

## LA BIOLOGIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS EN ACUICULTURA

Extractado de B. Dixon, Panorama Acuícola, México. 2000

La resistencia antibiótica en bacterias patógenas de peces, no es algo nuevo en acuicultura y tampoco es exclusiva del cultivo intensivo de peces. A través del tiempo, la resistencia ha sido informada en el cultivo de peces de consumo, así como de peces ornamentales y camarones, tanto como en otros animales de cultivo doméstico.

Actualmente, se ha registrado una disminución en la eficiencia de una amplia variedad de antibióticos antimicrobianos, haciendo caso omiso de su mecanismo de acción. Por ejemplo, la resistencia se ha evidenciado en antibióticos que afectan la síntesis de proteína en la bacteria, tal como la *tetraciclina* y *el cloranfenicol*, *antimetabolitos* y *potentes sulfonamidas; además de quinolonas, como el ácido oxalínico*. La resistencia no está limitada a una especie de bacteria en particular. Los peces cultivado en aguas cálidas o frías, aguas dulces o saladas, se han infectado con especies resistentes a *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas salmonicida*, *Edwardsiella ictaluri*, *Pasteurella piscida*, *Vibrio anguillarum*, *Vibrio salmonicida*, *Yersinia ruckeri* y algunas otras.

La resistencia antimicrobiana se presenta como resultado de un cambio genético que es favorecido en el proceso de selección natural y puede ser intrínseca o adquirida.

La resistencia intrínseca se observa como resultado de las especies, presentándose mucho antes del uso de los antibióticos por los humanos. Este tipo de resistencia puede ser una característica inherente fisiológica, bioquímica o morfológica de la célula que previene o inhibe la acción antibiótica. Esta no depende de una exposición previa al antibiótico, sino que los resultados derivan de mutaciones cromosómicas espontáneas, las que pueden alterar las propiedades físicas o bioquímicas de la célula bacteriana. La resistencia intrínseca se observa fácilmente en bacterias que tienen una mínima exposición a antibióticos, por ejemplo, bacterias aisladas de agua natural, suelos o de la flora bacteriana normal de animales silvestres.

Por el contrario, la *resistencia adquirida* implica que un organismo la haya desarrollado debido a una exposición continua al antibiótico al cual la célula era susceptible previamente. Esta exposición ejerce crecimiento excesivo de células resistentes, de las cuales emerge una nueva población de células. Esta nueva generación puede ser completamente inerte a la acción de antibióticos particulares, o requerirá altas concentraciones de antibiótico para ser efectiva.

La resistencia antibiótica, es debida a la alteración del ADN que provee la célula alterada, con una ventaja selectiva en el medio ambiente. Tales cambios en el ADN bacterial pueden ocurrir, al igual que en el caso de la resistencia intrínseca, como resultado de una mutación cromosómica espontánea. Estas mutaciones pueden producirse en presencia o ausencia de un antibiótico, ocurriendo en ambas resistencias (intrínseca y adquirida). Se pensó que la mutación sobre el cromosoma era responsable por la resistencia a quinolonas antibacterianas. La resistencia a las quinolonas de mayor tiempo como el ácido oxalínico y el nalidíxico, se han evidenciado en patógenos de peces como *Aeromonas salmonicida*, *Yersinia ruckeri* y *Vibrio anguillarum*. Las quinolonas más nuevas, como las sara flaxocina y la enrofloxacin han demostrado ser

efectivas contra la resistencia múltiple de *Aeromonas spp.* y *A. salmonicida*. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, se desconoce hasta el momento, la base molecular precisa del evento mutacional que lleva a la resistencia antibiótica.

La resistencia puede producirse no solamente por mutación, sino también por la adquisición de nuevo ADN, por cualquiera de estos medios sobre el cromosoma bacteriano o por adquisición de ADN extracromosomal de elementos conocidos como plásmidos. La bacteria tiene tres métodos por los cuales puede intercambiar, adquirir y recombinar ADN: transformación, transducción y conjugación.

La transformación, el más simple de los tres métodos, implica la inclusión de una molécula pura de ADN o bien, fragmentada, que ha sido liberada en el medio ambiente por rompimiento de la célula bacteriana. En cualquier porción del genoma se puede incorporar el cromosoma receptor. Se estima que alrededor de una célula por cada 1000, recibirá e integrará el nuevo gen a su cromosoma; aunque es improbable que todos los “genes resistentes” se incorporen de esta manera. La transformación puede conferir resistencia a la penicilina en algunas bacterias. El gen transferido por transformación se ha detectado en el suelo y en los ambientes marinos y puede ser una ruta importante de intercambio genético en la naturaleza.

La “transducción” es la transferencia de genes microbianos a través de un virus que infecta la bacteria, conocido como bacteriófago y tal vez, éste sea el mecanismo más común para el intercambio de genes y la recombinación genética de las bacterias. Por accidente, los genes bacterianos son incorporados a la cubierta exterior de la proteína debido a errores cometidos durante el ciclo viral. Un virus defectuoso contiene estos genes, entonces se inyectan en otra bacteria, completando la transferencia. La cantidad de ADN transferido puede variar de 1 a 10% del genoma donante, y depende del tamaño del virus infectante y de la etapa del ciclo viral.

Tal vez, el método más complejo de transferencia es la “conjugación”. Este, se compara usualmente, con la reproducción sexual, que es la transferencia de información genética por contacto directo de célula a célula. El proceso es iniciado por un donante (también llamado célula F<sup>+</sup> o pilus sexual). El pilus F, parecido a un tubo de paja, se emplea para unir al donante y a las células receptoras, contrayéndolas hasta casi unir las. Actuando como conducto, el pilus F transfiere en un sólo sentido el ADN del donante al receptor. Durante el proceso de conjugación, se puede transferir el plásmido de ADN solo o el plásmido de ADN unido con el ADN cromosomal. Al igual que los elementos genéticos extracromosomales, los plásmidos se duplican independientemente del cromosoma bacteriano. Los genes codificados en un plásmido tienen mayor capacidad de movimientos que los genes cromosomales, ya que los plásmidos pueden transferirse dentro y entre ciertas bacterias. Los plásmidos pueden transportar de 4 a 6 genes, los cuales pueden codificarse para variar las características, incluyendo la resistencia a antibióticos, enzimas metabólicas y factores de virulencia. Practicando este tipo de “sexo no seguro”, las células bacterianas pueden terminar con más información de la que pueden soportar, incluyendo genes que pueden mejorar su capacidad para producir enfermedades y volverlas resistentes a antibióticos, una combinación verdaderamente poderosa. Se han identificado cinco antibióticos antimicrobianos provenientes de patógenos de peces a los cuales los plásmidos transfieren resistencia, que incluyen a *Vibrio salmonicida*, *V. anguillarum*, *A. salmonicida*, *A. hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Citrobacterium freundii* y *Y. rickeri*.

Además de los plásmidos, existen los “transposons” que son secuencias de ADN móviles capaces de transferirse ellos mismos de una molécula de ADN (donador) a otra (receptor). Estos no son capaces de duplicarse independientemente y deben mantenerse dentro del cromosoma hospedador o dentro de su propio plásmido. Se cree que los “transposons” pueden contar con resistencia bacteriana a múltiples antibióticos en una emergencia. La resistencia a la penicilina y la tetraciclina se genera en la bacteria probablemente por este mecanismo.

Hay cinco mecanismos generales que permiten la resistencia a antibióticos en bacterias; sin embargo, una célula individual es capaz de poseer más de un mecanismo. Probablemente, el mecanismo más estudiado está en la categoría de modificación antibiótica. Este se realiza de dos formas, por producción de una enzima que degrada el antibiótico, más comúnmente en la resistencia a penicilina y cefalosporina, o por adición enzimática de un grupo químico al antibiótico que inhibe su actividad, mecanismo usualmente responsable por la resistencia a aminoglicósidos.

Algunas bacterias son naturalmente resistentes debido a que su membrana celular es impermeable a ciertos antibióticos. Tal es el caso de organismos gram negativos que presentan resistencia intrínseca a la penicilina, o las bacterias anaeróbicas que son intrínsecamente resistentes a los aminoglicósidos. En el caso de la tetraciclina, las bacterias gram negativas se vuelven resistentes por adquisición de una proteína con membrana interna que ayude a bombear el antibiótico hacia fuera de la célula. Este método es conocido como “efluente antibiótico” y causa una disminución en la absorción del antibiótico, asegurando que no se alcance la concentración celular de tetraciclina necesaria para inhibir la síntesis de proteínas.

Otro mecanismo bacteriano común es el desarrollo de una ruta alternativa para anular el metabolismo bloqueado impuesto por un antibiótico. La resistencia a *Staphilococcus* y *Streptococcus* se confiere por este método, conocido como “alteración del sitio objetivo” a través del cual se lleva a cabo una mutación en el código genético para obtener un nuevo producto, generalmente una proteína que el antibiótico no inhibe por un largo período de tiempo. Cambiando la proteína o el sitio de inclusión, se previene al antibiótico de entrecruzamientos que resultan en un antibiótico ineficaz.

Cómo es posible traducir esta lección de microbiología a la práctica en acuicultura ?

Algunos segmentos de la industria acuícola ya han comenzado a disminuir su uso y dependencia de los quimioterapéuticos. Algún día, el desarrollo de vacunas, inmunoestimulantes y probióticos podrán reemplazar la necesidad de tratamientos a base de antibióticos, pero mientras tanto, se debe mantener el sentido común en las prácticas de cultivo como la calidad de agua, reducción del estrés y alta calidad en las dietas, que ciertamente permitirán prevenir o minimizar la transmisión de enfermedades.