

La resistencia a antibióticos: Un reto para la biotecnología

Por María Gabriela Barrios

Existe evidencia de que la resistencia a los antibióticos incrementará en el tiempo dejando la interrogante abierta sobre qué haremos cuando los antibióticos que se producen actualmente dejen de funcionar para el tratamiento de las enfermedades causadas por bacterias. La industria biotecnológica tiene el reto en sus manos de crear nuevos fármacos que le haga frente a los microorganismos multiresistentes.

¿Qué es la resistencia a antibióticos?

Cuando se introduce un nuevo antibiótico este tiene efectos positivos de manera inmediata, pero luego de un tiempo las bacterias se adaptan al antibiótico y surge el fenómeno de la resistencia a los antibióticos, los cuales van perdiendo su efectividad de manera gradual hasta que se hacen completamente resistentes a las bacterias contra las cuales solían ser eficaces ([OMS, 2020](#)). En una población bacteriana existe diversidad genética, dando como resultado, variaciones en algunas de sus características. Esta diversidad está relacionada a las mutaciones en el material genético que ocurren de forma natural. Así, al usar un antibiótico la mayoría de las bacterias son afectadas por este, sin embargo una pequeña parte de la población podría no ser tan afectada por el agente activo. Así, luego de un uso repetitivo y si se quiere indiscriminado, se van a reproducir solo aquellas que son

resistentes al antibiótico, convirtiéndose en mayoría en la nueva población. Cuando se sigue aplicando el antibiótico a esta población, ahora resistente, la misma no se ve afectada.

Factores asociados a la resistencia de antibióticos

Existen varias razones que han conllevado a la generación de resistencia a los antibióticos. De esta forma, la [literatura científica](#) menciona algunas de ellas:

- Uso de antibióticos en la agricultura.
- Uso excesivo y en algunos casos innecesario de antibióticos en pacientes sin supervisión médica.
- Pobre control de infecciones en hospitales y clínicas.
- Mala higiene y sanidad.
- Ausencia de nuevos antibióticos o alternativas a los mismos.

Todo esto denota el alza de una nueva era donde se requieren alternativas para el tratamiento de enfermedades, la cual se suma a la crisis global sanitaria por COVID-19 de la cual el mundo aún se está recuperando.

Entre las soluciones planteadas se encuentran como alternativas la producción de nuevos fármacos. Los criterios de selección de los mismos varían pero existen varias [propuestas](#). Y la gran pregunta es: ¿De dónde van a salir esos nuevos fármacos? ¡Sigue leyendo!

Los fitoquímicos como alternativa al uso de antibióticos en animales de granja

La ganadería es una de las industrias que más depende del uso de antibióticos. Se cree que el [uso de fitoquímicos](#) tiene futuro tanto en el tratamiento de humanos como animales de cría en el manejo eficaz profiláctico de las enfermedades que suelen ser tratadas con antibióticos. En animales se considera importante la [sustitución de antibióticos promotores del crecimiento](#) (AGPs, *Antibiotic Growth Promoters*), antibióticos que son administrados para regular la microbiota intestinal y la inmunidad de los animales de granja, porque están relacionados con la aparición y perpetuación de las cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, motivo por el cual esta alternativa sería beneficiosa para la industria agrícol.

Los [fitoquímicos](#) son compuestos con actividad química natural que son derivados de plantas e incorporados en animales para mejorar su productividad.

Uno de los compuestos activos principales dentro de los fitoquímicos son los polifenoles y su composición y

concentración varía de acuerdo a la especie de planta, la parte de la planta de la cual se extrae, el origen geográfico, las condiciones de cosecha y las características del suelo en las cuales crece. El mecanismo de acción de los fitoquímicos no es conocido del todo, pero los efectos beneficiosos pueden ser atribuidos a las propiedades antioxidantes de las moléculas bioactivas.

El uso de fitoquímicos podría resultar útil para aumentar la salud de animales de granja sin la necesidad de usar antibióticos y los indicios se encuentran bien documentados en la literatura.

En animales, se ha observado que la inclusión de [fitoquímicos en la dieta altera la microbiota intestinal de ruminantes](#). La actividad nutritiva de [las plantas diente de león, mostaza y cártamo](#) (*Taraxacum officinale*, *Brassica juncea* y *Carthamus tinctorius*) se han evaluado *in vitro* usando linfocitos y macrófagos aviares, donde los tres extractos inhibieron el crecimiento tumoral, estimularon la inmunidad innata y les confirieron efectos antioxidantes a las aves.

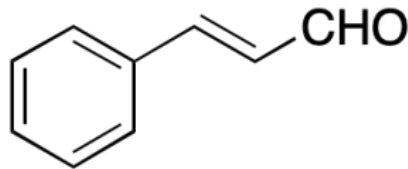
Cinamaldehído, el constituyente principal de la canela (*Cinnamomum cassia*), es comúnmente usado como saborizante y en el tratamiento de enfermedades humanas. [En un estudio *in vitro*](#), este compuesto fue capaz de inducir la proliferación *in vitro* de linfocitos primarios del bazo de pollos y la activación de macrófagos para producir óxido nítrico.

Los [metabolitos del ajo](#) también se han probado en aves de corral utilizando tiosulfato de propilo (PTS) y óxido de tiosulfato de propilo (PTSO). La suplementación de 10 mg/kg de PTS/PTSO [aumentó el peso corporal y los títulos de anticuerpos séricos](#) contra la profilina, una proteína inmunogénica de *Eimeria* sp, un

parásito que causa la enfermedad parasitaria coccidiosis, y disminuyó la excreción de ooquistes fecales en pollos con *Eimeria acervulina* en comparación con pollos alimentados con una dieta de control. La adición de PTS/PTSO en la dieta de los pollos de engorde alteró muchos genes relacionados con la inmunidad innata, incluyendo TLR3, TLR5 y NF-κB y la expresión regulada de IL-10 en comparación con la dieta de control. En pollos no infectados, la suplementación dietética con [PTS/PTSO aumentó los niveles de](#)

[transcritos que codifican IFN-γ, IL-4, y una enzima antioxidante, paraoxonasa 2, pero disminuyó los transcritos para la peroxiredoxina-6.](#)

Otro efecto importante es en la reducción del estrés oxidativo y el [incremento en la actividad antioxidante en varios tejidos](#), lo cual mejora la salud de los animales e incrementa los efectos inmunomoduladores como la proliferación de células inmunes, citocinas de modulación y la cantidad de anticuerpos en los animales, así como la titulación de anticuerpos.



Cinamaldehído

Cinamaldehído, uno de los compuestos promotores del crecimiento de animales de granja. Imagen de dequimica.info.

Biomoléculas con actividad antibiótica

Existen más de 400.000 especies de plantas en el mundo, siendo una parte de ellas capaces de poseer propiedades biológicas que las hace útiles para [el tratamiento de enfermedades](#). Debido a esto, existe un interés en la investigación de plantas que tengan compuestos bioactivos que puedan beneficiar a la humanidad y ser aliados poderosos de la biotecnología.

Para seleccionar las fitomoléculas se utilizan [métodos computarizados](#), selección aleatoria de compuestos y estos son luego probados *in vivo* en ratones o *Caenorhabditis elegans* donde se estudia la eficiencia de los potenciales fármacos. No obstante, estos métodos requieren tiempo y pruebas adicionales, mediante varios estudios donde se demuestre que no tienen efecto nocivo sobre la salud de los individuos que lo consuman.



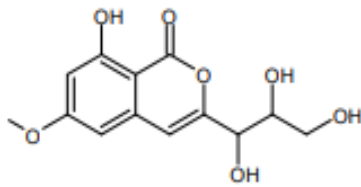
El ajo posee propiedades antiparasitarias. Imagen de [Pixabay](#).

Moléculas derivadas de hongos endófitos.

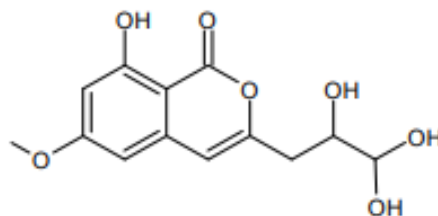
[Los hongos endofíticos son hongos que colonizan los tejidos internos de las plantas](#) sin causar ningún daño aparente a la planta hospedadora a lo largo de su ciclo de vida. [La interacción es considerada una simbiosis mutualística](#), donde tanto la planta como el hongo se benefician de la asociación. [Los hongos endófitos ayudan en los roles fisiológicos y ecológicos de las plantas](#), resultando en su protección y supervivencia, puesto que los hongos tienen un efecto beneficioso en el crecimiento, la resistencia al estrés abiótico y biótico (salinidad, temperaturas extremas, estrés oxidativo, metales tóxicos y protección contra insectos y herbívoros).

Estos tipos de hongos sirven como potencial fuentes de moléculas antibióticas. Algunos estudios encontraron la presencia de [metabolitos bioactivos](#) los cuales son sustancias orgánicas con bajo peso molecular producidas por microorganismos que poseen actividades a bajas concentraciones contra otros

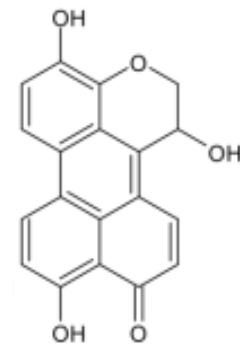
microorganismos. Los metabolitos bioactivos encontrados más comúnmente son alcaloides, péptidos, esteroides, terpenoides, fenoles, quininas y flavonoides. [En un estudio](#) con el hongo endofítico *Alternaria alternate*, el extracto de hongo tuvo una actividad antimicrobiana contra cepas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (*Bacillus subtilis* MTCC 121, *Listeria monocytogenes* MTCC 657, *Staphylococcus aureus* MTCC 96, *Staphylococcus epidermidis* MTCC 2639, *Salmonella typhimurium* MTCC 98, *Pseudomonas aeruginosa* MTCC 741 y *Escherichia coli* MTCC 1667). Dentro de este estudio se demostró que ocurría la lisis de la membrana celular y que los análisis de Espectrometría de Gas-Masa (GC-MS) identificó la presencia de varios compuestos bioactivos. [Otro estudio](#) encontró dos metabolitos secundarios un ácido carboxílico y un ácido xanaltérico, producidos por este hongo, aislados de la planta *Sonneratia albacollected* en China. Estos metabolitos tenían actividad antibacterial contra *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis*.



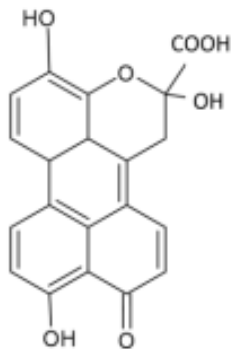
Novel isocoumarin I



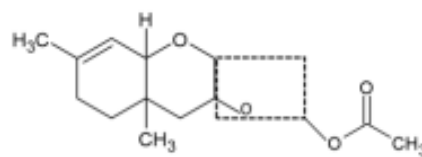
Novel isocoumarin II



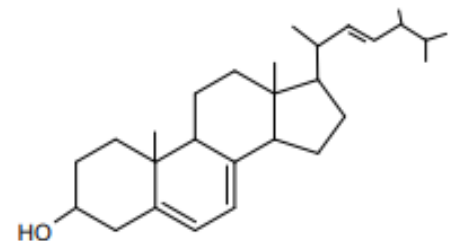
Xanaleric acid



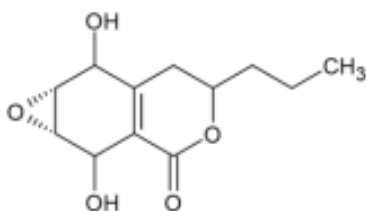
Xanaleric II



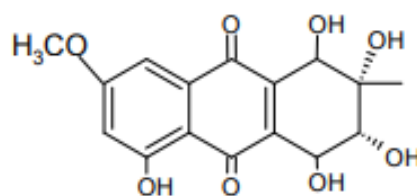
Trichodamin



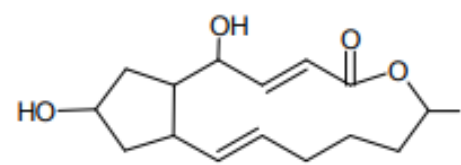
Ergosterol



Cycloepoxylactone



Altersoland A



Brefeldin A

Estructura química de compuestos bioactivos con actividad antimicrobiana. Tomado de [Manganyi y Ateba \(2020\)](#).

[En un estudio](#), la actividad antimicrobiana se probó utilizando la técnica de difusión de disco. Los microorganismos utilizados en esta prueba fueron las bacterias patógenas humanas *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Salmonella typhi* (ATCC 19430), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341) y *Enterococcus hirae*

(ATCC 1227). Se encontró que estos hongos tenían efecto antimicrobiano.

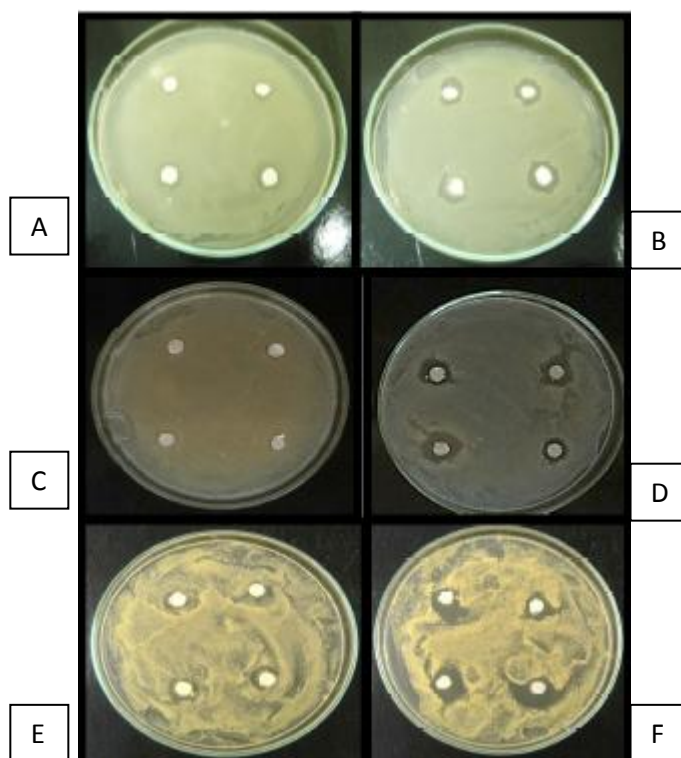
En otro estudio, los compuestos bioactivos extraídos de los extractos de hongos endofíticos de *Penicillium* sp. [demostraron efectividad](#) contra *Enterococcus faecalis*.

El ácido linoléico y el ciclodecasiloxano fueron aislados de *Pelargonium sidoides*, una planta sudafricana. Ambos metabolitos fúngicos inhibieron a bacterias que crecen en alimentos incluyendo a *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus gallinarum*.

En otros estudios se ha encontrado que se pueden aislar ester de hongos endofíticos de *Larix laricina* que poseen actividades antibacterianas contra *Vibrio salmonicida*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Estos compuestos se identificaron como 8,1',5'-trihidroxi-3',4'-dihidro-1'H-

[2,4']binatalenil-1,4,2'-triona y Ácido 2-metiloctanoico.

A lo largo de la historia, los compuestos metabólicos extraídos de hongos han demostrado potencial, tal y como ocurrió con la penicilina, extraída de *Penicillium chrysogenum*, considerada una molécula maravilla en el momento de su introducción, por su efecto poderoso. Otro compuesto maravilla fue paclitaxel, producido por *Taxomyces andreanae*, en este caso se trató de un compuesto con propósito quimioterapéutico. Por estos motivos se puede considerar a los hongos como reservas importantes de compuestos bioactivos.



Actividad antimicrobiana de extractos crudos del hongo endofítico *Sapindus saponaria*. a) Control negativo con metanol (*Salmonella typhi*), b) Halo de inhibición producido por el extracto de linaje G1-74 contra *Salmonella typhi*, c) Control negativo con metanol (*Staphylococcus aureus*), d) Halo de inhibición producido por el extracto del linaje G2-20 (*Cochliobolus intermedius*) contra *Staphylococcus aureus*, e) Control negativo con metanol (*Micrococcus luteus*), f) Halo de inhibición producido por el extracto del linaje G2-20 (*Cochliobolus intermedius*) contra *Micrococcus luteus*. Imagen de [García et al., 2012](#).

Integración de estrategias

Para detener la crisis inminente de la resistencia a múltiples antibióticos, se tiene que emplear estrategias como las presentadas en este artículo, pero es también necesario fomentar la prudencia en

el uso de antibióticos en las áreas más frecuentemente usadas como lo son las industrias de agronomía y la salud. Es importante la educación de la población ante esta situación que ya está afectando a la sociedad humana.

¿Qué opinas de estas alternativas? ¿Te parecen viables? Deja tu opinión en los comentarios.



María Gabriela Barrios es estudiante del 7mo semestre de la licenciatura en biología de la Universidad de Carabobo, Venezuela. Divulga artículos de ciencia sobre las áreas de bioquímica y biotecnología en las redes sociales.