

- **Introducción** | 159
- **Mecanismos de resistencia** | 159
- **Clasificación de las  $\beta$ -lactamasas** | 162

- **Recomendaciones en el manejo de antibióticos** | 163
- **Bibliografía** | 163

## INTRODUCCIÓN

La microbiología es la rama de la biología que estudia a los microorganismos en función de su capacidad para reproducirse, crecer y causar enfermedad. No obstante, existen otros aspectos microbianos que no están directamente relacionados con la capacidad patógena de los microorganismos, entre ellos se puede mencionar la aplicación de diversos procesos metabólicos microbianos en el ámbito industrial; así, los microorganismos pueden ser empleados para la fabricación de quesos, leche, yogurt, vinos, cerveza, pan y antibióticos.

Una característica importante de los microorganismos es su impacto en la salud humana, ya que un gran número de enfermedades son de origen bacteriano y por lo tanto de corte infeccioso; en este sentido, la medicina día con día intenta comprender el mecanismo de acción de los microorganismos, para prevenir, curar y en algunos casos erradicar las enfermedades infecciosas.

Los microorganismos a lo largo de la línea evolutiva, han alcanzado cierto grado de diversidad microbiana que puede ser apreciada en características propias tales como: tamaño celular, motilidad, estrategias metabólicas, morfología y adaptación a ambientes extremos, entre otros. De igual forma, los microorganismos han desarrollado rasgos específicos que les han permitido evadir el efecto de los fármacos.

La resistencia antibiótica es un fenómeno creciente con implicaciones económicas y sociales, que podemos observar a diario en los reportes estadísticos de morbilidad y mortalidad de enfermedades

infecciosas, así como en las largas estancias hospitalarias. Este fenómeno se debe en gran medida al uso indiscriminado de desinfectantes y antisépticos, al empleo de antibióticos en agricultura y en acuicultura, y al uso cada vez mayor de artículos de limpieza en los hogares, que contienen sustancias cuyo comportamiento químico es muy similar al de los antibióticos.

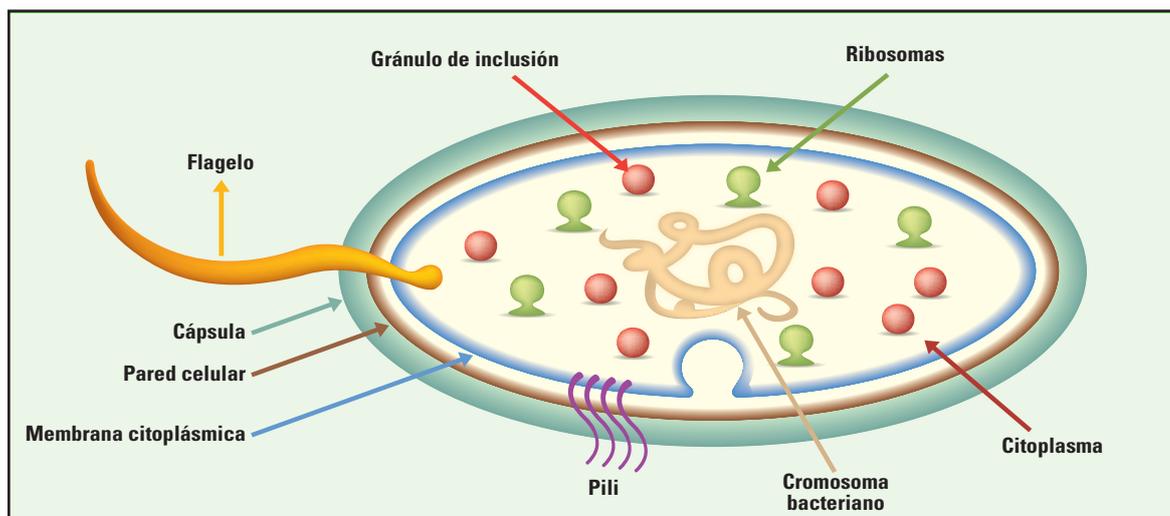
Entre los factores más importantes que han propiciado la resistencia a los fármacos, se encuentran la presión selectiva de los microorganismos y el uso inadecuado tanto de la dosis, como en la duración de la terapia antimicrobiana.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia de un microorganismo frente a determinado fármaco puede ser de dos tipos:

- A. Resistencia intrínseca
- B. Resistencia adquirida

La resistencia intrínseca es una propiedad natural de cada grupo bacteriano; un ejemplo de esto es la resistencia propia de todas las bacterias gram negativas frente a la vancomicina, condición que es invariable para este tipo de bacterias. Otro ejemplo de este tipo de resistencia nos lo ofrecen los micoplasmas, bacterias que carecen de pared celular y por lo tanto, no son sensibles a la acción de los  $\beta$ -lactámicos, antimicrobianos cuyo blanco es la síntesis de esta estructura de las bacterias.



**Figura 21.1** Morfología bacteriana. Cortesía del Diseñador Josué Cortés Esquivel.

La resistencia adquirida es variable y puede estar presente en una cepa bacteriana de una especie determinada. Un ejemplo de este tipo de resistencia es la expresada por algunas cepas de estafilococos frente a la meticilina. Este tipo de resistencia es el más estudiado en el laboratorio debido a su fuerte implicación en el fracaso terapéutico.

La resistencia adquirida es un rasgo que está en función directa de la variabilidad genética bacteriana. Por lo tanto, puede deberse a mutaciones de genes cromosómicos existentes, a la adquisición de material genético externo y a mutaciones del material genético externo o adquirido.

Para una mejor comprensión de estos términos, se muestra en la **Figura 1.1**, un esquema descriptivo de la morfología básica de una bacteria. Estructuralmente, una bacteria puede poseer organelos obligados y organelos facultativos; esto depende del tipo del género bacteriano y especie.

La estructura de una bacteria está dada por la información genética que posee; así, podemos decir que un bacilo tiene forma de bastón porque contiene información genética que codifica para esta característica. De igual forma, una bacteria puede evadir el efecto de un antibiótico debido a la información genética que le es característica. La información genética de una bacteria está incluida en dos organelos, uno de ellos obligado, el cromosoma y el otro facultativo denominado plásmido (**Cuadro 21.1**).

Salvo algunas excepciones, las bacterias poseen únicamente un cromosoma constituido por ADN bicatenario circular que carece de envoltura, por lo que se encuentra disperso en el citoplasma; también pueden tener plásmidos, que son organelos facultativos constituidos por ADN circular bicatenario extracromosómico de replicación autónoma (**Figura 21.2**).

Debido a que las bacterias se reproducen de forma asexual mediante un fenómeno simple denominado fisión binaria o transversa, pueden transferir la información genética contenida en el cromosoma de forma vertical, de una generación a otra, por lo tanto, son consideradas clones; sin embargo, pueden evolucionar mediante selección natural a través de mutaciones y recombinación genética.

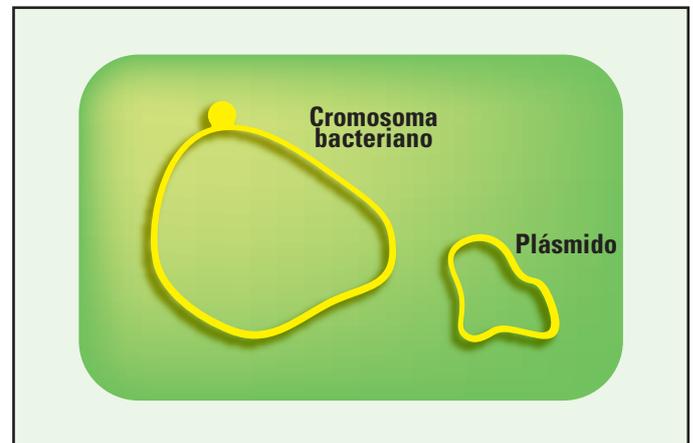
La resistencia antibiótica en las bacterias puede tener su origen en una mutación o en los mecanismos de transferencia. Las mutaciones en las bacterias son espontáneas y aleatorias y pueden afectar cualquier gen, tanto de origen cromosómico como plasmídico, en un rango de frecuencia que oscila entre  $10^{-5}$  a  $10^{-10}$  por bacteria y por división. En las bacterias, las mutaciones pueden presentarse en ausencia o presencia de antibióticos. La única responsabilidad atribuible al medicamento, es la selección de los microorganismos mutantes.

Los mecanismos de resistencia transferible se producen cuando un microorganismo recibe información genética de otro microorganismo vivo o muerto. Este material genético, que contiene información para resistir el efecto de una droga determinada, puede transferirse mediante los siguientes procesos:

**Conjugación:** mecanismo de recombinación genética bacteriana que requiere de contacto físico entre dos bacterias, una de ellas, poseedora de un pili sexual, a través del cual se transfieren plásmidos que codifican para resistir el efecto de uno o varios antibióticos. Un ejemplo clásico de este fenómeno, es el evento clínico que se registró en Guatemala en 1968, donde *Shigella dysenteriae*, bacteria que produce cuadros diarreicos, causó la muerte a 12,500 personas porque se volvió portadora de un plásmido adquirido por conjugación, que contenía resistencia antibiótica a cuatro medicamentos (**Figura 21.3**).

**Transformación:** fenómeno de recombinación genética bacteriana que consiste en la incorporación de fragmentos de ADN, procedentes de una bacteria que previamente sufrió lisis. En 1928, Frederick Griffith describió este fenómeno en los neumococos. Existen dos

Cuadro 21.1 Estructura bacteriana	
ORGANELOS OBLIGADOS	ORGANELOS FACULTATIVOS
Pared celular	Cápsula
Cromosoma	Pili
Citoplasma	Fimbrias
Membrana citoplásmica	Flagelo
Ribosomas	Gránulos de inclusión
	Glucocálix
	Plásmidos
	Endosporas



**Figura 21.2** Cromosoma bacteriano y plásmidos. Cortesía del Diseñador Josué Cortés Esquivel.



**Figura 21.3** Conjugación bacteriana mediada por pili sexual. Cortesía de la Diseñadora Fabiola Baires.

variedades de estas bacterias, una que posee en su superficie una estructura llamada cápsula de cepa lisa, y otra que carece de ella, a la que se llama cepa rugosa. El experimento de Griffith consistió en emplear ratones de laboratorio a los cuales primeramente les inculó la cepa rugosa; el resultado de esta primera fase de experimentación fue que a pesar de recibir el neumococo, el ratón sobrevivió. En una segunda etapa, Griffith inculó la cepa lisa al ratón, y éste no sobrevivió. En una

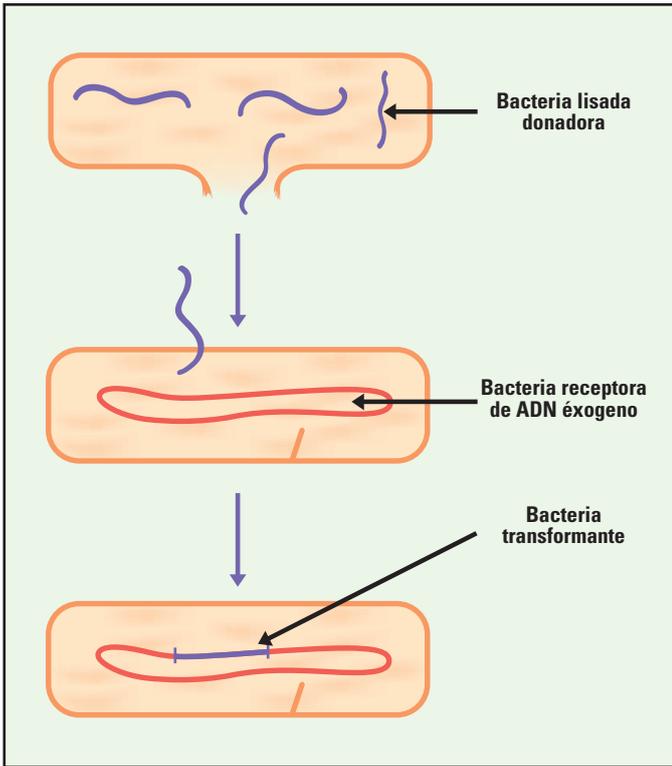


Figura 21.4 Transformación. Cortesía del Diseñador Josué Cortés Esquivel.

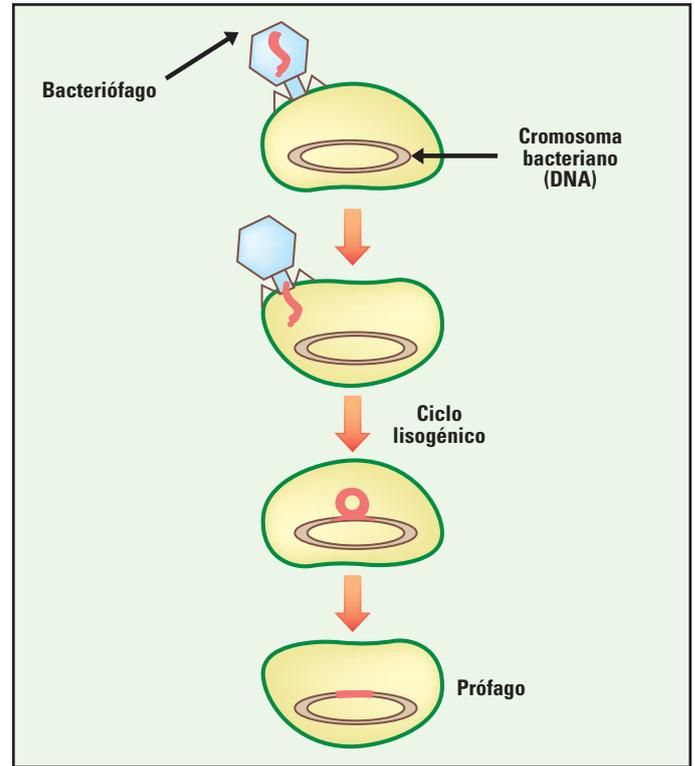


Figura 21.5 Transducción mediada por fagos. Cortesía del Diseñador Josué Cortés Esquivel.

tercera fase, el investigador inoculó al ratón la cepa lisa previamente calentada; con el proceso de calentamiento, la cepa lisa que es mucho más virulenta que la rugosa, sufrió lisis, por lo que el ratón inoculado con esta cepa, sobrevivió; sin embargo, en la última etapa del experimento, Griffith inoculó un ratón con una combinación de ambas cepas, una rugosa y otra lisa previamente calentada, que en teoría estaba muerta; el resultado final fue la muerte del ratón, debido al fenómeno de transformación, en el que la cepa rugosa recibió información genética de la cepa lisa calentada; al sufrir lisis por efecto de la temperatura, la cepa lisa liberó fragmentos de ADN que codifican para expresar en el fenotipo bacteriano la cápsula, estructura bacteriana que inhibe la fagocitosis. En consecuencia, la cepa rugosa captó este material genético, transformándose en una cepa lisa virulenta (Figura 21.4).

**Transducción:** es la transferencia indirecta de material genético cromosómico o plasmídico mediada por fagos (virus), que no requiere de contacto físico entre las bacterias; este fenómeno es muy común entre bacterias gram positivas. Una vez que el virus infectó a la bacteria, empleará toda su maquinaria sintética para ensamblar nuevas partículas virales que al emerger de la célula infectada, serán portadoras de material genético propio de la bacteria. Este material genético será insertado en la siguiente bacteria infectada y probablemente, contendrá resistencia antibiótica a determinado medicamento. Este fenómeno se observa entre bacterias pertenecientes a la misma especie y es muy frecuente observarlo en *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* (Figura 21.5).

**Transposición:** este fenómeno de recombinación genética bacteriano está caracterizado por la movilización de genes tanto cromosómicos como plasmídicos de una región a otra, mediante movimientos al azar. Coloquialmente, estos genes son conocidos como “genes saltarines” y pueden brincar del cromosoma bacteriano a un plásmido,

del plásmido al cromosoma, de plásmido a plásmido y de una región específica a otra dentro del mismo cromosoma (Figura 21.6). Existen dos tipos de transposones: las secuencias de inserción que son básicamente fragmentos de ADN pequeños con una extensión no mayor de 2 kilobases; y transposones que son más grandes que las secuencias de inserción, puesto que presentan más de 2 kilobases de extensión. Los transposones contienen información genética que codifica para resistencia antibiótica a uno o más medicamentos.

Los mecanismos anteriormente descritos, permiten a las bacterias adquirir información genética que en definitiva les permite modificar su estructura y por lo tanto, adaptarse al medio y modular su respuesta frente a los antibióticos.

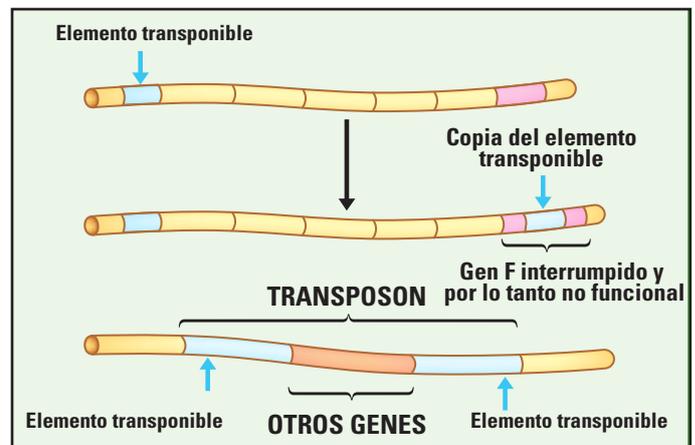
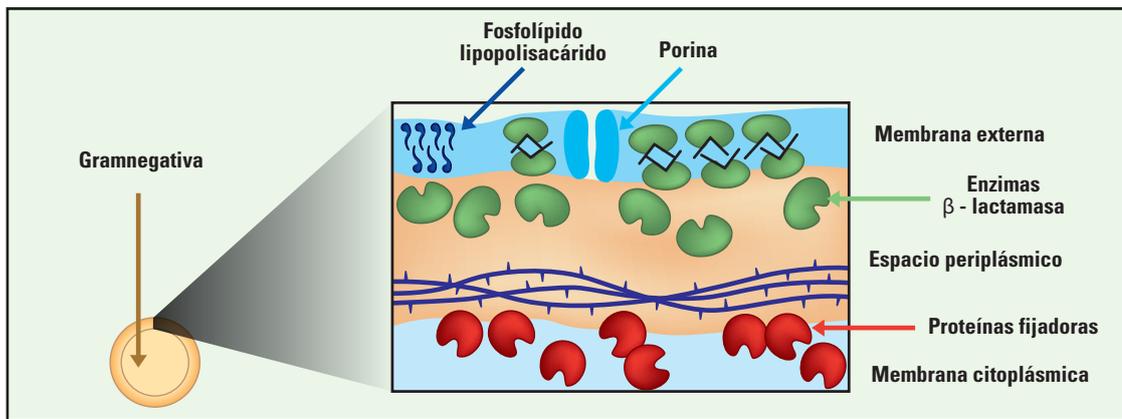


Figura 21.6 Transposones o “genes saltarines”. Cortesía del Diseñador Josué Cortés Esquivel.



**Figura 21.7** Esquema de la pared celular de bacterias gram negativas y de  $\beta$ -lactamasas ubicadas en el espacio periplásmico. Cortesía del Diseñador Josué Cortés Esquivel.

Las modificaciones morfológicas y metabólicas bacterianas más relevantes en el ámbito terapéutico, son las desarrolladas frente a los  $\beta$ -lactámicos, entre éstas podemos mencionar:

**Cambios en la permeabilidad de la bacteria:** la permeabilidad bacteriana está regulada por la membrana citoplásmica; las bacterias gram negativas poseen en su pared una membrana externa que contiene porinas (con función de transporte de los antibióticos hacia el interior de la bacteria); estas proteínas son transformadas en cuanto a su estructura gracias a los mecanismos de intercambio de material genético anteriormente citados, lo cual se traduce en la imposibilidad de penetración del antibiótico para actuar sobre el blanco o diana de los  $\beta$ -lactámicos, es decir, sobre las proteínas fijadoras de penicilina, ubicadas en la membrana citoplásmica de la bacteria. Se debe recordar que las infecciones de mayor importancia en odontología son causadas principalmente por bacterias gram negativas, por lo que el efecto terapéutico de los  $\beta$ -lactámicos en infecciones odontológicas, puede verse afectado gracias a los mecanismos de resistencia antibiótica.

**Producción de  $\beta$ -lactamasas:** el efecto de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos más importante es la producción de  $\beta$ -lactamasas, enzimas que catalizan la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas,

dando lugar a productos inactivos. Los genes que codifican para la producción de estas enzimas, pueden ser de origen cromosómico o plasmídico. Existen más de 80  $\beta$ -lactamasas clasificadas por diversos sistemas. Las bacterias gram positivas producen grandes cantidades de  $\beta$ -lactamasas en el citoplasma y las liberan al medio extracelular con efecto de inóculo. En contraste, en las bacterias gram negativas las  $\beta$ -lactamasas son constitutivas, esto quiere decir que no las liberan al medio como las bacterias gram positivas, sino que forman parte de su estructura, ubicándose en el espacio periplásmico de la bacteria (Figura 21.7). Esto implica que para ejercer su efecto en infecciones producidas por gram negativas, las penicilinas deben penetrar la superficie bacteriana. Recordemos que estas bacterias poseen una membrana externa superficial, con proteínas denominadas porinas, mismas que pueden sufrir modificaciones estructurales gracias a los fenómenos de recombinación genética y por lo tanto, impedir la entrada del medicamento. Por otro lado, si la penicilina logra penetrar la membrana externa de las bacterias gram negativas, puede toparse con las  $\beta$ -lactamasas, que como ya se había mencionado, se encuentran en el espacio periplásmico. Estos dos mecanismos, entre otros, contribuyen al fracaso terapéutico de los  $\beta$ -lactámicos frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas, como es el caso de las infecciones de origen odontogénico.

**Cuadro 21.2** Clasificación de las  $\beta$ -lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros

GRUPO	CLASE	SUSTRATO SOBRE EL QUE ACTÚA	ACTIVIDAD FRENTE AL CLAVULANATO	EJEMPLOS
1	C	Cefalosporina	-	Cefalosporinasas
2a*	A	Penicilina	+	Penicilinasas
2b*	A	Cefalosporina/penicilina	+	Penicilinasas, cefalosporinasas
2be*	A	Cefalosporina/penicilina, monobactamas	+	Penicilinasas, cefalosporinasas
2br*	A	Penicilina	+/-	Penicilinasas
2c*	A	Penicilina/carbapenemas	+	Penicilinasas, carbencilinasas
2d*	D	Penicilinas/cloxacilina	+/-	Penicilinasas, oxacilinasas

\*Subgrupos establecidos debido a la gran variabilidad en los espectros de hidrólisis

## CLASIFICACIÓN DE LAS $\beta$ -LACTAMASAS

Se han propuesto diversos sistemas de clasificación para estas enzimas; entre ellos, los más relevantes son los propuestos por Richmond-Sykes, en 1973, que las jerarquiza con base en su capacidad inhibitoria y al espectro de hidrólisis que ejercen sobre las  $\beta$ -lactamasas: la clasificación más reciente es la establecida por Bush, Jacoby y Medeiros en 1995, basada en el espectro de hidrólisis, de inhibición, en el peso molecular, punto isoeléctrico y secuenciación de nucleótidos (Cuadro 21.2).

Estudios recientes muestran un aumento significativo en la producción de  $\beta$ -lactamasas en microorganismos de los géneros *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*, bacterias que forman parte de la microbiota de infecciones endodónticas y periodontales. La periodontitis apical crónica supurativa es un ejemplo clásico de infección odontogénica de alta incidencia, donde las  $\beta$ -lactamasas juegan un papel preponderante.

## RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Existen diversas tendencias en el uso de antibióticos en odontología. Los criterios para el empleo de antibióticos se rigen por la presencia de infección en los tejidos blandos. Sin embargo, es importante mencionar que el antibiótico por sí solo no resolverá la infección; ésta generalmente es producida por los microorganismos presentes en el conducto radicular, en la lesión periodontal o en una combinación de ambas, por lo que es indispensable realizar el tratamiento indicado para resolver la infección. De esta forma, la prescripción de antibióticos coadyuvará solamente a la resolución del caso.

Un parámetro importante en el uso de antibióticos es la duración de la terapia antimicrobiana. Cuando una bacteria es resistente a determinado antibiótico, lo será con dos días de prescripción o más; la historia clínica completa del paciente nos permitirá conocer sus condiciones de salud y antecedentes patológicos, para la

prescripción no sólo de antibióticos, sino básicamente de cualquier medicamento.

La profilaxis antimicrobiana es un tema muy controvertido; algunos expertos opinan que sólo en pacientes inmunocomprometidos se justifica el manejo preventivo con antibióticos. Por ejemplo en pacientes cardiopatas, en quienes deben consultarse los protocolos establecidos por la Asociación Americana del Corazón para cada tipo de enfermedad y trastorno cardíaco (de esto dependerá la prescripción de antibióticos).

No sólo el uso indiscriminado de antibióticos ha ocasionado que las bacterias sufran mutaciones que se traducen en resistencia antibiótica, sino también el empleo de pesticidas en el campo, desinfectantes de superficie, productos de limpieza y enjuagues bucales, entre otros, que contribuyen diariamente para que las bacterias que se desarrollan a velocidades espectaculares, tengan oportunidad de reconocer la estructura de estas sustancias y posteriormente logren evadir su efecto.

El odontólogo debe hacer un uso racional y responsable de los antibióticos para no contribuir en la vertiginosa carrera de las bacterias, en el ámbito de la resistencia antibiótica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-1233.
- Jacoby GA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- $\beta$ -lactams. *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997; (4):875-887.
- Jacoby G.  $\beta$ -lactamase nomenclatura. *Antimicrob Agent Chemother* 2006; 50:1123-1129.
- Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical up-date. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-686.
- Trieu-Cuot P, Arthur M, Courvalin P. Origin, evolution and dissemination of antibiotic resistance genes. *Microbiol Sci* 1987; 4:263-266.

