

The background of the entire cover is a high-magnification scanning electron micrograph (SEM) showing a dense field of small, spherical bacteria, likely Staphylococcus aureus, which appear as light-colored, textured spheres against a darker, olive-green background.

Ciencia para
las Políticas
Públicas

La resistencia de las bacterias a los antibióticos

Coordinado por:

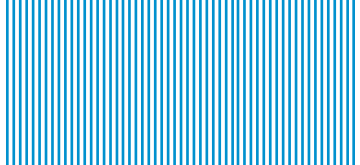
Pilar García · Daniel López · Álvaro San Millán
Jesús M. Sanz · Juan A. Hermoso



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

SCIENCE  POLICY



Ciencia para las Políticas Públicas



Informe de transferencia
de conocimiento



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

SCIENCE **4** POLICY

Este es un libro de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional [CC BY 4.0]. Más información sobre esta licencia en <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. La editorial, por su parte, solo se hace responsable del interés científico de sus publicaciones.

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:
<https://cpage.mpr.gob.es>

EDITORIAL CSIC: <http://editorial.csic.es> (correo: publ@csic.es)



Departamento de Comunicación

Gabinete de Presidencia
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Calle Serrano 117
28006 Madrid
Email: comunicacion@csic.es

NIPO: 833-23-075-9

e-NIPO: 833-23-076-4

Depósito Legal: M-20231-2023

Edición no venal

Coordinado por:

Pilar García
Daniel López
Álvaro San Millán
Jesús M. Sanz
Juan A. Hermoso.

**Coordinador de la serie
Ciencia para las Políticas
Públicas:**

Alberto Mercado

Edición:

Abel Grau, Alejandro Parrilla

Fotógrafos:

CSIC Comunicación
Imagen de portada: Placa de Petri con superbacterias *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).
/ Daniel López

Infografía:

Yolanda Clemente
Irene Cuesta

Diseño y maquetación:

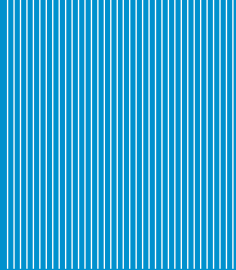
David Pamplona Roche

Impreso en España. *Printed in Spain*

En esta edición se ha utilizado papel ecológico sometido a un proceso de blanqueado ECF, cuya fibra procede de bosques gestionados de forma sostenible.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.



El CSIC tiene entre sus funciones la de informar, asistir y asesorar en materia de ciencia y tecnología a entidades públicas y privadas, según recoge el artículo 5 de su Estatuto. Enmarcado en esta función, el informe *La resistencia de las bacterias a los antibióticos*, de la colección Ciencia para las Políticas Públicas, se presenta como un documento dirigido a administraciones y a la sociedad en general. Así, explica conceptos básicos sobre la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos, enumera los principales impactos en los ecosistemas y desgrana algunas de las líneas de investigación más destacadas de la institución sobre el comportamiento de las bacterias multirresistentes y los tratamientos más innovadores.

SUMARIO

uno

|||||

Contexto: la pandemia silenciosa

- 1.1. ¿Qué es la resistencia a los antibióticos?
- 1.2. Seis grandes problemas que plantea la resistencia a los antibióticos

dos

|||||

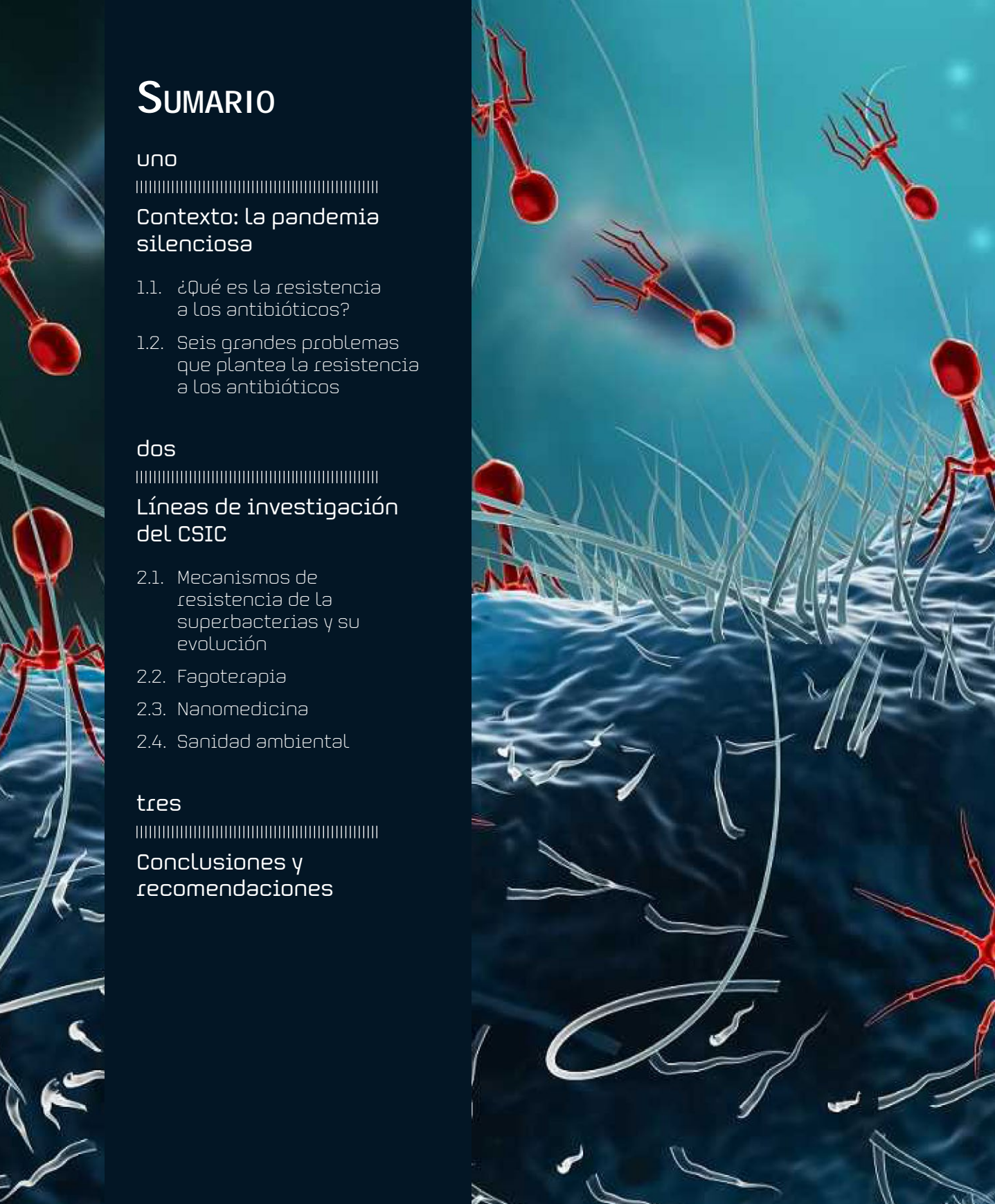
Líneas de investigación del CSIC

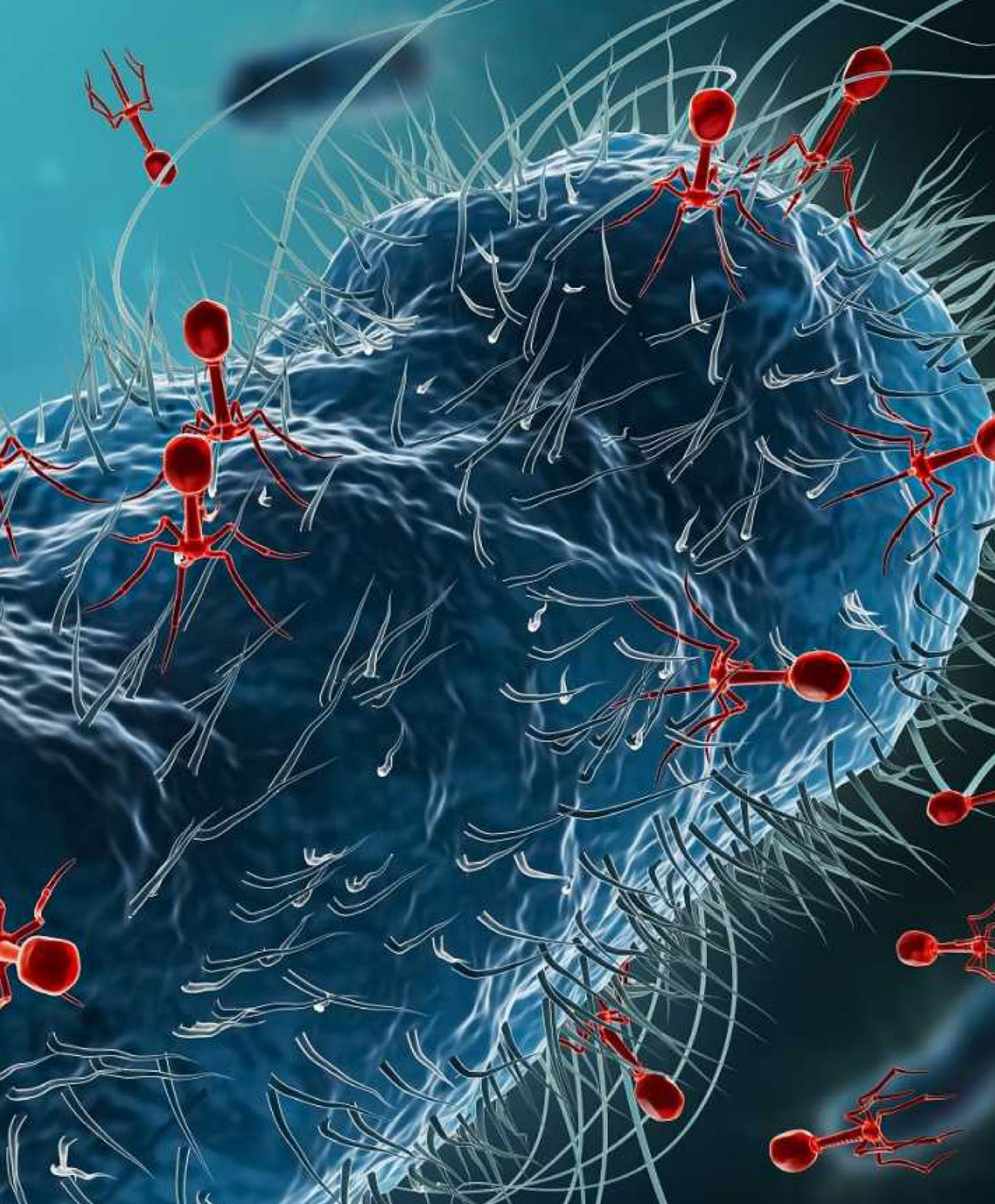
- 2.1. Mecanismos de resistencia de la superbacterias y su evolución
- 2.2. Fagoterapia
- 2.3. Nanomedicina
- 2.4. Sanidad ambiental

tres

|||||

Conclusiones y recomendaciones





uno



Contexto: La pandemia silenciosa

11.

¿Qué es la resistencia de las bacterias a los antibióticos?

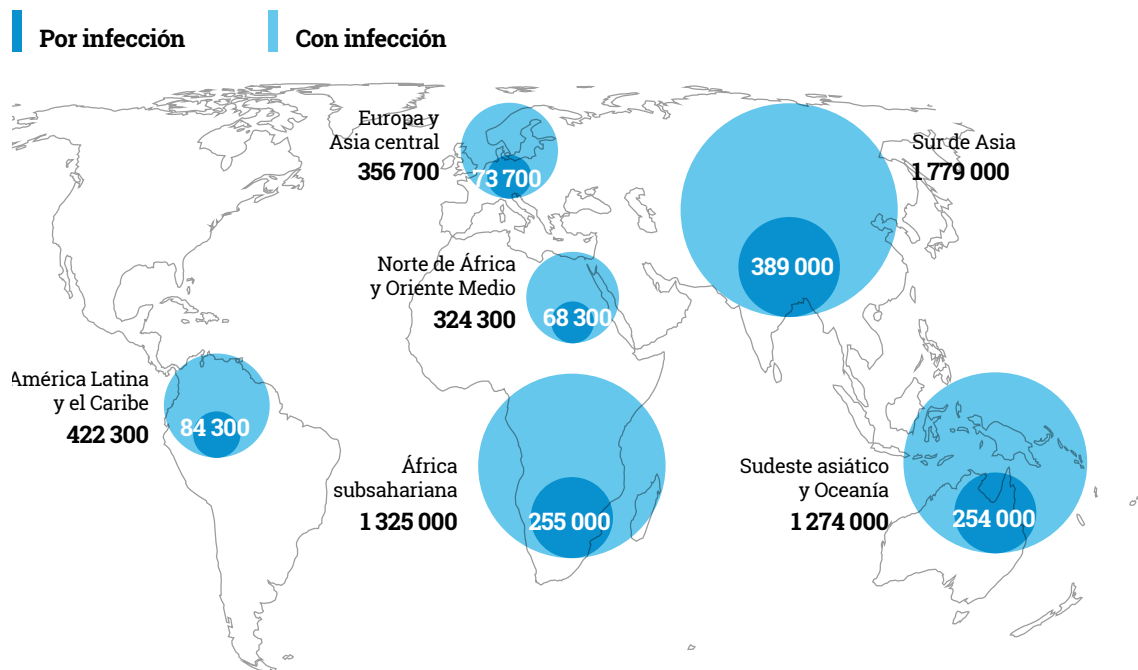
Los antibióticos representan uno de los descubrimientos más revolucionarios de la historia de la humanidad. Estos compuestos sentaron los cimientos de la medicina moderna, permitiendo no solo curar infecciones que antes eran letales, sino también realizar intervenciones nuevas y transformadoras, como cirugías invasivas, trasplantes o quimioterapia inmunosupresora. Por desgracia, el uso excesivo de antibióticos ha causado un aumento espectacular de resistencias en las bacterias, lo que se ha convertido en una de las amenazas más urgentes para la salud pública a las que se enfrenta la sociedad actual.

De hecho, las organizaciones sanitarias internacionales más relevantes, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros Norteamericanos y Europeos para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC y ECDC), así como las principales instituciones políticas y económicas (las Naciones Unidas, el Fondo Monetario Internacional y el Foro Económico Mundial), sitúan la resistencia antimicrobiana como uno de los principales riesgos para las sociedades modernas.

En Europa, las bacterias resistentes a los antibióticos son responsables de decenas de miles de muertes cada año y, en todo el mundo, más de un millón de muertes fueron directamente atribuibles a la resistencia bacteriana en 2019. Las predicciones para la resistencia a los antibióticos no son optimistas; estudios recientes indican que en pocas décadas las infecciones por resistencia a antibióticos podrían convertirse en la primera causa de muerte en todo el mundo y, además, producirán pérdidas anuales de entre 2000 y 6000 millones de euros derivadas de gastos de hospitalización y de pérdida de horas de trabajo.

Por su parte, aunque menos frecuentes, las enfermedades producidas por otros microorganismos como los hongos y los parásitos también suponen una considerable carga para los sistemas de salud. Estudios recientes estiman en más de 7000 millones de dólares anuales los costes derivados de infecciones fúngicas. Si bien las infecciones fúngicas transmitidas entre individuos son raras, la resistencia a antifúngicos puede desarrollarse y transmitirse entre personas susceptibles, así como en el entorno agrícola.

Gráfico 1.1 Muertes por patógenos resistentes a los antibióticos



La resistencia de las bacterias a los antibióticos es una de las mayores amenazas no solo para la salud global, sino también para la seguridad alimentaria y el desarrollo en general, según alerta la Organización Mundial de la Salud a través de su plan de acción contra la resistencia a los antibióticos. Aunque se trata de una amenaza mucho mayor que la pandemia de COVID-19, al no ocurrir de manera tan explosiva como esta, corre el peligro de pasar desapercibida; y por este motivo ya ha sido bautizada con el nombre de *pandemia silenciosa*.

La OMS alerta de que, sin una acción urgente, el mundo se dirige a una era posantibiótica en la que infecciones bacterianas comunes adquiridas por contagio o por pequeñas heridas podrían volver a ser mortales, sin que en este caso se pueda recurrir a estos medicamentos, y poniendo así en jaque todos los avances de la medicina moderna.



Definiciones

Antimicrobianos: son sustancias activas de origen sintético o natural que matan o inhiben el crecimiento de microorganismos. Se utilizan en medicina para prevenir y tratar infecciones. Incluyen antibióticos, antivirales, antifúngicos (frente a infecciones producidas por hongos) y antiprotozoarios.

Antibióticos: son aquellos antimicrobianos dirigidos específicamente frente a enfermedades bacterianas.

Resistencia a antibióticos: es la capacidad de las bacterias para disminuir su susceptibilidad a un antibiótico al que antes eran sensibles.

Una sola salud (One Health): es una expresión utilizada para describir un principio que reconoce que la salud humana, animal y medioambiental están interconectadas. Las enfermedades (y la resistencia a antimicrobianos) se transmiten entre estos sectores y, por tanto, su estudio y prevención deben abordarse desde un punto de vista global.

La resistencia de las bacterias a los antibióticos o antimicrobianos es un proceso que ocurre de forma natural. Sin embargo, el mal uso de los antibióticos, tanto en los seres humanos como en los animales, está acelerando el proceso. En condiciones normales, las bacterias, como todo ser vivo, sufre mutaciones al reproducirse, y algunas de estas mutaciones pueden hacerlas resistentes a un fármaco antibiótico concreto.

El abuso de antibióticos para eliminarlas ejerce una mayor presión selectiva sobre las bacterias, de manera que elimina las que son vulnerables al antibiótico, pero permite que las resistentes sobrevivan y proliferen sin competencia. El proceso de selección natural favorece a las bacterias resistentes y les permite multiplicarse y extenderse.

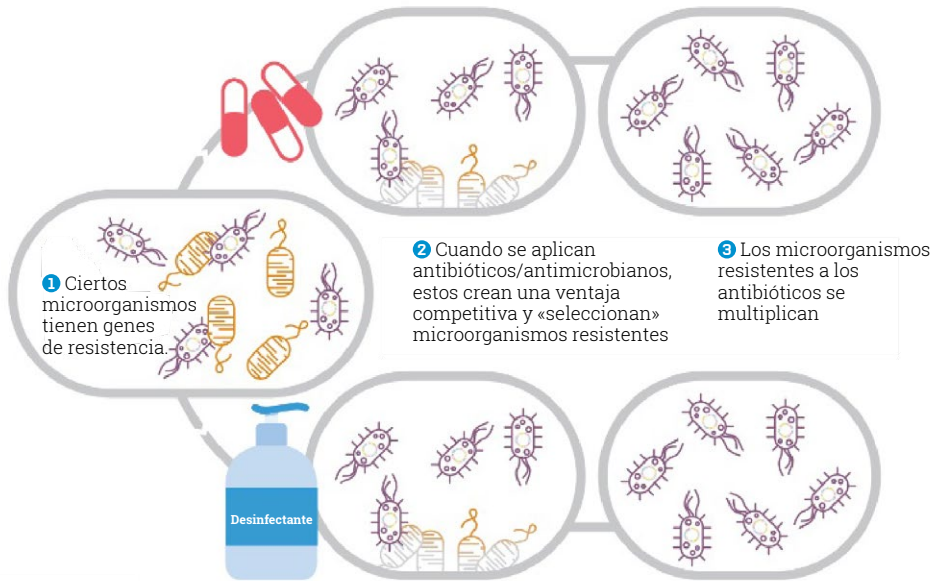
De este modo, la resistencia está creciendo de forma alarmante desde hace décadas en todo el mundo. Nuevos mecanismos de resistencia surgen y se extienden por todo el planeta y amenazan la capacidad del ser humano para tratar enfermedades infecciosas comunes.

Un ambicioso estudio internacional publicado en 2022 en la revista *The Lancet*, que analiza datos de 204 países, advierte de que cada año fallecen 1,2 millones de personas por infecciones resistentes a antibióticos. Pronostica que este número podría multiplicarse por diez en 2050 y que incluso superaría el número de muertes asociadas al cáncer. En Europa, se calcula que actualmente mueren 33 000 personas cada año debido a enfermedades infecciosas causadas por estas bacterias.

Las infecciones de este tipo tienen una gran incidencia en los países en vías de desarrollo, pero también en los desarrollados, como en España, donde causan la muerte de 13 personas de cada 100 000 de media. España tiene un nivel de resistencia a antibióticos más grave que en los países del norte de Europa, pero más leve que algunos del sur, como Italia, Portugal o Grecia.

Un grupo creciente de enfermedades, como la neumonía, la tuberculosis, infecciones de la sangre, la gonorrea o enfermedades de transmisión alimentaria, se están volviendo más difíciles —e incluso imposibles— de tratar a medida que los antibióticos se hacen menos efectivos. Por ejemplo, las infecciones respiratorias provocadas por bacterias resistentes son las que más muertes causan: 400 000 al año. En segundo lugar, están las infecciones sanguíneas que pueden ocasionar septicemias (370 000 muertes) y las abdominales (210 000).

Gráfico 1.2 Presión selectiva y resistencia a los antibióticos



United States Centers for Disease Control and Prevention

El estudio de *The Lancet* reclama acciones urgentes para fomentar un uso correcto de los antibióticos, mejorar la asepsia en los hospitales para evitar infecciones y financiar la búsqueda de nuevos antibióticos. A continuación, se describen los principales retos planteados en este contexto.



Cada año fallecen 1,2 millones de personas por infecciones resistentes a antibióticos pero este número podría multiplicarse por diez en 2050



12.

Seis grandes cuestiones que plantea la resistencia a los antibióticos

El uso inadecuado de los antibióticos

La causa principal de la gran amenaza a la salud global que plantea la resistencia microbiana es el uso inadecuado de antibióticos desde la segunda mitad del siglo pasado, tanto en la salud humana como en la ganadería. Es por ello que se necesita fomentar un uso racional de estos compuestos en el ámbito hospitalario y también en veterinaria, siguiendo las indicaciones de los Planes Nacionales de Resistencia a los Antibióticos (PRAN).

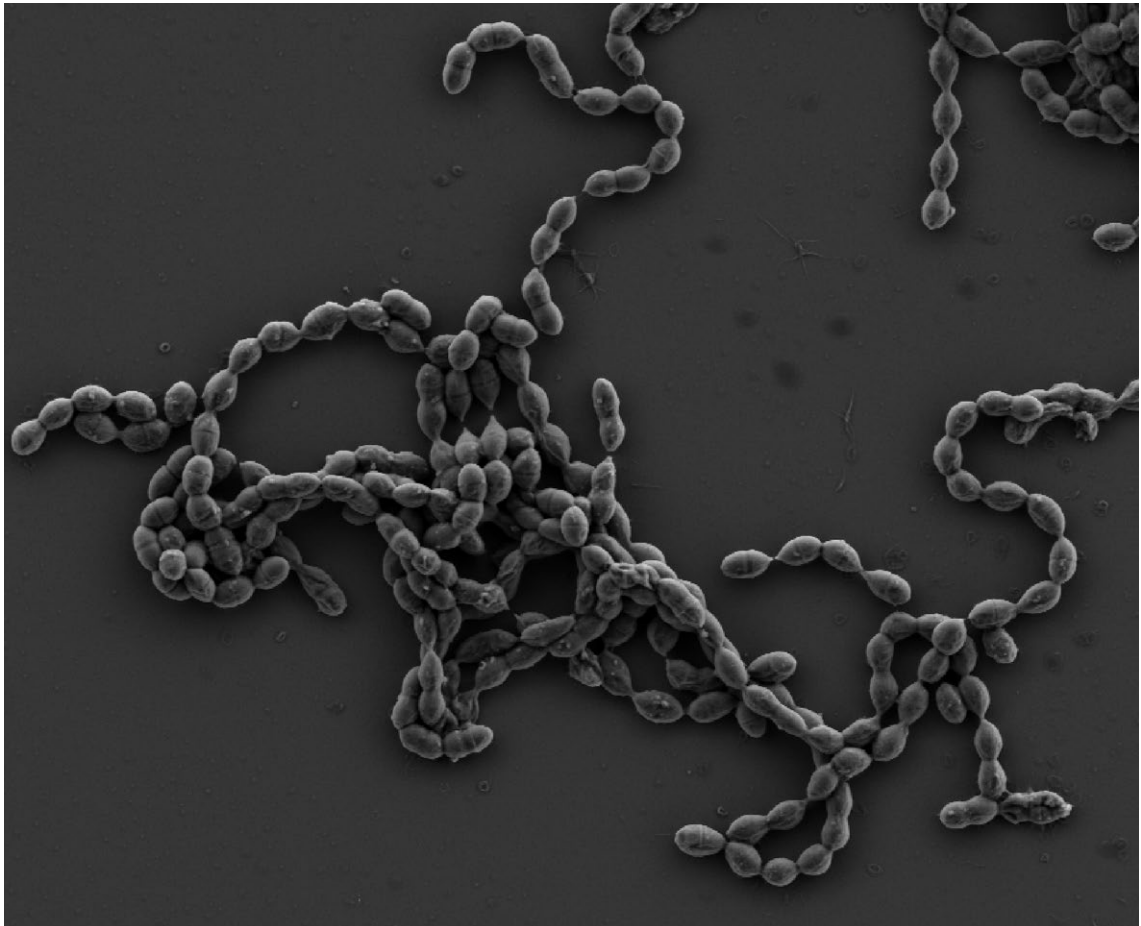
Los hospitales se han convertido en refugios de bacterias resistentes

La resistencia a antibióticos o antimicrobianos es especialmente preocupante en los hospitales, donde el uso intensivo de antibióticos impone una gran presión selectiva que impulsa la evolución y diseminación de los mecanismos de resistencia. En los hospitales, las bacterias multirresistentes producen infecciones difíciles de tratar, lo que aumenta las tasas de mortalidad de los pacientes y eleva el coste asociado a la gestión y el control de estas infecciones. Este problema es especialmente relevante en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde pacientes de avanzada edad y muchas veces inmunodeprimidos son sometidos a procedimientos invasivos que facilitan la colonización bacteriana.

De hecho, las infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital) afectan hasta al 50 % de los pacientes de UCI, duplicando su riesgo de mortalidad. Para agravar aún más este problema, en los dos últimos años ha aumentado de forma significativa el ya elevado consumo de antibióticos en los hospitales, asociado a la prevención de infecciones bacterianas en pacientes afectados por la pandemia de COVID-19. Por su parte, las infecciones provocadas por hongos y parásitos multirresistentes en el entorno hospitalario constituyen un problema de magnitud creciente en los últimos tiempos

La necesidad de reforzar la vigilancia y la investigación desde el punto de vista *One Health*

Los microorganismos resistentes se encuentran en los seres humanos, los animales, los alimentos y el medio ambiente, portan-



Muestra de estreptococos,
vista bajo el microscopio.
/ WIKIMEDIA

do los mismos mecanismos de resistencia. Esto hace de la resistencia un problema complejo que debe abordarse de un modo global. Como se ha comentado previamente, la principal causa de la evolución de la resistencia es el mal uso de los antibióticos. Por lo tanto, para comprender la magnitud del problema es esencial disponer de un sistema único de vigilancia, identificar tendencias, determinar la relación entre el uso de antibióticos y la resistencia a estos, evaluar políticas y establecer prioridades. Del mismo modo, también es necesario impulsar investigación básica y aplicada que utilice la aproximación *una sola salud* (*One Health*), que permita tender puentes entre los distintos compartimentos implicados en este complejo problema.



Placa de Petri con
diversos microorganismos.
/ ADOBE STOCK

Carencia de nuevos antibióticos

Hay una preocupante escasez de nuevos antibióticos. El último informe de la OMS muestra que ninguno de los antibióticos actualmente en desarrollo va dirigido contra las bacterias Gram-negativas multirresistentes (entre las que se incluyen las más preocupantes desde el punto de vista de la resistencia a antibióticos). Además, la OMS señala que, de los once nuevos antibióticos aprobados desde 2017, solo dos representan una nueva clase de antibióticos, luego la mayor parte de esos nuevos compuestos pueden ser rápidamente bloqueados por los mecanismos de resistencia ya existentes en las bacterias clínicas.

Lo más preocupante de estos datos es que apenas hay cura para estas infecciones letales. Solo existe una vacuna para uno de estos patógenos (*Streptococcus pneumoniae*, el neumococo). En el resto de los casos, los médicos se ven a menudo impotentes, pues las bacterias han adquirido resistencias a todos los antibióticos de primera línea terapéutica.

La globalización

La globalización actual facilita enormemente la dispersión de las bacterias resistentes por todos los continentes y en un tiempo récord; como se ha comprobado recientemente con la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).

El cambio climático

El aumento de las temperaturas también se ha relacionado con un incremento de las infecciones resistentes a los antibióticos. Los cambios en las condiciones ambientales pueden provocar un crecimiento de la propagación de enfermedades bacterianas, que también está ligado al aumento de la contaminación ambiental, una pobre gestión de residuos, etc. Esto indica que la gestión medioambiental es también una herramienta de control de la dispersión de resistencias.

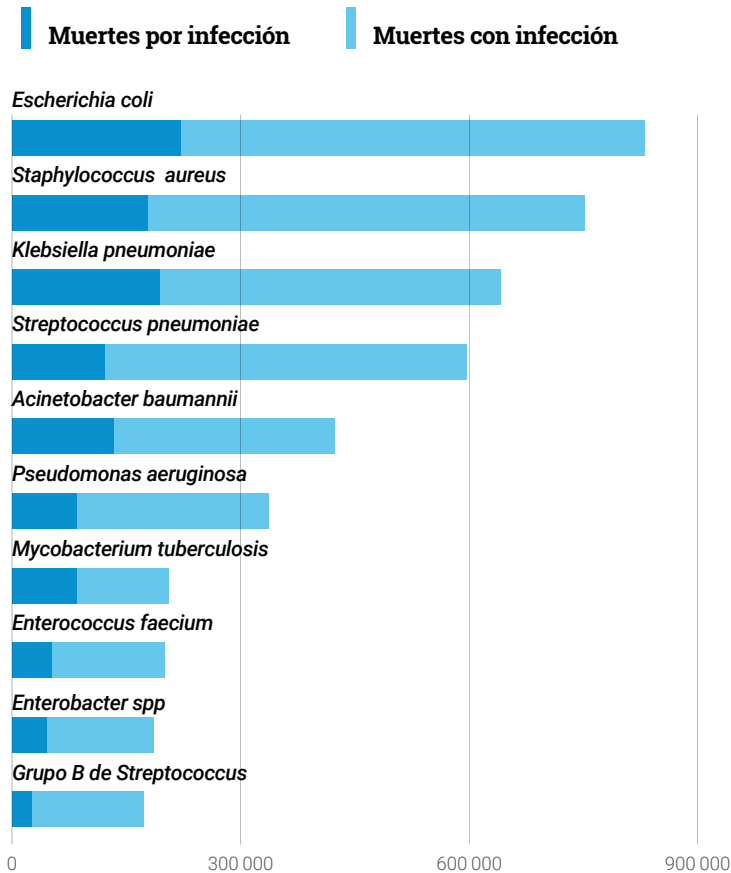
dos



Líneas de investigación del CSIC

Varios equipos del CSIC investigan diversos aspectos de la microbiología para obtener el conocimiento básico que permita hacer frente a la amenaza de las super-bacterias, desde sus mecanismos de resistencia para buscar vulnerabilidades hasta el ensayo de nuevos tratamientos.

Gráfico 2.1 Las diez bacterias que más muertes causan



2.1.

Los mecanismos de resistencia de las superbacterias y su evolución

Conocer los mecanismos moleculares que hacen que las bacterias sean capaces de resistir la acción de los antibióticos es crucial para identificar vulnerabilidades que permitan hacerles frente y para desarrollar nuevas clases de antibióticos. En el CSIC, varias líneas de investigación plantean diversos abordajes para desentrañar estos procesos.

La evolución de la resistencia a antimicrobianos en las bacterias se debe principalmente a dos procesos: (i) mutaciones cromosómicas que alteran las dianas celulares de los antibióticos o disminuyen las concentraciones intracelulares de los mismos, y (ii) la adquisición directa de mecanismos específicos de resistencia codificados en elementos genéticos móviles (fragmentos de ADN que las bacterias pueden compartir directamente).

Los elementos genéticos móviles, como los plásmidos, son responsables de la propagación de la resistencia a antimicrobianos entre los patógenos clínicos. Los plásmidos son elementos genéticos extracromosómicos capaces de transferirse horizontalmente entre bacterias en un proceso conocido como *conjugación*. En las últimas décadas, la resistencia mediada por ellos se ha convertido en uno de los problemas más difíciles de controlar en el ámbito clínico.

Dada la gran relevancia clínica de los plásmidos en la diseminación de la resistencia a antibióticos, es crucial desarrollar nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a combatir específicamente a las bacterias portadoras de los mismos. Para ello, se necesita comprender las bases evolutivas y moleculares que impulsan las asociaciones de éxito entre bacterias de relevancia clínica y plásmidos de resistencia, con el fin de encontrar nuevas dianas que permitan combatirlas específicamente.

Uno de los nichos más importantes para la evolución de la resistencia a los antibióticos mediada por plásmidos es la microbiota intestinal, que está compuesta por tantas células bacterianas como el resto del cuerpo humano (aproximadamente 10 trillones). Comprender y contrarrestar la evolución de la resistencia a antibióticos en la microbiota intestinal es, por tanto, un objetivo primordial.

Escudriñar el mecanismo de la resistencia a nivel atómico

El equipo de Juan A. Hermoso Domínguez, del Instituto de Química Física Blas Cabrera (IQF), investiga la estructura y la función de las proteínas (las macromoléculas que desempeñan todas las funciones de los seres vivos) bacterianas para desentrañar los mecanismos de resistencia a antibióticos, la virulencia y la patogénesis, así como los medios para eludirlos.

Mediante técnicas de cristalografía de rayos X, criomicroscopía electrónica, ingeniería de proteínas o herramientas bioinformáticas, determinan la estructura de las proteínas bacterianas implicadas en funciones clave en el proceso de la enfermedad, tales como la resistencia a los antibióticos, la división celular, los mecanismos de patogénesis o el remodelado de la pared bacteriana.

Estos estudios a resolución atómica permiten entender cómo se desarrollan los mecanismos de resistencia en patógenos multi-resistentes y cómo funcionan a nivel molecular los antibióticos. También estudian los mecanismos de acción de las endolisinas (enzimas codificadas por virus bacteriófagos que descomponen la envoltura bacteriana) como posibles agentes farmacéuticos (enzibióticos).

Ataque contra la membrana de la superbacteria

La bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es una de las que presenta mayores riesgos para la salud. El equipo del investigador Daniel López, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB), estudia los mecanismos moleculares y celulares que desarrollan estos microorganismos.

En concreto, estudian cómo se organiza la membrana celular de las bacterias y cómo contribuye a su virulencia. Han descubierto que estas membranas no son homogéneas, sino que se organizan en pequeños microdominios funcionales. Se trata de pequeñas regiones de membrana distintas del resto y formadas por unos lípidos especiales y una proteína que les da estabilidad. Estas regiones atraen a otras proteínas clientes y que necesitan

asentarse en esas regiones para desarrollar su actividad correctamente. Han observado que estas proteínas clientes juegan un papel clave en los mecanismos de resistencia a los antibióticos.

A partir de este conocimiento, el equipo de López ha desarrollado y patentado una bacteria de moléculas que descomponen estas regiones y así las proteínas clientes que se encargan de la resistencia a antibióticos pierden su funcionalidad en patógenos resistentes.

Los investigadores también han desarrollado una terapia que combina las moléculas antirregiones con antibióticos convencionales para conseguir que las infecciones resistentes se vuelvan sensibles a dichos tratamientos. Esta terapia la han aplicado en ratones y han conseguido eliminar infecciones resistentes de difícil curación, a la vez que recuperaban antibióticos convencionales en desuso.

Los plásmidos, las «memorias USB» de las superbacterias

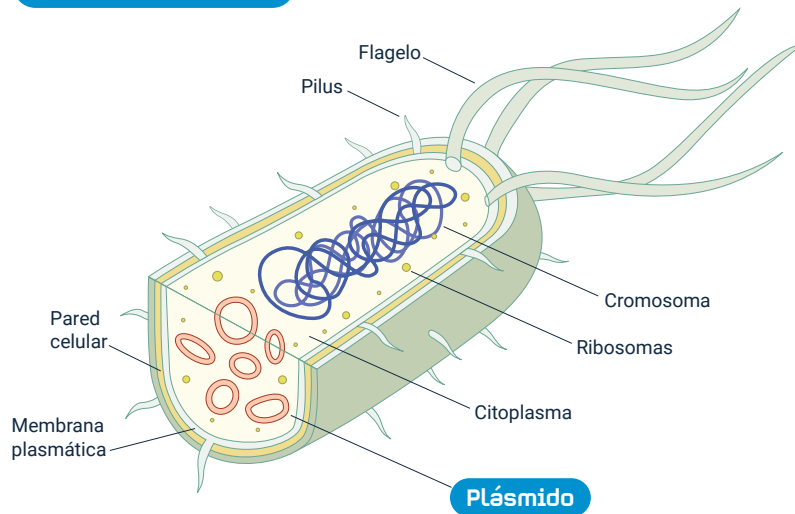
Los plásmidos son moléculas de ADN que desempeñan un papel crucial en la ecología y la evolución bacterianas porque pueden transferir genes horizontalmente entre distintas bacterias. A diferencia de la transmisión vertical, que sería *de padres a hijos*, la transmisión horizontal permite que cualquier bacteria pueda intercambiar esta información genética.

Una bacteria cuyos genes hayan mutado para desarrollar una resistencia a los fármacos puede transmitirla a sus compañeras mediante estas moléculas. Podría compararse con una especie de memoria USB que pueden intercambiar las bacterias.

Los plásmidos son el principal vehículo para la propagación de genes de resistencia a los antibióticos entre bacterias clínicamente relevantes, contribuyendo de manera crucial a la abrumadora crisis de resistencia a los antimicrobianos a la que se enfrenta el mundo.

Gráfico 2.2 ¿Qué es un plásmido?

Los plásmidos son moléculas de ADN que se encuentran en el interior de la célula, pero fuera del cromosoma. Juega un papel crucial en la evolución bacteriana porque puede transferir genes horizontalmente entre distintas bacterias.

Célula bacteriana

En el grupo del investigador Álvaro San Millán, del CNB, estudian la biología poblacional de los plásmidos de resistencia a antibióticos utilizando técnicas moleculares y evolutivas avanzadas. Aplican los conceptos que aprenden del estudio de la evolución de la resistencia a los antibióticos mediada por plásmidos al desarrollo de nuevas estrategias más racionales de intervención para controlar las enfermedades infecciosas.

Impedir la variabilidad genética para atajar las resistencias

El equipo de Jesús Blázquez Gómez, del CNB, estudia el mecanismo fundamental que causa la aparición de resistencias bacterianas frente a los antibióticos: la variación genética. La adquisición de resistencia a antibióticos en bacterias es una respuesta evolutiva, basada en variación genética y selección, ante un estrés de extraordinaria intensidad producido por dichos antibióticos.

Estos fármacos eliminan a las bacterias que no tienen resistencias genéticas, y eliminan la «competencia» de las bacterias resistentes, que pueden proliferar libremente. Las bacterias poseen diferentes mecanismos moleculares que controlan en gran medida dicha respuesta para producir, y en muchos casos aumentar, la variabilidad genética (basada en la mutación, recombinación y transferencia de ADN) necesaria para adaptarse y prosperar en presencia de antibióticos.

El objetivo del equipo de Blázquez Gómez es comprender los mecanismos genéticos básicos implicados en el control del desarrollo de resistencia a los antibióticos en bacterias patógenas para encontrar métodos que impidan o reduzcan su capacidad de variación genética y, por tanto, la aparición de las resistencias. Sus bacterias modelo incluyen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium abscessus*.

A pesar de las nefastas consecuencias de la capacidad de los microorganismos de controlar su variabilidad genética mediante el aumento en las tasas de mutación y recombinación como respuesta al estrés antibiótico, esta característica puede ser usada también en nuestro beneficio.



Los antibióticos matan a las bacterias que no tienen resistencias genéticas y eliminan así la «competencia» de las bacterias resistentes, que pueden proliferar libremente

El equipo de Blázquez construye herramientas biotecnológicas que permiten acelerar la evolución de características favorables (como la mejora en la producción de antibióticos o la creación de nuevas moléculas híbridas) en microorganismos de interés industrial como *Streptomyces*. Otros proyectos incluyen el estudio de moléculas capaces de revertir la expresión de resistencias ya desarrolladas.

Dos dianas para eludir las resistencias

El equipo de los investigadores Eduardo Rial, José-María Sánchez-Puelles y Luis Rivas, del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB), investiga dos dianas en procesos básicos de las bacterias donde puedan dirigirse fármacos que impidan la aparición de resistencias.

La primera diana se fija en un mecanismo que usa la bacteria al infectar las células para poder reproducirse: el patógeno reprograma el metabolismo de las células para poder multiplicarse. Un fármaco podría revertir este mecanismo e impedir la replicación del patógeno.

La segunda diana se encuentra en la membrana del microorganismo: el uso de péptidos penetrantes serviría para transportar fármacos o proteínas al interior de la bacteria evitando la resistencia a los antibióticos.

Analizar la carrera armamentista entre virus y bacterias

El equipo de Rafael Molina Monterrubio, del IQF, utiliza cristalografía de rayos X y microscopía electrónica para diseccionar los mecanismos de las macromoléculas biológicas que constituyen la maquinaria celular de las bacterias. En concreto, estudian la carrera armamentista entre las bacterias y sus enemigos naturales, los virus bacteriófagos, centrándose en las bases moleculares de los sistemas de defensa antivirales de las bacterias, así como en las contramedidas virales.

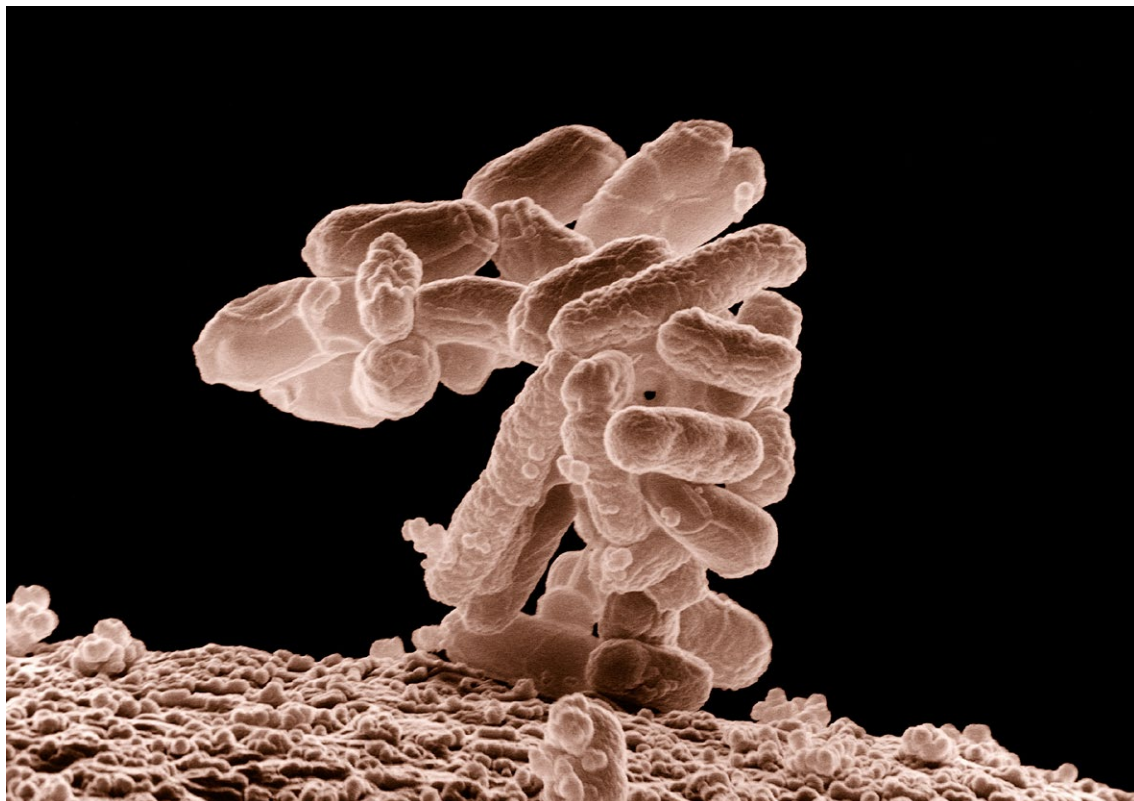
Comprender la dinámica de las interacciones entre estos microorganismos tiene profundas implicaciones tanto para el diseño de nuevas terapias antimicrobianas efectivas frente a bacterias multirresistentes como en el desarrollo de nuevas herramientas biotecnológicas.

Utilizar bacterias para producir moléculas antimicrobianas

El equipo de Ramón Santamaría Sánchez y Margarita Díaz Martínez, del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG), estudia la regulación de la producción de antimicrobianos y antitumorales en bacterias del género *Streptomyces*. Las bacterias de este género son las mayores productoras de estos tipos de moléculas y, además, poseen en su genoma un elevado número de rutas biosintéticas (entre 20 y 50 por cada especie) que no se expresan en las condiciones de laboratorio y que pueden ser la fuente de nuevas moléculas antimicrobianas o antitumorales.

Establecer condiciones en las que estas rutas silenciadas se expresen es una línea prioritaria de investigación a nivel mundial y son múltiples las estrategias seguidas por las empresas e investigadores. El equipo del IBFG estudia la función de distintos reguladores (tanto positivos como negativos) en la producción de antibióticos, y por otro lado utilizan nuevas estrategias para intentar activar estas rutas silenciadas. Entre ellas, exploran el efecto que la realización de cocultivos tiene sobre la producción de compuestos bioactivos.

También abordan la identificación de nuevos inductores que permitan la expresión de alguna de esas rutas silenciadas. Además, en los últimos años han realizado distintos escrutinios de hábitats diversos a fin de seleccionar especies no descritas de *Streptomyces* que produzcan nuevas moléculas activas, tanto frente a bacterias multirresistentes (antibióticos) como frente a hongos fitopatógenos (antifúngicos), dado que en ambos campos es necesaria la obtención de nuevas moléculas activas debido a la aparición de resistencias.



Bacteria Escherichia coli. / WIKIMEDIA

Acción múltiple y maniobras de distracción

El equipo de Alicia Boto Castro, del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA), desarrolla dos estrategias para enfrentarse a las bacterias resistentes a los antibióticos: nuevas moléculas de acción múltiple y un sistema de señales para «engañar» las comunicaciones entre las bacterias.

Las nuevas moléculas atacan varias dianas biológicas del patógeno a la vez, por lo que a este le cuesta desarrollar resistencias. Estas nuevas moléculas son análogos sintéticos de las moléculas (péptidos) de defensa del hospedador con las que animales y plantas se defienden desde hace millones de años frente a los

patógenos. Al ser análogos sintéticos, mejoran a los péptidos naturales porque son más estables, más selectivos, más fáciles de producir y son biodegradables. Además, este equipo desarrolla transportadores para llevar el péptido directamente al patógeno sin afectar al resto de la microbiota beneficiosa.

La segunda estrategia consiste en interferir las comunicaciones entre las bacterias (que funcionan mediante señales químicas) para impedir que los patógenos se vuelvan virulentos, que lancen un ataque coordinado al hospedador o que fabriquen biopeículas protectoras. Los investigadores producen señales químicas que inducen a las bacterias al efecto contrario, sin poner en peligro a las bacterias, por lo que no desarrollan resistencias, y sin afectar a la microbiota beneficiosa.

Observar la estructura de las bacterias para encontrar vulnerabilidades

El equipo de Inmaculada Pérez Dorado, del Instituto de Química Física Blas Cabrera IQF, estudia los mecanismos moleculares implicados en procesos de virulencia y patogénesis causados por bacterias y hongos, e igualmente busca nuevos fármacos antimicrobianos. Para ello caracterizan la estructura de proteínas localizadas tanto en la membrana como en la superficie de bacterias y hongos.

Estas proteínas están implicadas en procesos de secreción, mecanismos de patogénesis y remodelado de la pared celular de las bacterias y los hongos, que son clave tanto para el proceso infeccioso como para la supervivencia del patógeno.

Este conocimiento permite identificar nuevas dianas terapéuticas y aporta información para desarrollar nuevas estrategias antimicrobianas. Estas incluyen el diseño de moléculas pequeñas capaces de inhibir la secreción de factores de virulencia (antibacterianos), como inhibidores de la biosíntesis de la pared celular del hongo (antifúngicos) o enzimas de bacteriófagos (virus que infectan bacterias) capaces de destruir específicamente un determinado agente bacteriano (enzibióticos).

Biocomputación para diseñar inhibidores de resistencias

El equipo de Paulino Gómez-Puertas, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), utiliza la biología computacional que integra información evolutiva y estructural para diseñar nuevos potenciales antibióticos. Su grupo estudia la función de las proteínas, la simulación de procesos dinámicos de interacción proteína-proteína y proteína-ligando, el desarrollo de nuevos sistemas de diseño virtual de fármacos y la generación de métodos cuantitativos en biocomputación.

El grupo desarrolla un sistema de diseño de nuevos inhibidores de carbapenemasas bacterianas (enzimas generadas por las bacterias que las hacen resistentes a los antibióticos) basado en la simulación computacional de estructuras macromoleculares. A partir del estudio de los centros activos de estas enzimas, el método simula las estructuras proteicas, selecciona las posiciones representativas y filtra diferentes bases de datos de compuestos 3D, obteniendo así grupos de compuestos con potencial para ser utilizados como nuevos antimicrobianos.

Detectar el sistema de coordinación de las bacterias

La identificación del patógeno causante de una infección es crucial para poder prescribir los antibióticos adecuados y evitar un mal uso de estos fármacos que contribuya a la aparición de resistencias microbianas. El equipo de Pilar Marco Colás, del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), estudia nuevas estrategias para el diagnóstico y la terapia de enfermedades infecciosas.

Se centran en el sistema de comunicación celular utilizado por las bacterias denominado *quorum sensing*, por el que las bacterias sincronizan su comportamiento y causan la infección. De este modo, provocan la síntesis de factores de virulencia y la formación de biopelículas en los tejidos infectados. El equipo de Marco utiliza anticuerpos para detectar estas señales y lograr un diagnóstico preciso y rápido de la infección; además busca bloquear esta comunicación celular para evitar el desarrollo de la enfermedad.

El criomicroscopio electrónico más avanzado de España

La criomicroscopía electrónica es una técnica de vanguardia para observar las células con un nivel de detalle sin precedentes. Por ejemplo, permite contemplar la entrada de un virus en una célula y la composición molecular de las bacterias.

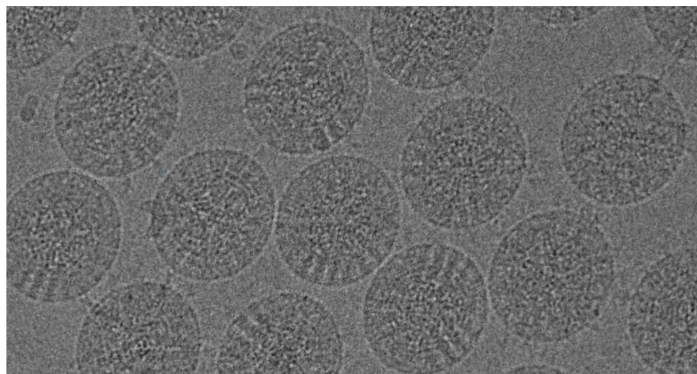


Imagen de virus (rotavirus) tomada con el criomicroscopio electrónico del CNB-CSIC. / DANIEL LUQUE

El CSIC cuenta con el criomicroscopio electrónico más avanzado de España, gracias a una inversión de 8 millones de euros apoyada por el Ministerio de Ciencia e Innovación y con fondos estructurales Feder de la Unión Europea. Este microscopio, de última generación, junto con toda una batería de microscopios e instrumental auxiliares, está instalado en el CNB, en el campus de la Universidad Autónoma de Madrid.

El microscopio Jeol CryoArm 300 es el primero de su tipo instalado en España y está disponible para investigadores españoles y europeos, entre otras iniciativas, a través de la red Instruct-Eric para diversos proyectos científicos. Con su instalación, el CSIC busca además fomentar la colaboración con compañías farmacéuticas y biotecnológicas.

La criomicroscopía electrónica, que valió el Premio Nobel de Química en 2017 a Jacques Dubochet, Joachim Frank y Richard Henderson, es una técnica clave para la investigación en biología estructural y en el desarrollo de nuevos fármacos. En el CSIC, grupos de investigadores emplean la microscopía electrónica para conocer las estructuras de distintos virus y bacterias, de las fibras involucradas en procesos neurodegenerativos como el Alzheimer y para caracterizar potenciales inhibidores de procesos cancerígenos.

En concreto, desarrollan sistemas de diagnóstico y terapia para dos de las superbacterias (bacterias multirresistentes) que con más frecuencia causan infecciones respiratorias, como son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Los resultados apuntan al gran potencial de esta aproximación basada en el *quorum sensing*, con el fin de proporcionar información relativa a la infección y previsiblemente poder tratarla..

Impedir la colonización de bacterias oportunistas

El equipo de Alicia Bravo García, del CIB, se fija en las bacterias oportunistas, que son aquellas que conviven con normalidad en una zona del cuerpo humano, pero pueden volverse peligrosas al colonizar otras áreas.

En concreto, estudian la bacteria *Enterococcus faecalis*, una bacteria oportunista que habita en el tracto gastrointestinal. En personas con un sistema inmunitario débil, esta bacteria puede acceder a otras zonas de su hospedador y causar infecciones que pueden ser muy graves o letales, como infecciones urinarias, endocarditis o septicemia. Cuando desarrollan resistencias a los antibióticos disponibles, su tratamiento puede ser muy complicado.

Por eso el equipo de Bravo García busca nuevas estrategias para actuar sobre estas bacterias oportunistas. Una vía de acción es observar cómo se adapta la bacteria a las nuevas zonas del hospedador, mediante la interacción de la señalización entre proteínas, para intentar actuar sobre ellas e impedir su colonización.

La evolución de la resistencia bacteriana en la tuberculosis

El equipo de Iñaki Comas Espadas, del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), estudia uno de los microorganismos patógenos más extendidos, *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis. Su equipo, que abarca desde la investigación básica hasta su aplicación clínica, utiliza la secuenciación genómica para estudiar el ciclo de vida de estas resistencias, desde su aparición dentro de un paciente que está siendo tratado hasta su diseminación a diferentes escalas.



Equipos de investigación
intentan desentrañar la
estructura molecular de
las bacterias en busca de
vulnerabilidades



Para entender los mecanismos de la resistencia a antibióticos, utilizan técnicas de análisis funcional y lo cruzan con datos genómicos de miles de cepas de todo el mundo para identificar aquellos clínicamente relevantes. En paralelo, estudian la evolución de las resistencias dentro de un paciente y lo combinan con técnicas de epidemiología genómica para entender la transmisión de las cepas multirresistentes a nivel global y local. Finalmente, desarrollan y aplican pruebas diagnósticas basadas en secuenciación masiva para identificar y diagnosticar resistencias en pacientes.

El equipo de Comas Espadas forma parte del grupo experto asesor de la OMS para la implementación de la genómica como diagnóstico de resistencias. Fruto de este trabajo la OMS publicó en 2021 el primer catálogo de mutaciones asociadas a resistencias en tuberculosis.

También trabajan a nivel local liderando un consorcio de hospitales de la Comunidad Valenciana para integrar la información genómica en la práctica clínica de la tuberculosis. Además, estudian las resistencias de otros patógenos, como *Helicobacter pylori* para el Consorcio HpGP liderado por el National Cancer Institute (NIH), de Estados Unidos.

Triple estrategia frente a las bacterias patógenas respiratorias

El equipo de Juncal Garmendia García, del Instituto de Agrobiotecnología (IDAB), investiga una triple aproximación para hacer frente a las bacterias patógenas que afectan al sistema respiratorio. En primer lugar, identifican dianas terapéuticas para desarrollar nuevos fármacos antibióticos menos proclives al desarrollo de resistencias que los antibióticos convencionales, y evalúan su eficacia. Para ello, caracterizan las bases moleculares de la interacción entre el patógeno y el sistema respiratorio humano, con el fin de descubrir las estrategias genómicas y metabólicas que usan las bacterias para adaptarse al pulmón de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

En segundo lugar, generan conocimiento para diseñar estrategias terapéuticas de precisión y tratar infecciones respiratorias. En concreto, estudian la interacción entre bacterias en comunidades microbianas causantes de infecciones pulmonares crónicas.

En tercer lugar, desarrollan innovación tecnológica mediante plataformas biomiméticas que simulan la infección respiratoria aguda o crónica y que permiten evaluar la eficacia de fármacos antibacterianos. Además, desarrollan nuevos fármacos antimicrobianos mediante su ensamblaje en nanoplateformas que permiten dirigir su administración, tienen efecto antipolimicrobiano y favorecen una producción sostenible.

Bacterias del ácido láctico contra bacterias patógenas

El equipo de Paloma López García, del CIB, estudia las bacterias del ácido láctico probióticas como alternativa potencial al tratamiento con antibióticos. Estas bacterias del ácido láctico son capaces de competir con bacterias patógenas debido a los metabolitos y compuestos que producen y a su interacción con células epiteliales en el tracto digestivo, epidermis y vagina.

Su equipo identifica bacterias del ácido láctico productoras de polisacáridos con propiedades beneficiosas y antiinflamatorias, que además incrementan la capacidad de adhesión de estas bacterias a las células epiteliales. Estas bacterias podrían utilizarse para tratar enfermedades causadas por alteraciones de la microbiota sana, ya que disminuye el proceso inflamatorio y desplaza a las bacterias patógenas sin provocar que estas aumenten su resistencia.

La influencia de la microbiota infantil en el desarrollo de resistencias

El equipo de María Carmen Collado, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA), estudia las asociaciones entre la microbiota humana, alimentación y la salud en el binomio materno-infantil. La exposición perinatal a antibióticos, debida al parto por cesárea, prematuridad y riesgo de infección neonatal, presenta un impacto clave en el desarrollo de la microbiota infantil con consecuencias en la salud. Además, la exposición repetida a antibióticos durante las etapas críticas de la vida como la infancia sugiere que la microbiota podría actuar como uno de los principales reservorios de genes de resistencia a antibióticos.

La antibioterapia materna afecta a la composición y diversidad microbiana presente en la leche materna que el lactante recibe de forma continua durante la lactancia, afectando al desarrollo de la microbiota intestinal y la maduración del sistema inmune. Además, existe cada vez mayor evidencia científica que sugiere que la exposición a antibióticos durante períodos críticos de desarrollo temprano puede influir en el desarrollo y crecimiento infantil favoreciendo el riesgo de enfermedades no transmisibles incluyendo obesidad, alergias y diabetes, entre otras.

La importancia clínica de estas exposiciones, así como los mecanismos implicados son poco conocidos. El equipo de Collado aplica un abordaje multidisciplinar que abarca desde estudios observacionales en una cohorte de nacimiento en la Comunidad Valenciana, microbioma y metagenómica, evolución bacteriana y genómica funcional e interacción con el hospedador, con el fin de entender los mecanismos implicados entre microbiota, resistencias y alimentación.

Dispositivos microelectrónicos para detectar patógenos

El equipo de César Fernández Sánchez, del Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB), desarrolla herramientas de diagnóstico rápido y plataformas de análisis automático para la detección de biomarcadores en fluidos biológicos y parámetros químicos en aguas.

Estos dispositivos están diseñados para ser aplicados en el punto de necesidad; y permiten detectar muestras de inflamación en esputo, así como secuencias de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y proteínas en muestras de hisopo nasofaríngeo, y ayudan a identificar microorganismos patógenos en muestras de sangre. Estas herramientas son muy útiles para la identificación rápida de patógenos como bacterias multirresistentes o virus, y facilitan un diagnóstico precoz.

Para desarrollar estos dispositivos emplean tecnología microelectrónica, además de técnicas de prototipado rápido para la fabricación de transductores químicos y biosensores, dispositivos microfluídicos, y otros componentes necesarios para la gestión de los líquidos y la automatización de las medidas analíticas.

22.

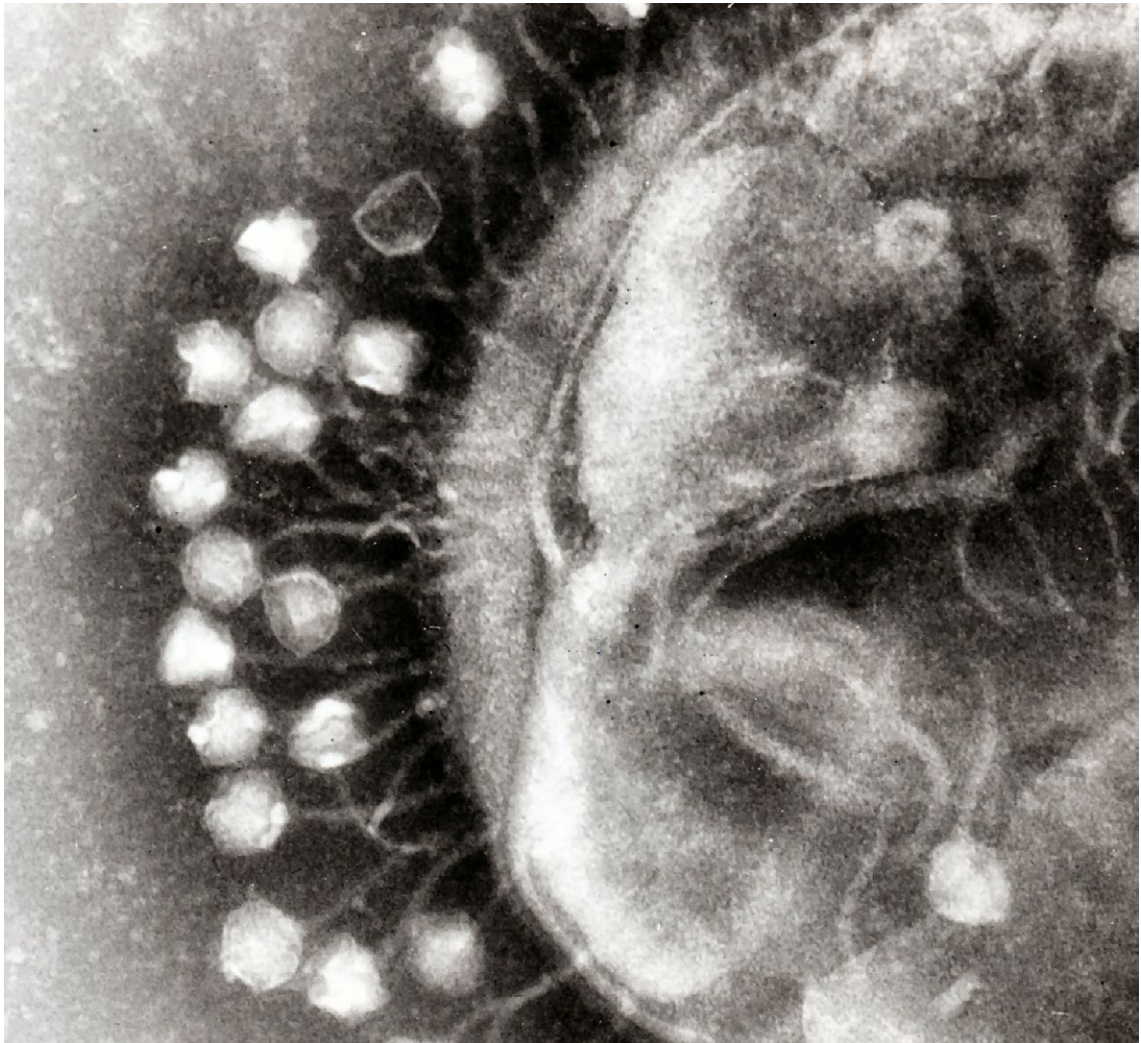
Terapia con virus bacteriófagos (terapia fágica)

El uso de virus que infectan exclusivamente a bacterias (bacteriófagos, o fagos) es una de las terapias experimentales más prometedoras frente a los patógenos resistentes a los antibióticos. Se ha demostrado que los bacteriófagos son capaces de eliminar las infecciones bacterianas más complicadas, sobre todo cuando se usan en combinación con antibióticos. Una posible desventaja de esta terapia radica en que es muy específica, es decir, es preciso aplicar una mezcla de fagos adecuada para cada tipo de infección, lo que implica la necesidad de la identificación previa de la bacteria patógena (medicina personalizada).

Los fagos son los depredadores naturales de las bacterias; su ciclo infeccioso implica la muerte de la bacteria hospedadora y, por esta razón, es muy útil como aplicación terapéutica. El interés científico también se centra en las enzimas fágicas (endolisinas), que rompen la mureína, la envuelta que tienen todas las bacterias a modo de coraza protectora. Estas enzimas tienen gran actividad bactericida y también se les llama *enzibióticos*.

En los últimos años se han publicado numerosos artículos científicos que demuestran el gran potencial bactericida de los fagos y los enzibióticos, no solamente en experimentos *in vitro* en el laboratorio, sino que en muchas ocasiones los resultados se han validado en modelos animales de infección, e incluso, se ha alcanzado la etapa de los ensayos clínicos en humanos que han arrojado datos esperanzadores.

La terapia fágica ofrece un conjunto de ventajas sobre los antibióticos cuando se trata de hacer frente a las bacterias multirresistentes: es rápida y específica, eliminando únicamente a las bacterias patógenas causantes de la enfermedad, aunque estas sean invulnerables a los antibióticos; y presenta menor probabilidad de aparición de resistencias porque se utilizan como mezclas de diferentes fagos, fáciles de obtener y baratos, ya que son muy abundantes y ubicuos en el medio ambiente.



Virus bacteriófagos acoplados a una célula bacteriana, en una micrografía electrónica.
Graham Beards. / WIKIMEDIA

Casos de uso clínico autorizado

Aunque el mayor obstáculo para la implementación de la terapia con fagos en Occidente es la falta de una regulación adecuada, es importante destacar que en algunos países europeos (Francia, Bélgica) y en Estados Unidos ya se ha autorizado el uso clínico de fagos en hospitales, como terapia compasiva para tratar a pacientes graves. Se trata de infecciones causadas por bacterias multirresistentes contra las cuales la terapia convencional con antibióticos ya no era una opción terapéutica viable.

Esta terapia es factible de ser aplicada casi contra cualquier tipo de infección, pero las relacionadas con pacientes de fibrosis quística y las infecciones osteoarticulares se han identificado como las más indicadas para este tipo de terapia. Existen numerosos casos del tratamiento exitoso de pacientes infectados con diversos patógenos multirresistentes, algunos de ellos también en España.

En el caso de los enzibióticos, hace unos tres años se comercializó el primero de ellos; es de uso tópico y está dirigido contra la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). En la actualidad, varios enzibióticos se encuentran en fases clínicas avanzadas de validación, lo que augura que a medio plazo se podrá disponer de este tipo de antibacterianos para combatir las infecciones provocadas por diversas superbacterias. De hecho, el que se espera será el primer enzibiótico regulado y comercializado, la exebacasa de la empresa estadounidense ContraFect, finalizará la tercera y última etapa de sus ensayos clínicos para uso en infecciones sistémicas por *S. aureus* el próximo año.

España cuenta con un importante tejido académico e incluso empresarial que la coloca en una buena posición de cara a la implementación de estas nuevas terapias. Buen ejemplo de ello es la Red Temática Española de Bacteriófagos y Elementos Transductores-Fagoma. Como parte de sus actividades, Fagoma se ha propuesto la concienciación sobre la investigación y aplicación de los fagos, con el propósito a corto plazo de estimular un debate público que culmine con una regulación de este tipo de terapias y que permita su aplicación rutinaria con todas las garantías sanitarias y legales.

En este contexto, el CSIC está siendo pionero en España en la investigación con bacteriófagos y endolisinas, tanto a nivel básico como aplicado.

A continuación, se mencionan algunas líneas de investigación destacadas que estudian la interacción entre los virus bacteriófagos y las bacterias.

Virus que atacan a las bacterias y protegen los alimentos

El uso de bacteriófagos tiene aplicaciones en la industria alimentaria, además del sector veterinario y el ámbito clínico. La investigadora Pilar García, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), utiliza estos virus para infectar a las bacterias del género *Staphylococcus* y poder desarrollar antibióticos que puedan utilizarse en diferentes campos (alimentario, veterinario y clínico).

Para ello, su grupo aísla y caracteriza bacteriófagos, identifica y purifica endolisinas, y diseña proteínas quiméricas adecuadas para su aplicación final, tanto en bioconservantes como en desinfectantes y terapéuticos.

Interferir la comunicación entre las bacterias

El investigador Alberto Marina, del IBV, estudia cómo se comunican los microorganismos, como, por ejemplo, los virus y las bacterias. Observa a nivel atómico la maquinaria implicada en la movilización de elementos genéticos, como islas de patogenicidad o plásmidos, para diseñar moléculas que puedan interferir en estos procesos actuando como potenciales antibióticos.

Sus estudios sobre los mecanismos de comunicación entre virus bacteriófagos y sus bacterias hospedadoras abre la puerta a generar bacteriófagos modificados con capacidades antibióticas y selectividades bacterianas mejoradas para uso terapéutico o biotecnológico.

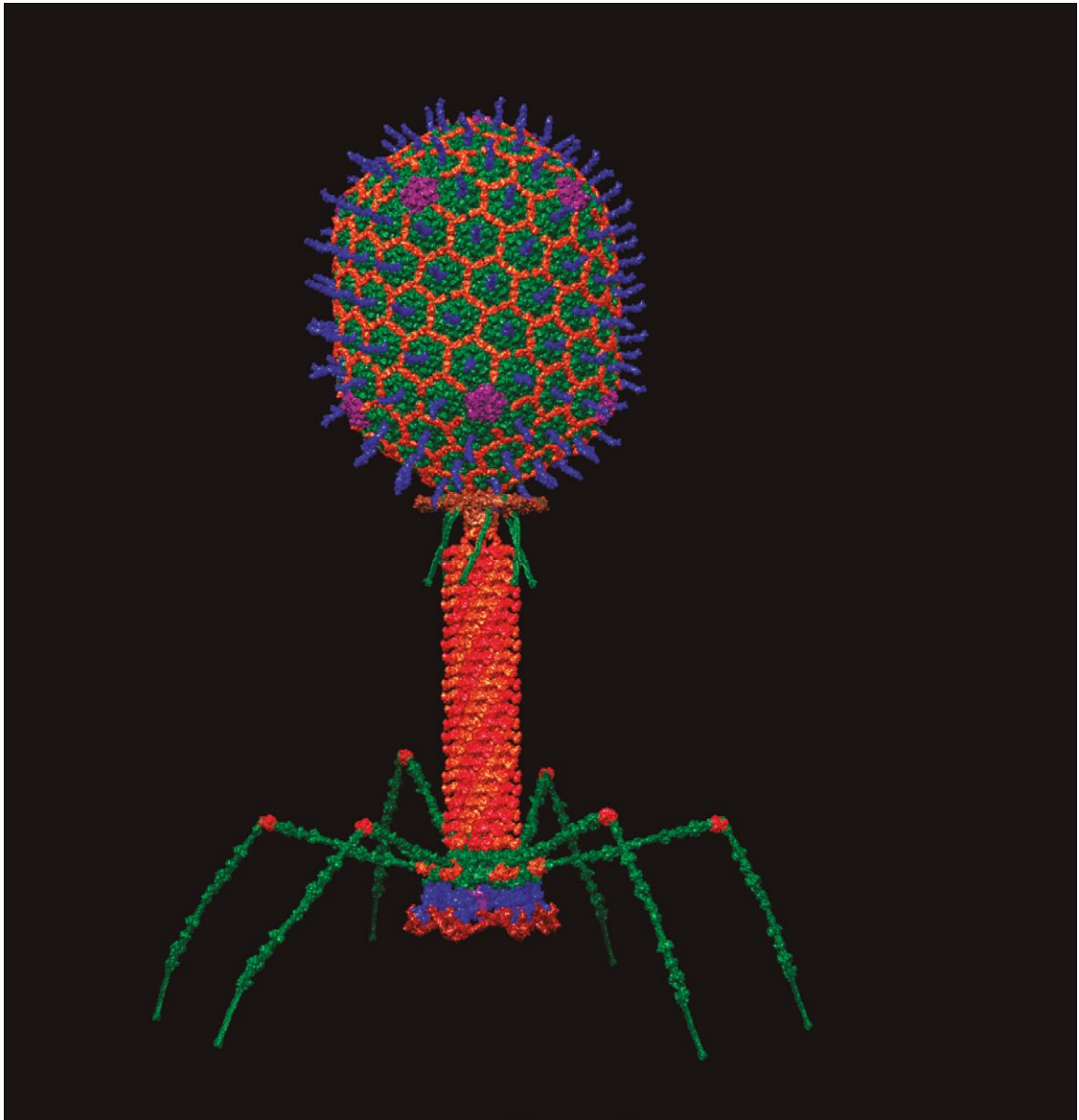
Las proteínas que facilitan el ataque de los virus a las bacterias

El conocimiento del proceso por el que los bacteriófagos consiguen infectar a las bacterias es fundamental para plantear estrategias contra las superbacterias. El equipo de Mark J. van Raaij, del CNB, estudia las proteínas de los virus mediante cristalografía.

En concreto, observa cómo los bacteriófagos utilizan las fibras de la cola para iniciar la infección de la bacteria correcta y también cómo actúan las endolisinas. Sus estudios pretenden entender la especificidad del virus al infectar la bacteria huésped para el diseño de bacteriófagos o endolisinas específicos frente a determinadas bacterias patógenas.

Inteligencia artificial para diseñar virus bacteriófagos

El equipo de la investigadora Pilar Domingo-Calap, del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio), desarrolla evolución dirigida con inteligencia artificial para seleccionar y mejorar fagos con utilidad en prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones bacterianas. Han implementado protocolos de producción de fagos terapéuticos para su uso como tratamiento compasivo en pacientes con infecciones no tratables con antibióticos.



Recreación informática de un virus
bacteriófago. / WIKIMEDIA



2.3.

Nanomedicina

Los nanomateriales son materiales con dimensiones de millonésimas de milímetro (nanómetros). Debido a sus propiedades únicas, se han mostrado muy prometedores en la lucha contra las bacterias resistentes a los antibióticos. Desde aquellos con propiedades antibacterianas intrínsecas, como las nanopartículas de plata, hasta los nanomateriales para la distribución local de fármacos, o los nanomateriales lipídicos, el uso de la nanotecnología se abre a un gran número de estrategias. Entre ellas, un método muy prometedor para combatir infecciones bacterianas es su uso de nanomateriales para crear terapias de antivirulencia que tratan la infección sin inducir resistencia.

Así, la utilización de estos compuestos frente a bacterias resistentes a los antibióticos es una estrategia prometedora, y aunque aún hay desafíos que necesitan ser superados, los potenciales beneficios son importantes y podrían conducir al desarrollo de nuevos tratamientos para las infecciones bacterianas.



Nanopartículas contra el «escudo» de las superbacterias

El equipo de Fernando Herranz, en el Instituto de Química Médica (IQM), utiliza herramientas de nanomedicina para desarrollar nuevas terapias antivirulencia contra patógenos resistentes a antibióticos, especialmente *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, responsables de numerosas infecciones respiratorias. Emplean la nanomedicina y la imagen molecular para luchar contra el biofilm bacteriano, que consiste en una matriz que generan las bacterias y que las protege de la acción antibiótica, fomentando una mayor virulencia.

El equipo de Herranz desarrolla nanopartículas a base de lípidos que transportan moléculas capaces de eliminar dicha biopelícula o de evitar su formación, pero sin matar directamente a las bacterias, lo cual podría generar la aparición de resistencias. La eliminación de la biopelícula favorece la acción del propio sistema inmunitario o el uso de antibióticos en concentraciones mucho menores.



El empleo de nanopartículas permite el transporte conjunto de las moléculas activas y la búsqueda de un efecto sinérgico de los distintos componentes que se incluyen en su interior. El equipo ha obtenido resultados que muestran cómo los compuestos incluidos en las nanopartículas tienen un efecto mayor, a menor concentración, que el mismo compuesto libre.

La inclusión de compuestos activos en imagen médica permite además hacer un seguimiento *in vivo* de dichas nanopartículas, estudiando su biodistribución

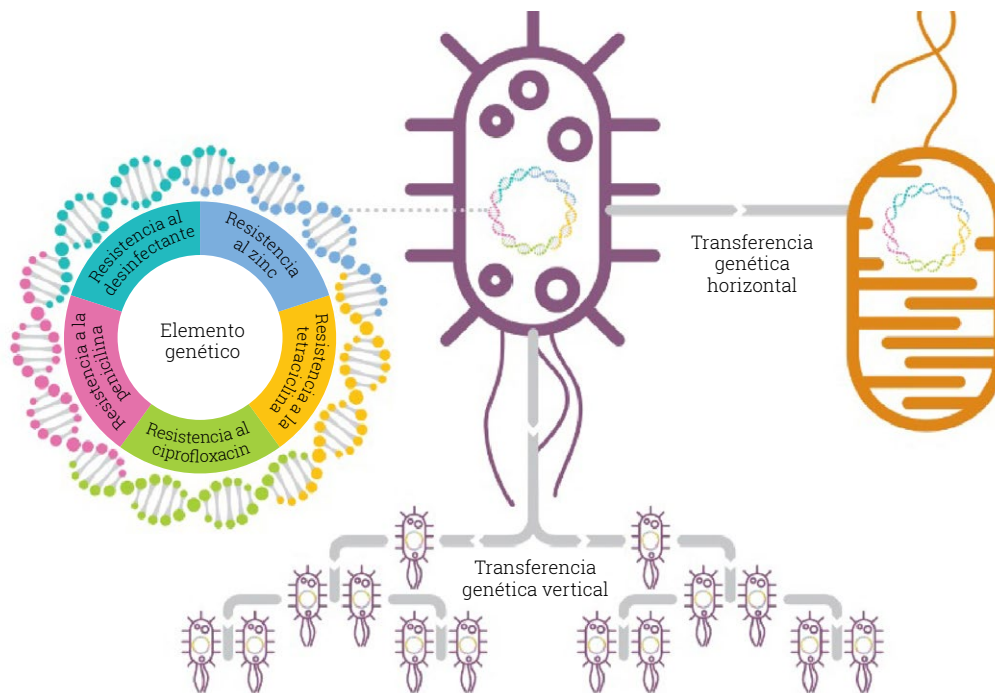
Nanomateriales para transportar antibióticos

El equipo de Jesús Martínez de la Fuente, del Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA), sintetiza y caracteriza nanomateriales y los biofuncionaliza con el objetivo de desarrollar nanobiosensores y nanoterapéuticos para el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías, entre ellas infecciones bacterianas.

En el campo del diagnóstico molecular, buscan sistemas de transducción utilizando nanopartículas de oro, y de nuevos biomarcadores para la detección y monitorización de tratamientos contra el cáncer y enfermedades infecciosas, simplificando los procedimientos de análisis y reduciendo su coste.

Desde el punto de vista de la terapia, su investigación se centra en el desarrollo de terapias avanzadas basadas en el diseño racional de nuevos nanoconjugados multifuncionales. Estos consisten en la incorporación de biomoléculas capaces de vectorizar estas nanopartículas (convertirlas en «vehículos» para transportar, por ejemplo, fármacos), así como biomoléculas activas (antibióticos, enzimas o ARN) y sistemas de actuación que permiten controlar espacial y temporalmente la liberación del principio activo.

El fin último de estos sistemas es disponer de nanoformulaciones más eficientes y con capacidad de dirigir el principio activo con mayor eficiencia al tejido que se va a tratar, reduciendo de esta manera la dosis y sus efectos secundarios.

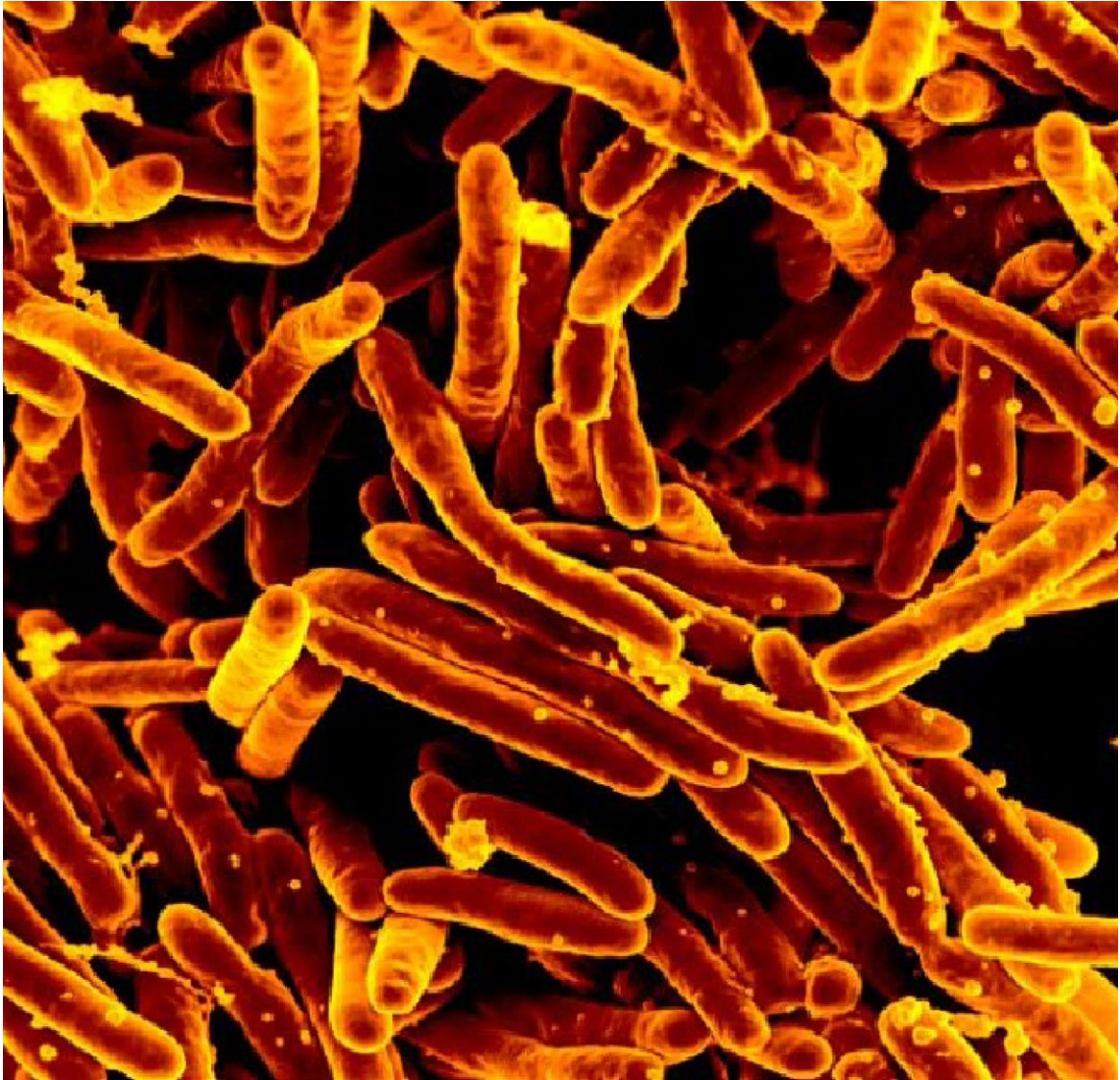
Gráfico 2.3 Transferencia de genes vertical y horizontal

United States Centers for Disease Control and Prevention

Acción selectiva contra la pared bacteriana

El equipo de Jesús Miguel Sanz Morales, del CIB, busca antimicrobianos frente a bacterias patógenas respiratorias como *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, y dirigidos frente a nuevas dianas que soslayan los fenómenos de resistencia a antibióticos.

Su objetivo son las proteínas de la pared bacteriana, de manera que diseñan y ensayan diversas moléculas que, o bien inhiban su función impidiendo que se unan a la pared, promoviendo la respuesta natural del sistema inmunitario humano, o bien que, por el contrario, exacerben de manera incontrolada su actividad y provoquen la lisis celular (la degradación de la pared celular y la muerte de la bacteria).



Bacteria *Mycobacterium tuberculosis*,
causante de la tuberculosis. / WIKIMEDIA

Para ello emplean técnicas de ingeniería de proteínas y nanotecnología, aprovechando el efecto químico de multivalencia que posibilita el aumento exponencial del efecto de un antimicrobiano mediante su disposición múltiple en diferentes nanoestructuras. Por otro lado, también ensayan nuevas enzimas con capacidad degradativa de la pared celular, los enzibióticos, y que pueden constituir una prometedora terapia dirigida frente a un determinado microorganismo gracias a su especificidad y a la posibilidad de asociarlos a nanopartículas transportadoras.

Nuevos materiales antimicrobianos

El equipo de Scott G. Mitchell, del INMA, investiga sobre materiales multifuncionales (incluidos polioxometalatos, nanopartículas, y materiales poliméricos) para sectores como la salud pública (agentes antimicrobianos con modos de acción sinérgicos para evitar la formación de biopelículas en diferentes superficies), el medio ambiente (desarrollo de dispositivos activos para la purificación de agua con múltiples contaminantes) y la ciencia y la tecnología de los alimentos (el desarrollo de envasados activos para prevenir el crecimiento de patógenos transmitidos en los alimentos). Asimismo, también se pueden aplicar en el ámbito marítimo (diseño de materiales antimicrobianos y anticorrosivos para prevenir el deterioro inducido por los microorganismos), y el ámbito del patrimonio cultural (recubrimientos antimicrobianos para prevenir el biodeterioro).

Su investigación combina la ciencia fundamental (cómo la síntesis afecta las propiedades de los agentes activos) y aplicada (a los diferentes desafíos globales), donde la comprensión de las interacciones entre moléculas o materiales con superficies de diferentes cualidades y los microbios es crucial para modular y afinar los materiales hasta su aplicación final. Por lo tanto, estas innovaciones ofrecen posibles soluciones para impedir la transmisión de la resistencia de las bacterias y hongos a los agentes antimicrobianos.

2.4.

Sanidad ambiental

Los antibióticos de la ganadería se liberan al medio ambiente en las excretas animales (que contienen tanto antibióticos como bacterias resistentes) y afectan a suelos y aguas, a través de los cuales pueden llegar a los seres humanos. Diversos equipos del CSIC investigan sistemas de vigilancia de la proliferación de resistencias en los suelos y las aguas.

Vigilancia en campos agrícolas y pastos fertilizados

El equipo de la investigadora Ana de la Torre, del INIA, estudia la emergencia y la diseminación de los antibióticos, y las resistencias microbianas en campos agrícolas y pastos fertilizados con estiércoles ganaderos; investigan su potencial de transmisión en la interfaz suelo-planta-vida silvestre y su riesgo para el medio ambiente, la sanidad animal y la salud humana. Para ello, desarrollan modelos espaciales predictivos cuya finalidad es orientar los esfuerzos de muestreo y de vigilancia ambiental. En paralelo, abordan su cuantificación en zonas agrícolas y de pasto, incluyendo animales silvestres, mediante técnicas de diagnóstico molecular de detección directa, y realizan estudios epidemiológicos para identificar los factores agroambientales, climáticos y poblacionales que determinan su aparición y distribución espacial.

Por otro lado, ensayan la capacidad intrínseca de transmisión en la interfaz suelo-planta (cultivo y silvestre) mediante ensayos biológicos en laboratorio. Los avances del equipo están orientados a implementar políticas europeas y nacionales como la estrategia de la UE para la protección del suelo y su *Enfoque estratégico en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente*, así como a apoyar a la industria farmacéutica en el registro comercial de antibióticos de uso veterinario.

Detección de patógenos en aguas de regadío de frutas y hortalizas

El equipo de Ana Allende Prieto, del Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS), estudia estrategias de desinfección de aguas residuales para su uso en el riego de frutas y hortalizas. Uno de sus objetivos es detectar la posible transmisión en estas aguas tanto de microorganismos patógenos como de bacterias y genes de resistencia frente a los antibióticos.

Para ello desarrollan técnicas de desinfección y monitorización de la calidad del agua regenerada y de los factores que promueven la amplificación de dichos agentes patógenos en el medio ambiente. El equipo de Allende Prieto utiliza técnicas microbiológicas convencionales y moleculares, incluyendo la secuenciación masiva del genoma, con el fin de caracterizar el resistoma (conjunto de genes de resistencia a antibióticos) presente en las aguas de riego, el suelo y en el producto vegetal.

Análisis de aguas residuales

El equipo de José Luis Martínez, del CNB, estudia los procesos ecológicos y evolutivos que gobiernan la emergencia y la diseminación de la resistencia a los antibióticos. En el campo ecológico, analizan las plantas de tratamiento de aguas residuales, donde confluyen tanto las bacterias patógenas como los antibióticos que se usan para tratarlas.

Fruto del trabajo de un consorcio internacional, han determinado que la presencia de genes de resistencia en las aguas residuales de una ciudad refleja la situación de sus hospitales, lo que podría ser de utilidad para un seguimiento sencillo de incrementos de prevalencia de resistencias que no requieran análisis individualizados de pacientes infectados.



Toma de una muestra de aguas residuales. / ADOBE STOCK

En el campo evolutivo, estudian los elementos que hacen que la evolución de la resistencia por mutación sea hasta cierto punto predecible, antes de que emerja en clínica, y han desarrollado herramientas para realizar dichas predicciones. También investigan los efectos que tiene la adquisición de la resistencia sobre la fisiología bacteriana. En este punto han determinado que ciertas mutaciones disminuyen la virulencia de las bacterias patógenas y alteran su metabolismo, lo que ha permitido encontrar un compuesto antivirulencia y metabolitos que mejoran la actividad de los antibióticos.

Por último, buscan puntos débiles específicos de las bacterias resistentes. Uno de ellos es la sensibilidad colateral, según la cual, la adquisición de resistencia a un antibiótico hace que la bacteria se haga más sensible a otros. En esta línea de trabajo, han identificado patrones de sensibilidad colateral robustos, que emergen en diferentes aislados clínicos, que han servido para definir pares de antibióticos que se podrían usar en una terapia combinada, más eficaz de la existente en la actualidad.

tres



Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Los antibióticos son imprescindibles para el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por las bacterias, pero también para disminuir la mortalidad asociada a otras enfermedades o procedimientos médicos que pueden llevar asociado el riesgo de infección.

La eliminación total de la resistencia a antibióticos es imposible, ya que es inherente a la propia naturaleza de los microorganismos y es un mecanismo de supervivencia. Es necesario frenar la expansión masiva ocasionada por la actividad humana y sobre todo, evitar que llegue al ámbito hospitalario.

El control de la resistencia a los antibióticos debe basarse en el conocimiento científico de su aparición, dispersión y evolución.

La gestión del uso de los antibióticos es fundamental y debe organizarse a nivel global teniendo en cuenta los diferentes contextos en los que se utilizan (sectores clínico, veterinario u otros).

La reducción del uso de antibióticos debe ir acompañada de otras medidas de control de patógenos, que sean sostenibles y que compensen el posible efecto negativo de la reducción de estos compuestos.

La eficacia de esta gestión depende de una evaluación rigurosa de la situación que permita tomar medidas inmediatas y a largo plazo, y que considere ecosistemas menos estudiados como el marino o la microbiota intestinal de animales y humanos.

La complejidad de un enfoque global implica considerar aspectos sociales, ambientales, sanitarios, económicos y políticos.

La globalización, el cambio climático, el envejecimiento de la población, etc, aumentan la probabilidad de dispersión de resistencias y dificultan su control.

El CSIC tiene en marcha proyectos de investigación básica y aplicada, que abarcan todos los aspectos importantes en esta temática y que sientan las bases para cambiar la tendencia actual hacia una situación de control de patógenos resistentes.

Recomendaciones

Para los decisores políticos: Para prevenir y controlar la propagación de resistencias bacterianas a los antibióticos, los decisores políticos deberían:

Como aspecto prioritario (por su largo recorrido hasta su puesta en marcha), participar intensamente en la elaboración de planes innovadores y alternativos al libre mercado que contemplen la colaboración con el sector empresarial para el desarrollo de nuevos antibióticos de carácter internacional y, en especial, en el ámbito europeo.

Asegurar un plan de acción nacional para hacer frente a la resistencia a los antibióticos. España ya cuenta con un Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos que debería extenderse a otros organismos distintos de las bacterias, como los hongos y los parásitos.

Mejorar la vigilancia de las infecciones resistentes a los antibióticos para detectar reservorios humanos y no humanos de agentes que provoquen resistencias. Para ello es necesario reforzar los protocolos de seguimiento de pacientes y facilitar el intercambio de datos entre los diversos actores científicos y políticos a nivel nacional e internacional.

Reforzar las políticas y programas y la implementación de la prevención de la infección y las medidas de control en un entorno de *una sola salud*.

Regular y promover el uso apropiado y la disposición de medicamentos de calidad.

Difundir y apoyar eventos de publicidad sobre el impacto de la resistencia a los antibióticos.

Apoyar la investigación básica y aplicada en todos los aspectos relacionados con el desarrollo de nuevas estrategias de control de patógenos.

Promover foros de comunicación entre autoridades sanitarias, investigadores y empresas farmacéuticas para el intercambio de ideas y soluciones.

Crear una mesa permanente de vigilancia y control de la evolución de la resistencia en la que participe el PRAN, autoridades sanitarias y miembros de la comunidad científica y empresarial para analizar la situación y potenciar posibles estudios o acciones y sirva de comunicación directa con los decisores políticos.

Para las empresas:

|||||

Facilitar la colaboración con investigadores mediante acciones de guiado, con el fin de ayudar a transferir sus resultados al mercado y a la sociedad.

|||||

Implicarse en el desarrollo de nuevos productos antimicrobianos, fundamentalmente en los aspectos más costosos como ensayos clínicos o regulación, mediante los oportunos convenios de colaboración

Para la sociedad:

|||||

Entender que cualquier actuación sanitaria, por pequeña que sea, no está exenta de complicaciones graves derivadas de una infección por bacterias resistentes.

|||||

Tomar conciencia de la importancia que tienen los recursos sanitarios actuales y de la necesidad de preservarlos y mejorarlos puesto que son limitados.

|||||

Fomentar el cuidado del medio ambiente mediante la recogida de antibióticos en los puntos habilitados para este fin en las farmacias (puntos SIGRE).

|||||

Advertir que el uso responsable de los antibióticos es la mejor manera de evitar en el futuro la aparición de epidemias y pandemias debidas a microorganismos resistentes: concienciarse de que solo son activos frente a enfermedades bacterianas, y siempre bajo prescripción médica.



Listado de centros

|||||

CENTRO	PÁGINA WEB	CORREO ELECTRÓNICO
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM, CSIC-UAM)	www.cbm.uam.es	direccion.cbm@csic.es
Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB, CSIC)	www.cib.csic.es	direccion.cib@csic.es
Centro Nacional de Biotecnología (CNB, CSIC)	www.cnb.csic.es	direccion.cnb@csic.es
Instituto de Agrobiotecnología (IDAB, CSIC-Gobierno de Navarra)	www.idab.csic.es	direccion.idab@csic.es
Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA, CSIC)	www.iata.csic.es	direccion.iata@csic.es
Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, CSIC-Universidad de Salamanca)	www.ibfg.usal-csic.es	direccion.ibfg@csic.es
Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV, CSIC)	www.ibv.csic.es	direccion.ibv@csic.es
Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio, CSIC-UV)	www.uv.es/instituto-biologia-integrativa-sistemas-i2sysbio/es/instituto-biologia-integrativa-sistemas-sysbio.html	direccion.i2sysbio@csic.es
Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB, CSIC)	www.icmab.es	direccion.icmab@csic.es
Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA, CSIC-UNIZAR)	www.inma.unizar-csic.es	direccion.inma@csic.es
Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA, CSIC)	www.ipla.csic.es	direccion.ipla@csic.es
Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC, CSIC)	www.iqac.csic.es	direccion.iqac@csic.es
Instituto de Química Física Blas Cabrera (IQF, CSIC)	www.iqfr.csic.es	direccion.iqfr@csic.es
Instituto de Química Medica (IQM, CSIC)	www.iqm.csic.es	direccion.iqm@csic.es



Para saber más

Bibliografía general

Comisión Europea. (2022). *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*.



Fernández, L., Gutiérrez, D., & Rodríguez, A. (2020). *Los bacteriófagos. Los virus que combaten infecciones*. CSIC-Catarata.

García, P., Vázquez, R., & García, P. (2021, 29 de noviembre). *Los virus, una alternativa a los antibióticos frente a las superbacterias*. CSIC. <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/los-virus-una-alternativa-los-antibioticos-frente-las-superbacterias>

Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. (2014-). <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>



Peláez, C., & Requena, T. (2017). *La microbiota intestinal*. CSIC-Catarata.

Ramos Vivas, J. (2019). *Superbacterias*. Guadalmazán.

UNEP. (2023). *Bracing for Superbugs. Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance*.



Bibliografía específica

Djebara, S., Maussen, C., De Vos, D., Merabishvili, M., Damanet, B., Pang, K. W., De Leenheer, P., Strachinaru, I., Soentjens, P., & Pirnay, J. P. (2019). Processing Phage Therapy Requests in a Brussels Military Hospital: Lessons Identified. *Viruses*, 11(3), 265. <https://doi.org/10.3390/v11030265>

Murray, C. J. L., Shunji Ikuta, K., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., Naghavi, M. (2022, 19 de enero). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399, 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

Pastagia, M., Schuch, R., Fischetti, V. A., & Huang, D. B. (2013). Lysins: the arrival of pathogen-directed anti-infectives. *Journal of Medical Microbiology*, 62(10). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.061028-0>

Pirnay, J.-P., Ferry, T., & Resch, G. (2022). Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine. *FEMS Microbiology Reviews*, 46(1). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab040>

Vázquez, R., Díez-Martínez, R., Domingo-Calap, P., García, P., Gutiérrez, D., Muniesa, M., Ruiz-Ruiz, M., Sanjuán, R., Tomás, M., Tormo-Mas, M. Á., García, P. (2022). Essential Topics for the Regulatory Consideration of Phages as Clinically Valuable Therapeutic Agents: A Perspective from Spain. *Microorganisms*, 10(4), 717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040717>



Ciencia para las Políticas Públicas



Informe de transferencia
de conocimiento



SCIENCE  POLICY