

De la tierra al laboratorio: bacterias que fabrican antibióticos

Fernando Juárez-Vallejo^{1*} y José Antonio Cervantes Chávez¹

¹ Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro

* Dirección para correspondencia: fjuarez05@alumnos.uaq.mx

Desde que Alexander Fleming descubrió en 1928 que un hongo llamado *Penicillium* producía una sustancia capaz de matar bacterias —lo que más tarde se conocería como penicilina—, el curso de la medicina cambió para siempre. Este hallazgo marcó el inicio del uso de los antibióticos, un grupo de compuestos que se convirtieron en herramientas clave para combatir enfermedades infecciosas (Davies y Davies, 2010).

Los antibióticos son sustancias que matan bacterias o impiden que se multipliquen. Algunos se obtienen de microorganismos como los hongos o las bacterias, así como de las plantas, y otros se fabrican en el laboratorio. Estas moléculas alteran funciones básicas de la fisiología del microorganismo blanco que finalmente lo llevan a la muerte.

Adaptación de las bacterias ante el uso de antibióticos

Las bacterias, como cualquier ser vivo, tienen estrategias para adaptarse y ser capaces de sobrevivir, incluso frente a los antibióticos. Este comportamiento lo documentó Alexander Fleming en sus primeras investigaciones con la penicilina. Él

observó que, cuando las bacterias se exponían a dosis bajas del antibiótico, podían desarrollar resistencia; es decir, dejaban de responder al tratamiento y, por lo tanto, el medicamento ya no hacía efecto.

Este proceso de resistencia puede darse tanto dentro del cuerpo humano como en el medio ambiente, y se vuelve especialmente preocupante en lugares como los hospitales. En estos entornos, las bacterias están expuestas frecuentemente a diferentes tipos de antibióticos, lo que favorece que logren evadir su efecto. Cuando esto ocurre, hablamos de bacterias multirresistentes. Las infecciones producidas por este tipo de bacterias son mucho más difíciles de tratar. El problema se agrava aún más cuando algunas bacterias se vuelven resistentes a todos los antibióticos disponibles que elabora la industria farmacéutica; en ese caso, se les conoce como panresistentes.

Esta alarmante invulnerabilidad se puede observar a simple vista en el laboratorio (ver Figura 1). Existe una prueba denominada antibiograma, que se utiliza para determinar el perfil de resistencia o susceptibilidad que tiene una bacteria respecto de los antibióticos disponibles para su control. En una prueba normal, el antibiótico formaría un halo transparente alrededor de cada disco blanco, indicando que logró matar a la bacteria. Sin embargo, una bacteria panresistente crece sin inmutarse hasta tocar el disco (o acercarse mucho), demostrando que el antibiótico es inútil. Esto representa uno de los mayores desafíos para la medicina moderna (O'Neil, 2016).



Figura 1. Una invencible *Klebsiella pneumoniae*. En esta prueba de laboratorio (antibiograma), los discos blancos contienen distintos antibióticos, como estreptomicina o cefotaxima. El hecho de que la bacteria crezca hasta tocar los discos, sin dejar un "halo" transparente a su alrededor (o dejándolo muy pequeño), demuestra visualmente que se ha vuelto resistente a todos estos medicamentos.

El temido grupo ESKAPE

Las siguientes bacterias han sido identificadas como una amenaza prioritaria debido a su alta resistencia a los antibióticos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. Este grupo, conocido por el acrónimo ESKAPE, ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como de alta prioridad para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, dada la creciente resistencia a los antibióticos que presenta en ambientes intrahospitalarios (OMS, 2023).

¿Cómo podemos controlar a las bacterias resistentes a antibióticos?

Frente a esta amenaza creciente, la ciencia ha explorado distintas estrategias para hacerle frente. Una de las más prometedoras es el uso de bacteriófagos, virus que atacan exclusivamente a bacterias. Esta alternativa ha ganado interés en los últimos años por su precisión y efectividad. Sin embargo, su aplicación aún enfrenta importantes desafíos. Por ejemplo, los bacteriófagos son altamente específicos respecto a las cepas bacterianas que infectan, lo que limita su aplicación de forma generalizada. Además, el sistema inmunológico humano puede reconocerlos y neutralizarlos antes de que logren ejercer su efecto terapéutico (Mulani *et al.*, 2019).

Otra opción es desarrollar nuevos antibióticos, pero este proceso es extremadamente costoso —puede superar los miles de millones de dólares— y su investigación, desarrollo y aprobación puede tardar más de una década. Por eso, una estrategia más común consiste en modificar los antibióticos ya existentes para mejorar su eficacia frente a bacterias resistentes. Sin embargo, este método también requiere una inversión considerable y solo unos pocos laboratorios en el mundo se dedican a ello.

Una alternativa más accesible consiste en buscar nuevas fuentes de moléculas con actividad antibiótica. Como enfoque particular, consideramos a las bacterias que viven en el suelo, las cuales son capaces de producir metabolitos secundarios con propiedades antibióticas. Para identificarlas, se recurre a la bioprospección, una estrategia que consiste en explorar ambientes naturales, como

suelos, sedimentos o ecosistemas extremos, en busca de microorganismos que produzcan compuestos útiles para la salud. Sin embargo, este camino científico está lleno de obstáculos. Hoy en día, el mayor dolor de cabeza de esta técnica es la alta tasa de redescubrimiento; es decir, invertimos meses de trabajo para aislar una molécula, solo para darnos cuenta, al final, de que es un antibiótico previamente identificado. A esto se suman estrictas barreras regulatorias y una realidad desalentadora: el porcentaje de nuevos compuestos que logra superar las pruebas y llegar a la fase clínica es sumamente bajo (Bilbao, 2023).

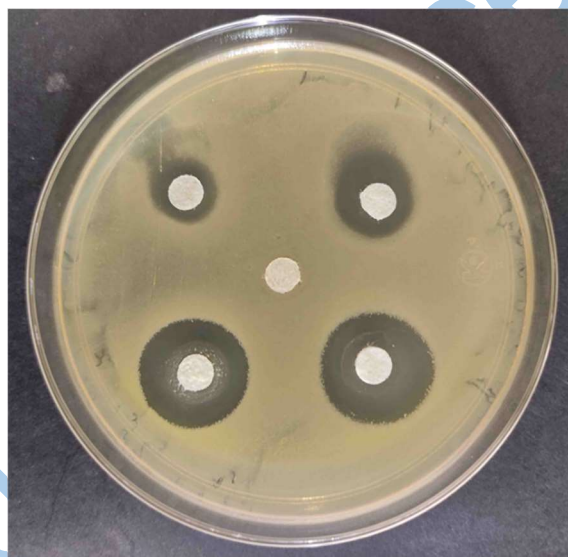


Figura 2. El contraataque desde el suelo. A diferencia de los medicamentos comerciales, los metabolitos secundarios extraídos de bacterias terrestres sí logran detener a los patógenos resistentes. En la imagen se observan claros "halos" transparentes alrededor de los extractos, demostrando que la bacteria no pudo crecer en esa zona.

A pesar de estos monumentales retos, los hallazgos exitosos en el laboratorio devuelven la esperanza. A diferencia de las bacterias invencibles, resistentes a

todos los antibióticos, cuando empleamos los metabolitos extraídos de bacterias aisladas del suelo contra estos patógenos resistentes, el escenario cambia por completo. A simple vista podemos observar cómo estos nuevos compuestos logran "combatir" a la bacteria, formando zonas transparentes en el antibiograma (ver Figura 2).

¿Por qué usar a las bacterias como fábricas de agentes antibióticos?

Las bacterias tienen la capacidad de producir moléculas conocidas como metabolitos secundarios, compuestos que no son esenciales para su crecimiento o reproducción, pero que les proporcionan ventajas adaptativas. Entre sus funciones está la inhibición del crecimiento de otros microorganismos, lo que permite a estas bacterias competir por espacio y nutrientes. Varios de estos metabolitos presentan actividad antibiótica y son, de hecho, la base de numerosos antibióticos utilizados en la medicina moderna.

Se estima que en un solo gramo de suelo pueden encontrarse entre un millón y cien millones de bacterias. Esta enorme diversidad microbiana implica un potencial inmenso: millones de especies bacterianas podrían estar produciendo moléculas bioactivas aún no exploradas. Por ello, el suelo representa una fuente valiosa y relativamente accesible para la identificación de compuestos con actividad antibiótica que puedan ayudar a enfrentar el desafío global de la resistencia a los antibióticos (Takahashi y Nakashima, 2018).

Bacterias productoras de antibióticos

Dentro de la diversidad bacteriana que habita en el suelo, algunos grupos de bacterias destacan por su capacidad para producir metabolitos con actividad antibiótica. Uno de los más importantes son los actinomicetos; entre ellos destaca el género *Streptomyces*, que ha sido valioso para la ciencia, ya que aproximadamente el 70 % de los antibióticos de origen natural (estreptomicina, tetraciclina, eritromicina, etc.) fueron aislados de este género. Sin embargo, existen más géneros de bacterias que pueden producir este tipo de moléculas, por ejemplo: *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Pantoea*, *Serratia*, entre otros (Genilloud, 2017).

¿Cómo se genera un antibiótico a partir de bacterias?

El desarrollo de un metabolito con potencial antibiótico comienza con el aislamiento de bacterias del suelo. Estas se cultivan en condiciones controladas que estimulen la producción de metabolitos secundarios. Posteriormente se prueban de manera general para identificar cuáles están produciendo el efecto esperado: inhibir el crecimiento de bacterias panresistentes.

Una vez que se determina qué bacterias producen las moléculas con capacidad antibiótica, se realiza un proceso de extracción para separar los metabolitos del medio de cultivo. Posteriormente, las bacterias patógenas se retan con dichos extractos para comprobar si mantienen el efecto inhibitorio. Si conservan

la actividad, se procede a purificar los compuestos responsables y se determina su estructura química usando técnicas especializadas.

Los compuestos prometedores se someten a pruebas adicionales para evaluar su toxicidad y eficacia, primero en cultivos celulares y, en etapas más avanzadas, en modelos animales. Si los resultados son favorables, se trabaja en mejorar la producción del metabolito de interés para escalarlo a nivel industrial. Paralelamente, se gestionan aspectos legales como la protección por patentes y se inicia el proceso de aprobación regulatoria ante el gobierno correspondiente (Clardy *et al.*, 2006). Finalmente, si cumple con los requisitos de eficacia, seguridad y estabilidad, el compuesto puede convertirse en un producto comercial, como un nuevo antibiótico para uso clínico, veterinario o agrícola.

¿Cómo puede ayudarnos este enfoque de producción de nuevos antibióticos?

Explorar nuevas fuentes de antibióticos a través de estrategias como el uso de organismos del suelo representa una alternativa prometedora frente a la creciente amenaza de la resistencia bacteriana. Este enfoque no solo permite acceder a una amplia variedad de compuestos naturales con actividad antibiótica, sino que también ofrece una vía más rápida, accesible y económica en la etapa inicial (descubrimiento de moléculas) en comparación con el desarrollo sintético de nuevos fármacos. Aprovechar el potencial casi ilimitado de microorganismos del suelo, como los actinomicetos, podría marcar la diferencia en la búsqueda de tratamientos

efectivos para infecciones causadas por bacterias multirresistentes (Newman y Cragg, 2020).

El futuro de los antibióticos

Mirando hacia el futuro, es evidente que el problema de la resistencia no se resolverá con una única solución. Será necesario combinar esfuerzos de distintas disciplinas, incorporar herramientas tecnológicas como la nanotecnología, la fagoterapia (uso de bacteriófagos), el análisis masivo de datos, y mantener una vigilancia estricta sobre el uso racional de los antibióticos ya existentes. Frente a la amenaza constante de bacterias resistentes, la bioprospección es una estrategia con bases sólidas y resultados comprobables. Aprovechar los compuestos que producen los microorganismos del ambiente puede marcar la diferencia en el descubrimiento de nuevos antibióticos, algo que la medicina moderna necesita con urgencia.

Referencias

Bilbao Moreno N, Ramírez Roncancio N y Rincón-Riveros WA (2023). Péptidos bioactivos de *Streptomyces*: una revisión actualizada de su potencial terapéutico. *Hechos Microbiológicos* 14(2). DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.hm.v14n2a02>.

Clardy J, Fischbach MA and Walsh CT (2006). New antibiotics from bacterial natural products. *Nature Biotechnology* 24(12):1541-1550. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt1266>.

Davies J and Davies D (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74(3):417-433. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.

Genilloud O (2017). Actinomycetes: Still a source of novel antibiotics. *Natural Product Reports* 34(10):1203-1232. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7np00026j>.

Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN *et al.* (2019). Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens: A Review. *Frontiers in Microbiology* 10:539. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>.

Newman DJ and Cragg GM (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* 83(3):770-803. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.

O'Neill J (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. Review on Antimicrobial Resistance.

Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023). Resistencia a los antimicrobianos. *OMS Fact Sheets*.

Takahashi Y and Nakashima T (2018). Actinomycetes, an Inexhaustible Source of Naturally Occurring Antibiotics. *Antibiotics* 7(2):45. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020045>.