

# Nuevas alternativas para enfrentar a los microorganismos infecciosos

**Dr. Carlos F. Peña Malacara**

Instituto de Biotecnología, UNAM  
Ingresó a la Academia de Ciencias de Morelos en enero de 2016.

## Historia y uso de los antibióticos

Sin duda, en algún momento de nuestra vida hemos utilizado algún tipo de antibiótico, ya sea oral o sistémico, para ayudar a nuestro cuerpo a enfrentar las infecciones provocadas por microorganismos patógenos. A partir del descubrimiento de la penicilina en 1928, por el científico británico Alexander Fleming, se han venido diseñando una gran cantidad de nuevos antibióticos cada vez más específicos y potentes que la penicilina, la cual originalmente fue utilizada durante la Segunda Guerra Mundial para tratar a los soldados de infecciones sufridas por heridas en el campo de batalla y neumonía. Los antibióticos constituyen una clase especial de agentes químico-terapéuticos que se distinguen por el hecho de que son sustancias producidas a gran escala principalmente mediante el uso de cultivos microbianos.

En las últimas décadas, muchos antibióticos se han modificado químicamente para ampliar su eficacia contra diversas enfermedades infecciosas, se dice que son antibióticos semi-sintéticos. Existen antibióticos conocidos como de "amplio espectro", denominados así porque actúan sobre un amplio grupo de organismos infecciosos, a diferencia de los conocidos como de "espectro reducido" que son específicos contra cierto grupo de microorganismos y de gran valor para el control de infecciones microbianas que no responden a otros antibióticos.

Los laboratorios farmacéuticos han descubierto una gran cantidad de antibióticos, aunque menos del 1% han alcanzado un valor práctico en medicina. No obstante, en la actualidad el interés de la industria farmacéutica por la producción industrial de nuevos antibióticos ha decrecido. Por ejemplo, en 1998 había en el mercado mundial 20 nuevos antibióticos, principalmente producidos por hongos filamentosos y actinomicetos. Sin embargo, a pesar del aumento en el número de aislamientos de microorganismos resistentes, entre 2000 y 2012 el desarrollo y aprobación de nuevos antibióticos por las agencias oficiales de Estados Unidos como la FDA (por sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*) y la EMA de la Unión Europea (*European Medicines Agency*) se limitó a 7 nuevos antibióticos, 4 moléculas nuevas por la FDA y 3 por la EMA. Al mismo tiempo, compañías como Abbot, Merck y Roche han abandonado

el campo del desarrollo de nuevos antibióticos y actualmente sólo cinco laboratorios importantes se dedican a su búsqueda: Astra-Seneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Aventis y Schering-Plough. Las razones por las cuales la industria farmacéutica ha dejado de interesarse en el desarrollo de nuevos antibióticos son de naturaleza estrictamente económica, y principalmente se debe a la baja rentabilidad de la inversión en este campo. El costo promedio de desarrollo de un nuevo antibiótico se calcula entre 1500-2000 millones dólares, siendo más rentable desarrollar otros medicamentos.

A pesar de esta situación, en la actualidad los médicos pueden seguir eligiendo entre docenas de antibióticos existentes en el mercado, recetándolos en grandes cantidades. Tan sólo en Estados Unidos, cada año se prescriben por lo menos 150 millones de recetas médicas para antibióticos, muchas de ellas para niños

fenómeno denominado de "resistencia a los antibióticos", cuya aparición entre las bacterias patógenas data de los inicios mismos de la introducción de la penicilina y que afecta ya de forma muy importante la eficacia de estos medicamentos, centrales para el sistema de salud. Y es que casi desde su introducción, los médicos observaron que, en algunos casos la penicilina no era útil contra ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* (bacterias que causan infecciones en la piel). Desde entonces, este problema de resistencia ha ido creciendo, involucrando a un número cada vez más importante de bacterias patógenas, haciendo perder la efectividad de los antibióticos. Una verdadera crisis del sistema de salud pública. La resistencia a los antibióticos puede estar basada en características inherentes de los microorganismos, como por ejemplo: cambios en la estructura sobre la cual actúa el antibiótico, como en el



Fig 2. *Escherichia coli*.



Fig 1. Antibióticos.

## Problemas con los antibióticos

Sin duda, el éxito de los antibióticos marca un parteaguas en la historia de la salud de la humanidad a partir de mediados del siglo pasado. Podría decirse que, junto con el desarrollo de las vacunas y la potabilización de agua, es el factor que más ha influido en el incremento en el promedio de las expectativas de vida de la humanidad. Por lo mismo, sin antibióticos eficaces se cierra una amenaza sobre nuestro sistema de salud. Imagínese el lector un mundo sin antibióticos: sin tratamiento para las infecciones de todo tipo, sin cirugías, sin tratamiento para las infecciones venéreas, dentales; sería un escenario terrible para la humanidad. Esta amenaza tiene raíz en el

caso de la pared celular; o en la capacidad de los microorganismos para modificar al antibiótico o al blanco del antibiótico o cambios genéticos que alteran vías metabólicas que el fármaco bloquea. Recientemente, se ha descubierto que la resistencia a los antibióticos, en parte, podría estar basada en mecanismos de adaptación rápida por variabilidad no genética dentro de las poblaciones de bacterias, lo cual les permite sobrevivir ante modificaciones en las condiciones ambientales de su entorno. Esto ocurre mediante procesos donde cambia la expresión de los genes sin modificar su secuencia de ADN (procesos epigenéticos). Estos cambios son heredables, pues persisten por varias generaciones.

Por ejemplo, bacterias como *Escherichia coli* y del género *Salmonella* contienen un conjunto de genes responsables de la síntesis de proteínas conocidas como *bombas de eflujo*, que se ubican en la membrana celular y cuya función es bombear hacia el exterior de la bacteria el líquido que se encuentra en el interior (en el citoplasma). Bajo condiciones normales, es decir en ausencia de antibióticos, estas bombas están desactivadas. La presencia de un antibiótico induce en la bacteria la síntesis de estas bombas, las cuales impelen hacia el exterior el antibiótico que está entrando a la bacteria. Este bombeo evita que la concentración del antibiótico en el interior celular alcance niveles letales y le permite sobrevivir a la bacteria (1).

Derivado de estos cambios o adaptaciones, en la actualidad se ha vuelto más difícil tratar algunas infecciones graves, obligando a los médicos a recetar un segundo o incluso tercer antibiótico cuando el primer tratamiento no funciona. En vista de esta creciente resistencia a los antibióticos, muchos médicos se han vuelto mucho más cuidadosos cuando recetan estos medicamentos. La aparición de resistencia a antibióticos se da también por un proceso evolutivo al que se somete a los patógenos, sobre todo cuando el tratamiento con el antibiótico es por debajo de las dosis recomendadas científicamente para eliminarlo, lo que sucede por ejemplo cuando el paciente -por razones diversas- suspende el tratamiento. Por esta razón, los profesionales de la salud han dado la voz de alarma, en el sentido de recetar antibióticos solo cuando son absolutamente necesarios. Frente a este escenario, cabe señalar que los antibióticos se deben usar de manera inteligente y sólo como lo indica el médico. Si se siguen estas normas, el uso de estos fármacos para el tratamiento de enfermedades infecciosas puede seguir siendo eficiente.

## Estrategias para enfrentar a los microorganismos patógenos

Derivado de esta creciente presencia de cepas de microorganismos infecciosos resistentes a antibióticos, se han buscado nuevas alternativas que puedan sustituir o reducir su uso. Entre éstas, se encuentran las políticas públicas como las recomendaciones generadas por la Organización Mundial de la Salud, enca-

# ciencias: Uso de nano-partículas de oro como agentes preventivos

minadas a promover el uso de los antibióticos de una manera responsable y eficaz, de prohibir su venta si no se cuenta con la receta médica correspondiente, a mejorar las prácticas para prevenir la propagación de las infecciones y la consiguiente propagación de agentes patógenos resistentes, entre otras. Esto incluye igualmente el reforzar la legislación para impedir la fabricación, venta y distribución de antimicrobianos sin control de calidad y a reducir el uso de antimicrobianos en la cría de animales destinados al consumo humano. Además de estas medidas, se han venido desarrollando diversas investigaciones enfocadas a la búsqueda de nuevos tratamientos antimicrobianos. Tal es el caso de péptidos con actividad antibacteriana que se obtienen de diferentes animales como ranas y reptiles. Para varios de ellos se vislumbran resultados prometedores en experimentos con cultivos celulares y en ensayos con ratones. Es el caso también de el uso de fagos o bacterias depredadoras, las cuales son altamente específicas contra bacterias patógenas. Otro ejemplo de esfuerzos en esta dirección, lo constituye el trasplante de microbiota intestinal para el tratamiento de pacientes que sufren de infecciones severas y recurrentes por bacterias patógenas, como *Clostridium difficile* que no responden a los tratamientos habituales con antibióticos (2)

## Uso de nano-partículas de oro como agente antimicrobiano

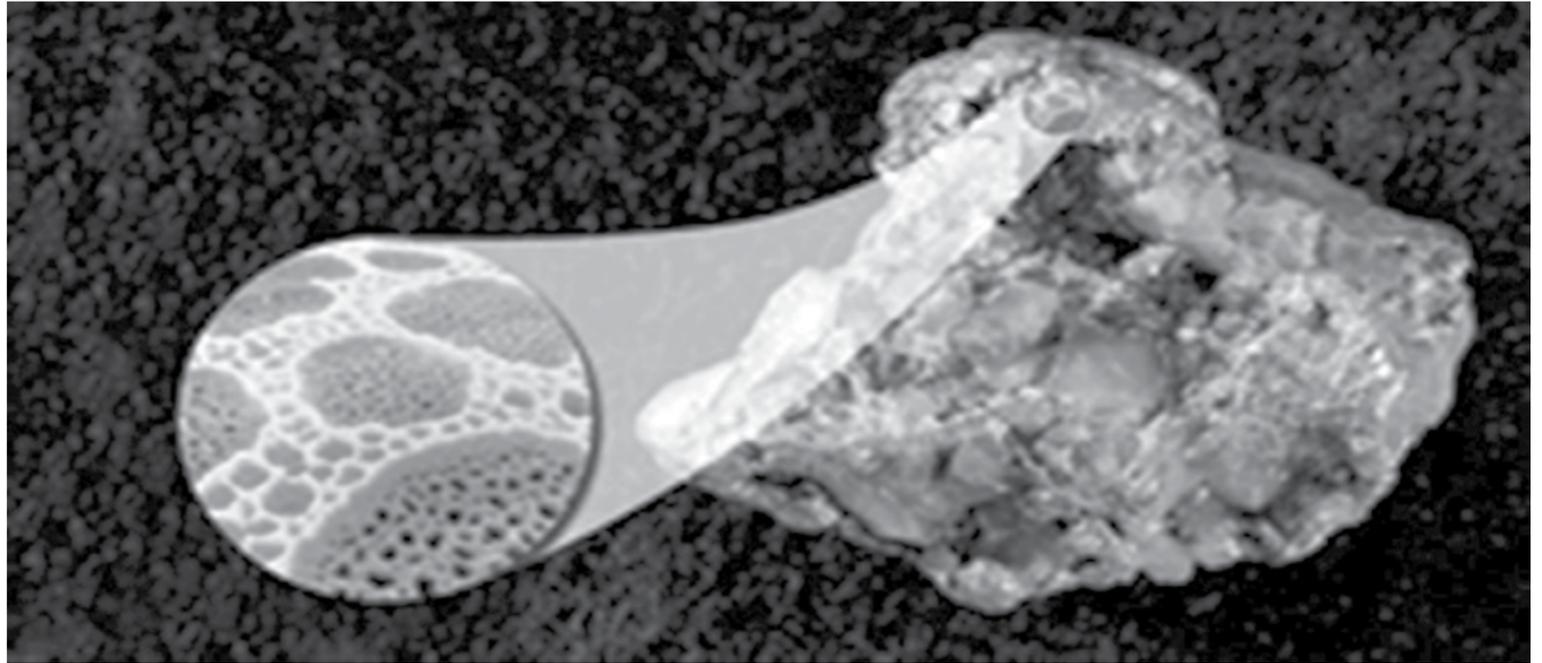


Fig 4. Nanopartículas de oro. Jonathan P. Carrillo. Ciencia y Desarrollo Enero-Febrero, 2014

La utilización de nano-partículas generadas a base de diferentes metales como el oro o la plata, surge como una alternativa para la prevención de enfermedades infecciosas al incorporarse como agentes antimicrobianos. Recientemente, un grupo de investigadores de la Universidad de Houston (3) desarrolló a nivel laboratorio nano-partículas de oro, reduciendo el metal a piezas cada vez más pequeñas hasta alcanzar un tamaño en el rango de nanómetros, es decir a la millonésima parte de un milímetro. Una vez miniaturizadas, las partículas pueden ser manipuladas para que adquieran diferentes formas: cilindros, triángulos o discos. En el caso de las nano-partículas de

oro con una alta porosidad, se propone que en un futuro cercano podrían ayudar a disminuir, particularmente en los ambientes hospitalarios, los riesgos de infecciones causadas por cepas de gérmenes con alta resistencia a los antibióticos. Investigaciones previas han demostrado que las nano-partículas de oro absorben fuertemente la luz, convirtiendo muy rápido los fotones en calor, alcanzando temperaturas lo suficientemente altas para destruir varios tipos de células que se encuentren a su alrededor –incluyendo células cancerosas o bacterianas. Por otra parte, se ha encontrado que en aquellos casos en donde se utilizan nano-partículas de oro como agente

preventivo para la eliminación de agentes bacterianos en material biosanitario y en ambientes hospitalarios no presenta efectos tóxicos sobre los humanos, a diferencia de otros productos sanitarios que existen en el mercado. Un grupo de investigadores de la Universidad de Houston en Texas llevó a cabo pruebas para evaluar las propiedades antimicrobianas de nano-partículas de oro, observando que las bacterias expuestas a estas partículas, en combinación con la activación con luz eran eliminadas en un período de 5 a 25 segundos. Estos investigadores cultivaron bacterias, como *Escherichia coli* y dos tipos de bacterias resistentes a temperaturas extremas. Colocaron las células bacterianas en la superficie de una sola capa cubierta con las diminutas nano-partículas porosas de oro e incidieron una luz láser cercana al rango infrarrojo. Los investigadores realizaron pruebas de viabilidad de las bacterias para conocer el porcentaje de células que sobrevivieron el procedimiento. Utilizando una cámara de imágenes térmicas, el equipo de investigadores demostró que las temperaturas superficiales de las partículas alcanzaron casi instantáneamente los 180 grados centígrados, “provocando una descarga térmica” en el entorno del sistema. Los estudios de estos investigadores revelaron que *E. coli* fue la más vulnerable al tratamiento; todas sus células perecieron después de cinco segundos de exposición al láser. Para los otros tipos de bacteria, se requirió de hasta 25 segundos para desactivarlas, lo cual es mucho más rápido que los métodos de esterilización tradicional, como hervir agua o la utilización de autoclaves, en los cuales la esterilización toma de minutos a una hora de tratamiento.

La técnica tiene un potencial importante para aplicaciones biomédicas. Actualmente, los investigadores están evaluando la utilización de dichas nano-partículas, en forma de discos, como una simple cubierta en los catéteres para ayudar a reducir el número de infecciones del tracto urinario en hospitales. Es importante señalar que las propiedades antimicrobianas de las nano-partículas las convierte en antisépticos adecuados para material biosanitario, ya que permiten crear superficies altamente higiénicas en catéteres o sondas de temperatura, o para las pantallas táctiles de los equipos de cirugía. Pero también se pueden emplear para repeler los microbios de las batas o las mascarillas médicas. La ventaja de este tipo de partículas es su alta efectividad y especificidad, ya que hace se alcanza una alta efectividad con una baja proporción de partículas.

Como puede constatarse, ante la problemática que representa la resistencia a antibióticos, las estrategias para reducir el fenómeno, pueden venir desde muy diversos ámbitos, incluida la prevención de infecciones.

## Referencias:

Resistencia epigenética de las bacterias a los antibióticos: Parte 2. Maximino Aldana González, La Unión de Morelos. 19/05/2014 <http://acmor.org.mx/?q=content/resistencia-epigenetica-de-las-bacterias-los-antibioticos-parte-2>

Trasplante Insolito. Miguel Angel Cevallos. Revista ¿Como ves?. Septiembre 2014, 190, p. 30

Photothermal inactivation of heat-resistant bacteria on nanoporous gold disk arrays. Gregg M. Santos, Felipe Ibañez de Santi Ferrara, Fusheng Zhao, Debora F. Rodrigues, and Wei-Chuan Shih. Optical Material Express, Abril 2016, Vol. 6, No 4, p1217.

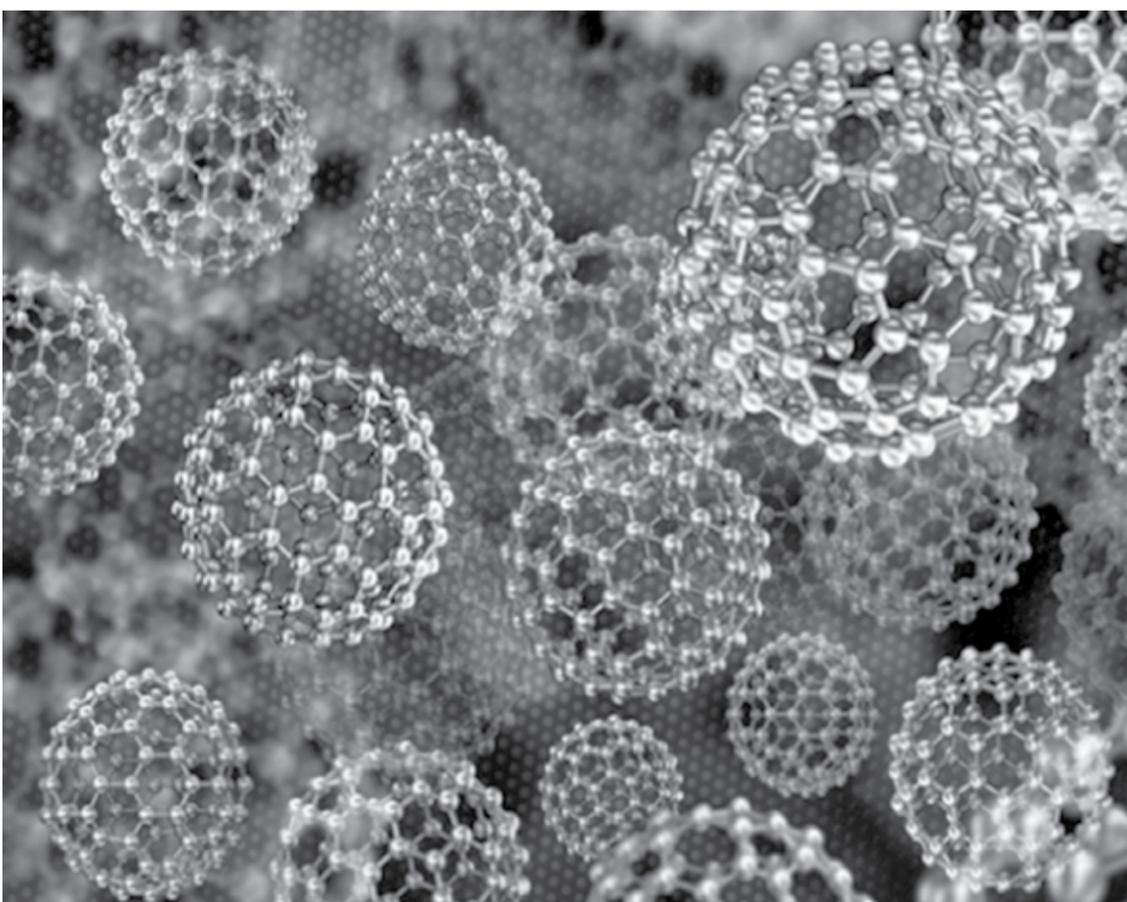


Fig 3. Nanopartículas de plata Food News. Latam.com