



Una lección de microbiología a lo largo de la historia: la resistencia a meticilina

Flora Cruz-López*
ORCID: 0000-0002-5180-4178

Adrián Martínez-Meléndez*
ORCID: 0000-0003-2936-1347

<https://doi.org/10.29105/cienciauanl28.129-4>

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es un grave problema mundial, ya que implica la pérdida de la efectividad de los tratamientos contra enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de la penicilina se inició una época en la que se pensó se podría luchar de manera efectiva contra las enfermedades infecciosas; no obstante, dicha época no duró mucho tiempo. Así sucedió con la meticilina, un antibiótico β -lactámico semisintético introducido al área clínica en 1959; sin embargo, la resistencia a esta nueva opción terapéutica se registró en 1960.

Palabras clave: resistencia, β -lactámicos, *Staphylococcus aureus*, penicilina, meticilina.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a serious global problem because it implies the loss of effectiveness in treatments against infectious diseases. With the discovery of penicillin, a new era began, and it was thought that infectious diseases could be treated effectively; however, this era did not last long. This was the case with methicillin, a semi-synthetic β -lactam antibiotic introduced to clinical practice in 1959; however, resistance to this new therapeutic option was reported in 1960.

Keywords: resistance, β -lactams, *Staphylococcus aureus*, penicillin, methicillin.

Las infecciones son enfermedades ocasionadas por microorganismos, cuyo tratamiento generalmente consiste en la administración de antimicrobianos a los pacientes. Entre éstos incluimos a los antibióticos, que se emplean cuando el responsable de una enfermedad es una bacteria. La resistencia a los antibióticos, que significa la pérdida de la efectividad de los tratamientos contra infecciones ocasionadas por bacterias, es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Además, facilita la diseminación los microorganismos y la transmisión de enfermedades graves asociadas a alta mortalidad (World Health Organization, 2023).

La penicilina es un antibiótico β -lactámico descubierto en 1928 por el médico inglés Alexander Fleming. Los antibióticos β -lactámicos son un grupo que tiene en común una estructura denominada anillo β -lactámico, importante para detener el crecimiento de las células bacterianas (figura 1a). Con el hallazgo de la penicilina (figura 1b) y su actividad antimicrobiana, inició una nueva era para luchar contra las infecciones de ese tipo. Sin embargo, fue incorporada hasta 1940 en esquemas de tratamiento, trayendo consigo un aumento en su producción. Aunado a esto, los médicos y microbiólogos de la época confiaron en el uso de estos fármacos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, por lo que la investigación y

* Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, México.
Contacto: culf107168@uanl.edu.mx, jmartinezml@uanl.edu.mx

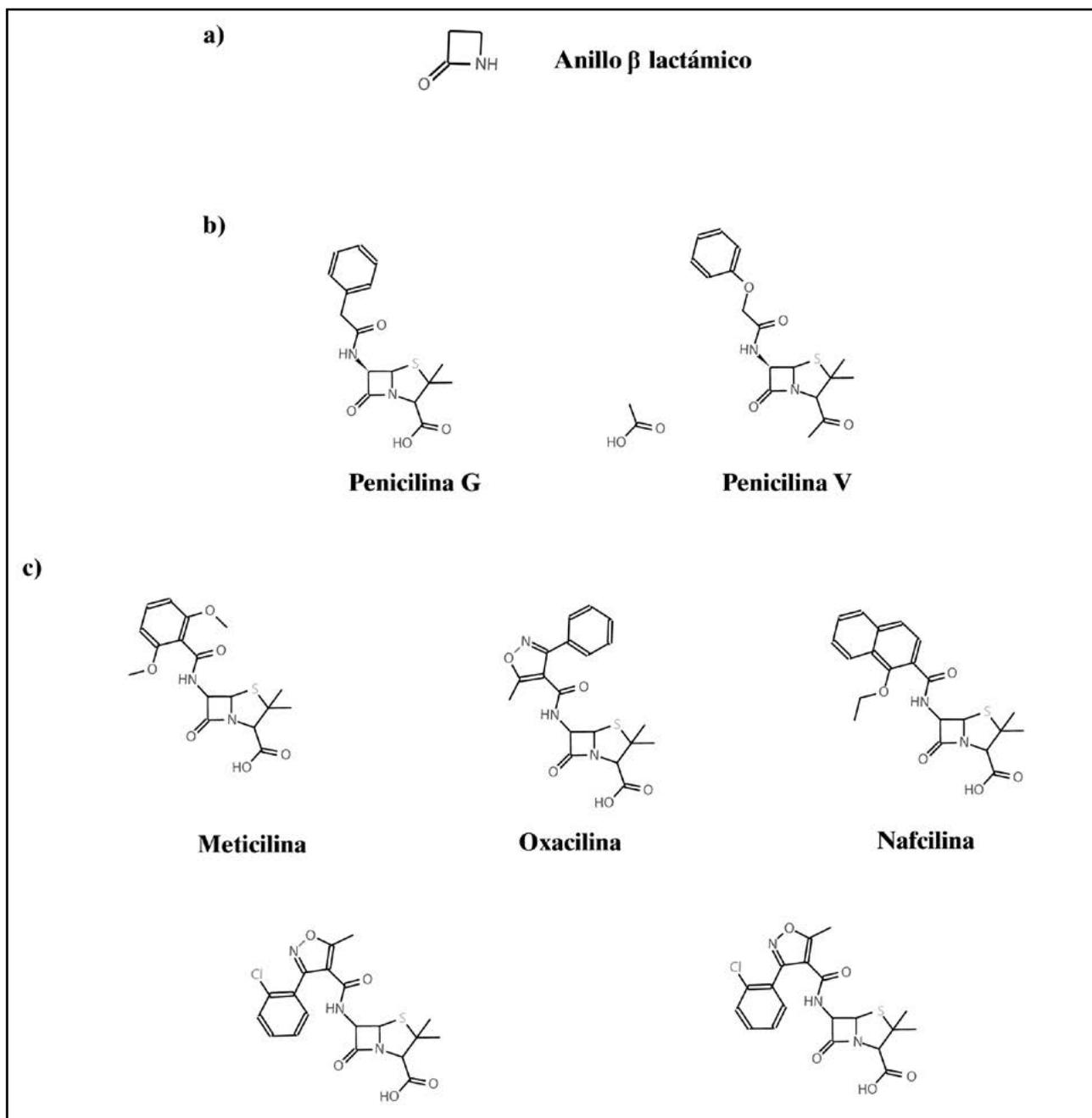


Figura 1. Estructuras químicas de antibióticos β -lactámicos. a) Anillo β -lactámico; b) penicilinas, β -lactámicos obtenidos de una fuente natural; c) estructuras de β -lactámicos semisintéticos, obtenidos de modificaciones a partir de las penicilinas.

desarrollo de otros medicamentos se ralentizó. Poco tiempo después, el uso inadecuado de la penicilina (tratamientos incompletos o su uso cuando no hay una enfermedad causada por bacterias) coincidió con el reporte en 1942 de aislamientos clínicos de la bacteria *Staphylococcus aureus* con resistencia a éste (es decir, el tratamiento ya no tenía efecto) (Harkins *et al.*, 2017). Para 1960, más del 80% de las infecciones reportadas fueron ocasionadas por cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina, incluso se propagó

con facilidad del ambiente hospitalario a la comunidad (población que no estuvo hospitalizada ni en contacto con pacientes o personal dentro de centros de salud u hospitales) (Lobanovska y Pilla, 2017).

Posteriormente, se desarrolló la metilina, un antibiótico β -lactámico semisintético dirigido al tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a penicilina (figura 1c). Su síntesis fue posible mediante la modificación química

de la estructura de la penicilina, al añadir un grupo funcional que permite generar una mejor actividad. La meticilina fue introducida al área clínica en 1959; sin embargo, la resistencia a esta nueva opción terapéutica se registró a partir de 1960 (Harkins *et al.*, 2017). En este trabajo se expone el resultado inesperado tras la introducción de un nuevo agente antimicrobiano, del cual se detectó resistencia unos pocos meses después de su uso en pacientes.

DESCUBRIMIENTO DE LA RESISTENCIA A METICILINA

La meticilina se introdujo en el Reino Unido en 1959 para contrarrestar el creciente problema de la resistencia a la penicilina en *S. aureus*, ya que la bacteria producía una enzima β -lactamasa que era capaz de degradar al anillo β -lactámico, presen-

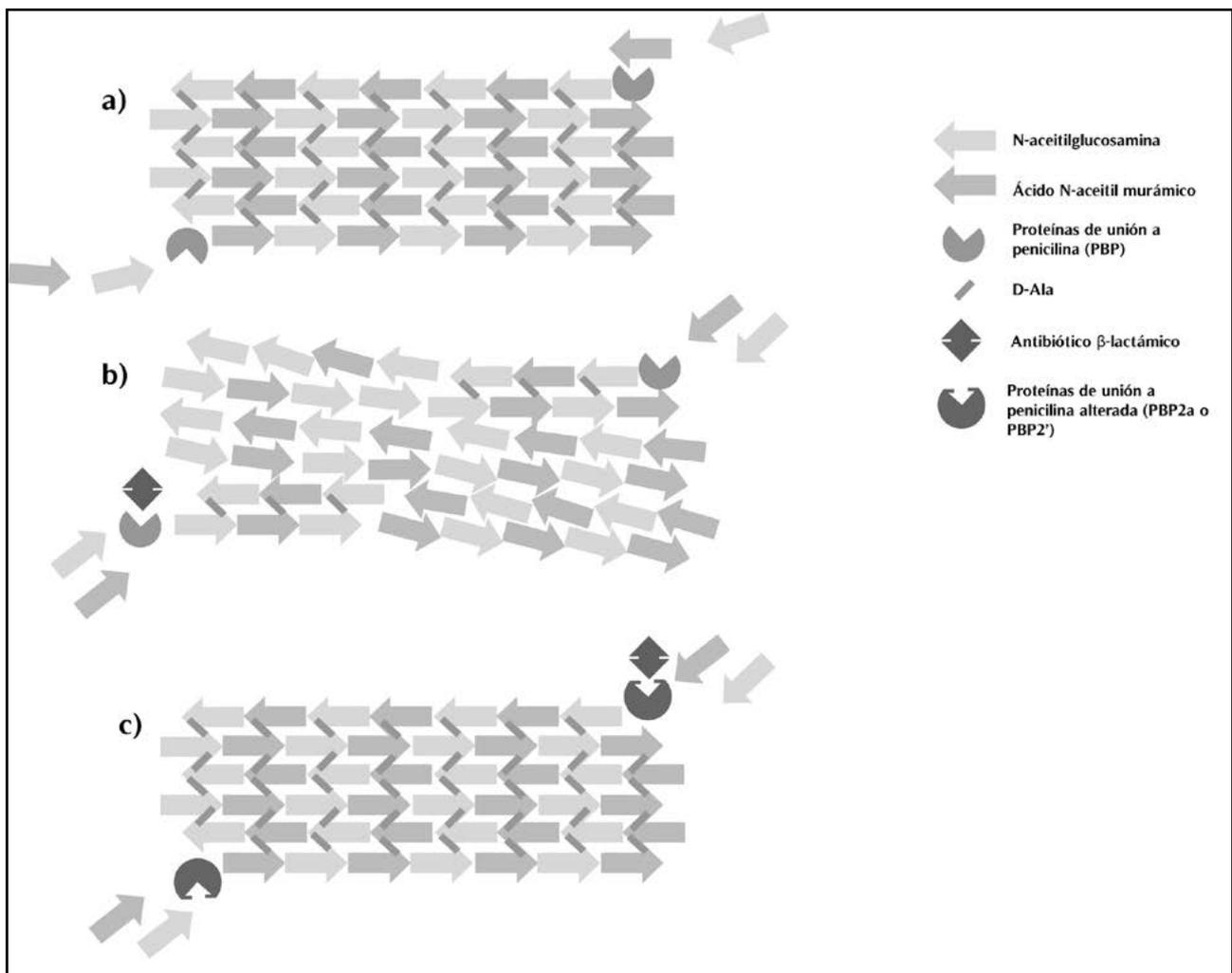
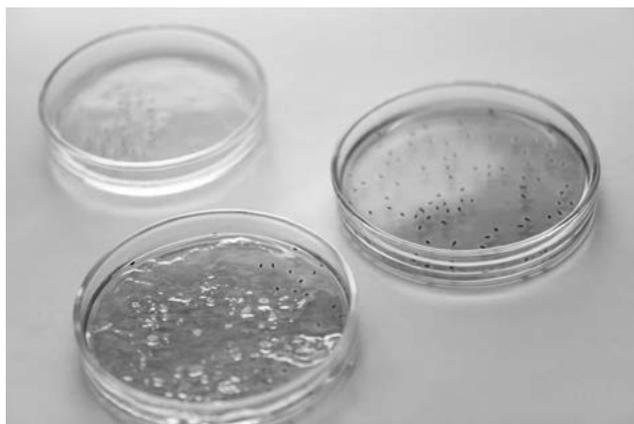


Figura 2. Mecanismo de resistencia a la meticilina. *a)* Síntesis continua de peptidoglicano por la acción de proteínas de unión a penicilina (PBP) sin alteraciones; *b)* el sitio de unión de N-acetilglucosamina y ácido N-acetil murámico es el mismo para la penicilina y otros antibióticos β -lactámicos, lo que impide la síntesis de la pared celular por inhibición de la PBP; *c)* las bacterias resistentes a meticilina contienen una proteína de unión a penicilina alterada (PBP2a o PBP2'), la cual permite que la síntesis de la pared celular continúe, pero los antibióticos β -lactámicos no se pueden unir.



te en todos los antibióticos β -lactámicos (como la propia penicilina). Se vaticinaba éxito con el nuevo fármaco, ya que era resistente a la degradación por dicha enzima; sin embargo, poco tiempo después, en octubre de 1960, un laboratorio de referencia identificó tres aislamientos resistentes al nuevo fármaco (Rolinson y Geddes, 2007).

Éstos habían sido recuperados a partir de pacientes internados en el mismo hospital y mostraban un perfil de resistencia similar, lo que inmediatamente sugirió que estaban relacionados. En los siguientes dos años se detectaron resultados similares en otras partes de Europa, principalmente en Dinamarca. Posteriormente, aislamientos de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) fueron recuperados en Estados Unidos, Japón y Australia en poco tiempo, provocando infecciones graves en pacientes hospitalizados y en la comunidad (Harkins *et al.*, 2017).



¿QUÉ HAY DETRÁS DE LA RESISTENCIA A METICILINA?

El peptidoglicano es un polisacárido (una molécula de gran tamaño, formada principalmente de azúcares) rígido que forma la pared celular de las bacterias; dicha pared posee la función de mantener la forma de la célula. Cualquier alteración en la estructura general de ésta podría resultar letal para la bacteria (Sauvage *et al.*, 2008). El peptidoglicano está compuesto por dos sustancias denominadas N-acetilglucosamina y ácido N-acetil murámico que forman cadenas que se entrecruzan (figura 2a), siendo algunos aminoácidos, como la D-alanina, las moléculas base que constituyen el entrecruzamiento en las cadenas (figura 2a). Éste se lleva a cabo por medio de las proteínas de unión a penicilina (PBP) (Sauvage *et al.*, 2008); los aminoácidos base para la creación de la pared poseen una similitud con la estructura química de los antibióticos β -lactámicos, particularmente la penicilina, por lo que es fácil que ésta entre a la PBP uniéndose de manera irreversible, así se inhibe su función y por tanto la síntesis de la pared, lo cual detiene el crecimiento bacteriano (figura 2b) (Zapun *et al.*, 2008).

Las bacterias resistentes a meticilina producen una PBP alterada, conocida como PBP2a o PBP2' que no es inhibida por los antibióticos β -lactámicos, por lo tanto, evitan la muerte (figura 2c). La proteína es producida por el gen *mecA*, que se trasmite a otras bacterias relacionadas, ya que se encuentra contenido en un elemento genético móvil (una región del DNA bacteriano capaz de movilizarse e integrarse en otras bacterias) denominado cassette cromosómico estafilocócico *mec* (*SCCmec*) (Hartman y Tomasz, 1984; Katayama *et al.*, 2003).

IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA A METICILINA

Es posible que el amplio uso de penicilina previo a la introducción de la meticilina condicionó la adaptación de *S. aureus* y de esta manera adquirió el mecanismo que le permitió sobrevivir a la acción del nue-

vo fármaco. Lo anterior pone en evidencia cómo los nuevos medicamentos, introducidos para mejorar los tratamientos por microorganismos resistentes, pueden volverse ineficaces mediante adaptaciones propiciadas por el uso inadecuado de otros antibióticos. Además, se considera que las cepas SARM no sólo son resistentes a penicilina, sino a todos los antibióticos β -lactámicos, ya que el mecanismo asociado no es específico para ésta, si no que actúa sobre todos aquellos antibióticos que tienen estructura similar.

En este sentido, es importante aclarar que la meticilina es un fármaco que ya no se utiliza, precisamente por la pérdida de su actividad; sin embargo, el término de resistencia a meticilina se sigue usando para describir a las cepas de *Staphylococcus* que son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos. Lo anterior tiene serias implicaciones para el tratamiento de infecciones graves, ya que las cepas SARM son una amenaza importante para la salud humana.

Por otro lado, se ha sugerido que otras especies de *Staphylococcus*, como *S. epidermidis*, son el origen de la resistencia a meticilina, ya que el SCC*mec* se encuentra en mayor proporción en las cepas de esta especie, por lo que dichos elementos pueden ser transferidos a *S. aureus* y a otras especies del género *Staphylococcus* (Wisplinghoff *et al.*, 2003). Lo anterior puede causar un aumento en la resistencia a los antibióticos β -lactámicos en *S. aureus*, ya que no es tan alta a la meticilina como en *S. epidermidis*. Asimismo, cuando existe resistencia a meticilina, con frecuencia se presenta también a otros antibióticos como la tetraciclina, la eritromicina y la espectinomicina. Incluso, se han reportado aislamientos con resistencia superior al 70% a oxacilina, eritromicina, levofloxacina, norfloxacina, clindamicina y trimetoprim/sulfametoxazol (Bouchami *et al.*, 2012). Lo anterior se debe a que se transfieren de manera conjunta genes adicionales a *mecA* responsables de la resistencia a otros antibióticos.

OTROS CASOS RELACIONADOS

A partir de la molécula de penicilina se sintetizaron otras con actividad antimicrobiana al modificar sus estructuras, dando lugar a antibióticos β -lactámicos semisintéticos, como la oxacilina, la nafcilina, la cloxacilina y la dicloxacilina, por mencionar algunos ejemplos (figura 1c). Aunque ciertas enzimas bacterianas (como las β -lactamasas) inactivan rápidamente a la molécula básica de los antibióticos β -lactámicos, la modificación de las estructuras (al añadir otros grupos a la molécula base) la protegen de la acción de la penicilinas. Sin embargo, como se expuso anteriormente, el mecanismo de resistencia a meticilina está mediado por la presencia de la PBP2a y no por enzimas que degradan antibióticos, por lo cual los β -lactámicos semisintéticos no tienen actividad (Hamilton-Miller, 2008).

Estos antibióticos fueron aprobados en el periodo comprendido entre 1962 y 1974 como alternativas para tratar infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a la penicilina (Bush y Bradford, 2016), aunque su disponibilidad fue variable o escasa en algunos lugares. Sin embargo, no todos los antibióticos son activos contra cepas resistentes a meticilina, y también se ha observado resistencia en enterobacterias, en las cuales se presenta de manera natural o intrínseca a penicilina (Lobanovska y Pilla, 2017).

Decenas de antibióticos se han descubierto desde que se encontró la penicilina; sin embargo, tan sólo 12 se han aprobado en los últimos siete años, acorde a la OMS (2023). Sin perder de vista que la resistencia a éstos sigue emergiendo, dando oportunidad a los microorganismos de propagarse y ocasionar infecciones graves.

CONCLUSIONES

En este trabajo se narra brevemente el surgimiento de la resistencia a la penicilina y a la meticilina. Esta historia puede ser considerada como una evidencia sobre las consecuencias del uso inadecuado de antibióticos y de cómo esto puede condicionar la eficacia de nuevos fármacos, convirtiendo en ineficaz una molécula que parecía prometedora.

REFERENCIAS

- Bouchami, Ons, Ben Hassen, Assia, De Lencastre, Herminia, *et al.* (2012). High prevalence of mec complex C and ccrC is independent of SCCmec type V in *Staphylococcus haemolyticus*, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 31(4), 605-614, <https://doi.org/10.1007/s10096-011-13543>
- Bush, Karen, y Bradford, Patricia. (2016). Beta-Lactams and beta-Lactamase Inhibitors: An Overview, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6(8), <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
- Hamilton-Miller, Jeremy. (2008). Development of the semi-synthetic penicillins and cephalosporins, *Int J Antimicrob Agents*, 31(3), 189-192, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.11.010>
- Harkins, Catriona, Pichon, Bruno, Doumith, Michel, *et al.* (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice, *Genome Biol*, 18(1), 130, <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1252-9>
- Hartman, Barry, y Tomasz, Alexander. (1984). Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*, *J Bacteriol*, 158(2), 513-516.
- Katayama, Yuki, Zhang, Hong-Zhong, Hong, Dong, *et al.* (2003). Jumping the Barrier to β -Lactam Resistance in *Staphylococcus aureus*, *J Bacteriol*, 185(18), 5465-5472, <https://doi.org/10.1128/jb.185.18.5465-5472.2003>
- Lobanovska, Mariya, y Pilla, Giulia. (2017). Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med*, 90(1), 135-145, PMID: 28356901; PMCID: PMC5369031.
- Rolinson, George, y Geddes, Alasdair. (2007). The 50th anniversary of the discovery of 6-aminopenicillanic acid (6-APA), *Int J Antimicrob Agents*, 29(1), 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.09.003>
- Sauvage, Eric, Kerff, Frédéric, Terrak, Mohamed, *et al.* (2008). The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis, *FEMS Microbiol Rev*, 32(2), 234-258, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00105.x>
- Wisplinghoff, Hilmar, Rosato, Adriana, Enright, Mark, *et al.* (2003). Related clones containing SCCmec type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates, *Antimicrob Agents Chemother*, 47(11), 3574-3579, <https://doi.org/10.1128/AAC.47.11.3574-3579.2003>
- World Health Organization. (2023). *Antimicrobial resistance*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=As%20a%20result%20of%20drug,severe%20illness%2C%20disability%20and%20death>
- Zapun, André, Contreras-Martel, Carlos, y Verret, Thierry. (2008). Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance, *FEMS Microbiol Rev*, 32(2), 361-385, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x>

Recibido: 24/02/2024
Aceptado: 28/08/2024

Descarga aquí nuestra versión digital.

