

BACTERIAS RESISTENTES, LA NUEVA PANDEMIA ACECHANTE

RESISTANT BACTERIA, THE NEW LURKING PANDEMIC

Elena Aledo Esteban¹ y Carlos Martínez-Zamora²

Estudiantes de la asignatura Bioquímica, Biotecnología y Sociedad de tercer curso del Grado en Bioquímica, Universidad de Málaga

¹elenaaledoesteban@uma.es, ²martinez.zamora.car@gmail.com

Resumen: Tras milenios de un enfrentamiento entre bacterias y humanos, las últimas décadas han supuesto una época dorada de los antibióticos. Este pequeño remanso de superioridad humana está llegando a su fin. Con la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos utilizados para controlarlas, el desarrollo de nuevos fármacos vuelve a cobrar una importancia inmensurable. Desde el uso de endolisinas capaces de matar bacterias hasta la inhibición del *quorum sensing* responsable de la virulencia, las estrategias para abordar el problema son múltiples. Es imperativo devolverle prioridad a la búsqueda de nuevos antibióticos o estrategias que hagan frente a las cepas bacterianas multirresistentes y persistentes que están surgiendo.

Abstract: After a millennia-long confrontation between bacteria and humans, the golden age of antibiotics in recent decades has generated a short period of human superiority that is coming to an end. With the appearance of bacteria resistant to the antibiotics used to control them, the development of new drugs is once again of immeasurable importance. From the use of endolysins capable of killing the bacteria to the inhibition of quorum sensing responsible for virulence, the strategies to address the problem are manifold. It is imperative once again to prioritize the search for new antibiotics or strategies to deal with the emerging multiresistant and persistent bacterial strains.

Palabras clave: resistencia, multirresistentes, persistentes, antibióticos.

Keywords: resistance, multiresistant, persisters, antibiotics.

Resistencias a los antibióticos y sus riesgos:

Con una pandemia de origen vírico tan fresca en la memoria, resulta fácil olvidar las epidemias bacterianas que diezmaron la población mundial, tanto en tiempos remotos como en nuestra historia reciente. Sin embargo, enfermedades como el cólera (causada por *Vibrio cholerae*) o la peste (*Yersinia pestis*), consideradas prácticamente erradicadas, están volviendo a emerger (Ziegler, 2014).

La aparición y propagación de patógenos resistentes a los antibióticos existentes constituyen un problema importante de salud pública: en 2014, se registraron 700.000 muertes asociadas a resistencias bacterianas (aunque se considera una infravaloración) (O'Neill, 2016) y, únicamente en 2019, fueron 4,95 millones las vidas perdidas, de las cuales 1,27 millones se atribuyeron a microorganismos multirresistentes (MDR). Estos patógenos son organismos infecciosos que pueden tolerar al menos tres microbicidas diferentes (Murray y col., 2019). La amenaza que suponen los patógenos MDR se vuelve aún más inminente si tenemos en cuenta que las cifras tan sólo van en aumento (Figura 1), y que cada vez menos empresas farmacéuticas invierten en la búsqueda de nuevos antibióticos (Duval y col., 2019).

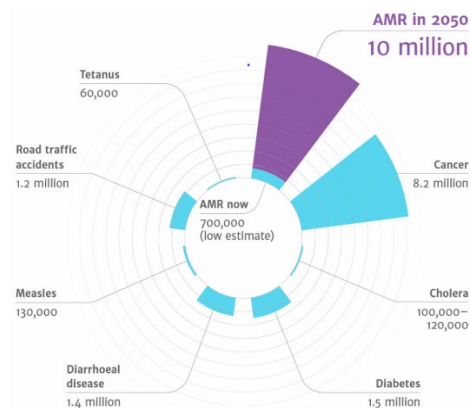


Figura 1: Estimación del número de fallecimientos atribuibles a las causas de muertes predominantes en 2014 (azul). En morado, se muestra la predicción para 2050. Figura tomada de O'Neill, J. (2016).

Las resistencias múltiples pueden ser observadas en cualquier especie, ya sea por la selección de subpoblaciones resistentes durante el tratamiento, por transferencia génica horizontal o por transmisión de organismos MDR por contacto entre pacientes (Widmer, 2022), volviendo interminable la lucha contra los patógenos resistentes. En muchos casos, estas resistencias se deben al abuso de antibióticos, es decir, emplearlos cuando no son requeridos y no

seguir correctamente las pautas de uso (Nardulli y col., 2022).

Este asunto es tan acuciante que la Organización Mundial de la Salud ha publicado una lista de las principales bacterias que suponen una mayor amenaza para la salud humana, especialmente las Gram negativas MDR (OMS, 2017; Shrivastava y col., 2017).

Obstáculos en el desarrollo de soluciones:

A pesar de que el progreso de las herramientas y metodologías computacionales ha acelerado el proceso de diseño racional de fármacos, sigue siendo extremadamente caro y lento (Mandal y col., 2009). Para que un antibiótico sea eficaz, debe tener un mecanismo de acción único y específico que lo distinga de los preexistentes, haciéndolo capaz de evadir las estrategias de resistencia tanto antiguas como recientes (Butler y col., 2022). Hoy en día, las estrategias de resistencia más comunes que se pueden observar son la modificación o degradación de compuestos, la alteración de las concentraciones intracelulares mediante la regulación de la expresión de porinas y la modificación de las dianas (Kish, 2018).

Las resistencias no son la única amenaza a la que se enfrenta la terapia antimicrobiana. Otro obstáculo a superar en la carrera por el descubrimiento de fármacos son los denominados patógenos persistentes, cepas bacterianas que evitan los efectos de los antibióticos sin sufrir cambios genéticos (Wood y col., 2013). A diferencia de las bacterias que han desarrollado una resistencia, las cepas persistentes no proliferan en presencia de antibióticos, pero tampoco mueren. Simplemente se vuelven metabólicamente inactivas, disminuyendo su tasa de crecimiento (Maisonneuve y col., 2014). Esto podría parecer un problema menor, pero a menudo es causa de infecciones crónicas: prolongan el tratamiento antibiótico, aumentando el plazo durante el cual se pueden cultivar y seleccionar resistencias, por lo que ambos problemas están estrechamente relacionados (Van den Bergh y col., 2017).

En cuanto a los mecanismos de aparición de cepas persistentes, aunque todavía no se comprenden bien, se han relacionado con el metabolismo energético: la tasa de crecimiento suele estar inversamente correlacionada con la formación de persistentes en *Staphylococcus aureus*, que también se ha asociado con el agotamiento del ATP (Conlon y col., 2016). Esta línea de investigación se encuentra inexplorada actualmente, ya que las cepas resistentes acaparan el interés de investigación al presentar un riesgo más llamativo e inminente (Gollan y col., 2019).

Descubrimiento de nuevos antibióticos:

Existen varias plataformas de descubrimiento de antibióticos, cada una con sus ventajas e inconvenientes.

La clásica es la plataforma Waksman, que examina productos naturales mediante el cribado de metabolitos secundarios en microorganismos con actividad antibacteriana. Sin embargo, esta vía fue rápidamente agotada y superada por nuevas plataformas (Ribeiro y col., 2019). Para poder seguir descubriendo nuevos compuestos con este método, sería necesario cultivar especies novedosas, pero la dificultad para aislar y crecer estos microorganismos previamente incultivados supone un obstáculo (Lewis, 2013).

Otro enfoque para descubrir nuevos fármacos es estudiar la afinidad de unión de proteínas bacterianas esenciales para la supervivencia del microorganismo a diferentes moléculas. Por desgracia, la mayoría de los compuestos con actividad antimicrobiana identificados a través de este método no son capaces de penetrar la pared bacteriana (principalmente la de Gram negativas, como se mencionó previamente) (Tommasi y col., 2015). Una posible solución a este impedimento sería el uso de endolisinas, enzimas de origen fágico capaces de hidrolizar el peptidoglicano de la pared, matando así a la célula (Haddad y col., 2018). Este enfoque no es exclusivo para tratar bacterias Gram-positivas: el uso combinado de estas enzimas con péptidos con propiedades disruptoras de la membrana externa podría convertirlas en buenas candidatas para el tratamiento de cepas MDR Gram-negativas, con la única desventaja de que los péptidos antimicrobianos también tienen capacidad de interacción con las membranas eucariotas, lo que nos obligaría a probar empíricamente la seguridad de cada construcción individual (Schmelcher y col., 2012).

Una última estrategia es el uso de moléculas alternativas a los antibióticos, como los moduladores de virulencia. Estos compuestos no ejercen presión selectiva ni favorecen la aparición de resistencias (Kolář y col., 2001). Se trata de moléculas que, al dirigirse contra la expresión o la actividad de factores de virulencia bacterianos (esenciales en su patogénesis), disminuyen la probabilidad de que una infección sea potencialmente mortal a la par que reduce la presión selectiva que fomenta la aparición de resistencias (Clatworthy y col., 2007). Un punto de gran relevancia en la regulación de la virulencia es el *quorum sensing* (QS), un mecanismo de comunicación bacteriano dependiente de la densidad celular que coordina la respuesta de la colonia al entorno (Antunes y col., 2010). Se cree que influye en gran medida en los mecanismos reguladores de las colonias de muchas especies bacterianas, incluidas bacterias oportunistas como *S. aureus* (Haque y col., 2018). Es por ello que resulta una opción prometedora a la hora de combatir la patogenicidad (Díaz y col., 2020).

Conclusiones:

Existen muchas estrategias a la hora de encarar infecciones de patógenos resistentes a antibióticos, cada una con sus beneficios e inconvenientes (en muchos casos, problemas de permeabilidad o toxicidad). Profundizar en el conocimiento de los mecanismos de acción es útil y puede aportar especificidad al fármaco a diseñar, pero este problema exige una visión de conjunto, no centrarse en una sola metodología. Es de vital importancia que nunca se abandone la búsqueda de nuevos antibióticos, pues ninguno es definitivo y la evolución de las especies bacterianas crea una suerte de carrera entre humanos y bacterias en la que los antibióticos que producimos se vuelven rápidamente obsoletos.

El desarrollo de nuevos fármacos no es una causa perdida, pero jamás debemos olvidar la gravedad de esta investigación. Tan sólo es cuestión de tiempo que surja un patógeno MDR que dé pie a una nueva pandemia y, cuando llegue el momento, estar equipados con las herramientas adecuadas nos permitiría salvar innumerables vidas.

Referencias:

- Antunes C y otros. (2010). Quorum sensing in bacterial virulence', *Microbiology*, 156(8), 2271–2282.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.038794-0>
- Butler M y otros. 2022. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother*, 66, e01991-21.
<https://doi.org/10.1128/aac.01991-21>
- Clatworthy A, Pierson E y Hung D. (2007). Targeting virulence: A new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*, 3, 541–548.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.24>
- Conlon BP y otros. (2016). Persister formation in *Staphylococcus aureus* is associated with ATP depletion. *Nat Microbiol*, 1, 16051.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fux001>
- Díaz M y otros. (2020). Human probiotic bacteria attenuate *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and virulence by quorum-sensing inhibition. *Biofouling*, 36(5), 1–13.
<https://doi.org/10.1080/08927014.2020.1783253>
- Duval R, Grare M y Demoré B. (2019). Fight Against Antimicrobial Resistance: We Always Need New Antibacterials but for Right Bacteria. *Molecules*, 24(17), 3152.
<https://doi.org/10.3390/molecules24173152>
- Gollan B y otros. (2019). Bacterial Persists and Infection: Past, Present, and Progressing', *Annu Rev Microbiol*, 73, 359–385.
<https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115650>
- Haddad Kashani H y otros. (2018). Recombinant Endolysins as Potential Therapeutics against Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus*: Current Status of Research and Novel Delivery Strategies. *Clin Microbiol Rev*, 31, e00071-17.
<https://doi.org/10.1128/cmr.00071-17>
- Haque S y otros. (2018). Developments in strategies for Quorum Sensing virulence factor inhibition to combat drug resistant bacteria. *Microb Pathog*, 121, 293-302.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.046>
- Kish T. (2018). New Antibiotics in Development Target Highly Resistant Gram-Negative Organisms. *P T*, 43(2), 116–120.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5768301/>
- Kolář M, Urbanek K y Látl T. (2001). Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 17(5), 357–363.
[https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00317-x](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00317-x)
- Lewis K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 12, 371–387.
<https://doi.org/10.1038/nrd3975>
- Maisonneuve E y Gerdes K. Molecular Mechanisms Underlying Bacterial Persisters. *Cell*, 157(3), 539–548.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.050>
- Mandal S, Moudgil M y Mandal S. (2009). Rational drug design. *Eur J Pharmacol*, 625(1-3), 90–100, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.065>
- Murray C. y otros. (2019). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The lancet*, 399(10325), 629-655.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Nardulli P y otros. (2022). Antibiotic Abuse and Antimicrobial Resistance in Hospital Environment: A Retrospective Observational Comparative Study. *Medicina (Kaunas)*, 58(9), 1257.
<https://doi.org/10.57187/smw.2022.40032>
- O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 160518 Final paper with cover.pdf (amr-review.org)
- Organización Mundial de la Salud. (2 de febrero de 2017) WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.
<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Ribeiro da Cunha B, Fonseca L y Calado C. (2019). Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics*, 8(2), 45.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>
- Schmelcher M, Donovan DM y Loessner MJ. (2012). Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future microbiology*, 7(10), 1147-1171.
<https://doi.org/10.2217/2Ffmb.12.97>
- Shrivastava S, Shrivastava P y Ramasamy J. (2017). World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*, 32(1), 76-77.
https://doi.org/10.4103/jms.jms_25_17
- Tommasi R y otros. (2015). ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 14, 529-542.
<https://doi.org/10.1038/nrd4572>

- Van den Bergh B, Fauvart M y Michiels J. (2017). Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiol Rev*, 41(3), 219-259.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fux001>
- Widmer A. (2022). Emerging antibiotic resistance: Why we need new antibiotics! *Swiss Med Wkly*, 152 (4546), 40032.
<https://doi.org/10.57187/smw.2022.40032>
- Wood T, Knabel S y Kwan B. (2013). Bacterial Persister Cell Formation and Dormancy. *Appl Environ Microbiol*, 79.
<https://doi.org/10.1128%2FAEM.02636-13>
- Ziegler M. (2014). The Black Death and the Future of the Plague. *The Medieval Globe*, 1, 259–284.
<https://scholarworks.wmich.edu/tmg/vol1/iss1/11/>