

RESISTENCIA BACTERIANA: UN NUEVO DESAFÍO CIENTÍFICO

Rodrigo Plaza-Pedroche*, Julián Rodríguez-López**

Imagen diseñada por Racool_Studio - Freepik.com



El descubrimiento de los antibióticos en el siglo XIX permitió tratar enfermedades infecciosas incurables hasta la fecha. Sin embargo, en la actualidad, el número de bacterias resistentes ha crecido notablemente, situando el problema de la resistencia bacteriana como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. En este trabajo se discute el origen de este fenómeno y las posibles soluciones que se barajan para minimizar sus efectos.

Palabras clave: Resistencia bacteriana; antibióticos; bacterias; retos científicos.

The discovery of antibiotics in the 19th century allowed to treat infectious diseases that to date were incurable. However, nowadays, the number of resistant bacteria has grown remarkably, placing the problem of bacterial resistance as one of the main causes of mortalities worldwide. This work addresses the origin of this phenomenon and the possible solutions that are proposed to minimize its effects.

Keywords: bacterial resistance; antibiotics; bacteria; scientific challenges.

INTRODUCCIÓN

Los antibacterianos son compuestos de origen natural, semisintético o sintético que, a baja concentración, eliminan o inhiben el desarrollo de las bacterias. Popularmente, reciben el nombre de antibióticos, aunque correctamente el término antibiótico (que deriva del griego *anti*: opuesto y *biotikos*: relativo a la vida) solo se refiere a los compuestos producidos de manera natural por diversos microorganismos.

Desde su descubrimiento en el siglo XIX, los antibióticos han jugado un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades infecciosas hasta entonces mortales, lo que permitió aumentar la esperanza de vida de la población.

Debido a su gran efectividad como agentes antimicrobianos, su uso se extendió rápidamente entre la sociedad de los países desarrollados. Tanta esperanza se había depositado sobre estos nuevos fármacos, que parecía que el ser humano había encontrado la cura definitiva para muchas enfermedades infecciosas.

Sin embargo, veremos a lo largo del siguiente trabajo, cómo el uso abusivo de los antibióticos, junto con otros factores, ha propiciado el desarrollo de resistencia por parte de las bacterias a dichos medicamentos. Esta situación supone que, al desarrollar resistencia, las bacterias han dejado de ser sensibles a determinados antibióticos persistiendo de esta forma sus efectos patógenos, lo que genera la imperiosa necesidad de buscar alternativas.

HISTORIA DE LOS ANTIBIÓTICOS

Debido a su efectividad, desde su descubrimiento, el uso de los antibióticos ha experimentado un notable incremento como tratamiento frente a enfermedades

*rodrigo.plaza@uclm.es  <https://orcid.org/0000-0001-8587-9437>
**julian.rodriguez@uclm.es  <https://orcid.org/0000-0002-0675-3439>

Universidad de Castilla-La Mancha,
Facultad de Ciencias y Tecnologías
Químicas. Avda. Camilo José Cela 10,
13071-Ciudad Real, España.



causadas por bacterias. Sin embargo, antes de su aparición, las civilizaciones antiguas ya utilizaban otros compuestos de origen natural para el tratamiento de enfermedades.

El uso por parte de muchas culturas de compuestos con propiedades farmacológicas para el tratamiento de enfermedades de tipo infeccioso se remonta muchos siglos atrás. Hace más de 2500 años, en China, ya se utilizaba el moho que se desarrollaba en la cáscara de la soja para tratar carbuncos, una enfermedad infecciosa que afecta a la piel principalmente, aunque también puede afectar a los pulmones y el aparato digestivo, en cuyo caso es más grave pudiendo llegar a ser mortal. Es causada por la bacteria Gram-positiva *Bacillus anthracis*.¹ Otras culturas antiguas, como los egipcios y los griegos, utilizaban algunas plantas y mohos en el tratamiento de determinadas infecciones. El éxito de estos tratamientos radicaba en la presencia de antibióticos en dichas plantas y mohos. Este proceso se conoce como antibiosis, principio que fue descrito por Louis Pasteur y Robert Koch en 1877 al observar la inhibición del crecimiento de la bacteria *Bacillus anthracis* por parte de un bacilo del aire.²

En el siglo XIX, el químico francés Louis Pasteur, estudiando la degradación y fermentación de vegetales y animales, observó que se trataba de procesos biológicos causados por hongos, levaduras y bacterias que se encontraban en el aire y no de procesos puramente químicos como se pensaba. A partir de este descubrimiento, comenzó a postular que los mismos microorganismos causantes de dichos procesos podrían ser responsables de las enfermedades infecciosas que afectaban a las personas. De esta forma, Pasteur estableció en 1859 las bases de la conocida teoría microbiana de la enfermedad, la cual defendía que las enfermedades eran causadas por microorganismos. Esta teoría permitió desarrollar posteriormente el uso de antibióticos como tratamiento frente a enfermedades infecciosas. Basándose en la teoría de Pasteur, el cirujano inglés Joseph Lister desarrolló, mediante el uso de calor, los procesos de asepsia (conjunto de técnicas encaminadas a la preservación de esterilidad evitando la contaminación durante los procesos quirúrgicos) y la antisepsia (uso de compuestos químicos para inhibir el crecimiento de microorganismos con el objetivo de evitar infecciones durante los procesos quirúrgicos).³

A principios del siglo XX, el médico y bacteriólogo

alemán, Paul Ehrlich, ganador del premio Nobel de medicina en 1908, se dedicó a estudiar la relación entre la composición química que presentan los fármacos y su acción en el organismo y sobre las células diana, es decir, aquellas a las que van dirigidos. Uno de sus principales objetivos fue obtener productos que solo actuaran sobre los microorganismos patógenos. Esta idea la aplicó al uso del arsénico, utilizado por sus propiedades antimicrobianas. Para ello se propuso introducir el arsénico dentro de un compuesto orgánico de forma que dejara de ser tóxico para las células humanas, pero mantuviera sus características antimicrobianas. Tras múltiples intentos, finalmente consiguió sintetizar la arsfenamina (**Figura 1**), un compuesto con estos requisitos que se comercializó como Salvarsán, siendo el primer compuesto de origen químico sintetizado en un laboratorio y con capacidad de curar la sífilis sin ser tóxico para las personas.¹

En 1897 el químico francés Ernest Duchesne descubrió el primer antibiótico, la penicilina, mientras trabajaba con hongos del género *Penicillium* (**Figura 1**). Sin embargo, su trabajo no obtuvo la atención de la comunidad científica de la época, de manera que la penicilina quedó en el olvido hasta que en 1928 el médico inglés Alexander Fleming, ganador del premio Nobel de medicina en 1945, observó cómo las colonias de *Staphylococcus aureus* en una placa de agar eran destruidas por acción del hongo *Penicillium notatum*, el cual se encontraba como contaminante en la placa. De esta forma, a partir de dicho hongo extrajo un compuesto, al que llamó penicilina, el cual era causante del efecto inhibitorio. Aunque Fleming era consciente del gran potencial que suponía su hallazgo para el mundo de la medicina, su uso masivo no era posible debido a la dificultad de preparar grandes cantidades de penicilina. Varios años después, los científicos Howard Walter Florey y Ernst Boris Chain desarrollaron, junto con las industrias farmacéuticas estadounidenses, un proceso por el cual se podían obtener grandes cantidades de este antibiótico, lo cual facilitó su uso a gran escala.⁴

El descubrimiento de la penicilina hizo que se incrementara el interés por este tipo de medicamentos de manera que, en 1944, el biólogo Selman Abraham Waksman desarrolló un programa de investigación con el objetivo de aislar compuestos con efectos antimicrobianos a los que luego se conocería bajo el nombre de antibióticos. El desarrollo de nuevos antibióticos experimentó un gran incremento, de manera que en apenas una década se aislaron diez, de los cuales, tres fueron de gran utilidad clínica (**Figura 1**):¹

1. Ludeña Reyes, J. A. *Uso de antibióticos y el tipo de herida, evaluación frente al resultado de cultivo y antibiograma*. Tesis previa a la obtención del título de Médico General. Universidad Nacional de Loja (Ecuador), 2014.
2. Landsberg, H. Prelude to the Discovery of Penicillin. *Isis* 1949, 40, 225–227.
3. Polaco Castillo, J. A.; Villalobos Huerta, M. A.; Mercado Hernández,

- B. M.; Peña Jiménez, C. M.; Baños Galeana, C. O. Capítulo 4: Asepsia y antisepsia. En *Introducción a la cirugía*; Tapia Jurado, J.; Archundia García, A.; Reyes Arellano, W. A. (eds.); McGraw Hill: México, 2011; pp. 49–60.
4. Ligon, B. L. Penicillin: Its Discovery and Early Development. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2004, 15, 52–57.

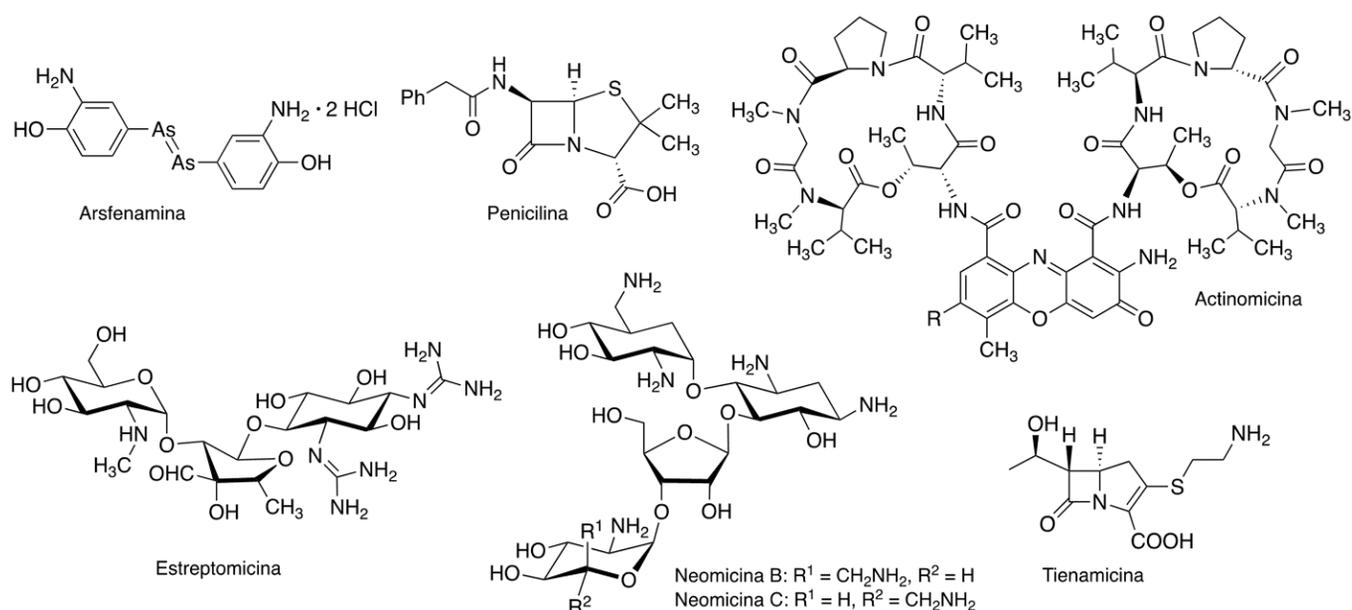


Figura 1. Estructura de diferentes antibióticos descubiertos hasta finales de la década de los 70

- la actinomicina, aislada por Waksman y Woodruff en 1940, que se utilizó como uno de los primeros agentes anticancerígenos aunque en la actualidad está en desuso por su toxicidad;
- la estreptomicina, aislada en 1944 por Schatz, Bugie y Waksman, muy utilizada en el tratamiento de la tuberculosis;
- la neomicina, aislada del *Streptomyces fradiae* en 1949 por Waksman y Lechevalier, que actúa inhibiendo la síntesis de diversas proteínas, sobre todo en bacilos Gram-negativos.

Los antibióticos se empezaron a utilizar de forma general a partir de 1943. Desde entonces se obtuvieron diferentes compuestos con propiedades mejoradas. Cabe destacar el descubrimiento, en la década de los 70, de una nueva clase de antibióticos a los que se denominó carbapenemas o antibióticos carbapenémicos. Fueron desarrollados a partir del antibiótico natural tienamicina, descubierto en la bacteria filamentososa *Streptomyces cattleya* (Figura 1). El espectro de actividad bactericida de los carbapenemas resultó ser el más amplio de toda la familia de antibióticos β -lactámicos.

Actualmente, las enfermedades infecciosas siguen constituyendo una de las principales causas de mortalidad entre la población, por lo que el descubrimiento o creación de nuevos antimicrobianos continúa siendo una necesidad primordial.

FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS

Como hemos visto en el punto anterior, la aparición de los antibióticos supuso un notable incremento en el control de las enfermedades infecciosas, siendo un punto de inflexión en el desarrollo de la medicina pues desde un primer momento su aparición estuvo ligada a la posibilidad de tratar enfermedades hasta ese momento incurables, lo que permitió salvar millones de vidas.

En la actualidad se conocen más de 500 antibióticos diferentes de los cuales cerca del 75% se obtiene a partir del género *Streptomyces*, un grupo de bacterias Gram-positivas. En función de su estructura química, podemos clasificar los antibióticos en: β -lactámicos, macrólidos, aminoglicósidos, tetraciclinas, glicopeptídicos, quinolonas, sulfonamidas y oxazolidinonas.^{4,5}

Antibióticos β -lactámicos

Es el grupo de antibióticos más numeroso y utilizado. Pueden ser tanto de origen natural como semisintético y presentan un anillo β -lactama en su estructura. Los antibióticos β -lactámicos inhiben la etapa final en la síntesis de la pared celular bacteriana. Su acción antimicrobiana es lenta y presentan baja toxicidad, lo que permite que

5. Stacheleck, M.; Zalewska, M.; Kawecka-Grochocka, E.; Sakowski, T.; Bagnicka, E. *Overcoming Bacterial Resistance to Antibiotics: The Urgent Need. Ann. Anim. Sci.* 2020.

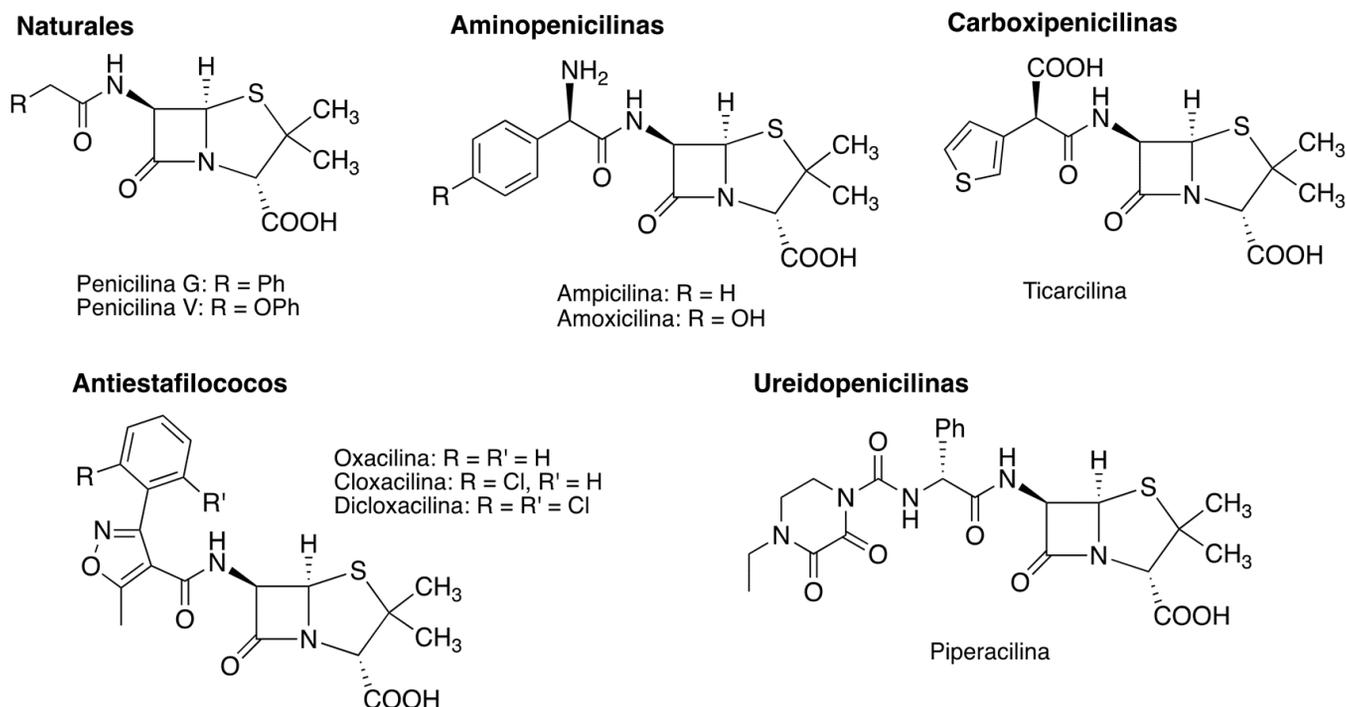


Figura 2. Estructura de las penicilinas.

exhiban un amplio rango terapéutico, pudiendo actuar sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, pero no sobre las micoplasmas, debido a que estas bacterias no presentan pared celular. En la sangre pueden encontrarse en su forma libre o unidos a proteínas plasmáticas. En este último caso, quedan inactivos y no pueden penetrar en el espacio intracelular. Los antibióticos β -lactámicos se pueden clasificar en cuatro tipos:⁶

Penicilinas

Este grupo de antibióticos, cuyo origen puede ser natural (a partir de *Penicillium ssp*) o semisintético, presenta un anillo β -lactámico unido a otro anillo tiazolidínico. Los distintos tipos de penicilinas difieren de los sustituyentes de la posición 6 del anillo, lo que permite modificar la actividad antimicrobiana y, por tanto, dar lugar a diferentes propiedades farmacológicas. Las penicilinas se pueden clasificar en función de su origen y su rango de acción tal y como se muestra en la Figura 2.

Cefalosporinas

Estos antibióticos de origen natural se obtienen a partir de la fermentación del hongo *Cephalosporium*

acremonium. Se caracterizan por poseer un núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico, formado por un anillo β -lactama fusionado con un anillo de dihidrotiazina. Las sustituciones en la posición 7 se encuentran asociadas a las diferentes actividades antimicrobianas mientras que los cambios en la posición 3 generan variaciones en la cinética de estas. Se pueden encontrar cuatro generaciones diferentes de cefalosporinas (Figura 3).

Monobactamas

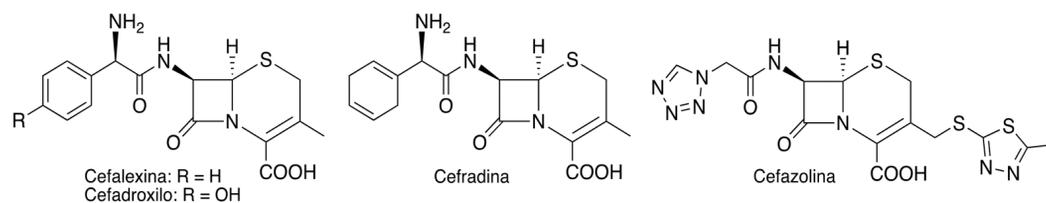
El único antibiótico de uso clínico de esta familia es el aztreonam, que actúa sobre las bacterias Gram-negativas inhibiendo la síntesis de la pared celular (Figura 4). Sin embargo, no posee actividad frente a las bacterias Gram-positivas. El aztreonam fue aislado originalmente a partir de la bacteria *Chromobacterium violaceum*.

Carbapenemas o antibióticos carbapenémicos

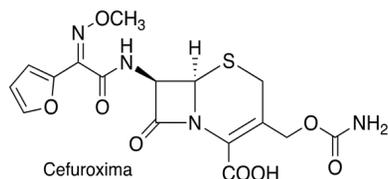
Se diferencian de las penicilinas en que el átomo de azufre del anillo de cinco miembros es reemplazado por un átomo de carbono, de ahí deriva su nombre. Aparece además un doble enlace entre los carbonos 2 y 3 de dicho anillo. Constituyen la clase de antibióticos β -lactámicos con mayor actividad antibacteriana, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Además, presentan acción autolítica, por lo que destruyen las paredes celulares bacterianas ya existentes debido a la ruptura del peptidoglicano, el cual se encuentra constituido por cadenas largas de glúcidos. El peptidoglicano forma la última capa de la pared celular, de manera que esta queda debilitada y puede romperse por acción de la presión

6. Bado, I.; Cordeiro, N.; García, V.; Robino, L.; Seija, V.; Vignoli, R. Principales Grupos de Antibióticos. En *Temas de Bacteriología y Virología Médica*, 3ª edición, Universidad de la República, Facultad de Medicina, Oficina del libro-FEFMUR: Montevideo, 2008; pp. 725-750.

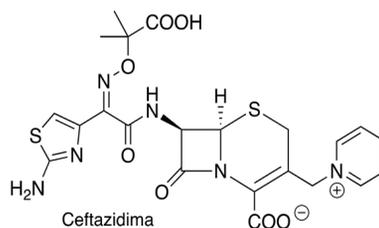
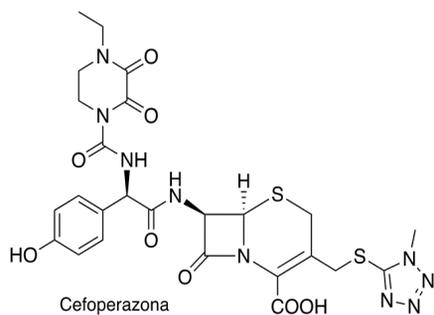
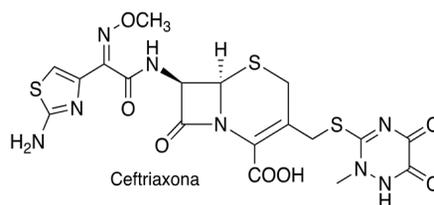
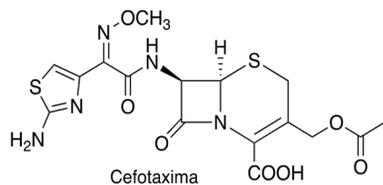
Primera generación



Segunda generación



Tercera generación



Cuarta generación

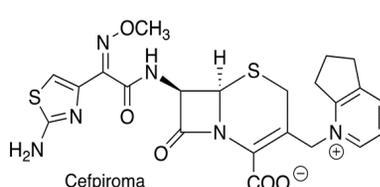
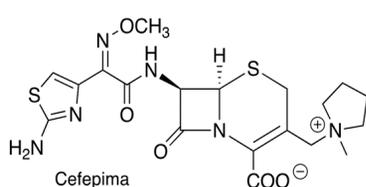


Figura 3. Estructura de diversas cefalosporinas de primera a cuarta generación

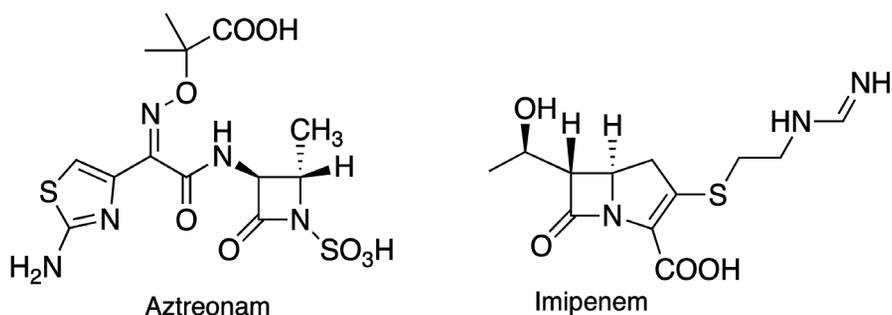


Figura 4. Ejemplo de monobactama (aztreonam) y carbapenem (imipenem).

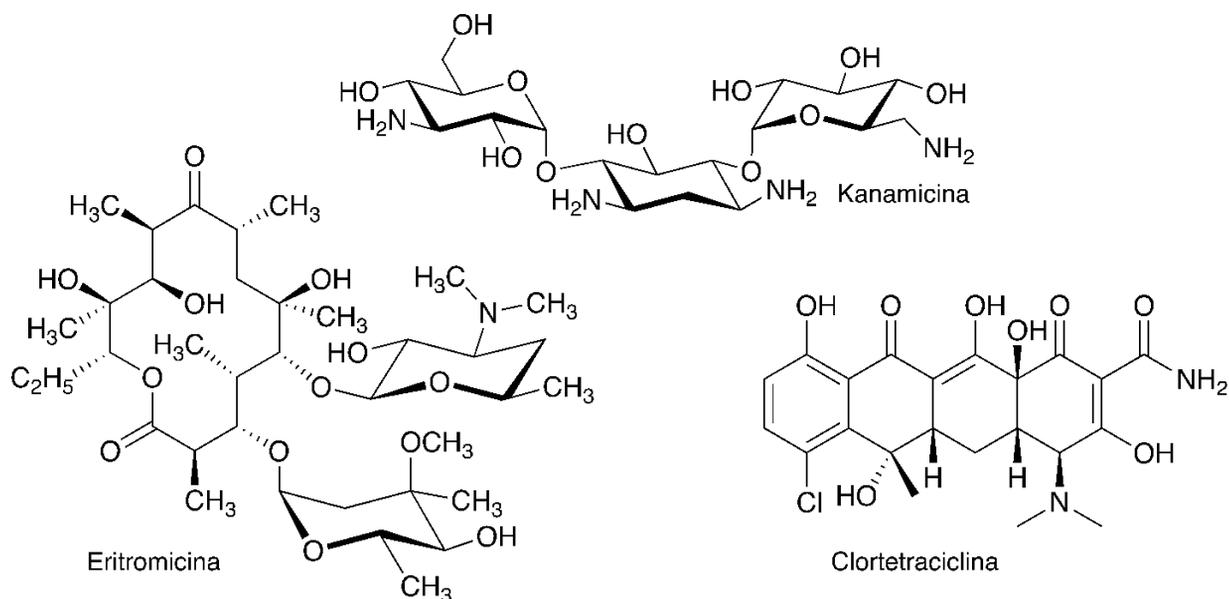


Figura 5. Ejemplo de aminoglicósido (kanamicina), macrólido (eritromicina) y tetraciclina (clortetraciclina).

osmótica intracelular. El antibiótico que más destaca de este grupo es el imipenem (Figura 4), un derivado semisintético obtenido a partir del producto natural tienamicina y que presenta una gran resistencia a la acción de las β -lactamasas. Las β -lactamasas son enzimas producidas por ciertas bacterias y constituyen un sistema de protección frente a la acción de los antibióticos β -lactámicos, contribuyendo al problema de la resistencia bacteriana.

Aminoglicósidos

Este grupo de antibióticos se caracteriza por poseer dos o más aminoazúcares que se unen mediante enlaces glucosídicos a anillos de aminociclitol. Actúan sobre la mayoría de los estafilococos, a excepción del *Staphylococcus aureus*. Se unen irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma, de manera que impide la correcta lectura del código genético, lo que se traduce en un bloqueo en la síntesis de proteínas. La estreptomina (Figura 1) fue el primer antibiótico descubierto de este grupo y fue el primer fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis. También cabe destacar la kanamicina (Figura 5), aislado de la bacteria *Streptomyces kanamyceticus*, que se caracteriza por su amplio espectro de actuación permitiendo su uso en numerosas infecciones.

Macrólidos

Se trata de antibióticos semisintéticos que se obtienen a partir de la eritromicina producida por la bacteria *Streptomyces erythraeus* (Figura 5). Los macrólidos actúan sobre las bacterias al unirse a la subunidad 50S del ribosoma de manera reversible, mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre los radicales hidroxilos del propio macrólido

y algunas bases nitrogenadas del ARN ribosómico que constituye la subunidad mayor del ribosoma, lo que origina el bloqueo en los procesos de traslocación y transpeptidación.

Tetraciclinas

Se caracterizan por presentar cuatro anillos hidrocarbonados. Su actuación antimicrobiana se basa en la interrupción de la adición de los aminoácidos a las cadenas polipeptídicas durante la síntesis de proteínas en los ribosomas bacterianos. Aunque los antibióticos que forman parte de este grupo jugaron un relevante papel en el tratamiento de enfermedades debido a su amplio espectro de actuación, en la actualidad se encuentran en su mayoría en desuso debido a la creciente resistencia por parte de las bacterias a sus efectos.

El primer antibiótico que se obtuvo de esta familia fue la clortetraciclina (Figura 5), que es capaz de incrementar las propiedades anticoagulantes del acenocumarol, el cual actúa como antagonista de la vitamina K en la coagulación de la sangre. Este antibiótico se emplea principalmente en el tratamiento de la conjuntivitis.⁷

Quinolonas

Estos antimicrobianos derivan de una molécula constituida por un doble anillo con un nitrógeno en la posición

7. Etebu, E.; Arikekpar, I. Antibiotics: Classification and Mechanisms of Action with Emphasis on Molecular Perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.* 2016, 4, 90-101.

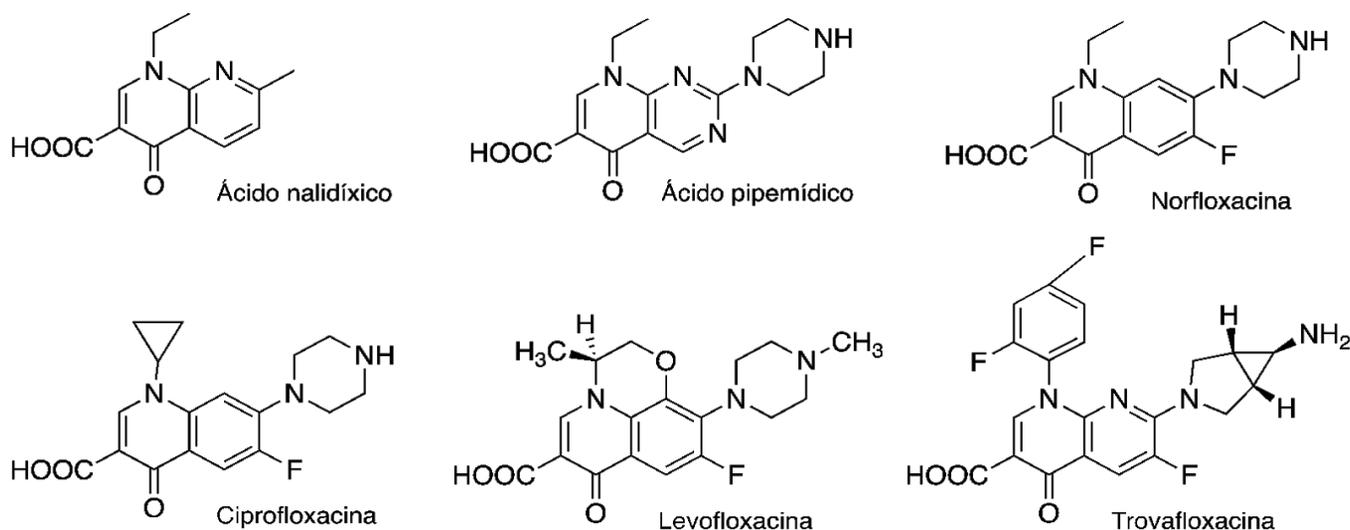


Figura 6. Estructura de diferentes quinolonas.

1, el ácido nalidíxico, siendo este el primer antibiótico de este grupo. Actúan inhibiendo la acción de la enzima ADN girasa, la cual se encarga de catalizar el superenrollamiento del ADN cromosómico asegurándose así una correcta división celular. Se clasifican en generaciones, de manera que los de primera generación (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) presentan actividad sobre las enterobacterias, sin embargo, son inactivos para las bacterias Gram-positivas y anaerobias. Por su parte, las quinolonas de segunda generación (norfloxacin y ciprofloxacina) se caracterizan por presentar un átomo de flúor y poseen una mayor actividad frente a las bacterias Gram-negativas. Las quinolonas de tercera y cuarta generación como la levofloxacina y trovafloxacina presentan una mayor actividad sobre las bacterias Gram-positivas (Figura 6).⁶

Sulfonamidas

Las sulfonamidas son antibióticos con un amplio espectro de actuación, que inhiben la acción de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* y *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis* y algunos protozoos. Se emplean en el tratamiento de diversas infecciones.

Las sulfonamidas se caracterizan por contener un grupo sulfamida y poseen una estructura similar al ácido 4-aminobenzoico (Figura 7), de manera que actúan impidiendo la utilización de este compuesto en la síntesis del ácido fólico, un compuesto necesario para la síntesis de timina y purina.

Oxazolidinonas

Es un grupo sintético de antibióticos que se caracteriza por presentar anillos de 2-oxazolidona y, aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, existen estudios que apuntan a que inhiben la síntesis de proteínas al unirse al sitio P de la subunidad 50S del ribosoma. Presentan un gran espectro de acción frente a bacterias Gram-positivas. El primer antibiótico sintetizado de este grupo fue el linezolid (Figura 7), cuyo uso fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos en el año 2000. Se emplea en el tratamiento de infecciones de la piel causadas por bacterias Gram-positivas. Este tipo de antibióticos es muy usado en el tratamiento de infecciones quirúrgicas debido a su facilidad para penetrar en los tejidos.

Glicopéptidos

Los antibióticos glicopeptídicos se obtuvieron inicialmente como productos naturales, aunque en la actualidad se obtienen de forma semisintética, lo que permite acceder a derivados con una mejor actividad. Se encuentran formados por péptidos cíclicos de 7 aminoácidos a los que se les unen dos azúcares. Estos antibióticos actúan inhibiendo la síntesis de peptidoglicanos, que son copolímeros que protegen a las bacterias de la ruptura de su pared celular por acción de la presión osmótica en disolución. Destaca la vancomicina (Figura 7), la cual presenta gran afinidad por los precursores de la pared celular bacteriana, inhibiendo de esta forma su síntesis. Es muy efectiva frente a las bacterias Gram-positivas, pero no frente a las Gram-negativas.

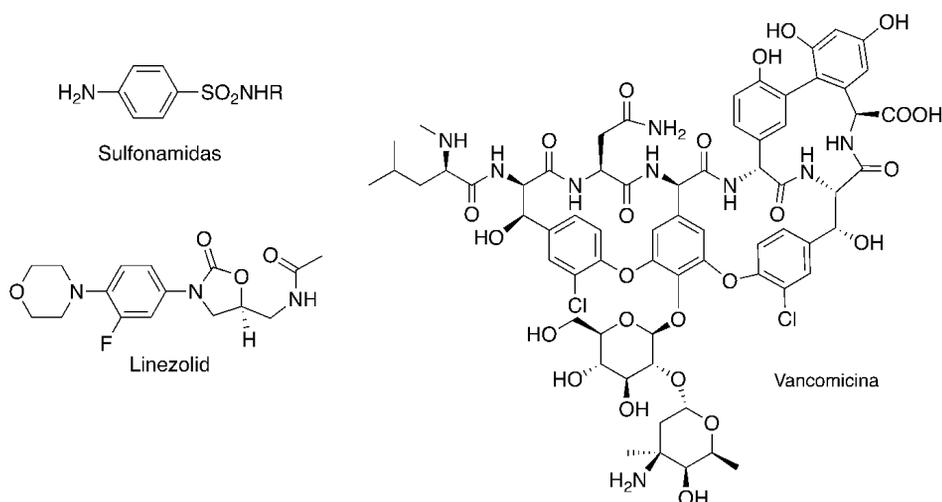


Figura 7. Estructura de las sulfonamidas y ejemplos de antibióticos de tipo oxazolidinona (linezolid) y glicopeptídico (vancomicina).

PROBLEMAS DERIVADOS DE LA INMUNIDAD BACTERIANA

Como hemos comentado anteriormente, la aparición de los antibióticos trajo consigo un notable incremento en el control de las enfermedades infecciosas en humanos. Además, han sido utilizados en el campo de la ganadería y medicina veterinaria asegurando igualmente una mayor salud y bienestar de los animales.⁸ Sin embargo, a pesar del creciente desarrollo de los antibióticos, y que su introducción en la práctica clínica a partir de la década de los cuarenta del siglo pasado permitió incrementar en varios años la esperanza de vida, las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de mortalidad en el siglo XXI. El consumo excesivo de antibióticos es un importante y creciente problema en la actualidad que está provocando un notable deterioro en su eficacia. A este fenómeno se le conoce como **resistencia bacteriana**. Esta se traduce en una inmunidad por parte de estos microorganismos a la acción de los antibióticos, lo que les permite sobrevivir en presencia de determinadas concentraciones que, en condiciones normales, inhibirían la acción de las bacterias o las matarían. Aunque la resistencia bacteriana en humanos lleva existiendo desde mucho antes del descubrimiento y desarrollo de los antibióticos, su prevalencia era baja como demuestran estudios realizados con los primeros antibióticos desarrollados y con bacterias que no habían tenido acceso a los mismos. Fue el consumo masivo el punto de inflexión en el incremento de la resistencia bacteriana en los últimos 70 años. El amplio uso de los antimicrobianos en la agricultura con el objetivo de controlar, prevenir y tratar infecciones, así como incrementar el crecimiento y eficiencia de los cultivos

se ha convertido en uno de los mayores contribuidores a la resistencia bacteriana.⁹

Los países desarrollados fueron los primeros en tener noción del problema debido al fácil acceso de sus poblaciones a los antibióticos. Sin embargo, la resistencia bacteriana se ha generalizado hasta tal magnitud que afecta a todas las regiones del mundo, convirtiéndose en una gran amenaza para la salud pública. La resistencia bacteriana se ve agravada por la escasez en la disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos. De hecho, la diversidad actual de compuestos activos en la eliminación de bacterias roza valores críticos. Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), más de la mitad de las bacterias pertenecientes al grupo de las *E. coli* y más de un tercio de *K. pneumoniae* presentaron resistencia a al menos un grupo antimicrobial (**Figura 8**) en el año 2019.¹⁰ Esta situación está derivando en un problema de salud pública debido, entre otros factores, al incremento en la complejidad de los tratamientos médicos que genera un importante aumento de costes. El Banco Mundial estima que, a nivel global, la resistencia bacteriana puede reducir el producto interior bruto entre 1,1% y 3,8% hasta 2050.¹¹

Un claro ejemplo del problema es el caso de la penicilina (**Figura 1**). Tras su descubrimiento y posterior introducción en la práctica clínica, la casi totalidad de las bacterias *Staphylococcus aureus* (causantes de diferentes enfermedades cutáneas tales como foliculitis, forunculosis o conjuntivitis) se veían afectadas por dicho antibiótico, mientras que, hoy en día en la actualidad, el porcentaje se ha reducido notablemente, dejando a la penicilina obsoleta para

8. McEwen, S. A.; Fedorka-Cray, P. J. *Antimicrobial Use and Resistance in Animals. Clin. Infect. Dis.* **2002**, *34*, 93-106.

9. Thanner, S.; Drissner, D.; Walsh, F. *Antimicrobial Resistance in Agriculture. mBio* **2016**, *7*, e02227-15

10. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicro-*

bial resistance on the EU/EEA (EARS-Net)- Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

11. Cecchini, M.; Ouakrim, D. A. Chapter 1: Antimicrobial resistance: A large and growing problem. En *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, 2018; pp. 21-42.

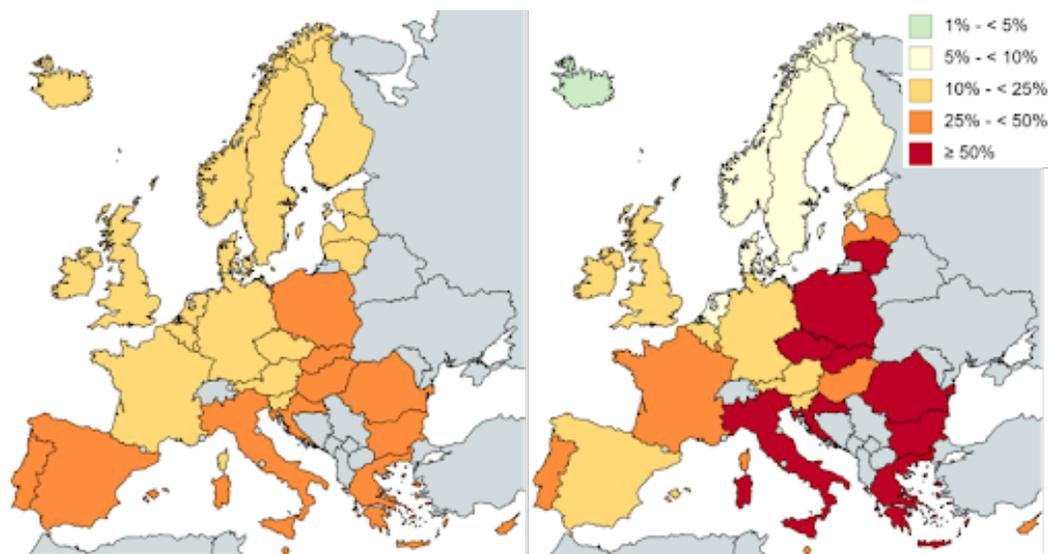


Figura 8. Porcentaje de cepas invasivas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas (izquierda) y de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación (derecha) en la Unión Europea en 2019 (adaptado de la ref. 10).

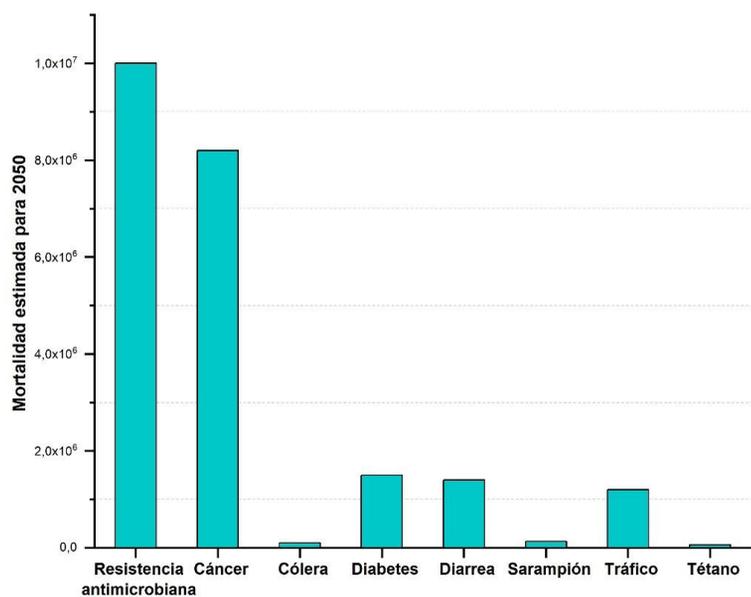


Figura 9. Mortalidad estimada para 2050 por diferentes causas.¹³

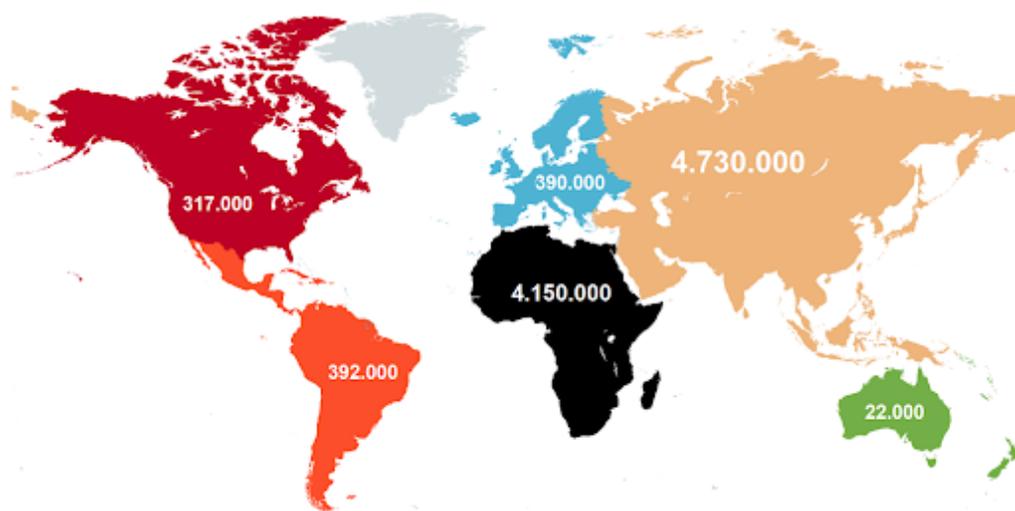


Figura 10. Mortalidad estimada para 2050 por resistencia antimicrobiana.¹³

esta función.¹²

El principal problema derivado de la resistencia bacteriana es un aumento en la mortalidad. Las bacterias resistentes duplican las posibilidades de desarrollar problemas graves de salud y triplican las posibilidades de muerte. En 2016, aproximadamente 700.000 personas perdían la vida cada año a nivel mundial debido a este problema y se estima que para el año 2050, las muertes por enfermedades infecciosas superen a otras enfermedades como el cáncer o la diabetes (**Figura 9**). Además, se estima que las regiones más afectadas serán Asia y África, superando los 4 millones de defunciones a causa de la resistencia bacteriana para el 2050 (**Figura 10**).¹³

CAUSAS DE LA INMUNIDAD BACTERIANA

Uso masivo de los antibióticos

Uno de los principales causantes y potenciadores de la evolución de la resistencia de las bacterias a los antibióticos es su uso masivo, lo que fomenta su adaptación al medio. Las bacterias se caracterizan porque pueden adquirir genes procedentes de otras bacterias no progenitoras. Esta transferencia de genes se conoce como Trasmisión Genética Horizontal (TGH) y puede provocar la transmisión de la resistencia bacteriana entre diferentes tipos de bacterias.¹⁴ Además, la resistencia puede ocurrir de forma espontánea por mutación, aunque la principal causa de la aparición y propagación de la resistencia bacteriana se debe al uso masivo de antibióticos, debido a que eliminan los competidores sensibles a los medicamentos dejando únicamente bacterias resistentes.

A pesar de las advertencias sobre los efectos negativos del consumo masivo de antibióticos, estos son recetados en exceso en todo el mundo. Un estudio elaborado en base a datos de la compañía IMS Health Midas, considerando el consumo de antibióticos como el volumen de ventas, indica que se recetan más de 22 píldoras de antibióticos por persona al año en Estados Unidos, lo que implica que su uso se ha masificado. En muchos otros países, el consumo de antibióticos no está regulado y se puede acceder a ellos sin necesidad de prescripción médica, lo que permite que sean medicamentos de muy fácil acceso. Además, factores como su bajo precio, su gran disposición y la posibilidad de adquirirlos en línea han propiciado el aumento del consumo incluso en aquellos países con una regulación sobre dichos medicamentos.

Se comienza, por tanto, a reconocer que no solo los genes resistentes a los antibióticos encontrados en patógenos clínicos son los causantes de la resistencia bacteriana, sino que a partir de bacterias comensales (aquellas que viven en organismos vivos pero sin ser ni dañinas ni beneficiosas para el mismo), bacterias patógenas e incluso bacteriófagos (virus que infectan únicamente a las bacterias), se puede obtener un reservorio de genes resistentes a los antibióticos, contribuyendo de forma notable al desarrollo y expansión de la resistencia bacteriana. Dicho reservorio de genes resistentes puede ser transmitido a una bacteria patógena mediante la TGH, lo que conlleva que la resistencia a los antibióticos se pueda propagar de bacterias comensales y ambientales a otras bacterias patógenas.¹⁵

Prescripción incorrecta o inapropiada

Otro de los factores que influyen en la resistencia bacteriana es la prescripción incorrecta o inapropiada. Diversos estudios indican que, a nivel mundial, la elección del medicamento o la duración del tratamiento es incorrecta entre el 30% y el 50% de los casos y que entre el 30% y 60% de los antibióticos recetados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son innecesarios o inapropiados. Por tanto, el uso óptimo de antibióticos es crucial en el entorno de los cuidados críticos debido principalmente al aumento constante de la resistencia bacteriana y la falta de desarrollo de nuevos antibióticos efectivos.¹⁶

La resistencia de bacterias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, a los antibióticos ha permitido la proliferación de múltiples enfermedades infecciosas difíciles o imposibles de tratar mediante medicamentos convencionales. La identificación temprana de bacterias causantes de enfermedades, y sus patrones de resistencia antimicrobiana en pacientes con enfermedades infecciosas, se encuentra ausente en muchos sistemas de salud pública, lo que favorece el uso de antibióticos inapropiados.¹⁷ Este incremento de la resistencia bacteriana se ve propiciado cuando se practican malas medidas de control de infecciones, de manera que las bacterias resistentes tienen la posibilidad de propagarse con mayor facilidad entre otros pacientes y en el medio ambiente, lo que ha impulsado el nivel pandémico que se lleva sufriendo desde las dos últimas décadas. Esta situación se traduce en un aumento de la mortalidad a nivel mundial. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estiman que, al menos en Estados Unidos, más de 2,8 millones de personas son infectadas por bacterias resistentes

12. Davies, J.; Davies, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, *3*, 417-433.

13. Dado-Gostar, P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect. Drug Resist.* **2019**, *12*, 3903-3910.

14. Ventola, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Crisis and Threats. *Pharmacol. Ther.* **2015**, *40*, 277-283.

15. Garrett, T. R.; Bhakoo, M.; Zhang, Z. Bacterial Adhesion and Biofilms on Surfaces. *Prog. Nat. Sci.* **2008**, *18*, 1049-1056.

16. Chadha, T. Bacterial Biofilms: Survival Mechanisms and Antibiotic Resistance. *J. Bacteriol. Parasitol.* **2014**, *5*, 190.

17. Stewart, P. S. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacterial Biofilms. *Int. J. Med. Microbiol.* **2002**, *292*, 107-113.

a los antibióticos, ascendiendo a un total de 35.000 muertes derivadas de esta situación. Además, se calcula que el coste asociado supera los 2.000 millones de dólares. Es por ello que la disponibilidad de datos epidemiológicos actualizados en referencia a la resistencia bacteriana sería de gran utilidad a la hora de diseñar estrategias de tratamiento de enfermedades infecciosas.¹⁸

A pesar de la creencia popular de que la autoprescripción no genera problemas en la salud, la incorrecta administración de antibióticos tiene efectos terapéuticos más que cuestionables sobre la salud del paciente, exponiéndolo a potenciales complicaciones en la terapia. Tanto el consumo inapropiado como las prescripciones erróneas pueden promover el desarrollo de la resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias, al favorecer el desarrollo de alteraciones genéticas como cambios en la expresión de los genes, la TGH o la mutagénesis, que consiste en la modificación del ADN de forma estable permitiendo que dicho material genético se transmita a células hijas. Los cambios en la expresión génica inducida por los antibióticos pueden aumentar la virulencia de los patógenos, mientras que el incremento de la mutagénesis y de la THG promueven la resistencia hacia los antibióticos y su expansión.

Formación de biopelículas

Por otro lado, las bacterias presentan la capacidad de formar biopelículas que les proporcionan protección frente a la acción de los antibióticos fomentando la resistencia a estos. Una biopelícula consiste en la formación de una colonia estructurada de microorganismos que se sitúa en una matriz sintetizada por las propias células y que se adhiere a la superficie de células y tejidos, o superficies sólidas como los suelos. En general, se componen de agua y pequeñas cantidades de exopolisacáridos (macromoléculas de carbohidratos sintetizadas por enzimas bacterianas), proteínas, ADN y diversos productos originarios de la ruptura de bacterias.¹⁹

La formación de biopelículas comienza con el proceso de adhesión de las bacterias a la superficie. Una vez adheridas, comienzan a dividirse de manera que las células hijas se propagan constituyendo una microcolonia. En la siguiente etapa, las bacterias secretan exopolisacáridos, que varían según el tipo de bacteria. Estos compuestos formarán parte estructural de la biopelícula, dando lugar a estructuras conocidas como “setas” en las que se observan diferentes canales. Por último, una vez formada la biopelícula, algunas

bacterias se liberan con el objetivo de generar nuevas biopelículas colonizando nuevas superficies (**Figura 11**).¹⁴

Como las biopelículas se componen principalmente de agua, solutos como los antibióticos pueden difundirse con cierta facilidad a través de la matriz de la biopelícula. Se calcula que aproximadamente el 40% de moléculas con una masa molar de entre 100 y 1000 g/mol pueden atravesar la biopelícula bacteriana, aunque la relativa facilidad de los antibióticos para moverse en las biopelículas no asegura que el medicamento vaya a poder ser introducido dentro de las bacterias. Si los antibióticos son inactivados mediante una reacción llevada a cabo por las bacterias, o son secuestrados por la propia biopelícula, su capacidad para introducirse en el interior de la biopelícula se verá reducida notablemente. Finalmente, en el caso de que la biopelícula no sea completamente impermeable al paso del antibiótico y éste consiga penetrar en el interior, las enzimas modificadoras de antibióticos jugarán un papel crítico para impedir la acción de dichos medicamentos sobre las bacterias. En la **Tabla 1** se muestra la capacidad de penetración en biopelículas de diversos antibióticos.¹⁷

Como se puede observar, diversos agentes antimicrobianos presentan restricciones en su difusión a través de las biopelículas debido a compuestos poliméricos extracelulares. Se ha observado que los antibióticos que son hidrofílicos, es decir, solubles en agua y que se encuentran cargados positivamente, como es el caso de los aminoglicósidos, presentan mayor dificultad que otros para atravesar la biopelícula. La formación de biopelículas por parte de las bacterias permite que las células se sitúen muy próximas entre sí, facilitándose de este modo el intercambio tanto de plásmidos (moléculas de ADN extracromosómico) como de ADN, permitiendo así su adaptación al medio. Por tanto, las bacterias utilizan una comunicación química que favorece la coordinación de su metabolismo adaptándose a cambios producidos en el ambiente.¹⁷

POSIBLES SOLUCIONES A LA CRISIS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

A continuación, se describen algunas soluciones para abordar la crisis de la resistencia bacteriana.

Variación de las condiciones físicas del medio para dificultar el desarrollo de biopelículas por parte de las bacterias

A pesar de que la formación de biopelículas fomenta la adquisición de resistencia por parte de las bacterias, existen factores que afectan a su desarrollo y que pueden ser utilizados en su contra en el tratamiento de enfermedades infecciosas.¹⁴

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019.

19. Iasa, I.; del Pozo, J. L.; Penadés, J. R.; Leiva, J. *Biofilms bacterianos e infección*. *An. Sist. Sanit. Navar.* **2005**, *28*, 163–175.

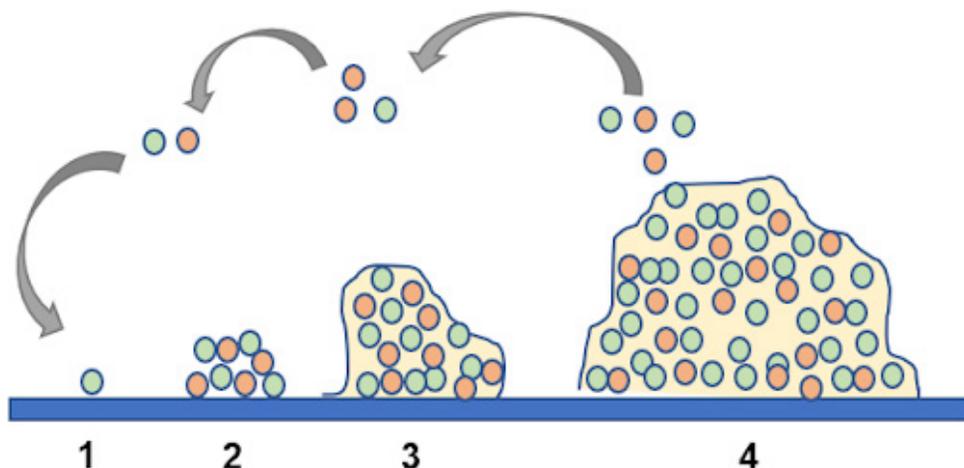


Figura 11. Formación de biopelículas bacterianas. Paso 1: adhesión de una bacteria a la superficie. Paso 2: agrupación de bacterias. Paso 3: formación de la biopelícula. Paso 4: crecimiento de la biopelícula y liberación de bacterias para la formación de nuevas biopelículas.

Cambios en el pH

Las membranas de las bacterias disponen de bombas de protones que los expulsan del citoplasma generándose un gradiente electroquímico de membrana. Dicha afluencia pasiva de protones originada por la fuerza protón motriz puede causar un problema en la regulación del pH en el citoplasma de las bacterias. En consecuencia, si se producen grandes variaciones del pH externo puede desencadenarse un proceso biocida, es decir, la detención del desarrollo de las bacterias. Las bacterias responden a cambios de pH tanto externos como internos ajustando la síntesis y actividad de diferentes proteínas implicadas en numerosos procesos celulares. Se ha demostrado que si se aumenta de forma gradual la acidez del medio la posibilidad de supervivencia por parte de las bacterias es mayor que si se aumenta la acidez de forma brusca. Esto sugiere que las bacterias disponen de mecanismos mediante los cuales se pueden adaptar a cambios pequeños, sin embargo, no son capaces de adaptarse a cambios bruscos de pH.¹⁵

Variación de las propiedades reológicas y adhesivas con la temperatura

Las biopelículas poseen propiedades reológicas, es decir, capacidad para deformarse y fluir gracias a su viscosidad y su respuesta elástica a esfuerzos mecánicos originados a partir de tensiones externas. Estas propiedades derivan de sustancias poliméricas extracelulares como son el alginato, xantano o agregados de goma gellan (goma vegetal obtenida mediante la fermentación aerobia de la glucosa por parte de la bacteria *Sphingomonas elodea*). Dichos compuestos poliméricos se caracterizan por poder formar geles viscoelásticos altamente hidratados a partir de la formación de enlaces de hidrógeno, proporcionando gran estabilidad mecánica. La matriz de las biopelículas formada a

Antibiótico	Microorganismo	Penetración	Referencia
Piperacilina	<i>P. aeruginosa</i>	No	20
Gentamicina		No	21
Ciprofloxacina		Sí	22
Levofloxacina		Sí	17
Amikacina		No	
Imipenem		Sí	
Ofloxacina		Sí	
Esparfloxacina		Sí	
Tobramicina		No	
Rifampicina	<i>S. epidermidis</i>	Sí	23
Vancomicina		Sí	
Ofloxacina		Sí	24
Rifampicina		Sí	25
Latamoxef	<i>E. coli</i>	Sí	26
Ampicilina	<i>K. pneumoniae</i>	No	27
Ciprofloxacino		Sí	

Tabla 1. Medidas experimentales de la penetración de antibióticos en biopelículas.

partir de estas sustancias poliméricas extracelulares permite resistir al estrés debido a varios factores:

- Tensión elástica: debida a una combinación de polímeros unidos a través de una serie de enlaces de hidrógeno débiles, permitiendo así su deformación frente a una presión externa sin producir rotura de la matriz.
- Amortiguación viscosa: cuando se produce una tensión externa, la matriz puede amortiguar su efecto debido a la fricción polimérica y rotura de enlaces de hidrógeno.
- Alineación de los polímeros: tras producirse la tensión, los polímeros presentan la capacidad de alinearse en la dirección del corte.

Por tanto, vemos que dichas propiedades permiten una mejor adaptación de las bacterias que se agrupan en forma de biopelículas, sin embargo, estas propiedades cambian debido al efecto de la temperatura. A medida que aumenta la temperatura, los polisacáridos que forman parte de la matriz generan una sustancia similar a un gel, cuya concentración se eleva alcanzando un punto crítico a partir del cual se ve afectada la viscosidad de los polisacáridos y, por tanto, disminuye la capacidad de adherencia de las biopelículas a las superficies. Como consecuencia, las bacterias presentan más dificultades a la hora de desarrollarse y expandirse.¹⁵

Efecto de la temperatura sobre la actividad enzimática

La temperatura óptima de desarrollo de un microorganismo se relaciona con el aumento del consumo de nutrientes permitiendo la formación de la biopelícula de forma rápida. Como el metabolismo se encuentra asociado a la actividad enzimática podemos decir, por tanto, que la formación de biopelículas depende de las enzimas. Por otro lado, las enzimas al ser proteínas presentan una velocidad de actuación que se ve influenciada por la temperatura. Podemos distinguir dos tipos de temperaturas: la óptima, es decir aquella que permite el desarrollo correcto de las bacterias; y las que se alejan del valor óptimo y por tanto disminuyen la eficiencia del crecimiento bacteriano a causa de la reducción en el número de enzimas disponibles.²⁸

Uso de bacteriófagos como alternativa a los antibióticos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan las bacterias provocándoles su muerte.²⁹ Su actuación consiste en la generación de enzimas conocidas como endolisinas. Estas enzimas poseen dominios específicos mediante los cuales pueden anclarse de forma selectiva sobre la bacteria lo cual hidroliza el peptidoglicano de la pared bacteriana y

provoca su muerte. El peptidoglicano (**Figura 12**) consiste en un copolímero lineal que forma la estructura principal de la pared bacteriana. Se encuentra constituido por *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmuránico unidos a partir de un enlace β -1,4. Este copolímero proporciona resistencia y protección a las bacterias frente a la ruptura osmótica en medios acuáticos.³⁰

Al hidrolizar el peptidoglicano de la pared celular bacteriana, las endolisinas pueden actuar como bactericidas, y de esta forma desarrollar nuevas alternativas a la hora de tratar enfermedades infecciosas. Aunque la terapia fágica se encuentra todavía en desarrollo, ya se plantean diversas ventajas frente a las terapias basadas en antibióticos:³¹

- Gran parte de los antibióticos posee un espectro de actuación amplio, lo que les permite actuar frente a diversas bacterias, sin embargo, también pueden producir efectos de eliminación de microorganismos beneficiosos para el comensal. Esto no tiene lugar en el caso de la utilización de los fagos, pues presentan un rango de acción muy específico a través de la generación de endolisinas.
- Los antibióticos pueden causar efectos indeseados como contraindicaciones durante el embarazo, alergias, daños en ciertos órganos, etc., mientras que en el caso de los fagos esto no ocurre.
- Tanto los antibióticos como los bacteriófagos poseen la misma efectividad al eliminar las bacterias sensibles a estos.
- La producción de bacteriófagos presenta un menor coste que la de antibióticos.

Alternativas al uso de antibióticos como promotores del crecimiento

Actualmente, podemos encontrar diferentes agentes

-
20. Hoyle, B. D.; Alcántara, J.; Costerton, J. W. *Pseudomonas Aeruginosa Biofilm as a Diffusion Barrier to Piperacillin*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2054–2056.
21. Yasuda, H.; Ajiki, Y.; Kawada, T.; Yokota, T. *Interaction Between Biofilms Formed by Pseudomonas-Aeruginosa and Clarithromycin*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1749–1755.
22. Suci, P. A.; Mittelman, M. W.; Yu, F. P.; Geesey, G. G. *Investigation of Ciprofloxacin Penetration into Pseudomonas-Aeruginosa Biofilms*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 2125–2133.
23. Shigeta, M.; Tanaka, G.; Komatsuzawa, H.; Sugai, M.; Suginaka, H.; Usui, T. *Permeation of Antimicrobial Agents through Pseudomonas Aeruginosa Biofilms: A Simple Method*. *Chemotherapy* **1997**, *43*, 340–345.
24. Yasuda, H.; Ajiki, Y.; Koga, T.; Yokota, T. *Interaction between Clarithromycin and Biofilms Formed by Staphylococcus-Epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 138–141.
25. Zheng, Z.; Stewart, P. *Penetration of Rifampin through Staphylococcus Epidermidis Biofilms*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 900–903.
26. Dunne, W. M.; Mason, E. O.; Kaplan, S. L. *Diffusion of Rifampin and Vancomycin through a Staphylococcus-Epidermidis Biofilm*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2522–2526.
27. Jouenne, T.; Tresse, O.; Junter, G. A. *Agar-Entrapped Bacteria as an in Vitro Model of Biofilms and Their Susceptibility to Antibiotics*. *Microbiol. Lett.* **1994**, *119*, 237–242.
28. Stepanović, S.; Ćirković, I.; Mijač, V.; Švabic-Vlahović, M. *Influence of the Incubation Temperature, Atmosphere and Dynamic Conditions on Biofilm Formation by Salmonella Spp.* *Food Microbiol.* **2003**, *20*, 339–343.
29. Yosef, I.; Kiro, R.; Molshanski-Mor, S.; Edgar, R.; Quimron, U. *Different Approaches for Using Bacteriophages against Antibiotic Resistant Bacteria*. *Bacteriophage* **2014**, *4*, e28491.
30. Ent, F.; Amos, L. A.; Löwe, J. *Prokaryotic Origin of the Actin Cytoskeleton*. *Nature* **2001**, *413*, 39–44.

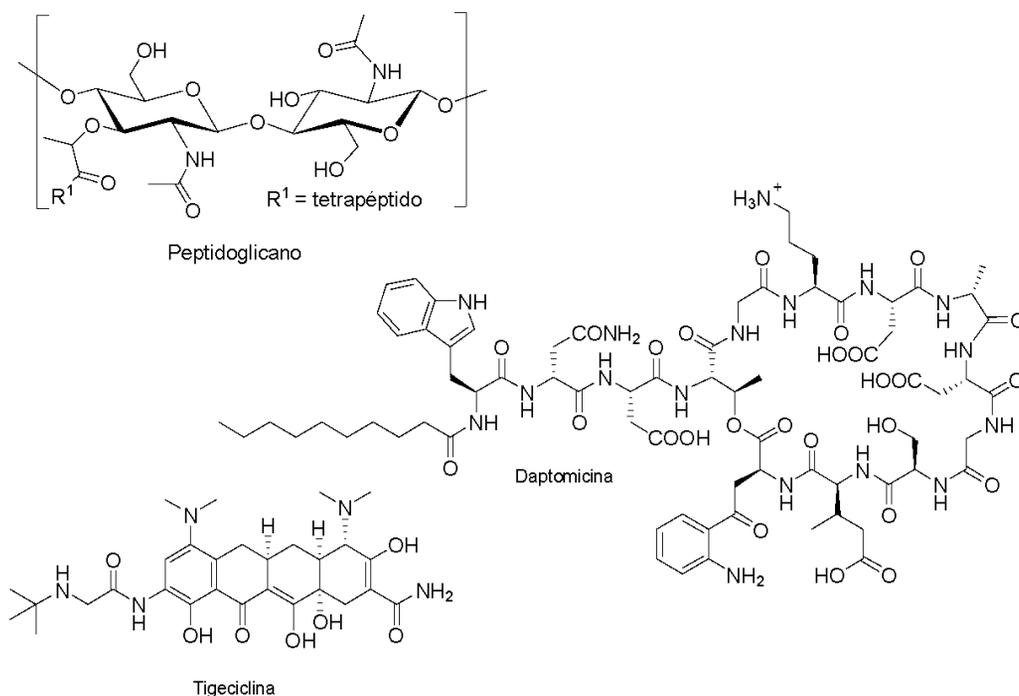


Figura 12. Estructura del peptidoglicano, daptomicina y tigeclina.

promotores del crecimiento como enzimas,³² probióticos (monocultivos o cultivos mixtos de organismos vivos que en cantidades adecuadas proporcionan un beneficio para la salud del anfitrión),³³ prebióticos (macromoléculas que producen efectos beneficiosos en el microbiota),³⁴ etc.

Cabe destacar el caso de los ácidos orgánicos. Químicamente hablando, los ácidos orgánicos que se usan en la industria de piensos son básicamente ácidos monocarboxílicos, principalmente ácido fórmico, acético, propiónico y butírico. Además de estos ácidos, también se suelen emplear ácidos carboxílicos con grupos hidroxilo como son el ácido láctico, málico, tartárico y cítrico.³⁵ Estos compuestos se pueden administrar mediante el pienso o el agua a los animales de granja y se pueden emplear tanto en su forma ácida como en su forma de sal, principalmente en forma de sales sódicas, cálcicas y potásicas.³⁶ Se ha demostrado que el uso de ácidos orgánicos como agentes potenciadores del crecimiento tiene beneficios significativos en el caso de la producción porcina y avícola, principalmente. Por ejemplo, el uso del ácido fumárico y butírico como suplementos en los piensos de los pollos permite mejorar el aumento de peso de estos animales.³⁷

Por otro lado, los péptidos antimicrobianos también se están posicionando como alternativas al uso de antibióticos en la actualidad. Se trata de péptidos de pequeño tamaño con actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, así como hongos y virus.³⁸ Poseen generalmente entre 12 y 100 aminoácidos catiónicos e hidrofóbicos. Presentan capacidad para interactuar con microorganismos con carga negativa en sus membranas gracias a que son moléculas anfífilas.³⁹ Ciertos estudios afirman que su uso en la alimentación de aves de corral fomenta un aumento de peso del animal, un incremento en la capacidad de absorber nutrientes y además mejoran la salud de los animales gracias a su acción antibacteriana.⁴⁰ Los péptidos más utilizados como agentes antimicrobianos son la cecropina y la magainina. La mayoría se puede sintetizar químicamente, pero supone un proceso muy costoso, por lo que su uso en piensos se encuentra muy limitado. Debido a esto, en la actualidad se están buscando posibles soluciones que hagan viable el uso de péptidos antimicrobianos como factores de crecimiento animal.

31. García, E.; López, R. Los bacteriófagos y sus poderes génicos como agentes antimicrobianos. *Rev. Esp. Quimioter.* **2002**, *15*, 305-312.
32. Gadde, U.; Kimt, W. H.; Oht, S. T.; Lillehoj, H. S. Alternatives to Antibiotics for Maximizing Growth Performance and Feed Efficiency in Poultry: A Review. *Anim. Health Res. Rev.* **2017**, *18*, 26-45
33. Brown, M. Modes of Action of Probiotics: Recent Developments. *J. Anim. Vet. Adv.* **2011**, *10*, 1895-1900.
34. Patterson, J. A.; Burkholder, K. M. Application of Prebiotics and

- Probiotics in Poultry Production. *Poult. Sci. J.* **2003**, *82*, 627-631.
35. Dibner, J. J.; Buttin, P. Use of Organic Acids as a Model to Study the Impact of Gut Microflora on Nutrition and Metabolism. *J. Appl. Poult. Res.* **2002**, *11*, 453-463.
36. Huyghebaert, G.; Ducatelle, R.; Immerseel, F. V. An Update on Alternatives to Antimicrobial Growth Promoters for Broilers. *Vet. J.* **2011**, *187*, 182-188.
37. Banday, M. T.; Adil, S.; Khan, A.; Untoo, M. A Study on Efficacy of Fumaric Acid Supplementation in Diet of Broiler Chicken. *Int. J. Poult. Sci.* **2015**, *11*, 589-594.
38. Li, Y.; Xiang, Q.; Zhang, Q.; Huang, Y.; Su, Z. Overview on the Recent Study of Antimicrobial Peptides: Origins, Functions, Relative

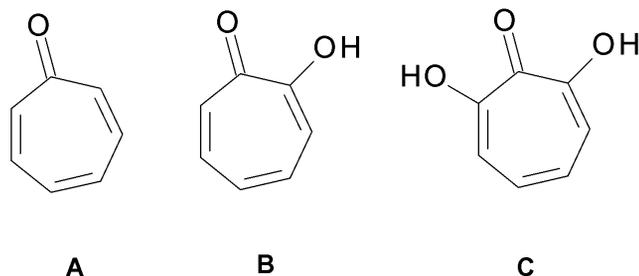


Figura 13. Estructura de tropona (A), tropolona (B) 7-hidroxitropolona (C).

Nuevos antibióticos

Con el desarrollo de la resistencia bacteriana y la posterior pérdida de efectividad de los antibióticos convencionales, los químicos se han centrado en la búsqueda de nuevos antibióticos procedentes de fuentes naturales como bacterias, así como en la síntesis de nuevos antibióticos. A continuación, se muestran unos ejemplos.

Linezolid

Es un antibiótico perteneciente al grupo de las oxazolidinonas, como ya se mencionó anteriormente. Presenta una estructura tricíclica con un anillo bencénico fluorado y un anillo de morfolina (**Figura 7**), los cuales le confieren su capacidad de eliminar a las bacterias Gram-positivas. El linezolid actúa fijándose a la subunidad 50S de los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas.⁴¹ Aunque es activo frente a la mayoría de las bacterias Gram-positivas, cabe destacar su actividad frente a *Staphylococcus aureus*.⁴² Este antibiótico presenta efecto bacteriostático, es decir, no produce la muerte de la bacteria, sino que impide que se reproduzca de manera que cuando la bacteria envejece y muere no deja descendencia.

Daptomicina

La daptomicina (**Figura 12**) es un antibiótico lipopeptídico formado por un núcleo hidrófilo (compuesto por un lipopeptido de trece aminoácidos) junto con una cadena

lipófila. Este antibiótico (cuya actividad depende de los niveles fisiológicos de iones Ca^{2+}) actúa insertándose en la membrana citoplasmática de las bacterias Gram-positivas generando poros. Estos poros permiten la liberación de compuestos intracelulares y provocan además un flujo de iones K^+ que origina una despolimerización de la membrana plasmática. Esto conduce a una inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis de proteínas, produciéndose finalmente la muerte de la célula. La daptomicina no genera la lisis (ruptura de la pared bacteriana) de las bacterias una vez muertas por lo que se produce una menor liberación de productos de degradación bacteriana.⁴³

Tigeciclina

Presenta un esqueleto constituido por cuatro anillos que proporciona las propiedades antibacterianas (**Figura 12**). Tiene un amplio espectro de actuación y la capacidad de evitar los mecanismos de resistencia de las bacterias. Estas propiedades se las confiere la presencia de un grupo N-alquilglucilamida en la posición 9 del anillo D.⁴⁴

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas llevada a cabo en la subunidad 30S del ribosoma. Además, actúa bloqueando la entrada en el sitio A del ribosoma de las moléculas de aminoacil-ARNt, lo que imposibilita que continúe la entrada de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en la etapa de elongación. Aunque en la mayoría de los casos actúa como bacteriostático, frente a algunos microorganismos presenta efecto bactericida y por tanto produce la muerte directa de la bacteria. Por otro lado, este antibiótico no se ve afectado por los dos principales mecanismos de resistencia bacteriana más importantes en el caso de las tetraciclinas.⁴⁵

Troponoides

Los compuestos troponoides incluyen las troponas, tropolonas e hidroxitropolonas y sus derivados. Todos ellos presentan un anillo de 7 miembros y poseen carácter aromático no bencenoide (**Figura 12**).⁴⁶ En los últimos años, el interés por estos compuestos se ha visto incrementado

Mechanisms and Application. *Peptides* **2012**, *37*, 207–215.

39. Wang, K.; Yan, J.; Dang, W.; Xie, J.; Yan, B.; Yan, W.; Sun, M.; Zhang, B.; Ma, M.; Zhau, Y.; Jia, F.; Zhu, R.; Chen, W.; Wang, R. Dual Antifungal Properties of Cationic Antimicrobial Peptides Polybia-MPI: Membrane Integrity Disruption and Inhibition of Biofilm Formation. *Peptides* **2014**, *56*, 22–29.
40. Choi, S. C.; Ingale, S. L.; Kim, J. S.; Know, Y. K.; Chae, B. J. An Antimicrobial Peptide-A3: Effects on Growth Performance, Nutrient Retention, Intestinal and Faecal Microflora and Intestinal Morphology of Broilers. *Br. Poult. Sci.* **2013**, *54*, 738–746.
41. Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Barbachyn, M. R. The Discovery of Linezolid, the First Oxazolidinone Antibacterial Agent. *Infect. Disord. Drug Targets* **2001**, *1*, 181–199.

42. Jones, R. N.; Stilwell, M. G.; Hogan, P. A.; Sheehan, D. J. Activity of Linezolid against 3,251 Strains of Uncommonly Isolated Gram-Positive Organisms: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1491–1493.
43. Silverman, J.; Perlmuter, N. G.; Shapiro, H. M. Correlation of Daptomycin Bactericidal Activity and Membrane Depolarization in *Staphylococcus Aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2538–2544.
44. Noskin, G. A. Tigecycline: A New Glycylcycline for Treatment of Serious Infections. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, 1537–6591.
45. Bergeron, J.; Ammirati, M.; Danley, D.; James, L.; Norcia, M.; Retsema, J.; Strick, C. A.; Su, W.; Sutcliffe, J.; Wondrack, L. Glycylcyclines

notablemente debido a que los derivados troponoides pueden presentar propiedades antibacterianas frente a bacterias del tipo *S. aureas*, *E. coli*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*.⁴⁷

CONCLUSIONES

El descubrimiento y desarrollo de los antibióticos supuso un hito en la historia de la ciencia y de la medicina pues permitió tratar enfermedades incurables hasta la fecha, lo que se tradujo en un aumento de la esperanza de vida. Debido a sus beneficiosos efectos, su uso se extendió rápidamente entre la sociedad sin percatarse de que su abuso generaría resistencia bacteriana. La resistencia bacteriana a los antibióticos constituye actualmente uno de los principales problemas a los que la sociedad debe poner solución con la mayor celeridad posible, pues aumenta de manera exponencial con el paso del tiempo y está derivando en un aumento de la mortalidad. Paradójicamente, los mismos fármacos que han supuesto un fiel aliado frente a las enfermedades infecciosas desde su descubrimiento constituyen ahora un problema de índole mundial debido a su uso masivo, entre otros factores.

El incremento de la resistencia bacteriana es un problema que no se puede aparcarse en el tiempo, pues derivaría en un empeoramiento de la situación. Por parte de los gobiernos, en colaboración con los colectivos médicos, se deben tomar soluciones que pasen por la concienciación de la sociedad sobre el riesgo que encarna el abuso de estos medicamentos, así como promover la correcta utilización de estos. Por su parte, la ciencia debe jugar un papel primordial en este problema, descubriendo y desarrollando nuevos antibióticos efectivos frente a bacterias resistentes, así como elaborando estudios que permitan conocer mejor las causas que generan dicha resistencia.

Recibido: 3 de febrero de 2021

Aceptado en forma final: 2 de marzo de 2021

BIBLIOGRAFÍA Y ENLACES DE INTERÉS

Patini, R.; Mangino, G.; Martellaci, L.; Quaranta, G.; Masucci, L.; Gallenzi, P. *The Effect of Different Antibiotic Regimens on Bacterial Resistance: A Systematic Review. Antibiotics* **2020**, *9*, 22.

Fair, R. J.; Tor, Y. *Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. Perspect. Medicin. Chem.* **2014**, *6*, 25-64.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Plaza-Pedroche, R. y Rodríguez-López, J. Resistencia bacteriana: un nuevo desafío científico. *Revista de Química*, **2021**, *35*(1), 6-21. <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/23341>

Bind to the High-Affinity Tetracycline Ribosomal Binding Site and Evade Tet(M)- and Tet(O)-Mediated Ribosomal Protection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2226–2228.

46. Bentley, R. A Fresh Look at Natural Troponoids. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 118-138.

47. Cao, F.; Orth, C.; Donlin, M. J.; Adegboyega, P.; Meyers, M. J.; Murelli, R. P.; Elagawany, M.; Elgendy, B.; Tavis, J. E. Synthesis and Evaluation of Troponoids as a New Class of Antibiotics. *ACS Omega* **2018**, *3*, 15125–15133.