante destacar que las bacterias pueden presentar simultáneamente más de un mecanismo de resistencia a los antibióticos.

	Resistencia Natural	Resistencia Adquirida
Características	Resistencia propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. El sitio de acción está ausente o es inaccesible	Variable. Puede estar presente en una cepa bacteriana habitualmente sensible al antibiótico
Mecanismo de adquisición	Genes de resistencia	Mutaciones en el cromosoma bacteriano Elementos genéticos móviles: plásmidos, transposones
Formas de transmisión	Vertical (a las células hijas)	Vertical (a las células hijas) Horizontal a través de elementos genéticos móviles

Tabla 3. Principales características de la resistencia natural y la resistencia adquirida.

A continuación, se describen los principales mecanismos de resistencia adquirida a los antibióticos (figura 7).

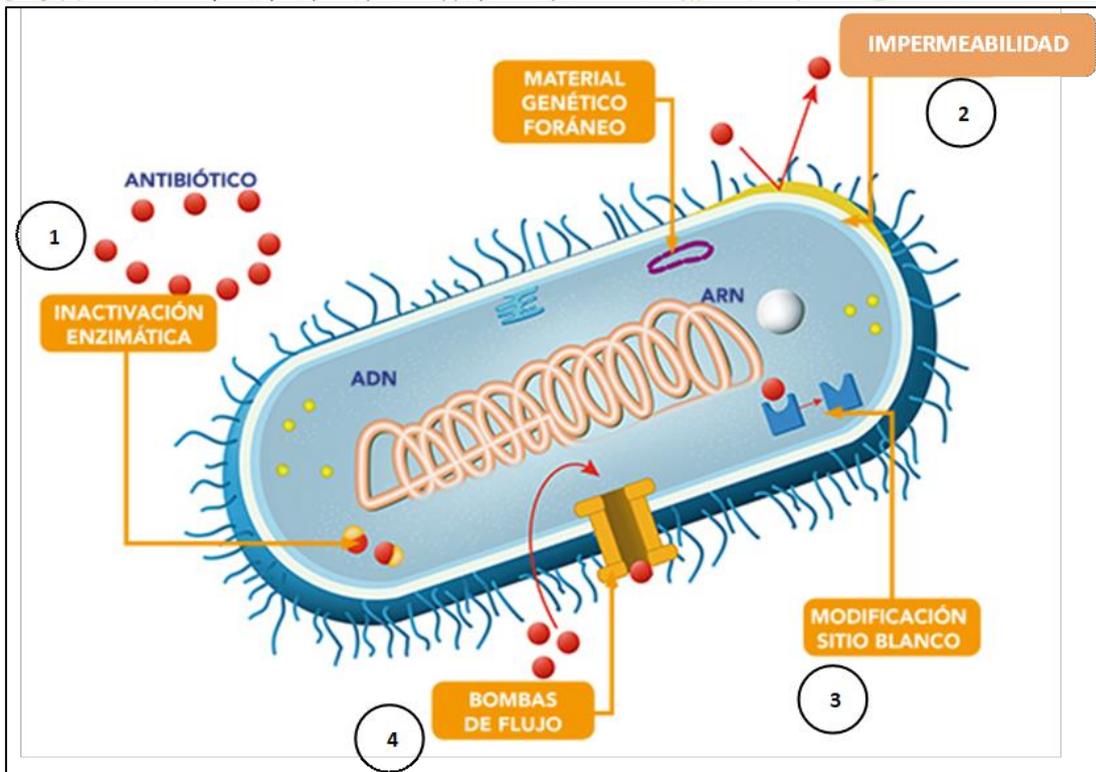


Figura 7. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos

1- Inactivación enzimática

Existen muchas enzimas bacterianas que pueden hidrolizar o modificar un antibiótico de manera que éste no pueda llegar en forma activa a su blanco de acción.

La producción de betalactamasas es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram negativas. Estas enzimas son capaces de inactivar a los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactames y carbapenemes). Los genes que codifican a las betalactamasas pueden encontrarse como parte constitutiva del cromosoma de algunas especies bacterianas o en el ADN plasmídico. En este último caso, el gen de resistencia puede transferirse entre distintas especies.

Hay numerosos tipos de betalactamasas descritas, algunas son específicas para penicilinas (penicilinasas) o cefalosporinas (cefalosporinasas), otras como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) pueden afectar a varios ATB betalactámicos. En particular, las betalactamasas bacterianas que hidrolizan los carbapenemes (un grupo de betalactámicos) reciben el nombre de carbapenemasas, y actualmente representan el mayor reto infectológico, porque inactivan a todos o casi todos antibióticos betalactámicos además de que las cepas que las poseen en general presentan resistencia a otras familias de antibióticos.

2- Impermeabilidad

Las porinas son proteínas de membrana de la bacteria que están especializadas en el transporte de sustancias al interior celular. Ciertos ATB pueden utilizar las porinas bacterianas para ingresar al medio intracelular. Diversas mutaciones en los genes que codifican a las porinas pueden alterar su estructura o disminuir su expresión, impidiendo así el ingreso del ATB. Este mecanismo de resistencia es propio de bacterias Gram negativas.



3- Modificación del sitio blanco

Ciertas bacterias son capaces de modificar la molécula blanco a la cual se une el ATB para ejercer su acción, de esta manera, la afinidad del antibiótico por su sitio de unión a la molécula blanco disminuye o desaparece. Un ejemplo de este mecanismo es *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SAMR). Esta bacteria produce una molécula blanco modificada y en consecuencia, el ATB se une con menos afinidad y la bacteria se vuelve resistente al ATB. Las cepas SAMR presentan resistencia a casi todos los betalactámicos.

4- Eflujo

Las bombas de eflujo son proteínas de membrana encargadas del transporte de metabolitos y compuestos tóxicos desde el interior de las bacterias al exterior. Por medio de este mecanismo, las bacterias pueden expulsar al ATB, reduciendo la concentración del ATB dentro de la bacteria. Este tipo de resistencia es inespecífica y puede afectar a varias familias de antibióticos (quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, betalactámicos).

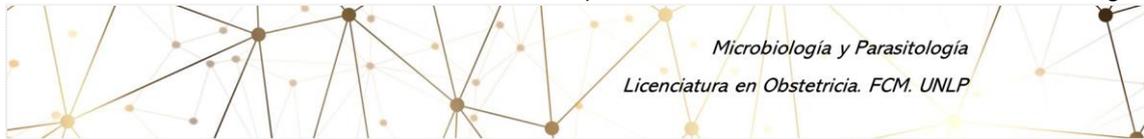
Conceptos de multirresistencia, resistencia extrema y panresistencia bacteriana

Las bacterias pueden presentar simultáneamente más de un mecanismo de resistencia a los antibióticos. La coexistencia de varios mecanismos puede dar lugar a bacterias multirresistentes, bacterias con resistencia extrema o bacterias panresistentes a los antibióticos.

- ✓ Una bacteria es multirresistente (MDR) cuando presenta resistencia a 3 o más familias de antibióticos utilizados de elección para el tratamiento de las infecciones producidas por ese microorganismo.
- ✓ Una bacteria posee resistencia extrema (XDR) cuando presenta resistencia al menos a un antibiótico en todas las familias excepto en dos de ellas. En otras palabras, la bacteria es sensible a únicamente a uno o dos antibióticos/grupo de antibióticos que se consideran de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por ese microorganismo.
- ✓ Una bacteria es panresistente (PDR) cuando presenta resistencia a todos los antibióticos/familia de antibióticos habitualmente utilizadas en el tratamiento de las infecciones producidas por ese microorganismo.

En resumen, las bacterias presentan diversos mecanismos de resistencia a los ATB como inactivación enzimática, impermeabilidad, modificación de sitio blanco y bombas de eflujo. Las bacterias pueden presentar en forma simultánea más de un mecanismo de resistencia a los antibióticos. La coexistencia de varios mecanismos puede dar lugar a bacterias multirresistentes, bacterias con resistencia extrema o bacterias panresistentes a los antibióticos.

La resistencia bacteriana es un problema mundial que tiene serias repercusiones en la salud humana, la sanidad animal y en el ambiente. Se estima que, sin intervención, el número de muertes mundiales por resistencia a los antimicrobianos hacia 2050 será de 10 millones de personas por año, más de lo que se espera por enfermedades neoplásicas.



La aparición de nuevos mecanismos de resistencia que se propagan globalmente pone en riesgo la capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, con el consiguiente aumento de la discapacidad y las muertes. En el ámbito hospitalario, la resistencia a los ATB aumenta el costo de la atención médica con estadías más prolongada, mayores cuidados y tratamientos más complejos.

Las acciones principales para contribuir a la contención de la resistencia a los antibióticos son la prescripción adecuada, la educación comunitaria en el consumo responsable de antibióticos, la vigilancia de la resistencia y de las infecciones asociadas a la atención en salud.

Bibliografía

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 8° ed. Barcelona. Elsevier, 2017.
- Videoclase: Mecanismo de Resistencia bacteriana a los antibióticos. Microbiología y Parasitología. Licenciatura en Obstetricia. FCM, UNLP. 2021
- Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismo de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(1): 44–52. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>
- FEMEBA. Uso Racional de Antibióticos. Disponible en: http://www.femeba.org.ar/documentos/download/3049?utm_medium=
- Oliphant C, Green G. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Phys.* 2002; 65:455-64.
- Hooper D. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluorquinolones. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (Suppl 1): 9-15.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y gluco péptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 157-165.
- Mensa J, Garcia E, Vila J. Macrólidos, estólidos y estreptograminas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 200-208.