

Desafiando la resistencia a los antibióticos: Estrategias innovadoras para un futuro prometedor

*Gabriela Gaytán Chávez¹ Alberto Rafael Cervantes Villagrana²

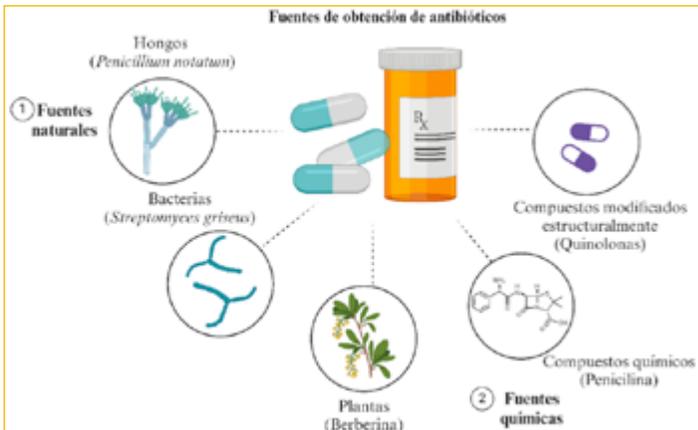


Figura 1. Fuentes de obtención de antibióticos. Autoría propia; imagen creada por los autores utilizando Biorender.

Resumen

La resistencia a los antibióticos es una amenaza global para la salud pública. Cada año mueren aproximadamente 700,000 personas en el mundo debido a infecciones por bacterias resistentes. La disminución de la eficacia de los antibióticos dificulta intervenciones médicas como trasplantes y cirugías. Si no se toman medidas al respecto, se estima que para el 2050 la resistencia cause hasta 10 millones de muertes anuales. Estrategias para combatir este problema incluyen el uso responsable de antibióticos y el desarrollo de nuevos medicamentos. La lucha contra la resistencia a los antibióticos requiere un esfuerzo global y coordinado que integre políticas de salud pública, educación, investigación científica y desarrollo de nuevos tratamientos.

Siglo XX, el origen de los antibióticos

El siglo XX presenció uno de los eventos más trascendentales en la historia de la medicina: el descubrimiento de los antibióticos. Anteriormente, las infecciones como la neumonía o la gonorrea eran graves amenazas para la salud, pues no se contaba con algún medicamento capaz de combatirlas. Los hospitales estaban llenos de pacientes luchando contra infecciones bacterianas y el personal médico se encontraba impotente ante la falta de soluciones. No obstante, el mundo cambió en 1928, cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina, el primer antibiótico de origen natural, aislado del hongo *Penicillium notatum* (Mohr, 2016). Actualmente, la penicilina y otros antibióticos se aíslan de fuentes naturales, se sintetizan químicamente o se obtienen mediante la modificación estructural de moléculas base, como se ve en la figura 1 (Cárdenas, 2018).

La resistencia a los antibióticos: una grave amenaza para el mundo

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en las últimas décadas en una seria preocupación para la salud pública en todo el mundo. Cada año, aproximadamente 700,000 personas pierden la vida a causa de infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos (OMS, 2019).

Pero ¿qué es exactamente la resistencia a los antibióticos? Sucede cuando las bacterias presentan cambios que les permiten sobrevivir a los antibióticos y éstos ya no son efectivos para eliminarlas o detener su crecimiento. Las bacterias que se vuelven resistentes a múltiples antibióticos son llamadas "superbacterias" o "bacterias ultrarresistentes" (Arturo, 2023).

Y ¿por qué es tan preocupante esto? Porque los antibióticos son herramientas cruciales que usan la medicina para tratar infecciones, desde una simple infección en vías urinarias hasta una cirugía mayor. Las personas confían en los antibióticos para mantenerse sanas y seguras, pero cuando estos medicamentos pierden su eficacia, el escenario al que nos enfrentamos es sumamente aterrador.

La resistencia a los antibióticos no solo dificulta el tratamiento de infecciones frecuentes, sino que complica el manejo de infecciones graves y hace que los procedimientos médicos, como las cirugías, se vuelvan más peligrosos. Así como los trasplantes de órganos, la quimioterapia contra el cáncer, o incluso una cesárea. Sin antibióticos efectivos, estos procedimientos médicos serán de alto riesgo, pues las bacterias prosperarían sin control, aumentando el número de infecciones y el índice de mortalidad, **ver figura 2** (OPS, 2021).

Si no se toman acciones significativas para abordar este problema, para el año 2050, la resistencia a antibióticos provocará hasta 10 millones de muertes cada año (OMS, 2019). Esta cifra resalta la necesidad urgente de actuar para cuidar la efectividad de los antibióticos.

Entonces, ¿qué se puede hacer al respecto? Es importante adoptar un enfoque multifacético, es decir, usar con responsabilidad los antibióticos en humanos y animales, mejorar las medidas de los hábitos de higiene y saneamiento, fomentar la educación pública sobre el uso adecuado e invertir en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

¹Maestría en Ciencias Biomédicas, Área de Ciencias de la Salud, Campus UAZ Siglo XXI, Universidad Autónoma de Zacatecas.

*gabriela.gaytan.c@gmail.com

²Unidad Académica de Ciencias Químicas, Campus UAZ siglo XXI, Universidad Autónoma de Zacatecas.*

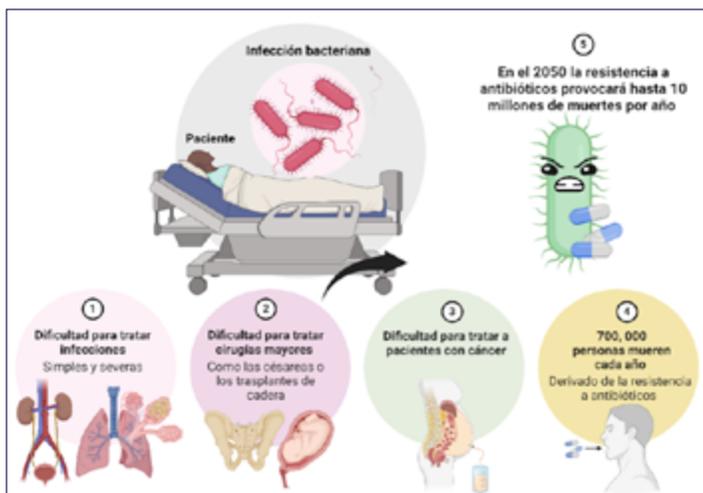


Figura 2. Consecuencias de la resistencia a antibióticos. Autoría propia; imagen creada por los autores utilizando Biorender.

Cuando los antibióticos fallan: el poder de adaptación de las bacterias

¿Qué ocurre cuando no seguimos adecuadamente un tratamiento con antibióticos? Las bacterias son organismos muy pequeños, pero sorprendentemente adaptables. Cuando no se sigue adecuadamente un tratamiento con antibióticos, estos diminutos microbios logran desarrollar resistencia a estos medicamentos, desafiando su capacidad para combatir las infecciones.

Una de las estrategias más comunes que emplean las bacterias para volverse resistentes es expulsar el antibiótico de su interior. Lo hacen utilizando proteínas ancladas a la membrana celular, las cuales actúan como bombas de expulsión. Así, reducen la concentración del medicamento dentro de la célula disminuyendo su efecto. Las bacterias también pueden producir enzimas, las cuales ayudan a modificar o degradar la estructura química del medicamento, volviéndolo incapaz de matar a la bacteria (Arturo, 2023).

Algunas bacterias son capaces de modificar la zona donde los antibióticos se unen a ellas para entrar en su interior, como estas zonas se alteran, el antibiótico deja de ingresar (y matar a la bacteria), permitiendo que ésta sobreviva y se multiplique. También pueden cambiar la permeabilidad de su membrana, reduciendo así la entrada de antibióticos (Arturo, 2023).

Las bacterias han ido especializándose en el arte de la supervivencia, cada vez que no seguimos adecuadamente un tratamiento con antibióticos, les estamos dando la oportunidad de perfeccionar aún más sus estrategias de resistencia, como se observa en la **figura 3** (Arturo, 2023). Conocer y entender estos mecanismos de adaptación bacteriana es fundamental para desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos que permitan hacerle frente a esta grave amenaza para el mundo.

Avances preclínicos en el desarrollo de nuevos antibióticos

La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública mundial, por lo que es importante que la investigación actual priorice la búsqueda de nuevos antibióticos dirigidos hacia las bacterias resistentes.

Una de las estrategias prometedoras para abordar este problema, es el desarrollo de nuevos antibióticos mediante la modificación de la estructura de moléculas base, una metodología conocida como Análisis de Relación Estructura-Actividad (QSAR, por sus siglas en inglés, *Quantitative Structure-Activity Relationship*). Este enfoque usa datos experimentales junto con la descripción de las características fisicoquímicas de una molécula para predecir información de su actividad antimicrobiana, apoyándose en un modelo matemático validado que realiza la predicción de la actividad antimicrobiana de la molécula modificada (Dominguez, 2019). Existen también los análisis *in silico*, un término utilizado para referirse a experimentos o análisis que son realizados computacionalmente.

Es fundamental destacar la importancia de las evaluaciones *in vitro* (en células) de las moléculas modificadas, complementando los análisis *in silico*. Estas pruebas proporcionan información sobre la eficacia antimicrobiana de la molécula modificada en bacterias específicas, determinando la susceptibilidad de la bacteria frente a la molécula; es decir, la capacidad de la molécula para inhibir o eliminar bacterias (Medellín, 2023).

Por otro lado, las evaluaciones *in vivo* (en organismos vivos huéspedes de bacterias, por ejemplo, ratones) resultan imprescindibles, ya que permiten comprender el comportamiento de moléculas en un entorno biológico más complejo y similar al del ser humano. Además de evaluar la eficacia de la molécula, estas pruebas ofrecen información valiosa sobre su seguridad en un entorno más realista (Veyna, 2021).

Un ejemplo de éxito de una evaluación completa (*in silico*, *in vitro* e *in vivo*) de moléculas, es la delafloxacina, un antibiótico perteneciente a la familia de las fluoroquinolonas, el cual fue probado en adultos con infecciones complicadas de piel, siendo un antibiótico bien tolerado y efectivo como terapia para tratar este tipo de infecciones (Pullman, 2017).

Evaluación de moléculas innovadoras: Un enfoque integral

En la actualidad, diversos grupos de investigación se dedican al estudio de las fluoroquinolonas, una familia de antibióticos con propiedades notables. Estos grupos se enfocan en evaluar compuestos derivados de las fluoroquinolonas mediante enfoques *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Un ejemplo destacado de este tipo de trabajo es el que se realiza en el laboratorio de Inmunología y Terapéutica Experimental de la Universidad Autónoma de Zacatecas.

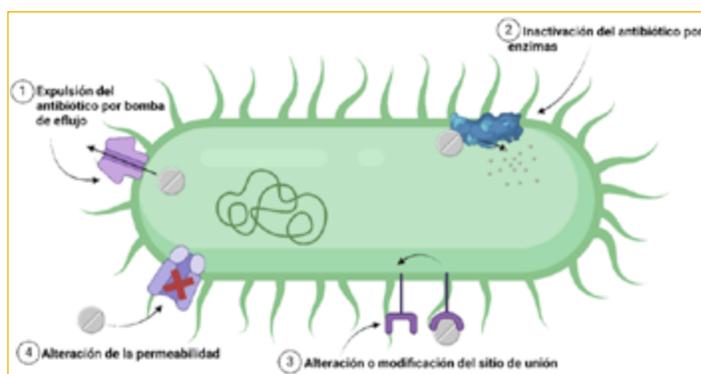


Figura 3. Mecanismos de resistencia a antibióticos. Autoría propia; imagen creada por los autores utilizando Biorender.

Pero, ¿qué hace que esta familia de antibióticos sea interesante para ser considerada objeto de estudio? Las fluoroquinolonas son reconocidas y empleadas por su eficacia frente a un número considerable de bacterias, su uso abarca el tratamiento de diversas infecciones como las de tracto urinario, las digestivas, las de transmisión sexual, las respiratorias y las óseas.

Este enfoque multidisciplinario que combina la exploración computacional, los estudios en células y los ensayos en modelos animales, proporcionan información para comprender mejor la acción de estos compuestos y su potencial terapéutico.

Conclusiones

La resistencia a los antibióticos representa una de las mayores amenazas para la salud pública mundial, complicando el tratamiento de infecciones comunes y aumentando el riesgo en procedimientos médicos críticos. Para abordar esta crisis, es fundamental adoptar un enfoque multifacético y coordinado. El uso responsable de antibióticos tanto en humanos como en animales es crucial para frenar la propagación de la resistencia. Además, mejorar las medidas de higiene y saneamiento, así como educar al público sobre el uso adecuado de estos medicamentos, son pasos esenciales.

La investigación y desarrollo de nuevos antibióticos es una pieza clave en esta lucha. Estrategias innovadoras, como el QSAR y las evaluaciones *in silico*, *in vitro* e *in vivo* son prometedoras para identificar y desarrollar nuevos agentes antimicrobianos. En resumen, la lucha contra la resistencia a los antibióticos requiere un esfuerzo global y coordinado que integre políticas de salud pública, educación, investigación científica y desarrollo de nuevos tratamientos. Solo así podremos preservar la eficacia de los antibióticos y proteger la salud pública mundial.

Referencias

1. Mohr, K. I. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol* **2016**, 398, 237–272. https://doi.org/10.1007/82_2016_499.
2. Cárdenas, J.; Castillo, O.; De Cámara, C.; González, V. Combatiendo La Resistencia Bacteriana: Una Revisión Sobre Las Terapias Alternas a Los Antibióticos Convencionales. *Boletín Venezolano de Infectología* **2018**, 29, 11-19.
3. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. <https://www.who.int/es/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis> (acceso: 2023-09-16).
4. Camacho Silvas, L.A. Resistencia Bacteriana, Una Crisis Actual. *Rev Esp Salud Pública*, **2023**, 97, e202302013.
5. OPS. Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos#:~:text=La%20resistencia%20a%20los%20antibi%C3%B3ticos,resistentes%20de%20las%20mismas%20bacterias>. (acceso: 2024-04-10).
6. OMS. Un nuevo informe insta a actuar con urgencia para prevenir una crisis causada por la resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis> (acceso: 2024-04-10).
7. Dominguez Dueñas, L.; Goode-Romero, G.; Aguayo-Ortiz, R. Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad/ Propiedad En Dos Dimensiones Empleando El Programa R. *Educación Química*, **2019**, 30, 27-40. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2019.2.67211>.
8. Medellín-Luna, M. F.; Hernández-López, H.; Castañeda-Delgado, J. E.; Martínez-Gutiérrez, F.; Lara-Ramírez, E.; Espinoza-Rodríguez, J. J.; García-Cruz, S.; Portales-Pérez, D. P.; Cervantes-Villagrana, A. R. Fluoroquinolone Analogs, SAR Analysis, and the Antimicrobial Evaluation of 7-Benzimidazol-1-Yl-Fluoroquinolone in In Vitro, In Silico, and In Vivo Models. *Molecules*, **2023**, 28, 6018. <https://doi.org/10.3390/molecules28166018>.
9. Veyna, L.A. "Selección Mediante Un Cribado Del Derivatizado de Fluoroquinolonas Más Efectivo Sobre S. Aureus y K. Pneumoniae y Su Evaluación", en *Un Modelo Murino de Neumonía Aguda*, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, **2021**.
10. Pullman, J.; Gardovskis, J.; Farley, B.; Sun, E.; Quintas, M.; Lawrence, L.; Ling, R.; Cammarata, S.; Barvinska, A.; Chowes, M.; Cortes, D.; Dar, S.; Datsenko, O.; Eyzaguirre, R.; Modesto, B. F.; Gardovskis, J.; Horcajada Gallego, J. P.; Hussein, O.; Kabler, H.; Keech, R.; Kemény, L.; Kosulnykov, S.; Kosynskyi, O.; Lovcinovskis, V.; Lucasti, C.; Manos, P.; Munoz, C.; Nalivaiko, M.; Nseir, W.; O'Mara, S.; O'Riordan, W.; Overcash, S.; Puljiz, I.; Pullman, J.; Rahav, G.; Mesa, J. D. R.; Shah, S.; Shevchenko, V.; Shu, W.; Snipe, K.; Vasylyuk, S.; Zaichuk, A. Efficacy and Safety of Delafloxacin Compared with Vancomycin plus Aztreonam for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2017**, 72, 3471–3480. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx329>.