

# Contaminación ambiental por antibióticos y determinantes de resistencia a los antibióticos

JOSÉ LUIS MARTÍNEZ MENÉNDEZ\*

---

Fecha de recepción: 18 de agosto de 2010

Fecha de aprobación: 1 de diciembre de 2010

## Resumen

Se presenta una breve revisión de la importancia y origen de la diseminación de la resistencia a los antibióticos, así como la importancia que tiene la contaminación por estos últimos y por los genes de resistencia a estos en los ecosistemas naturales (no clínicos). Las infecciones por bacterias resistentes son difíciles de tratar y tienen efecto directo en el paciente que la sufre, e indirecto para pacientes en los que se deben prevenir estas alteraciones (en general, inmunodeprimidos por diversas causas). Por este motivo, es importante comprender la injerencia de la contaminación por antibióticos y genes de resistencia, no solo en los hábitats clínicos, sino en los ecosistemas ambientales. La contaminación se produce como consecuencia del vertido de residuos provenientes de actividades humanas (esencialmente ganadería, piscicultura y residuos hospitalarios) que tienen una concentración de antibióticos muy superior a la natural. En este contexto, se favorece el intercambio de genes de resistencia, tanto entre bacterias medioambientales como entre estas y las asociadas con la microbiota humana (tanto comensales como patógenas), incrementando, por tanto, la posibilidad de diseminación de la resistencia con el consiguiente problema para la salud humana. Por otro lado, la propia microbiota medioambiental y la biodiversidad puede verse alterada, ya que predominarán las bacterias más resistentes, y, en consecuencia, podrían alterarse determinados ciclos biológicos.

## Palabras clave

Antibiorresistencia, contaminación, medio ambiente, patógenos oportunistas.

\*  
Profesor investigador,  
Departamento de  
Biotecnología y  
Microbiología Charles  
Darwin, Campus de la  
Universidad Autónoma  
de Madrid, España.  
Correo electrónico:  
jlmtnez@cnb.csic.es.

## **ENVIRONMENTAL POLLUTION BY ANTIBIOTICS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE DETERMINANTS**

### **Abstract**

The author presents a brief review of the importance and origin of antibiotic resistance dissemination and the importance of contamination by antibiotics and resistance genes in the natural ecosystems (not clinical). Resistant bacterial infections are difficult to treat and have a direct effect on the patient that suffers from it, and indirectly for patients who must prevent these infections (usually immunosuppressed for several reasons). It is, therefore, important to understand the effect of contamination by antibiotics and resistance genes in the habitats not only clinical but also in environmental ecosystems. Contamination occurs as a result of waste products from human activities (mainly animal husbandry, fisheries and hospital waste) which have a much higher antibiotic concentration than normal. This encourages the exchange of resistance genes, both between environmental bacteria and between these and the bacteria associated with human microbiota (both commensal and pathogenic), thereby increasing the possibility to spread resistance and having a negative effect in human health. Moreover, the environmental microbiota and biodiversity can be altered and more resistant bacteria will predominate, resulting in certain biological cycles changes.

### **Key words**

Antibiotic resistance, pollution, environment, opportunistic pathogens.

## **CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL POR ANTIBIÓTICOS E DETERMINANTES DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS**

### **Resumo**

Apresenta-se uma breve revisão da importância e da origem da disseminação das resistências aos antibióticos e da importância da contaminação por antibióticos e genes de resistência nos ecossistemas naturais (não clínicos). As infecções bacterianas resistentes são difíceis de tratar afectando directamente pacientes em tratamento e, indirectamente, pacientes que necessitam de prevenir essas infecções (geralmente imunodeprimidos por vários motivos). Assim, é importante entender o efeito da contaminação por antibióticos e genes de resistência nos habitats, isto é, não só na clínica mas também nos ecossistemas naturais. A contaminação ambiental ocorre, geralmente, como resultado da descarga de resíduos resultantes de actividades humanas (principalmente criação de animais, pesca e resíduos hospitalares) e que

têm uma elevada concentração de antibióticos. Neste contexto, a troca de genes de resistência é altamente potenciada, tanto entre as bactérias presentes no ambiente, como entre estas e as bactérias associadas à flora microbiana humana (comensal e patogénica), aumentando assim a possibilidade de propagação das resistências e o consequente impacto negativo na saúde humana. Para além disso, a flora microbiana do próprio ambiente, e respectiva biodiversidade, pode também ser alterada na medida em que vão predominando, cada vez mais, as bactérias resistentes. Desta forma, acabam por ocorrer importantes alterações em alguns ciclos biológicos.

### **Palavras chave**

Resistência antibióticos, contaminação, meio ambiente, patógenos oportunistas.

## **Introducción**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades infecciosas continúan siendo una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Entre los motivos para esa prevalencia está la resistencia a los antibióticos (WHO, 2000). Aunque a mediados de los noventa se pensaba que se tendría que enfrentar un futuro en el que las bacterias fuesen completamente resistentes a los antibióticos, haciendo que los mismos perdieran por completo su utilidad (Neu, 1992), la situación actual no es aún tan grave.

Sin embargo, es cierto que las infecciones por bacterias resistentes son difíciles de tratar y en ocasiones no tienen tratamiento antimicrobiano adecuado. Esto tiene dos consecuencias. En primer lugar, tiene un efecto directo sobre los pacientes que sufren una infección, pero también tiene un efecto indirecto sobre aquellos pacientes que necesitan prevenir una infección como consecuencia del tipo de terapia que van a recibir. Dentro de este grupo se encuentran: transplantados, personas bajo quimioterapia, intubados, individuos que requieren cirugías complejas, inmunodeprimidos y, en general, todas las personas que, como consecuencia de la intervención terapéutica que van a recibir, son más propensos a sufrir una infección.

En este sentido, los antibióticos son con gran posibilidad uno de los agentes terapéuticos más eficaces que existen en la actualidad, porque curan rápidamente enfermedades graves, sin efectos secundarios notables y, al prevenir las infeccio-

nes, permiten el desarrollo de una serie de técnicas médicas avanzadas que sería imposible utilizar sin estos. Es importante desarrollar las medidas más adecuadas para prevenir la emergencia y diseminación de la resistencia a los antibióticos en las poblaciones de bacterias patógenas (Martínez et ál., 2007).

La mayor parte de los estudios sobre los antibióticos y la evolución de la resistencia a estos se han hecho en relación con la salud humana, en bacterias patógenas y en algunas ocasiones en comensales. Sin embargo, los antibióticos se usan en ganadería además de su utilidad en salud humana, y los residuos de hospitales y las aguas residuales de las ciudades pueden contener antibióticos y bacterias (patógenas y comensales) resistentes que se vierten en los ecosistemas naturales sin mayores controles. Por otra parte, hay que recordar (Martínez, 2008) que la mayor parte de los antibióticos los producen microorganismos del suelo, y que el origen de los genes de resistencia adquiridos mediante transferencia horizontal por las bacterias patógenas está también en los ecosistemas naturales (no clínicos). Es, por tanto, importante comprender los efectos que tiene la contaminación por antibióticos y sus genes de resistencia en los ecosistemas naturales, tanto para evaluar los riesgos de dicha contaminación sobre la microbiota medioambiental, como para entender la influencia que puede tener esta contaminación sobre la emergencia y diseminación de la resistencia a los antibióticos en las bacterias patógenas.

## Origen y función primaria de los antibióticos y sus genes de resistencia

El hombre ha desarrollado numerosos fármacos para combatir la infección, desde los metales pesados o los compuestos arsenicales, hasta derivados de tintes obtenidos por síntesis química. Sin embargo, la búsqueda de antibacterianos en muestras de suelo la establece Waksman en los años cuarenta, con un fundamento ecológico: Waksman describe que los ecosistemas naturales no contienen un gran número de bacterias patógenas, a pesar de que se han ido depositando en estos constantemente con los desechos humanos y animales (Waksman & Woodruff, 1940). Como consecuencia, plantea que en estos ecosistemas deben existir compuestos inhibidores del crecimiento de los microorganismos patógenos.

El éxito de esta aproximación llevó a pensar que la función ecológica de los antibióticos en los ecosistemas naturales era la inhibición del crecimiento de los

competidores de los organismos productores (Waksman, 1941). En contrapartida, la función de los genes de resistencia sería impedir dicha inhibición. A pesar de que en ocasiones sean estas las funciones primarias de los antibióticos y sus genes de resistencia, hay autores que opinan que los antibióticos pueden actuar como moléculas de señalización intercelular con las bajas concentraciones en las que se encuentran en la naturaleza, y solo son inhibidores del crecimiento microbiano en las altas concentraciones que se utilizan en los tratamientos antiinfecciosos (Linares et ál., 2006; Yim et ál., 2006; Yim et ál., 2007; Fajardo & Martínez, 2008). De igual modo, la función primaria de ciertos determinantes de resistencia a los antibióticos, como los sistemas de bombeo múltiple de drogas (Martínez et ál., 2009b) o las enzimas inactivantes de antibióticos codificadas cromosómicamente, no es evitar la acción de los antimicrobianos, sino que están implicados en procesos de detoxificación, de tráfico de señales intercelulares e incluso en procesos del metabolismo bacteriano (Martínez et ál., 2009a). De hecho, se ha determinado que el fenotipo de resistencia intrínseca de un patógeno microbiano viene dado por la acción concertada de un gran número de elementos, la mayor parte de estos implicados en el metabolismo celular (Fajardo et ál., 2008).

Independientemente de cual sea su función primaria, lo que está aceptado es que los genes de resistencia a los antibióticos que han adquirido las bacterias patógenas desde la introducción de estos fármacos, provienen de microorganismos con origen medioambiental (Davies, 1997). Esto significa que para el primer paso en la adquisición de un determinante de resistencia es necesario el contacto de una bacteria patógena (receptora) con un microorganismo (o DNA) medioambiental. Se debe, por tanto, estudiar el efecto de los antibióticos y sus genes de resistencia en los ecosistemas naturales para poder comprender (y eventualmente prevenir) la adquisición de resistencia por parte de las bacterias patógenas (Martínez, 2009b).

### ¿Cuándo es un determinante de resistencia un contaminante?

Como se ha dicho anteriormente, el origen de los genes de resistencia está en los microorganismos medioambientales. De hecho, diversos tipos de estudios han demostrado que los organismos de los ecosistemas naturales tienen una enorme variedad de genes capaces de producir resistencia cuando se expresan en un microorganismo patógeno (D'Acosta et ál., 2006). Por tanto, la descripción de la presencia de genes de resistencia de modo genérico en un ecosistema no implica

que dicho ecosistema haya sufrido una contaminación. Más bien, esta es la situación que cabe esperar en cualquier ecosistema natural.

La contaminación tiene lugar cuando se detectan en dicho ecosistema genes de resistencia que se encuentran también en las bacterias patógenas. Es necesario tener en cuenta que el número de determinantes de resistencia que han adquirido hasta ahora las bacterias patógenas es muy bajo en comparación con la variabilidad observable en la naturaleza (Martínez, 2009b). Por otro lado, en la mayor parte de los casos se desconoce el microorganismo original a partir del cual, el determinante de resistencia se transfirió a la bacteria patógena. Un enriquecimiento de estos determinantes solo puede deberse por tanto, a un fenómeno de contaminación, sobre todo si los elementos génicos ligados a los genes de resistencia (integrones, transposones, plásmidos) son también los mismos que se encuentran en las bacterias patógenas.

Teniendo en cuenta que las poblaciones microbianas ambientales poseen de modo natural determinantes de resistencia a los antibióticos, que se mantienen de modo estable en estas, a lo largo del texto, cuando se hable de contaminación por genes de resistencia, solo se tendrán en cuenta los genes adquiridos por bacterias previamente sensibles (esencialmente por patógenos y comensales), no los que contribuyen a su resistencia intrínseca.

## Consecuencias de la contaminación por antibióticos y por genes de resistencia a estos

Dado que son producidos por los microorganismos medioambientales, los antibióticos se encuentran en la naturaleza. Sin embargo, su concentración es muy baja. La contaminación se produce como consecuencia del vertido de residuos provenientes de actividades humanas (esencialmente ganadería, piscicultura y residuos hospitalarios) que tienen una concentración de antibióticos muy superior a la natural. Las consecuencias de esta contaminación son varias. En primer lugar, los microorganismos sensibles a los antibióticos mueren, produciéndose una disminución local de biodiversidad en el lugar del vertido. En segundo lugar, hay un enriquecimiento de poblaciones resistentes que incluye microorganismos naturalmente resistentes, mutantes resistentes, seleccionados en un microorganismo previamente sensible, y microorganismos previamente sensibles que hayan adquirido un determinante de resistencia por transmisión horizontal.

Aunque no se ha estudiado detalladamente, esta disminución local de la biodiversidad podría tener consecuencias en los ciclos biológicos en los que intervienen los microorganismos. Por ejemplo, las cianobacterias son muy sensibles a los antimicrobianos usados habitualmente en los hospitales. En cualquier caso, la contaminación por antibióticos tiene un efecto local en el lugar del vertido, dado que si se difunden, por ejemplo en las aguas de un río, se diluyen y se pierde su efecto (Baquero et ál., 2008). Dado que los antibióticos son compuestos degradables, su efecto como contaminantes está también limitado en el tiempo. Por tanto, si se elimina el vertido, la contaminación desaparece y la microbiota original puede eventualmente restablecerse.

La situación de la contaminación por determinantes de resistencia es diferente. En este caso, el contaminante (el gen) puede mantenerse, e incluso aumentar su concentración aun cuando el vertido con la contaminación ya no tiene lugar. Hay que tener en cuenta que los determinantes de resistencia se encuentran en elementos (por ejemplo, plásmidos) que pueden diseminarse entre las bacterias, y que las bacterias se multiplican. Por tanto, a no ser que exista una presión selectiva en contra, la resistencia introducida en el medio ambiente se mantendrá, incluso en ausencia de nuevas contaminaciones.

## Mecanismos que permiten el mantenimiento de los genes de resistencia en ausencia de presión selectiva

Existe la idea, generalmente aceptada, de que la adquisición de resistencia a los antibióticos confiere una desventaja metabólica (*fitness cost*), de modo que las bacterias resistentes son desplazadas por las sensibles en ausencia de presión selectiva (Andersson & Levin, 1999). Si esto fuera siempre cierto, la eliminación de antibióticos de un ecosistema conllevaría a la eliminación de las bacterias que hubiesen adquirido resistencia. Sin embargo, se ha visto que los propios genes de resistencia que se han diseminado entre las bacterias patógenas como consecuencia de la terapia por antibióticos, se encuentran también en ambientes prístinos, que no han sido contaminados por antibióticos, y en la microbiota de poblaciones de animales salvajes que no han sido nunca tratados con antimicrobianos (Gilliver et ál., 1999).

Esto apunta a que, al menos en ocasiones, el coste biológico de la resistencia no es suficiente como para impedir que se mantenga. Esto puede deberse a distintas

causas: se ha establecido que, al menos en condiciones de laboratorio ciertas, mutaciones que dan lugar a resistencia a los antibióticos no producen coste biológico. Se ha visto también que, incluso cuando la resistencia produce un coste biológico, las bacterias son capaces de acumular mutaciones (Bjorkman et ál., 2000) que compensan dicho coste (mutaciones compensatorias). En el caso de genes adquiridos por transmisión horizontal, además de los casos en los que no haya coste biológico, hay otros dos mecanismos que favorecen su mantenimiento: a) hay plásmidos que tienen sistemas de estabilización (sistemas toxina/antitoxina) de modo que la bacteria que pierda el plásmido muere. Si un gen de resistencia está codificado en uno de estos plásmidos, cabe esperar que se mantenga de modo estable en las poblaciones. b) Los genes de resistencia adquiridos se encuentran frecuentemente en determinantes genéticos (integrones, transposones, plásmidos), que a su vez contienen otros determinantes que pueden conferir una ventaja ecológica en ciertos ecosistemas (otros determinantes de resistencia a antibióticos o a metales pesados, sistemas de captación de hierro, toxinas...), de modo que la resistencia puede coseleccionarse en ausencia de una presión selectiva directa.

## Origen de la contaminación por antibióticos y reservorios de la adquisición de resistencia

Los antibióticos se utilizan para el tratamiento de las enfermedades humanas y animales y, en bajas dosis, en procesos de profilaxis y engorde animal, y son excretados por las personas o por los animales como cualquier otro compuesto que no se degrade en el interior del cuerpo. Por tanto, los residuos orgánicos de humanos o de animales son una importante fuente de contaminación (Martínez, 2009a). De hecho, la OMS ha advertido sobre el riesgo del uso de los antibióticos en el engorde de animales (Ferber, 2003). A esto hay que sumar los residuos de industrias productoras de antibióticos, algunos usos en agricultura y la contaminación del agua de las piscifactorías, dado que en este caso el antibiótico no se suministra a los peces, sino que se vierte en el agua (Cabello, 2006). Para evitar, en la medida de lo posible, la selección de resistencias en bacterias de origen animal, que luego pudieran tener importancia en salud humana, la Unión Europea ha prohibido el uso de antibióticos para el engorde de animales. Sin embargo, se siguen utilizando en muchos otros países y se desconoce cuál es el volumen de antibióticos usados anualmente en el mundo en procesos que no tienen relación con la salud humana.



Como se ha dicho anteriormente, los genes de resistencia adquiridos mediante transmisión horizontal provienen esencialmente de microorganismos medioambientales, y se difunden a otras bacterias patógenas como consecuencia del tratamiento por antibióticos en individuos infectados. Para el primer evento en la adquisición de resistencia es, por tanto, necesario el contacto entre una bacteria patógena y una bacteria (o DNA) donadora de la resistencia en un ecosistema en el que haya presión selectiva por antibióticos, de modo que la adquisición de resistencia sea beneficiosa. Los lugares en los que esa posibilidad es mayor serán por tanto las zonas contaminadas por antibióticos usados en humanos o en animales.

Además de contener antibióticos y, por tanto, ejercer presión selectiva, estos residuos contienen también habitualmente bacterias patógenas, que entran en contacto con los microorganismos medioambientales presentes en estos lugares. En estas circunstancias, se favorece el intercambio de genes de resistencia a los antibióticos, de modo que se ha considerado que estos ecosistemas (por ejemplo, plantas de tratamiento y vertido de aguas residuales) son “reactores de la resistencia” en los que puede tener lugar el primer paso en la transmisión de determinantes de resistencia de las bacterias ambientales a las bacterias patógenas (Baquero et ál., 2008).

La resistencia a los antibióticos es un ejemplo de evolución reciente debido a la actividad humana. Antes de la introducción de los antibióticos para la terapia de las infecciones, las bacterias patógenas eran sensibles a estos. En la actualidad, muchas de estas son resistentes, bien como consecuencia de mutaciones, bien por transmisión génica horizontal. Dada su importancia, la investigación sobre la resistencia a los antibióticos se ha concentrado sobre las bacterias con importancia clínica. Sin embargo, se sabe que gran parte de los antibióticos y de los genes de resistencia son de origen medioambiental, y que se vierten en los ecosistemas naturales prácticamente sin ninguna restricción. Por el momento, hay pocos estudios detallados sobre la influencia de este tipo de contaminación en los ecosistemas naturales, a pesar de su relevancia potencial, tanto desde el punto de vista medioambiental, como desde el de la salud humana.

## Referencias

- Andersson, D. I. and Levin, B. R. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 2 (1999): 489-493.
- Baquero, F.; Martínez, J. L.; and Canton, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr. Opin. Biotechnol.* 19 (2008): 260-265.
- Bjorkman, J.; Nagaev, I.; Berg, O. G.; Hughes, D.; and Andersson, D. I. Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance. *Science* 287 (2000): 1479-1482.
- Cabello, F. C. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol.* 8 (2006): 1137-1144.
- D'Acosta, V. M.; McGrann, K. M.; Hughes, D. W.; and Wright, G. D. Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311 (2006): 374-377.
- Davies, J. E. Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants. *Ciba Found Symp.* 207 (1997): 15-27.
- Fajardo, A. and Martínez, J. L. Antibiotics as signals that trigger specific bacterial responses. *Current Opinion in Microbiology* 11 (2008): 161-167.
- Fajardo, A.; Martínez-Martin, N.; Mercadillo, M.; Galan, J. C.; Ghysels, B.; Matthijs, S.; et ál. The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. *PLoS ONE* 3 (2008): e1619.
- Ferber, D. Antibiotic resistance. WHO advises kicking the livestock antibiotic habit. *Science* 301 (2003): 1027.
- Gilliver, M. A.; Bennett, M.; Begon, M.; Hazel, S. M.; and Hart, C. A. Antibiotic resistance found in wild rodents. *Nature* 401 (1999): 233-234.
- Linares, J. F.; Gustafsson, I.; Baquero, F.; and Martínez, J. L. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006): 19484-19489.
- Martínez, J. L.; Fajardo, A.; Garmendia, L.; Hernández, A.; Linares, J. F.; Martínez-Solano, L.; and Sánchez, M. B. A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews* 33 (2007): 44-65.
- Martínez, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science* 321 (2008): 365-367.

Martínez, J. L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Pollut* 157, 11 (2009a): 2893-2902.

Martínez, J. L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc. Biol. Sci.* 276 (2009b): 2521-2530.

Neu, H. C. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257 (1992): 1064-1073.

Waksman, S. A. Antagonistic relations of microorganisms. *Bacteriol. Rev.* 5 (1941): 231-291.

Waksman, S. A. and Woodruff, H. B. The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria. *Journal of Bacteriology* 40 (1940): 581-600.

WHO. Overcoming antibiotic resistance. *World Health Organization Report in Infectious Diseases*. Geneva: World Health Organization, 2000.

Yim, G.; De la Cruz, F.; Spiegelman, G. B.; and Davies, J. Transcription modulation of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium promoters by sub-MIC levels of rifampin. *J. Bacteriol* 188 (2006): 7988-7991.

Yim, G.; Wang, H. H.; and Davies, J. Antibiotics as signalling molecules. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 362 (2007): 1195-1200.