

Artículo de revisión

Efectos de los antimicrobianos en el desarrollo y evolución de la microbiota intestinal

Xiomara Moreno Calderón*

*Cátedra de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
Departamento de Microbiología, Instituto Médico La Floresta. Caracas-Venezuela.*

Recibido 10 de octubre de 2023; aceptado 10 de diciembre de 2023

Resumen: Los antimicrobianos son fármacos beneficiosos que salvan vidas. Se utilizan para el control de enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas en el humano, animales y productos alimenticios. Sin embargo, estudios recientes han demostrado su impacto contradictorio sobre el microbioma y la comunidad microbiana intestinal. La mayoría de los antimicrobianos generan un desajuste en el contenido relativo de la diversidad de microorganismos existentes en el ecosistema intestinal, bien sea una disminución o un sobrecrecimiento de los diferentes taxones microbianos. El microbioma actúa de forma bidireccional, es decir, si bien los antibióticos alteran la microbiota intestinal, los microorganismos modulan la acción de los antimicrobianos, modificando su composición, conduciendo a la aparición de genes de resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: antimicrobianos, microbioma, microbiota intestinal, genes de resistencia antimicrobiana.

Effects of antimicrobials on the development and evolution of gut microbiota

Abstract: Antimicrobials are beneficial, life-saving drugs. They are used to control infectious diseases caused by pathogenic bacteria in humans, animals, and food products. However, recent studies have shown its contradictory impact on the microbiome and the gut microbial community. Most antimicrobials generate an imbalance in the relative content of the diversity of microorganisms existing in the gut ecosystem, either a decrease or an overgrowth of the different microbial taxa. The microbiome acts bidirectionally, that is, although antibiotics alter the gut microbiota, microorganisms modulate the action of antimicrobials, modifying their composition, leading to the appearance of antimicrobial resistance genes.

Keywords: antimicrobial agents, microbiome, gut microbiota, antimicrobial resistance genes

* Correspondencia:

E-mail: xmorenoc1356@gmail.com; xiomara.moreno.c@ucv.ve

Introducción

Los antimicrobianos han revolucionado el entorno de la medicina, al volverse indispensables en la práctica médica salvando millones de vidas, desde que se utilizaron por primera vez para el tratamiento de infecciones bacterianas en el año 1941, así como también en la industria alimentaria y la agricultura. Su descubrimiento, realizado por Fleming en 1928, ha aportado numerosos beneficios: reducción de la mortalidad por sepsis, una enfermedad potencialmente mortal; permitir avances como el trasplante de órganos, que de otro modo no hubiera sido posible; reducción de los costos de producción de alimentos,

mediante mejora del bienestar animal y agrícola, aumentando su rendimiento [1,2].

Los antimicrobianos están diseñados para eliminar o atenuar el crecimiento de microorganismos; su impacto se ha investigado ampliamente en cuanto al daño que causan en la microbiota intestinal y el epitelio gastrointestinal. A pesar de ello, algunos piensan que los antibióticos pueden reequilibrar la disbiosis de la microbiota intestinal (MI) [3]. Sin embargo, los antimicrobianos administrados para atacar un patógeno específico, llegan a producir daños colaterales en la población microbiana del paciente, disminuyendo o eliminando especies comensales que proporcionan protección contra patógenos externos,

aumentado el riesgo de padecer posteriormente infecciones por otros microorganismos. Esta presión selectiva, inducida por los antibióticos, puede provocar un sobrecrecimiento excesivo de patógenos con resistencias preexistentes en la microbiota, dando lugar a infecciones difíciles de tratar [4].

Diversos estudios observacionales, clínicos y epidemiológicos centrados en niños pequeños, están aportando cada vez más pruebas de que la exposición a antibióticos se asocia con un mayor riesgo de padecer una variedad de enfermedades, que incluyen obesidad, diabetes tipo 1 y 2, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad celíaca, alergias y asma [5,6]. Estudios en ratones expuestos a antibióticos han demostrado alteración en la composición del microbioma en las primeras etapas de la vida, causando la pérdida y biodiversidad de especies, lo que conlleva a desórdenes metabólicos que afectan la adiposidad y el crecimiento óseo, además, de alterar el desarrollo inmunológico normal [6].

No obstante, el uso constante e indiscriminado de antimicrobianos en las últimas décadas ha ejercido una presión selectiva desmedida, que ha favorecido la supervivencia de microorganismos portadores de resistencia a los antimicrobianos (RAM), y ha exacerbado la propagación de genes de resistencia a través de las comunidades microbianas. Se estima que el uso de antimicrobianos aumentó en un 50 % en humanos entre los años 2000 y 2018, y se prevé que su uso aumente un 67 % en el ganado para el 2030 [5].

Investigaciones han reportado que los riesgos "antimicrobianos-microbiota" se presentan mayormente en los niños pequeños. Generalmente, desde el período perinatal hasta los dos primeros años de vida, es el momento donde el consumo per cápita de antibióticos es más intenso. Se considera que los efectos de los antimicrobianos en el microbioma son acumulativos en un individuo, a través de generaciones, incluyendo secuelas tanto epidemiológicas como experimentales [7]. Se maneja una hipótesis donde los ciclos de terapia antimicrobiana conducen a la pérdida de especies bacterianas, y por consiguiente, pérdida de sus funciones metabólicas. Por lo tanto, el problema sería más importante para taxones con funciones únicas, aunque esto no ocurre en todos los pacientes o con todos los ciclos de antibioticoterapia, ya que cada uno de nosotros hereda gran parte del microbioma de la madre; otra hipótesis es la intervención del medio ambiente [7,8]. Estudios en modelos murinos y en humanos han demostrado la amplia capacidad de los probióticos para prevenir la disbiosis intestinal y las lesiones inducidas por antibióticos [9].

En esta revisión se condensan las características de la MI asociada a los antimicrobianos, incluyendo la pérdida de la diversidad microbiana, que a su vez genera cambios en la disminución y sobrecrecimiento de diferentes taxones, así

como la posible propagación de genes con resistencia a los antimicrobianos, que constituye el resistoma.

Los antimicrobianos, arma de cuatro filos

Los antibióticos son fundamentalmente diferentes de todos los demás fármacos. Su acción no solo afecta al individuo que los ingiere, sino también a toda la comunidad microbiana que posee el hospedador, a través de la selección para resistir a su propia acción. Los antimicrobianos pueden compararse con una espada de cuatro filos contra las bacterias:

- Los dos primeros filos de la espada antimicrobiana se identificaron inminentemente después de su descubrimiento y expansión, ya que no solo benefician a un individuo en el tratamiento de su infección, sino que también benefician a la comunidad en la prevención de la propagación del agente infeccioso involucrado [5].
- El tercer filo fue reconocido por Alexander Fleming en 1945 en su discurso de aceptación del premio Nobel, donde insinuó el costo que tendría para la comunidad la resistencia a los antibióticos, que evolucionaría sin parar en el tiempo. El costo se acumula, a medida que la resistencia se propaga e impide el avance de nuevos fármacos antiinfecciosos más efectivos [5,10].
- El cuarto filo de la espada de los antimicrobianos ha sido puesto en evidencia hace poco, es decir, el efecto que un antibiótico ejerce sobre la microbiota saludable del hospedador, a través de los daños colaterales del antimicrobiano sobre las bacterias que viven en simbiosis con los seres humanos sanos [5]. Estos microorganismos, sus genes, metabolitos e interacciones entre sí, así como su interacción con el hospedador, representan nuestro microbioma, que probablemente se verá afectado por la acción de estos fármacos [4].

Efectos de los antimicrobianos sobre la microbiota intestinal

Las comunidades bacterianas en el tracto intestinal se encuentran en un estado de eubiosis o armonía, por lo que la disminución o eliminación de una especie "clave" puede ocasionar grandes efectos en otras especies, incluido el aumento, disminución o desaparición proporcional de algunos taxones con funciones similares a esta especie [11,12]. Por ende, los efectos de los antimicrobianos se extienden más allá de las especies bacterianas sensibles a los mismos. Estos agentes antiinfecciosos se plantean como un riesgo para la salud del hospedador, asociado con la diseminación de bacterias con genes de resistencia a antimicrobianos (GRAs) [13].

Se ha demostrado que *Pseudomonas aeruginosa* en su estado de eubiosis mata gusanos y células de mamíferos *in vitro*, mediante mecanismos que implican estrés oxidativo y disfunción mitocondrial [14]. Morgun A, *et al.*, demostraron que la muerte del epitelio intestinal podría ser el resultado de la represión mitocondrial, por factores regulados del *Quorum Sensing* inducido por el tratamiento antimicrobiano, que produjo el agotamiento de la mayoría de la microbiota comensal y disminución de la inmunidad intestinal, favoreciendo el sobrecrecimiento y densidad de *P. aeruginosa* y otras bacterias resistentes a los antibióticos [13]. Por otra parte, Sekirov I, *et al.*, demostraron que el uso de vancomicina disminuye su susceptibilidad y favorece infecciones entéricas por *Salmonella* serovar *Typhimurium* [15].

Alteración en la abundancia de ciertos taxones inducida por los antimicrobianos

El uso de antimicrobianos en los periodos perinatales y periparto puede perturbar la colonización microbiana intestinal y el perfil del resistoma en los bebés. Las infecciones comunes durante el embarazo como las del tracto urinario, tracto respiratorio, piel, oído, vaginosis bacteriana y fiebre de origen desconocido, necesitan de la administración de antibióticos. Los antibióticos también se administran con cierta frecuencia a madres durante el trabajo de parto, para prevenir la transmisión del *Streptococcus* del grupo B, y para reducir y prevenir infecciones en el endometrio, así como infecciones de heridas, aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) desaconseja el uso profiláctico de antibióticos después de un parto sin complicaciones [16].

Se ha puesto en evidencia que la exposición infantil a los antimicrobianos, a través de la profilaxis antibiótica intraparto, altera la diversidad microbiana intestinal infantil, favorece la susceptibilidad a las infecciones y la disminución de la inmunidad, especialmente en los bebés prematuros [16]. Los antibióticos más utilizados para los lactantes son la amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, bencilpenicilina, cefalosporinas, gentamicina, vancomicina, clindamicina y azitromicina. Estos antibióticos están indicados en infecciones respiratorias y óticas, bronquitis, faringitis y fiebre alta [16,17].

Diversos estudios han informado que, recién nacidos prematuros que recibieron tratamiento antimicrobiano prolongado, tenían poblaciones bacterianas menos diversas y especies comensales reducidas en su intestino, así como mayor cantidad de genes de resistencia a los antibióticos [18]. La exposición, a corto y largo plazo de los recién nacidos prematuros a los antimicrobianos, puede perturbar su microbiota gastrointestinal. Estas modificaciones incluyen disminuciones en la abundancia relativa de

bifidobacterias y el filo *Bacteroidetes* y un aumento en la abundancia de especies de *Enterococcus* [18].

La prolongación del tratamiento con antimicrobianos en bebés prematuros puede aumentar el riesgo de desarrollar sepsis de inicio tardío (causada principalmente por *Streptococcus* del grupo B), enterocolitis necrotizante (*Staphylococcus* coagulasa negativa) y la mortalidad general. El parto prematuro (nacimiento a las <33 semanas de gestación) también tiene una gran influencia en el microbioma intestinal y da lugar a una prevalencia del filo Proteobacteria mucho mayor que la que se observa habitualmente en la microbiota dominada por el filo Firmicutes de los lactantes nacidos a término [19].

Un estudio interesante realizado por Palleja A, *et al.*, evaluó la microbiota intestinal en 12 hombres caucásicos sanos, posterior a 6 meses de la ingestión oral de un cóctel de vancomicina, meropenem y gentamicina. Los resultados mostraron la pérdida de algunas cepas importantes, como especies de *Bifidobacterium* (bacterias antipatógenas e inmunoestimulantes) y especies productoras de butirato como: *Coprococcus eutactus*, *Eubacterium ventriosum* y *Methanobrevibacter smithii*, que están asociadas con la digestión de polisacáridos altamente eficientes. Particularmente ceftriaxone causó en uno de los sujetos una alteración importante en la microbiota intestinal; la especie no cultivable *UBorkfalki ceftriaxensis* aumentó proporcionalmente del 92% de su estado eubiótico a 2000 veces en abundancia absoluta. Esta especie resultó el primer organismo colonizador de los sujetos en estudio después del tratamiento con antibióticos, que finalmente provocó cambios duraderos en la microbiota intestinal y las pérdidas permanentes de nueve cepas comensales: *Ruminococcus bromii*, *Lactobacillus lactis*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides* spp., *B. vulgatus*, *B. sartorii* y *B. fragilis*. Estas cepas desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud del hospedero [20].

El microbioma cambia de forma duradera después del uso de antibióticos

- **Nacimiento.** Se supone que el primer contacto de un niño con los microbios ocurre después de la ruptura del saco amniótico estéril. Sin embargo, se ha demostrado que la placenta y las primeras heces de los bebés contienen microbios. Esclarecer la función de un microbioma prenatal es especialmente importante; por ejemplo, a la mayoría de las mujeres en los EE. UU. se les recetan antibióticos durante el embarazo y el parto, y al menos 11 tipos de antibióticos de amplio espectro atraviesan la placenta y llegan al feto [21].

Aunque los efectos de los antibióticos prenatales en los recién nacidos siguen sin estar claros, se sabe que los microorganismos que colonizan por primera vez a un

niño después del nacimiento tienen una influencia fundamental en el desarrollo del microbioma. El modo de parto de un bebé es un determinante fundamental para la composición de su MI. Durante el parto vaginal, los bebés son colonizados por la microbiota vaginal de la madre (que está compuesta en gran parte por especies de *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*), mientras que un parto por cesárea omite la transmisión vertical de microbios vaginales. Por el contrario, los primeros microbios que colonizan a un bebé nacido por cesárea son de origen ambiental y generalmente están asociados con la piel (como las especies de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*). Se ha demostrado que las cepas intestinales de *Bifidobacterium* spp. se transmiten verticalmente con el parto vaginal, pero no con la cesárea [22].

Es probable que los efectos de la administración perinatal de antibióticos diferencien, aún más, la composición de la microbiota de los lactantes nacidos por cesárea de la de los nacidos por vía vaginal. Los antibióticos postnatales también pueden alterar irreversiblemente la sucesión natural del microbioma, ya que es poco probable que un bebé sea recolonizado con una segunda dosis de microbios vaginales. La composición del microbioma intestinal de los bebés nacidos por cesárea se ha relacionado directamente con una mayor susceptibilidad y frecuencia de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) [23].

El uso de antibióticos modifica aún más la composición de la microbiota intestinal hacia una mayor abundancia del filo Proteobacteria, al suprimir las poblaciones de *Bifidobacterium*. De forma general, los fármacos bactericidas disminuyen la diversidad general de la microbiota intestinal de los lactantes y seleccionan microorganismos resistentes a los medicamentos. Se necesitan estrategias alternativas para prevenir y tratar las infecciones en los bebés prematuros [21].

- **Infancia.** Los efectos de los antibióticos sobre la continuidad, la diversidad y la resistencia microbiana, pueden persistir mucho más allá de la infancia. En los primeros dos o tres años de vida, el microbioma de un niño sano aumenta en diversidad hasta parecerse al microbioma de un adulto. Los títulos de bacteriófagos (fagos) inician altos y disminuyen con el tiempo, mientras que los virus, las células procarionas y eucariotas se adquieren del medio ambiente y se acumulan. Durante este período, los microbios se obtienen continuamente de la leche materna, otros alimentos y el medio ambiente [21].

Cuando la vía de desarrollo del microbioma se ve alterada por elementos modificadores, la función digestiva puede verse afectada negativamente, pudiendo

dar lugar a la desnutrición o a la obesidad, a través de la selección por dieta (restricción calórica o alta en calorías y baja calidad, respectivamente), por exposición a enfermedades (diarrea frecuente o higiene excesiva) y por el uso de fármacos antimicrobianos. Estos fenotipos se encuentran a menudo en países subdesarrollados y desarrollados, respectivamente [21,24].

La desnutrición tiene una huella microbiana distintiva relacionada con un retraso en la progresión del desarrollo del microbioma. Citando como ejemplo un país asiático como Bangladesh, esta huella consiste en un retraso en la maduración del microbioma, que se caracteriza típicamente por una menor abundancia de *Bifidobacterium longum* y una mayor abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus ruminis* y *Dorea longicatena* [25].

Se ha descrito que la exposición a antibióticos durante la infancia aumenta el riesgo de sobrepeso en la preadolescencia; esta asociación no se encontró en una población diferente. De igual forma, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con el uso repetido de penicilinas, macrólidos, cefalosporinas y quinolonas [21].

- **Adultez.** La MI en el adulto ha sido evaluada en diferentes poblaciones a nivel mundial. Uno de los dos proyectos mundiales, denominado Proyecto Microbioma Humano, evaluó entre 15 y 18 lugares corporales de 242 sujetos sanos en el 2012, y continúa hasta la fecha analizando nuevos sujetos. Uno de los hallazgos más importantes de este proyecto fue que las poblaciones microbianas son sustancialmente diferentes entre los individuos sanos, y hasta los momentos no se ha definido una composición microbiana saludable; otro hallazgo es la prevalencia del filo Bacteroidetes y el filo Firmicutes [26].

El uso excesivo de antimicrobianos durante las infecciones apunta a una alteración transitoria o permanente en la composición de uno varios taxones microbianos en los adultos, sobre todo por agotamiento. Esta alteración se complica por la variabilidad en cuanto a la concentración del fármaco en el organismo, las etapas de crecimiento microbiano, el estímulo de fagos asociado a los antimicrobianos, la interdependencia entre los taxones microbianos y transposones que están protegidos por enzimas de resistencia extracelular [21].

La administración oral de amoxicilina repercutió en la composición del microbioma, observándose cambios muy marcados durante más de dos meses en los individuos tratados en un estudio [27]. También al utilizar ciprofloxacina oral, el grado de disbiosis o alteración la microbiota intestinal persistió por varias semanas, observándose que la restauración de la composición basal del microbioma dependía del sujeto

[28]. El efecto de los antimicrobianos difiere de acuerdo con el sitio anatómico del cuerpo; en la garganta y la saliva la recuperación de la diversidad microbiana inicial es más rápida que en el intestino [21].

Se han realizado otras investigaciones diferentes al Proyecto Microbioma Humano, relacionados con el efecto de los antimicrobianos en la microbiota intestinal, por ejemplo, se ha investigado sobre la infección por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) y *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Las infecciones por *C. difficile* a nivel mundial han causado unas 14 000 muertes por año. El tratamiento para los pacientes con infección por *C. difficile* consiste en recibir altas dosis de múltiples antimicrobianos por un tiempo prolongado, sin embargo, aproximadamente el 65 % de los pacientes recaen [29]. La recurrencia de la diarrea asociada a *C. difficile* está asociada a un microbioma de baja diversidad [30]. La exposición a antibióticos como clindamicina o tigeciclina disminuye la diversidad del microbioma e incrementa el riesgo de adquirir la infección por *C. difficile* [31,32]. De manera similar, estudios han demostrado que el uso de estreptomycin y vancomicina causa un riesgo mayor para adquirir infección por *S. typhimurium* [33].

En otro contexto, sobre estudios de metabolómica en microbiomas tratados con antimicrobianos, se ha informado que las altas concentraciones de antibióticos disminuyen o eliminan la mayoría de los productos metabólicos a nivel bacteriano, que incluyen los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos biliares secundarios. De igual forma, los precursores como los oligosacáridos, los alcoholes de azúcar y los ácidos biliares primarios se acumulan; por otra parte, componentes de las vías metabólicas de los ácidos biliares, esteroides y triptófano se ven alterados con el tratamiento antimicrobiano [21].

Efectos de los antimicrobianos más comunes sobre la microbiota intestinal

Los antibióticos son fármacos terapéuticos que salvan vidas y han sido utilizados por la medicina desde 1941. Sin embargo, el uso puede acarrear efectos nocivos para la salud del humano, y estos pueden atribuirse al tipo de mecanismo, la clase de antibiótico, el grado de resistencia del antibiótico utilizado, la dosis usada durante el tratamiento, la vía de administración, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y el espectro del antibiótico [1]. Los efectos de las tres clases más comunes de antimicrobianos a nivel del tracto gastrointestinal, sobre las principales especies que componen la MI, se resumen en la figura 1.

- *Clindamicina*. Es una lincosamida que puede causar alteración de la MI, condicionando al crecimiento excesivo de *C. difficile*, que a su vez conlleva al intestino a un riesgo de colitis pseudomembranosa. La diarrea y la gastritis conducen a la alteración de la función intestinal normal, causando inflamación [31]. El dolor intestinal es prominente, trayendo como consecuencia la pérdida de AGCC. Además del sobrecrecimiento de *C. difficile*, también se incrementan especies de *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y Bifidobacterias [34,35].
- *Amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico*. Al combinar amoxicilina con ácido clavulánico, los efectos son letales. En un estudio realizado por De La Cochetière MF, *et al.*, se evaluó la MI a 6 voluntarios sanos antes del inicio del antimicrobiano amoxicilina-ácido clavulánico, la cual estaba compuesta principalmente por *Bacterioides fragilis* como especie dominante, *Bifidobacterium* spp. y *Clostridium* spp. de los grupos IV y XIVa (bacterias productoras de butirato). Cuatro días después del tratamiento antimicrobiano, no se detectaron secuencias moleculares correspondientes a *Bifidobacterium* y *Clostridium* cluster XIVa. Se observó un marcado sobrecrecimiento de especies del orden Enterobacterales, mientras que los *Bacteroides* conservaron su composición relativa durante todo el tratamiento. Sin embargo, la especie de *Bacteroides distasonis* se convirtió en dominante. Culminado el tratamiento antimicrobiano, se observó una reversión de los cambios, excepto de las especies de *Bifidobacterium*, que no se recuperaron. [36]. El uso de amoxicilina permitió un sobrecrecimiento del filo Firmicutes y una disminución del filo Bacterioidetes, mientras que durante la ingesta de amoxicilina/ácido clavulánico se observó sobrecrecimiento de *Escherichia*, *Parabacteroides*, *Enterobacter* y *Roseburia* [35].
- *Claritromicina*. La claritromicina es un macrólido, que al ser utilizado con metronidazol y omeprazol alteran la MI; esta combinación es utilizada para el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori*. Posterior al tratamiento de este microorganismo, se ha observado un predominio del filo Firmicutes (*Enterococcus* spp.) y del filo Proteobacterias, no obstante, hubo una disminución relativa del filo Actinobacterias. Diversos estudios coinciden y demuestran una reducción relativa de *Bifidobacterium*, así como especies de *Clostridium* no *difficile* y especies de *Bacteroides* [35].
- *Cefalosporinas*. En sujetos expuestos a este grupo de antimicrobianos, específicamente a cefprozil, se ha observado un sobrecrecimiento de microorganismos oportunistas como *Lacnospirillum boltea* y una disminución relativa del enterotipo *Bacteroides*.

Además, después del uso de cefprozil, se observó la presencia de una mutación puntual en la betalactamasa *bla* CfxA-6 como mecanismo de resistencia [36]. Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, como ceftazidima y cefepime respectivamente, disminuyeron la cantidad relativa de especies del orden Enterobacterales como *E. coli* y especies de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* [35].

- **Carbapenémicos.** Tratamientos con este tipo de antimicrobianos, específicamente imipenem, en pacientes y ratones de experimentación con fiebre neutropénica asociada a la mortalidad de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), provocaron la pérdida del revestimiento de la mucosa protectora del colon; esta alteración de la función de barrera intestinal causó un sobrecrecimiento de *Akkermansia muciniphila*. Sin embargo, no se observaron alteraciones en los estudios patológicos a nivel de la mucosa intestinal, tampoco hubo afectación del número de linfocitos T reguladores, ni variación en el contenido de los AGCC [37]. El uso de imipenem puede incrementar en forma relativa la cantidad de bacterias de la familia Enterobacteriaceae clase Clostridia, y los géneros *Bacteroides* y *Enterococcus*, mientras que con meropenem estos microorganismos disminuyen de forma relativa [35].
- **Vancomicina.** Es un glicopéptido que actúa contra bacterias grampositivas. Un estudio realizado por Tulstrup MV-L *et al.*, valorando la acción de la vancomicina (VAN), redujo la cantidad relativa de diferentes especies comensales bacterianas del filo Firmicutes (incluyendo las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*) y del filo Actinobacteria, e indujo el sobrecrecimiento relativo de varias familias bacterianas gramnegativas dentro de los filos Proteobacterias y Verrucomicrobia. Dentro de este desequilibrio, se observó una reducción de la familia *Porphyromonadaceae* y un particular sobrecrecimiento relativo de la familia *Lactobacillaceae* [38]. El sobrecrecimiento relativo del filo Proteobacterias, inducido por la VAN, podría conducir a un aumento de los niveles de lipopolisacáridos (LPS), para cruzar la barrera intestinal y causar inflamación [39]. Finalmente, las familias bacterianas *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* reducidas por VAN, que pertenecen a los grupos de *Clostridium* productores de butirato IV y XIVa, podrían explicar el aumento del pH en el ciego [38].
- **Rifaximina.** Es un antibiótico no absorbible de amplio espectro, conocido por reducir las fugas intestinales de los lipopolisacáridos en la enfermedad hepática. Un estudio realizado por Jørgensen SF, *et al.*, informó una

disminución significativa en la diversidad alfa de diversos taxones microbianos de la familia *Ruminococcaceae*, y un aumento de especies de *Bacteroides* después de las dos primeras semanas de evaluar la rifaximina (RIX), seguida de un retorno al valor basal a las seis semanas de haber finalizado el tratamiento [40]. Al contrario, un estudio realizado por Maccaferri *et al.*, demostró que la RIX no alteró la estructura general de la microbiota colónica en los sujetos evaluados, pero aumentó de forma relativa las bifidobacterias, lo que puede provocar una variación de los perfiles metabólicos asociados a posibles efectos beneficiosos sobre el huésped [41].

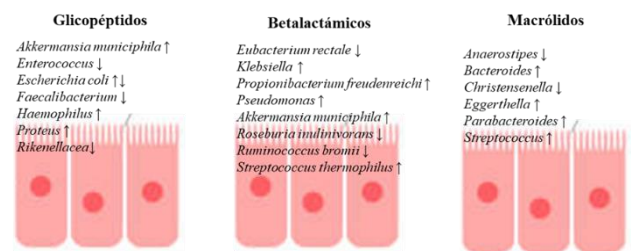


Figura 1. Efectos de diferentes clases de antibióticos más comúnmente utilizados sobre la microbiota intestinal a nivel de género y algunas especies específicas.

El resistoma intestinal y su relación con la resistencia a los antimicrobianos

Los antimicrobianos han innovado el avance de la medicina moderna, pero su uso indiscriminado ha agilizado la aparición de cepas bacterianas resistentes, convirtiéndose cada vez más en un problema de salud mundial [42]. Un concepto que engloba esta resistencia se denomina “Resistoma”, y se define como la compilación de todos aquellos genes que contribuyen directa e indirectamente a la resistencia bacteriana, y por ende a la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos. Es importante señalar que la noción de resistoma es diferente de una resistencia antimicrobiana funcional y clínicamente relevante [43].

La presencia de enzimas o bombas de eflujo son mecanismos de defensa que poseen las bacterias para protegerse de las altas concentraciones de antibióticos. Por lo tanto, estas producen genes biosintéticos que confieren resistencia a los mismos, y muchos aspectos del resistoma podrían haberse desarrollado mucho antes de que estos antimicrobianos se hicieran presentes en la experiencia clínica. Sin embargo, los genes de RAM pueden transferirse desde las bacterias ambientales a las bacterias patógenas mediante la transferencia horizontal de genes

(THG). Es sabido que el primer reservorio de RAM es el medio ambiente [43].

En general cuando se habla de resistencia a los antimicrobianos, nos centramos en la resistencia adquirida (mutaciones puntuales en el cromosoma adquiridas por THG) y la resistencia intrínseca (componentes celulares inherentes que hacen que las bacterias sean resistentes a ciertos antibióticos). Similarmente, el resistoma se puede clasificar en resistoma intrínseco y móvil. Los genes intrínsecos de RAM como tal no sólo confieren un fenotipo resistente, sino que también están asociados con la fisiología y el metabolismo bacterianos. Sin embargo, estos genes pueden ser apresados por elementos genéticos móviles (EGM) durante el curso de la evolución y volverse móviles, por lo tanto, los genes móviles de RAM se pueden diseminar fácilmente a través de THG [44].

El ambiente intestinal humano proporciona una combinación ideal de factores para la THG de los genes, y los genes RAM pueden transferirse a la MI residente, así como a las bacterias patógenas transitorias que transitan a través del intestino. El intercambio genético bacteriano se puede llevar a cabo mediante tres procesos: transformación, conjugación y transducción. Básicamente, cualquier gen presente en las bacterias intestinales puede transferirse a través de EGM como plásmidos, integrones, transposones, islas genómicas, elementos conjugativos integrativos y fagos. El filo Proteobacterias, seguido de los filos Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes, son los que albergan la mayor cantidad de resistoma móvil [43].

A nivel mundial se han identificado diversos genes de RAM en el intestino humano, desde regiones pobres hasta en regiones industrializadas. Por ejemplo, los genes de resistencia más detectados han sido los de la resistencia a la tetraciclina, vancomicina, bacitracina, cefalosporinas y el grupo macrólido-lincosamida-estreptogramina (MLS), [45]. La mayoría de estos genes estaban asociados con bacterias grampositivas anaerobias y anaerobias facultativas comensales del hospedador. El gen *tetQ* que codifica la resistencia a tetraciclina, es el gen de RAM más abundante, así como los operones de resistencia a la vancomicina tipo Van_{RG} activador, también fueron muy comunes [46,47].

En un estudio realizado por Quino, *et al.*, en 12 cepas diarreogénicas de *E. coli*, se detectaron por secuenciación genómica la presencia de CTX-M-15 (54,7 %), TEM1 (13,2 %) y *ampC* relacionados con la resistencia a betalactámicos en nueve aislamientos de *E. coli* poseedoras de genes de RAM. También observaron resistencia en dos cepas enterotoxigénicas a las quinolonas por la mutación S83L en el gen *gyrA*. De igual forma, se detectó el gen *qnr* en una cepa enteroinvasiva y en una cepa enteropatógena [48].

Otro estudio realizado por Jasemi, *et al.*, demostró que *Bacteroides* spp. es un grupo predominante en la

microbiota intestinal, y posee el gen *ermB* de resistencia a los macrólidos, equivalente a los que se encuentran en numerosas especies bacterianas como *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* aislados de distintos orígenes, que indican la conexión genética entre *Bacteroides* y algunas bacterias grampositivas que no son predominantes en el intestino humano [49].

El descubrimiento de un gen de resistencia en un microorganismo relevante, localizado en un elemento móvil y residente en un patógeno humano, acarrea una alarma crítica; sin embargo, el mismo gen, o sus homólogos cercanos, localizados en una bacteria del ambiente no patógena y no asociada a un elemento genético móvil, hablaría de un gen RAM de baja alarma [50]. Se conoce que el consumo de antimicrobianos afecta en gran proporción la abundancia y diversidad de genes de RAM en el colectivo de la MI. Por lo tanto, se siguen desplegando nuevas herramientas sistemáticas para el estudio del resistoma; sin embargo, las herramientas bioinformáticas disponibles en la actualidad tienen sus limitantes para la predicción confiable y precisa de genes de RAM [43].

Conclusiones

Se puede concluir que el uso excesivo o abuso de los antimicrobianos afecta la composición de la MI, alterando la diversidad de taxones, bien sea disminuyéndolos o incrementándolos, de acuerdo con su proporción relativa. El microbioma actúa de forma bidireccional; los antibióticos alteran la MI, pero los microorganismos modulan la acción de los antimicrobianos, modificando su composición, conduciendo a la aparición de genes de RAM. Se necesitan más estudios contundentes que evalúen la acción de los antimicrobianos sobre el resistoma en el medio ambiente y en los seres humanos, los cuales ayudarían a dilucidar los mecanismos de transmisión y adquisición de genes de RAM.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún tipo de conflicto de interés.

X. Moreno Calderón es miembro de la Comisión Editora de Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología; la Revista ha aplicado su procedimiento editorial establecido con objeto de garantizar que el manuscrito fuera tratado con imparcialidad.

Financiamiento

El manuscrito no recibió financiamiento.

Referencias

- Merrick B, Sergaki C, Edwards L, Moyes DL, Kertanegara M, Prossomariti D, et al. Modulation of the gut microbiota to control antimicrobial resistance (AMR) - A narrative review with a focus on fecal microbiota transplantation (FMT). *Infect Dis Rep.* 2023; 15:238-54. DOI:10.3390/idr15030025
- Liu X, Ke L, Lei K, Yu Q, Zhang W, Li C, et al. Antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis has a functional impact on purine metabolism. *BMC Microbiol.* 2023; 23:187. DOI:10.1186/s12866-023-02932-8
- Sun MF, Shen YQ. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev.* 2018; 45:53-61. DOI:10.1016/j.arr.2018.04.004
- de Nies L, Kobras CM, Stracy M. Antibiotic-induced collateral damage to the microbiota and associated infections. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21:789-804. DOI:10.1038/s41579-023-00936-9
- Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016; 352:544-5. DOI:10.1126/science.aad9358
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. CHILD study investigators, early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 7:307ra152. DOI:10.1126/scitranslmed.aab2271
- Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7:887-94. DOI:10.1038/nrmicro2245
- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016; 529:212-5. DOI:10.1038/nature16504
- Evans M, Salewski RP, Christman MC, Girard SA, Tompkins TA. Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of antibiotic-associated diarrhea in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2016; 116:94-103. DOI:10.1017/S0007114516001665
- Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14:742-50. DOI:10.1016/S1473-3099(14)70780-7
- Korpela K, Salonen A, Virta L, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 2016; 7:10410. DOI:10.1038/ncomms10410
- Duan H, Yu L, Tian F, Zhai Q, Fan L, Chen W. Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62:1427-52. DOI:10.1080/10408398.2020.1843396
- Morgun A, Dzutsev A, Dong X, Greer RL, Sexton DJ, Ravel J, et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using trans kingdom gene networks. *Gut.* 2015; 64:1732-43. DOI:10.1136/gutjnl-2014-308820
- Jimenez PN, Koch G, Thompson JA, Xavier KB, Cool RH, et al. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012; 76:46-65. DOI:10.1128/membr.05007-1115
- Sekirov I, Tam NM, Jogova M, Robertson ML, Li Y, Lupp C, et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect Immun.* 2008; 76:4726-36. DOI:10.1128/iai.00319-08
- Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen.* 2022; 11:e1260. DOI:10.1002/mbo3.1260
- Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). 2017. Recomendaciones de tratamiento pediátrico. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/outpatient-hcp/pediatric-treatment-rec.html>
- Gasparrini AJ, Wang B, Sun X, Kennedy EA, Hernandez-Leyva A, Ndao IM, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nat Microbiol.* 2019; 4:2285-97. DOI:10.1038/s41564-019-0550-2
- Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1858-70. DOI:10.1093/jac/dkx088
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018; 3:1255-65. DOI:10.1038/s41564-018-0257-9
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 8:39. DOI:10.1186/s13073-016-0294-z

22. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013; 8:e78331. DOI:10.1371/journal.pone.0078331
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns-Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55:329-32. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5512a1.htm>
24. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38:1290-8. DOI:10.1038/ijo.2014.119
25. Subramanian S, Huq S, Yatsunenkov T, Haque R, Mahfuz M, Alam MA, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*. 2014; 510:417-21. DOI:10.1038/nature13421
26. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486:207-14. DOI:10.1038/nature11234
27. De La Cochetière MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:5588-92. DOI:10.1128/jcm.43.11.5588-5592.2005
28. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:4554-61. DOI:10.1073/pnas.1000087107
29. Higa JT, Kelly CP. New drugs and strategies for management of *Clostridium difficile* colitis. *J Intensive Care Med*. 2014; 29:190-9. DOI:10.1177/0885066613475426
30. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*. 2008; 197:435-8. DOI:10.1086/525047
31. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gouillon A, Viale A, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun*. 2012; 80:62-73. DOI:10.1128/iai.05496-11
32. Bassis CM, Theriot CM, Young VB. Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:2767-74. DOI:10.1128/aac.02262-13
33. Sekirov I, Tam NM, Jogova M, Robertson ML, Li Y, Lupp C, et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect Immun*. 2008; 76:4726-36. DOI:10.1128/iai.00319-08
34. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010; 156:3216-23. DOI:10.1099/mic.0.040618-0
35. Yang L, Bajinka O, Jarju PO, Tan Y, Taal AM, Ozdemir G. The varying effects of antibiotics on gut microbiota. *AMB Expr*. 2021; 11:116. DOI:10.1186/s13568-021-01274-w
36. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J*. 2016; 10:707-20. DOI:10.1038/ismej.2015.148
37. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Velardi E, Tsai JJ, et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med*. 2016; 8:339ra71. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf2311
38. Tulstrup MV-L, Christensen EG, Carvalho V, Linnings C, Ahrné S, Højberg O, et al. Antibiotic treatment affects intestinal permeability and gut microbial composition in wistar rats dependent on antibiotic class. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0144854. DOI:10.1371/journal.pone.0144854
39. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57:1470-81. DOI:10.2337/db07-1403
40. Jørgensen SF, Macpherson ME, Bjørnstrøm T, Holm K, Kummen M, Rashidi A, et al. Rifaximin alters gut microbiota profile, but does not affect systemic inflammation - a randomized controlled trial in common variable immunodeficiency. *Sci Rep*. 2019; 9:167. DOI:10.1038/s41598-018-35367-7
41. Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, Kolida S, Ndagijimana M, Laghi L, et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:2556-65. DOI:10.1093/jac/dkq345
42. Thanner S, Drissner D, Walsh F. Antimicrobial resistance in agriculture. *mBio*. 2016; 7:e02227-15. DOI:10.1128/mbio.02227-15

43. Singh S, Verma N, Taneja N. The human gut resistome: Current concepts & future prospects. *Indian J Med Res.* 2019; 150:345-58. DOI:10.4103/ijmr.IJMR_1979_17
44. Hu Y, Yang X, Li J, Lv N, Liu F, Wu J, et al. The bacterial mobile resistome transfer network connecting the animal and human microbiomes. *Appl Environ Microbiol.* 2016; 82:6672-81. DOI:10.1128/AEM.01802-16
45. Forslund K, Sunagawa S, Coelho LP, Bork P. Metagenomic insights into the human gut resistome and the forces that shape it. *Bioessays.* 2014; 36:316-29. DOI:10.1002/bies.201300143
46. Feng J, Li B, Jiang X, Yang Y, Wells GF, Zhang T, et al. Antibiotic resistome in a large-scale healthy human gut microbiota deciphered by metagenomic and network analyses. *Environ Microbiol.* 2018; 20:355-68. DOI:10.1111/1462-2920.14009
47. Hu Y, Yang X, Lu N, Zhu B. The abundance of antibiotic resistance genes in human guts has correlation to the consumption of antibiotics in animal. *Gut Microbes.* 2014; 5:245-9. DOI:10.4161/gmic.27916
48. Quino W, Mestanza O, Caro-Castro J, Hurtado CV, Gavilán RG. Resistoma y genómica comparativa de aislados clínicos de *Escherichia coli* diarreogénica en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2020; 37:705-10. DOI:10.17843/rpmesp.2020.374.5240
49. Jasemi S, Emaneini M, Ahmadinejad Z, Fazeli MS, Sechi LA, Heravi FS, et al. Antibiotic resistance pattern of *Bacteroides fragilis* isolated from clinical and colorectal specimens. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021; 20:1-8. DOI:10.1186/s12941-021-00435-w
50. Martínez J, Coque T, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13:116-23. DOI:10.1038/nrmicro3399