

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: ANTIBIÓTICOS EN EL SUELO

Autor: Sonia Quesada Jiménez

Tutor: Concepción González Huecas

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

RESUMEN.	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.	3
El suelo como receptor de sustancias químicas y antibióticos.....	4
Mecanismos de desarrollo de resistencia a antibióticos.	5
Causas de la resistencia a antibióticos	6
Consecuencias de la resistencia a antibióticos	8
Estrategias frente a la resistencia a antibióticos.	9
OBJETIVOS.	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	10
Impacto de los antibióticos en el suelo.....	11
El suelo como solución a la resistencia a antibióticos.....	14
Ejemplos de antibióticos producidos por el suelo.	15
CONCLUSIONES.	17
BIBLIOGRAFÍA.	18

RESUMEN

Los antibióticos son uno de los grupos farmacológicos más ampliamente empleados en terapéutica, no solo como base insustituible de cualquier tratamiento antimicrobiano sino como profilácticos en la adquisición de enfermedades transmisibles, ya sea en humanos, animales o plantas. Los antibióticos y sus metabolitos llegan al suelo por diferentes vías. Su persistencia en este medio favorece el desarrollo de especies bacterianas resistentes, lo que supone una pérdida de eficacia en los tratamientos farmacológicos de infecciones causadas por microorganismos no sensibles. Por esta misma razón, el suelo tiene un gran potencial para la obtención de nuevos antibióticos y suponen una nueva vía de investigación a explotar en el futuro.

ABSTRACT

Antibiotics are one of the most useful pharmacological group in therapy. Their usage is irreplaceable as the fundament of any antimicrobial treatment, but also as prophylactics against transmitted diseases between humans, animals or plants. Antibiotics and their metabolites reach the soil by different ways. Their persistence on this environment helps resistant bacterial species to develop. What it means is a loss of effectiveness in pharmacological treatments caused by non-sensitive microorganism. For this very reason, the soil has a huge potential to get new antibiotics, which represent a new research way to explore further.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los antibióticos son fármacos ampliamente utilizados. Su efecto contra los microorganismos patógenos, así como su uso para la preservación de alimentos, ha incrementado su producción y consumo. Hay evidencia de la presencia de residuos de antibióticos en el ambiente, y su implicación en los mecanismos de defensa propios de los organismos vivos.¹

La cantidad de productos farmacéuticos y sus metabolitos bioactivos que se introducen en el medio ambiente es probablemente baja. Sin embargo, su aporte continuo al medio ambiente puede conducir a una concentración alta, a largo plazo y promover efectos adversos inadvertidos en los organismos acuáticos y terrestres. Los

efectos pueden acumularse tan lentamente que los cambios permanecen sin ser detectados hasta que se vuelven irreversibles.²

El suelo como receptor de sustancias químicas y antibióticos

Los residuos de productos farmacéuticos representan un riesgo ambiental debido a su persistencia y distribución en el agua, en el suelo, en el aire y en los alimentos. Su amplio uso hospitalario, veterinario y doméstico aumenta sus descargas y la de sus productos de transformación en el ambiente.³

Cabe destacar que los productos farmacéuticos son formulaciones complejas y que sus excipientes también generan productos de transformación, que interactúan con la materia orgánica y que pueden ser potencialmente más tóxicos, más recalcitrantes e incluso más bioacumulables. Sin embargo, existe escasa información acerca del efecto que pueden causar dichos subproductos en la salud humana y en el ecosistema.^{1,3}

Los productos farmacéuticos no siempre han sido considerados contaminantes ambientales dado que se ha desconocido su acumulación o sus metabolitos en suelos, aguas, aire, tejidos vegetales y tejidos animales. Por esto, la concentración de estos en el ambiente ha pasado inadvertida y actualmente es indeterminada. A partir de los años noventa, con el auge de avances en los métodos analíticos, se empezaron a cuantificar en aguas, concentraciones de fármacos entre partes por billón y partes por trillón. En publicaciones recientes, se reporta que en países como España, Italia, Alemania, Canadá, Brasil, Grecia y Francia hay descargas al agua de aproximadamente 500 toneladas de analgésicos por año, en donde el ácido salicílico y el diclofenaco han alcanzado concentraciones de 0,22µg/L y 3,02µg/L.^{3,4}

Principalmente, los productos farmacéuticos acceden al medioambiente a través de la excreción humana, la gestión inadecuada de los productos no utilizados, y por el uso agrícola y ganadero (Imagen 1).^{1,2} Entre los mecanismos de incorporación de los productos farmacéuticos en el agua y en el suelo están los vertidos de la industria farmacéutica, los residuos hospitalarios, la disposición inadecuada de fármacos caducados o no utilizados, y los vertidos de instituciones de investigación y desarrollo de fármacos, entre otros.³ Además, por su parte, los sistemas hospitalarios incorporan

antimicrobianos al agua, promoviendo la generación de microorganismos resistentes y alteraciones en la actividad enzimática de la microbiota, lo cual interrumpe los procesos de biodegradación propia de materia orgánica en el agua.⁵

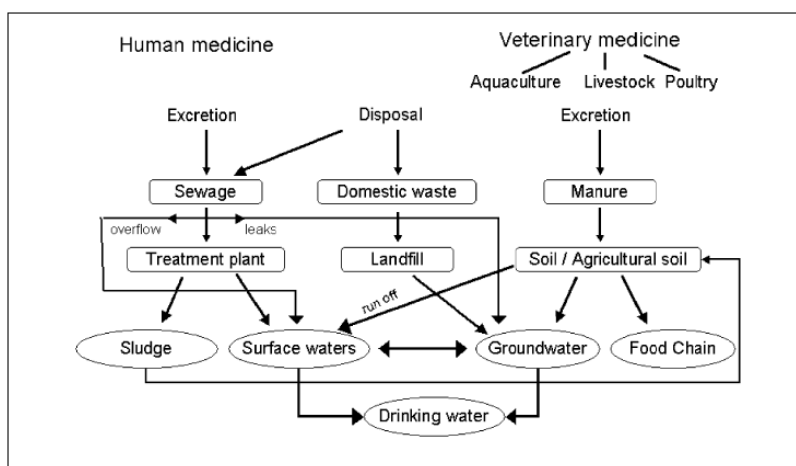


Imagen 1. Principales rutas de exposición ambiental a medicamentos de uso humano y veterinario.²

Una de las características de estos contaminantes es que no requieren persistir en el medio para causar efectos negativos, puesto que sus tasas de transformación/remoción son compensadas por su introducción continua en el entorno.¹

Mecanismos de desarrollo de resistencia a antibióticos

La resistencia antibiótica puede ser natural o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Así, existen cepas de neumococo que han adquirido resistencia a la penicilina, cepas de *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, cepas de estafilococos resistentes a la metilicina.⁶

Los mecanismos de desarrollo de resistencia se podrían dividir en tres grandes grupos⁶:

- Inactivación enzimática
- Modificaciones en el sitio blanco (modificaciones de la diana de los antibióticos)
- Alteraciones de la permeabilidad, refiriéndose principalmente a la disminución de la expresión de las porinas de la pared bacteriana.

La resistencia antibiótica adquirida se produce cuando las bacterias obtienen la información genética que codifica resistencia de otras bacterias que ya son resistentes. La magnitud y la velocidad de este fenómeno son su característica excluyente.⁷ Esto se denomina transferencia horizontal de genes.

La posibilidad de que las bacterias intercambien material genético y con el mismo, resistencias, puede incrementar enormemente la diseminación de los microorganismos resistentes. La resistencia está codificada en ADN extracromosómico que se autoduplica dentro de la bacteria y es transferido a otras por diferentes mecanismos como son los plásmidos, transposones e integrones. Esta transferencia puede darse incluso entre bacterias que habitan nichos extremadamente diferentes.⁷

La primera descripción de resistencia transferible fue hecha en Japón en los años 50. Sin embargo, se desconocía la importancia que ese fenómeno iba a tener en el tratamiento de las enfermedades infecciosas humanas y animales.⁷

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor: la multi-resistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de antibióticos, sino que esa multi-resistencia sigue siendo transferible, por lo que se transforman en reservorios de resistencia.⁷

Causas de la resistencia a antibióticos

Como ya se ha comentado, el desarrollo de resistencia a los antibióticos es un proceso natural e inevitable. Los microorganismos, a lo largo de su evolución, han ido desarrollando estrategias que les permitían explorar nuevos nichos y sobrevivir. Los antibióticos no son invención de los humanos, están presentes desde cientos de millones de años antes de que los humanos empezaran a poblar el planeta.⁸

El origen de los genes asociados con la resistencia a antibióticos es de importancia significativa para la comprensión acerca de la diseminación de la resistencia a los antibióticos en los patógenos.⁹

Actualmente están apareciendo crecientes evidencias significativas que implican a los organismos ambientales como reservorios de estos genes de resistencia;

dejando el papel del uso antropogénico de antibióticos en la aparición de estos genes en segundo plano. En un estudio reciente se presenta una muestra del microbioma cultivable de la cueva de Lechuguilla, Nuevo México, en una región de la cueva que se ha aislado durante más de 4 millones de años. Los resultados mostraron que estas bacterias eran altamente resistentes a los antibióticos.⁹

En la Cueva Lechuguilla, se detectaron resistencias a una amplia gama de antibióticos estructuralmente diferentes, incluyendo la daptomicina. La daptomicina es un antibiótico de último recurso en el tratamiento de patógenos Gram-positivos resistentes. También se descubrieron mecanismos de resistencia mediados por enzimas frente a antibióticos macrólidos a través de la glicosilación y a través de un mecanismo de fosforilación mediado por cinasas. La secuenciación del genoma de una de las bacterias resistentes identificó un gen que codifica la macrólido quinasa y la caracterización de su producto reveló que estaba relacionado con una familia conocida de quinazas que circulan en patógenos modernos resistentes a los fármacos.⁹

Esto respalda una visión más reciente y creciente de que la resistencia a los antibióticos es natural, antigua y está inervada en el pangenoma microbiano.⁹ Todo esto se resume en que la evolución de las cepas resistentes es un fenómeno natural que se produce cuando los microorganismos mutantes se reproducen o cuando se intercambian rasgos resistentes entre ellos.¹⁰

Aunque son muchos los factores naturales implicados en la selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos, desde que surgieron los primeros antibióticos en los años 40, el uso inapropiado e indiscriminado de los mismos es uno de los factores principales que contribuyen a este fenómeno junto al control deficiente de la infección bacteriana. Este uso excesivo, incorrecto o innecesario ha ido originando resistencias que aceleran ese fenómeno natural y dificultan la curación, originando un aumento de los costes sanitarios, estancias hospitalarias prolongadas, y fracasos del tratamiento.^{10, 11}

Por esto, la aparición de las resistencias bacterianas está intrínsecamente ligada a la acción de los antibióticos. Estos compuestos son ampliamente utilizados en el tratamiento y prevención de enfermedades en seres humanos, animales y, con menos

frecuencia, en cultivos de especies vegetales. Además, muchos antibióticos se emplean para promover el crecimiento y mejorar la eficacia de la alimentación en el ganado.¹²

Consecuencias de las resistencias a antibióticos

La resistencia a los antibióticos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Día tras día están apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes. Un creciente número de infecciones, como la neumonía, la tuberculosis, la septicemia, la gonorrea o las enfermedades de transmisión alimentaria, son cada vez más difíciles (y a veces imposibles) de tratar, a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia.¹³

La resistencia a antibióticos va a resultar en una morbilidad prolongada, que favorece la transmisión de la infección, incrementa los costos de la atención hospitalaria y aumenta el riesgo de muerte. En años recientes, la aparición de infecciones no tratables causadas por microorganismos multirresistentes advierte la llegada de una era postantibiótica, donde no existirá tratamiento efectivo para combatir las enfermedades infecciosas. Se estima que las bacterias resistentes a antibióticos causan cerca de 25.000 muertes anuales en Europa y al menos 2 millones de infecciones cada año en Estados Unidos. En países en desarrollo, hay pocos estimativos confiables; sin embargo, es posible que exista mayor carga de la resistencia a antimicrobianos debido al aumento de las enfermedades infecciosas y restricción en el acceso a nuevos antibióticos.¹⁴

Por poner un ejemplo del impacto de la aparición constates resistencias podemos referirnos a las infecciones causadas por estafilococos, que representan una preocupación médica, especialmente cuando se relacionan con biopelículas ubicadas en dispositivos médicos implantados, como prótesis y catéteres. Desafortunadamente, su resistencia frecuente a altas dosis de antibióticos hace que el tratamiento de estas infecciones sea difícil. Además, las biopelículas van a estar implicadas en la transferencia horizontal de genes. La transferencia horizontal y los genes de resistencia a los antibióticos que albergan estas cepas resistentes de estafilococos aisladas de las biopelículas ubicadas en dispositivos médicos implantados apuntan al riesgo potencial del desarrollo y la diseminación de bacterias multirresistentes.¹⁵

La emergencia y diseminación de bacterias altamente resistentes, especialmente aquellas resistentes a antibióticos de “última línea”, como carbapenemas y colistina, constituyen un grave problema de salud pública y una amenaza para la sanidad y la economía mundial. Además de comprometer las infecciones, también se compromete la efectividad de intervenciones medicinales como el tratamiento para el cáncer o trasplantes de órganos.

Estrategias frente a la resistencia a antibióticos

El Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus Agencias han identificado la necesidad de establecer una estrategia común europea para valorar y afrontar el problema del desarrollo de resistencia a los antibióticos. Por eso desarrollaron el Plan de Acción sobre la resistencia a los antibióticos, donde se incluyeron 12 acciones que se identifican como vitales para la lucha contra las resistencias en los Estados miembros, y que deberían ser abordadas en un periodo de 5 años (2011-2015), al final del cual, la Comisión publicó un nuevo informe sobre los progresos efectuados y las carencias a nivel nacional y de la UE en la ejecución de este plan quinquenal de acción.^{11,16}

También existe la Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos, que es una iniciativa conjunta de la OMS y Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas. Este proyecto fomenta la investigación y el desarrollo mediante colaboraciones público-privadas. Para 2023, la Alianza tiene como objetivo desarrollar y proporcionar hasta cuatro nuevos tratamientos mediante la mejora de los antibióticos existentes y la aceleración de la entrada de nuevos antibióticos.¹³

Este trabajo se centrará en la repercusión que tienen los antibióticos en el suelo, un medio que suele pasar desapercibido. Sin embargo, el suelo desempeña un papel crucial tanto en el desarrollo de resistencias bacterianas como en la búsqueda de nuevos antibióticos que combatan los microorganismos resistentes actuales y futuros.

OBJETIVOS

Por todo ello, el objetivo principal de este trabajo ha sido revisar, por un lado, el potencial de los microorganismos del suelo como productores de antibióticos y, por otro lado, el efecto de los antibióticos de uso humano sobre el mismo.

A partir de este objetivo general, se estudiará no solo la evidencia de que el uso de antibióticos promueve la aparición de genes de resistencia a antibióticos y, por ende, de microorganismos resistentes en los agroecosistemas, con consecuencias negativas para los seres humanos, los ecosistemas naturales y la productividad agrícola, sino también el proceso natural de producción y transmisión de resistencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

La elaboración de este trabajo se ha basado en la búsqueda y estudio de artículos científicos y documentos electrónicos, así como de material bibliográfico de apoyo relacionado con el tema aquí tratado. Se ha recurrido a bases de datos tales como Web of Science, BUCea, PlosOne y Google Scholar, utilizando palabras clave como «soil/suelo», «antibiotics/antibióticos», «resistance/resistencias», etc. Además, se ha recogido información de diferentes libros y artículos de revista validados y publicados. También, se ha consultado documentación de las siguientes páginas web relacionadas con el tema elegido: la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Impacto de los antibióticos en el suelo

La idea de que hay una conexión entre suelos y salud humana ha sido reconocida desde hace mucho tiempo, pero los estudios de la influencia de los suelos en la salud son muy recientes debido a que el suelo, tradicionalmente, se ha estudiado desde el punto de vista de la producción de alimentos, o como integrante de los ecosistemas con funciones reguladoras de los ciclos del agua y los nutrientes.¹⁷

Tanto los residuos de antibióticos como las bacterias resistentes a antibióticos y los genes de resistencia a los antibióticos pasan al suelo o al agua a través de la excreción directa, de las aguas residuales o efluentes tratados utilizados en el riego y de vertidos de hospitales y de los centros urbanos.¹⁸ Por otro lado, como resultado de la exposición de efluentes sin tratar de hospitales y aguas residuales domésticas existe un posible riesgo de desarrollo de bacterias resistentes.¹⁹

El uso de antibióticos en ganadería y la posterior aplicación de estiércol como abono también proporciona una vía directa para la introducción de los antibióticos en los agroecosistemas. De forma general, es evidente que las actividades de producción animal, en particular las que implican el uso de antibióticos, puede aumentar las bacterias y los genes resistentes en los agroecosistemas.¹⁸ De hecho, del total de antibióticos que se administran en forma oral a los animales, un elevado porcentaje se excreta por la orina y/o heces sin experimentar cambios en su molécula, se incorporan rápidamente a través de las plantas y la cadena alimentaria y de este modo, los antibióticos pueden llegar al suelo, así como a las aguas subterráneas del subsuelo y a las aguas superficiales.²⁰

Una parte de los antibióticos no es degradada en las depuradoras por lo que se reincorporan al medio ambiente. La aplicación de lodos de depuradora o biosólidos como fertilizantes es otra vía por la que las bacterias y los genes de resistencia acceden a los agroecosistemas. Estos lodos pueden producir la transferencia al ser humano a través de la cadena trófica de microorganismos patógenos y microorganismos resistentes a antibióticos y producir la diseminación de resistencias a antibióticos, por el incremento y mantenimiento de éstos en el suelo por periodos variables de tiempo.²¹

La relación entre el uso de enmiendas basadas en residuos fecales y la transmisión de resistencias a las poblaciones de microorganismos del suelo parece estar bastante bien establecida en el caso del uso de purines. Un ejemplo de esto lo constituye el caso de los purines procedentes de granjas de cerdos tratados con antibióticos betalactámicos. Se ha visto que la presencia de bajas concentraciones de ampicilina en los purines favorece el proceso de transferencia de resistencias a *Escherichia coli* en el suelo.²¹

La utilización de aguas residuales como agua de riego plantea otra vía potencial para la introducción de antibióticos, y con ellos, microorganismos resistentes y genes de resistencia a antibióticos.¹⁸

Entre los antibióticos más prevalentes se encuentran las penicilinas, que se hidrolizan fácilmente en el agua, mientras que las tetraciclinas precipitan fácilmente con cationes como el calcio acumulándose en los fangos. Estas sustancias no siempre son totalmente degradadas en las depuradoras de aguas residuales, por lo que serán vertidas a los efluentes y van a acabar en aguas subterráneas.¹⁹

La presencia de antibióticos en el medio ambiente puede oscilar entre 0.1 y 1 ng/mL en ríos a 0.5 µg/g en biopelículas de plantas de tratamiento de aguas residuales. Tales concentraciones potencialmente pueden seleccionar bacterias resistentes a los antibióticos.²²

La persistencia de los antibióticos en un sedimento o suelo va a depender principalmente de su fotoestabilidad, su capacidad de unión y adsorción, su tasa de degradación y la lixiviación en el agua. Las moléculas fuertemente absorbentes tienden a acumularse en el suelo o los sedimentos. Por el contrario, las altamente móviles tienden a filtrarse en las aguas subterráneas y ser transportados con aguas subterráneas, aguas de drenaje y corrientes superficiales hacia las aguas superficiales.²

Existen estudios sobre la fotodegradación natural de los antibióticos en aguas y suelos para evaluar su persistencia. En el trabajo de Thiele-Bruhn y Peters (2007) estudiaron nueve antibióticos del grupo de las tetraciclinas, sulfonamidas y benzimidazoles. Los resultados concluyen que, en condiciones de campo, la fotodegradación puede contribuir a la reducción general de la concentración. Sin embargo, esto no se cumplen cuando los antibióticos se transfieren rápidamente a la profundidad del suelo, por ejemplo, a través de agua infiltrada, .²³

En resumen, la persistencia de los antibióticos varía de menos de un día a semanas o incluso meses. Sin embargo, hay pocos trabajos publicados sobre la aparición de antibióticos en suelos.²

Entre los riesgos que pueden producir los residuos de antibióticos sobre la salud humana destacan desencadenamiento de alergias por sensibilidad que, en casos extremos pueden llevar a la anafilaxia, alteraciones en la flora intestinal, las cuales pueden ser la causa de desarrollo de antibio-resistencias y en algunos casos efectos tóxicos. Otro de los problemas de esta situación, es el de la seguridad alimentaria, porque a través de los residuos de medicamentos introducidos en la cadena alimentaria, se puede producir una colonización del tubo digestivo humano por bacterias resistentes a ciertos antibióticos.²⁰

Además de la resistencia, también existe el problema de la larga permanencia de los antibióticos en el medio ambiente, especialmente en las lagunas, lodos o sedimentos marinos. Incluso cabría destacar el hecho de que se ha observado que varios antibióticos son excretados sin modificaciones provocando que sean muy reactivos incluso después de ser eliminados del organismo.²⁰

Ya se ha comentado que la amplia distribución y el uso indiscriminado de antibióticos tanto en humanos como en animales ha incrementado su presencia en el ambiente, lo que entorpece la determinación de algún antibiótico específico y dificulta la determinación de los efectos que causan sobre el medio ambiente, ya que no se sabe si los efectos tóxicos o nocivos son provocados por un solo fármaco o es el resultado de varios fármacos que actúan al mismo tiempo.²⁰

Algunos estudios señalan que las incorporaciones de antibióticos a ciertas plantas cultivadas pueden afectar negativamente al crecimiento y desarrollo de las raíces de algunas especies de cultivo. Se necesitan investigaciones adicionales que ayuden a determinar en qué grado la contaminación ambiental de los agroecosistemas con compuestos antibióticos activos representa una amenaza para la agricultura.¹⁸

La presencia de antibióticos en los compartimentos ambientales puede seleccionar las resistencias, por mecanismos intrínsecos o adquiridos a través de elementos transferibles por parte de las bacterias nativas (transferencia horizontal de genes). La microbiota humana y la propia de los ecosistemas naturales y agrícolas pueden estar expuestas a estas bacterias resistentes.¹⁸

El Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos incluye entre estas estrategias controlar la difusión de las bacterias resistentes en el entorno sanitario, en el hogar, entre animales, y en el medio ambiente, especialmente aquellas con mecanismos de resistencia transferibles y aquellas emergentes en nuestro territorio o importadas.¹¹

La OMS recomienda firmemente una reducción general del uso de todas las clases de antibióticos de importancia médica en los animales destinados a la producción de alimentos, incluida la restricción completa de estos fármacos para estimular el crecimiento y prevenir enfermedades sin diagnóstico previo. Solo se debería administrar antibióticos a animales sanos para prevenir una enfermedad si esta ha sido diagnosticada en otros animales de la misma cabaña o población de peces.¹¹

Sin embargo, los datos sobre la presencia de sustancias, y en concreto antibióticos y sus metabolitos en los suelos y los sedimentos apenas se han investigado, en comparación con los medios de agua.²

El suelo como solución a la resistencia a antibióticos

En la actualidad, existe una urgente necesidad de desarrollar nuevos antibióticos debido a que las enfermedades infecciosas representan la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, al desarrollo y expansión de patógenos multirresistentes, a la evolución de los agentes infecciosos y a la toxicidad de algunos de los compuestos terapéuticos actuales.¹¹ Una posible solución podría ser enfocar esfuerzos sobre el gran desconocido, el suelo, como productor de nuevas sustancias antibióticas.

Desde que el suelo ofreció el primer antibiótico a la humanidad, sus microorganismos han salvado decenas, o quizás cientos de millones de vidas humanas. Sin embargo, el suelo, ese medio que metaboliza prácticamente todo, atesora un repertorio gigantesco de sustancias antibióticas que aún permanece por ser explorado, en gran medida.²⁵

La mayoría de los antibióticos se produjeron mediante el cribado de microorganismos del suelo, pero este recurso limitado de bacterias cultivables fue

socavado en la década de 1960. Los enfoques sintéticos para producir antibióticos no han podido reemplazar este recurso natural. Por lo que actualmente, está resurgiendo el suelo como fuente prometedora de fármacos, concretamente con actividad antimicrobiana. Se estima que el 99% de todas las especies bacterianas que viven en el medioambiente podría contribuir a la obtención de nuevos antibióticos.¹⁰

Sin embargo, las bacterias no cultivadas constituyen aproximadamente el 99% de todas las especies en ambientes externos, y son una fuente no explotada de nuevos antibióticos. Esto es porque en su medio natural no viven aislados, sino que cohabitan con infinidad de organismos, los cuales producen antibióticos estratégicamente para competir por su supervivencia y perpetuidad en el hábitat.¹⁰

En suma, la producción de compuestos naturales con acción antimicrobiana por parte de los microorganismos del suelo abre una amplia y prometedora vía de investigación para la adquisición de nuevos antibióticos.

Ejemplos de antibióticos producidos por el suelo

Después de la Segunda Guerra Mundial, la investigación dirigida al descubrimiento de antibióticos alcanzó su apogeo, y fue en este periodo cuando se vislumbró el potencial de los microorganismos presentes en el suelo como fuente de medicamentos. En esta etapa, se lograron aislar hasta 18 antibióticos, incluyendo la estreptomicina y la neomicina. Por su parte, las bacterias del suelo produjeron antibióticos sirvieron como modelo para el diseño de nuevas estructuras químicas con actividades semejantes.²⁶

Durante los siguientes 20 años, gran cantidad de principios activos fueron arrancados del suelo, entre ellos la kanamicina, gentamicina, geldanamicina, dactinomicina, y lincomicina. De Francia vino la familia de las rifamicinas, mientras que las selvas tropicales de Borneo produjeron vancomicina. Las bacterias del suelo produjeron tanto antibióticos como ideas bioquímicas para guiar la invención de otros. Nada rivaliza con los actinomicetos; hasta el día de hoy, aproximadamente la mitad de todos los antibióticos en uso clínico se derivan de este grupo.²⁶

El investigador Stewart Cole (2012), ha centrado su atención en *Dactylosporangium fulvum*, una bacteria cuyo hábitat natural es la tierra. En concreto, en un antibiótico obtenido de las secreciones del este microorganismo, la piridomicina. La sustancia que produce es muy selectiva de la *Mycobacterium tuberculosis* y también es activa contra cepas que han desarrollado resistencias a medicamentos de primera línea como la isoniacida. Por ello, sostiene que su uso podría llegar a convertirse en una alternativa terapéutica a los tratamientos actuales.²⁵

En enero de 2015, el microbiólogo Slava Epstein de la Northeastern University, junto con su equipo de NovoBiotics, dio a conocer la teixobactina, uno de los antibióticos más prometedores de la última década. Desarrollaron varios métodos para cultivar organismos no cultivados mediante cultivo *in situ* o mediante el uso de factores de crecimiento específicos. Así dieron a conocer un nuevo antibiótico que llamaron teixobactina, descubierto en una pantalla de bacterias no cultivadas.^{10,26} Las propiedades de este compuesto sugieren un camino hacia el desarrollo de antibióticos que probablemente eviten el desarrollo de resistencia ya que, además, no obtuvieron ningún *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* resistente a teixobactina.²⁶

Tras sus investigaciones Epstein augura que los nuevos métodos permitirán el crecimiento de cerca del 50% de las bacterias, lo que facilitará el descubrimiento de nuevos antibióticos, hasta tasas similares a las registradas en la década de 1950.²⁶

Otra fuente de estudio de antibióticos es la rizosfera debido a que presenta una extraordinaria diversidad y actividad microbiana; principalmente debido al alto contenido en nutrientes que proceden de los exudados radiculares.²⁷

Entre las bacterias colonizadoras de la rizosfera algunas pueden promover el crecimiento vegetal o actuar como agentes de biocontrol protegiendo frente a múltiples patógenos vegetales. Aunque la rizosfera está sometida a fuertes variaciones en el contenido en agua, oxígeno o valores de pH, su alto nivel de nutrientes la convierten en una región altamente favorable para el soporte de vida microbiana.²⁷ Dentro de los compuestos exudados por las raíces se encuentran nutrientes fácilmente asimilables. La presencia de estos nutrientes en el entorno radicular favorece la aparición de una compleja comunidad de organismos que incluye bacterias, hongos, oomicetos,

protozoos o nematodos. Entre ellos, las bacterias rizosféricas pueden alcanzar densidades tan elevadas como 10¹¹ bacterias por gramo de suelo rizosférico.²⁷

Por ejemplo, las cepas bacterianas pertenecientes a la especie *Serratia plymuthica* presentan una amplia distribución, pudiendo aislarse de muestras de suelo, agua, aire, insectos en incluso en la rizosfera de plantas de interés agrícola tales como maíz, cebolla, tomate, trigo o patata. Igualmente, se ha demostrado el papel de múltiples cepas de *S. plymuthica* en el biocontrol *in vivo* e *in vitro* de numerosos patógenos vegetales como *Botrytis cinerea*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*, entre otros. Así, la cepa *S. plymuthica* protege a plantas de fresa frente a hongos y oomicetos como *Verticillium dahliae* y *Phytophthora cactorum* y es la base de RhizoStar®; un producto que se prevé comercializar como un agente de biocontrol de plagas vegetales.²⁷

De esta manera se contempla la producción de metabolitos secundarios como uno de los principales mecanismos a través de los cuales las rizobacterias pueden proteger a las plantas frente a enfermedades o patógenos potenciales y su posterior uso como antibióticos de uso humano.²⁷

CONCLUSIONES

La contaminación del medio natural por residuos farmacéuticos constituye un problema para los ecosistemas y cada vez se le está dando una mayor importancia por su impacto en la generación y transmisión de resistencias y, por ende, en la salud humana. Sin embargo, por el momento ningún reglamento europeo contempla la evaluación de los suelos contaminados por estos productos ni de la transferencia de residuos a los animales destinados a la producción de alimentos, o su presencia en lodos residuales procedentes de las plantas de tratamiento de aguas.²⁸

Actualmente, contar con antibióticos eficientes es un desafío, ya que la investigación no solo es ardua y prolongada, sino que también consume una gran cantidad de recursos humanos y económicos.

Enfermedades frecuentes como la neumonía bacteriana, las infecciones posoperatorias, algunos cánceres, así como las enfermedades infecciosas más mortíferas son cada vez más difíciles de tratar debido a la farmacorresistencia y su propagación.²⁹

Las resistencias a los antibióticos plantean un grave problema de salud mundial por que están extendiendo más rápidamente que la introducción de nuevos compuestos en la práctica clínica, provocando una crisis de Salud Pública.

La investigación y el desarrollo son necesarios para producir nuevos tratamientos que puedan utilizarse contra las infecciones multirresistentes. Hoy por hoy existe suficiente evidencia científica para aunar esfuerzos en la investigación sobre lo que el suelo puede aportarnos para luchar contra los continuos avances de las resistencias a antibióticos. Mucho es de lo que las bacterias del suelo pueden aportar, desde nuevos antibióticos hasta como reducir el intercambio de genes entre ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil M.J., Soto A.M., Usma J.I., Gutiérrez O.D. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. Producción + Limpia (P+L). [Internet] 2012 [Fecha de consulta: 23 de noviembre de 2017]; 7(2):52-73. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>
2. Díaz-Cruz M. S, López de Alda M. J, Barceló D. Environmental behavior and analysis of veterinary and humandugs in soils, sediments and sludge. Trends in Analytical Chemistry, Vol. 22, No. 6, 2003
3. Jiménez Cartagena, C. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. Revista Lasallista de Investigación [Internet] 2011, 8 (Julio-Diciembre): [Fecha de consulta: 29 de noviembre de 2017] Disponible en: <<http://revele.com.veywww.redalyc.org/articulo.oa?id=69522607016>> ISSN 1794-4449
4. HEBERER, T. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. En: Journal of Hydrology. 2002. Vol. 266, No. 3-4. p. 175-189. (NO DISPONIBLE)
5. BAQUERO, F.; MARTINEZ, J. and CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. En: Current opinion in biotechnology. 2008. Vol. 19, No. 3. p. 260-265. (NO DISPONIBLE)
6. Vignoli, R. & Seija, V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. Rev Principles and Practice of Infectious Diseases. 2007; 352, 380-91.
7. Depósito de documentos de la FAO [Internet] Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en la salud

- pública. [Internet] Organización de las naciones unidas para la agricultura y la alimentación. Roma, 2004. [Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s0d.htm>
8. La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. Ponce de León-Rosales S, Arredondo-Hernández R, López-Vidal Y. *Gac Med Mex.* 2015; 151:681-9
 9. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, et al. (2012) Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. [Internet] *PLOS ONE* 7(4): e34953. [Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034953>
 10. Naukas.com [Internet]. *Amazings Divulgación, S.L.*; 2004 [Fecha de consulta: 25 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://naukas.com/2015/01/09/teixobactina-el-superantibiotico/>
 11. Plan Nacional de Resistencia Antibióticos. [Internet]. Madrid 2014. [Fecha de consulta: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
 12. Williams-Nguyen J., Brett J., Bartelt-Hunt S., Boxall A.B., Durso L.M., McLain J.E., et al. Antibiotics and antibiotic resistance in agroecosystems. *J. Environ. Qual.* 2016 [Fecha de consulta 25 de noviembre de 2017]; 45:394-406. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/42621573.pdf>
 13. Organización mundial de salud. [Internet]. Nota descriptiva. Octubre 2017. [Fecha de consulta: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>
 14. Experimenta [Internet] Enero – Junio 2017. [Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/experimenta/article/viewFile/327421/20784550>
 15. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de Resistencia antibiotic. [Internet]. Página 649-662. [Fecha de consulta: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotic a.pdf>
 16. Resolución WHA68.7. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. En: 68.^a Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 18–26 de mayo de 2015. Resoluciones y decisiones, anexos. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2015. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-sp.pdf[citado el 20 de febrero de 2017]
 17. López A, González C. El suelo: un reto para la salud. *Rev. salud ambient.* Fecha de consulta 27 de noviembre de 2017]; 2015;15(2):76-79. Diponible en: <http://www.ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/viewFile/779/705>
 18. Williams-Nguyen J., Brett J., Bartelt-Hunt S., Boxall A.B., Durso L.M., McLain J.E., et al. Antibiotics and antibiotic resistance in agroecosystems. *J. Environ. Qual.* 2016 [Fecha de consulta 27 de noviembre de 2017]; 45:394-406. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/42621573.pdf>

19. Research Gate. [Internet]. Cortacans J.A, Hernández A, Del Castillo González, I, Montes E, Hernández A. (2018). Presencia de fármacos en aguas residuales y eficacia de los procesos convencionales en su eliminación. [Fecha de consulta 27 de noviembre de 2017] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/267828538_PRESENCIA_DE_FARMACOS_EN_AGUAS_RESIDUALES_Y_EFICACIA_DE_LOS_PROCESOS_CONVENCIONALES_EN_SU_ELIMINACION
20. SEDICI. [Internet] Zimmermann J, Binci A, Orlando N, Molina M.P, Althaus R. Efecto de los residuos de antibióticos presentes en suero de leche sobre cultivos agrícolas característicos de Argentina. [Fecha de consulta 27 de noviembre de 2017] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10915/26584>
21. Nadal I, Gondim C, Platero L, Navarro-García F. Uso de lodos de depuradora en agricultura: patógenos y resistencias a antibióticos. El suelo: un reto para la salud. Rev. salud ambient. Fecha de consulta 27 de noviembre de 2017]; 2015;15(2):113-120. Disponible en: <http://www.ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/viewFile/776/713>
22. Marvasi M, Choudhury M, Binesh N, Teolitski M. Microbiol. Biol. Educ. [Internet] April 2017 [Fecha de consulta 27 de noviembre de 2017] vol. 18 no. 1 doi:10.1128/jmbe.v18i1.1257 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524443/pdf/jmbe-18-15.pdf>
23. Thiele-Bruhn S, Peters D. S. Thiele-Bruhn and D. Peters / Landbauforschung Völkenrode 1 / 2007 (57):13-23
24. Organización mundial de salud. [Internet]. Comunicado de prensa. Noviembre 2017. [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/antibiotics-animals-effectiveness/es/>
25. Madrid Mas. [Internet Blog] 8 de Junio 2013. Fundación para el conocimiento Madrid. [Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.madrimasd.org/blogs/universo/2013/06/08/142830>
26. Ness E. The hunt for antibiotics in soil. CSA News. 2015 [Fecha de consulta 23 de noviembre de 2017]; 60(7):4-9. Disponible en: <http://www.northeastern.edu/epsteinlab/wp-content/uploads/2013/07/CSA-News.pdf>
27. Matilla M, Krell T. Bacterias rizosféricas como fuente de antibióticos. Alianzas y Tendencias, Vol. 2, No. 1 [Fecha de consulta 23 de noviembre de 2017] Disponible en: http://www.ditco.buap.mx/recursos/documentos/revista/vol2_no1_2017/bacterias.pdf
28. GreenFacts.org [Internet]. GreenFacts Scientific Board; 2001 [Fecha de consulta: 3 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.greenfacts.org/es/medio-ambiente-productos-farmaceuticos/index.htm>
29. Organización mundial de salud. [Internet]. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* [Fecha de consulta: 12 de diciembre de 2017]. 2017; 95:242. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/4/17-191890/es/>