



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ANTBIÓTICOS EN EL SUELO

Autor: Ana Muñoz Arranz

Tutor: Concepción González Huecas

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE.

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES..... | 3 |
| El suelo como <i>receptor</i> de antibióticos..... | 4 |
| El suelo como <i>emisor</i> de antibióticos..... | 6 |
| OBJETIVOS..... | 7 |
| METODOLOGÍA..... | 7 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 8 |
| Efecto del uso de antibióticos sobre el desarrollo de resistencias..... | 8 |
| Efectos potenciales de los antibióticos del medio... .. | 10 |
| <i>Sobre la salud humana</i> | 10 |
| <i>Sobre la función de los ecosistemas</i> | 11 |
| <i>Sobre los sistemas agrícolas</i> | 12 |
| Efectos potenciales de la resistencia a antibióticos..... | 13 |
| <i>Sobre la salud humana</i> | 13 |
| <i>Sobre la función de los ecosistemas</i> | 14 |
| <i>Sobre los sistemas agrícolas</i> | 14 |
| La otra cara de la moneda..... | 15 |
| CONCLUSIONES..... | 18 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 20 |

RESUMEN.

Los medicamentos antiinfecciosos, concretamente 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 (moléculas puras o 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. Tal situación provoca una gran inquietud ante la perspectiva de que, a corto-medio plazo, la farmacología sea incapaz de hacer frente a enfermedades ocasionadas por agentes infecciosos, hasta ahora, curables. No obstante, por la misma razón por la que el suelo actúa como “caldo de cultivo” de resistencias bacterianas, también se ha constituido como principal fuente potencial para la obtención de nuevos antibióticos, precisamente por la amplia diversidad de microorganismos que habitan en sus estratos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Actualmente, existe un creciente interés por los contaminantes emergentes, compuestos de distinto origen y naturaleza química, cuya presencia en el medioambiente ha pasado prácticamente inadvertida hasta la fecha por no considerarse significativa en términos de distribución y/o concentración. No obstante, ahora comienzan a ser detectados. Se ha visto que tienen un potencial nocivo tanto sobre el entorno natural como sobre el ser humano ¹.

Estos compuestos se encuentran diseminados en el ambiente. 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. Dichos compuestos acceden al medio a través de fuentes como las aguas residuales de tipo doméstico e industrial, de residuos de plantas de tratamiento, de efluentes hospitalarios, de actividades agrícolas y ganaderas, y de tanques sépticos, entre otros ¹.

Existe relativamente poca información en cuanto a su presencia, impacto y tratamiento. La mayoría son contaminantes no regulados, por lo que carecen de criterios

de calidad ambiental que especifiquen unos límites admisibles dentro de los cuales la concentración del compuesto no suponga un riesgo ecológico y sanitario. En cualquier caso, a medida que se investiga sobre sus posibles efectos sobre la salud, se hace patente la necesidad de una legislación de los mismos, tanto en el suelo como en el agua ¹.

Los contaminantes emergentes comprenden una amplia gama de compuestos químicos, dentro de los cuales se encuentran los productos farmacéuticos. Además, no solo hay que considerar los compuestos originales, sino también la síntesis posterior de productos a partir de los primeros y los cambios en la biodisponibilidad de los ya existentes, si bien existe escasa información acerca del efecto que pueden causar dichos subproductos en la salud humana y en el ecosistema ¹.

Principalmente, los productos farmacéuticos acceden al medioambiente a través de la excreción humana, la eliminación inadecuada de los productos no utilizados, y por el uso agrícola y ganadero. A escala mundial, los fármacos más utilizados son los analgésicos, los antihipertensivos y los antimicrobianos ¹.

Este texto se centrará en la repercusión que tienen los antibióticos en el suelo, un medio que suele pasar desapercibido (así lo demuestra la escasa legislación vigente) en comparación con la alarma que suscita la contaminación del aire y el agua. 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.

El suelo como *receptor* de antibióticos.

Los antibióticos son fármacos ampliamente utilizados. Su efecto contra los microorganismos patógenos en animales y humanos, 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.

Se entiende por resistencia microbiana a la oposición que plantea un microorganismo a un fármaco que originalmente era efectivo como tratamiento de la infección que causaba el primero. Así pues, los microorganismos resistentes (bacterias, hongos y virus) pueden ser capaces, en un momento dado, de resistir el ataque de los

fármacos antimicrobianos, haciendo que los medicamentos habituales se vuelvan ineficaces y las infecciones persistan, lo que aumenta el riesgo de propagación ².

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. Desde que surgieron los primeros antibióticos en los años 40, el uso excesivo, incorrecto o innecesario de estos fármacos 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 ².

La resistencia a antibióticos es considerada por los expertos internacionales como uno de los principales desafíos de Salud Pública de nuestro tiempo. El papel que desempeñan los alimentos, la sociedad y el sistema sanitario en la transmisión de los patógenos resistentes a los antibióticos ha generado un gran debate y ha potenciado la investigación en esta dirección. Debido al uso generalizado de los antibióticos, concretamente en agricultura, ha crecido la polémica, la preocupación y las investigaciones encaminadas a determinar en qué medida contribuye el sector agrícola en la difusión de los antibióticos y en el desarrollo de resistencias microbianas a éstos. El entorno natural podría actuar como reservorio y fuente de resistencias ³.

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. Muchos antibióticos se emplean para promover el crecimiento y mejorar la eficacia de la alimentación en el ganado. Tanto los residuos de antibióticos como las bacterias resistentes a antibióticos (ARB) y los genes de resistencia a los antibióticos (ARG), pasan al suelo o al agua a través de la excreción directa, del empleo de biosólidos o estiércol como fertilizantes, y de las aguas residuales o efluentes tratados utilizados en el riego ³.

La presencia de antibióticos activos en los compartimentos ambientales puede seleccionar las resistencias, ya sean 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. Las vías de exposición son complejas y poco conocidas, y los efectos de estas exposiciones sobre la salud humana,

la función de los ecosistemas y la productividad de los sistemas agrícolas siguen sin clarificarse ³.

El suelo como *emisor* de antibióticos.

La producción de medicamentos es uno de los retos más importantes en el ámbito de la salud humana. Actualmente, contar con fármacos 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 ⁴.

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 otro lado, los antibióticos que produjeron las bacterias del suelo sirvieron como modelo para el diseño de nuevas estructuras químicas con actividades semejantes. A día de hoy, alrededor de la mitad de todos los antibióticos de uso clínico se derivan de los actinomicetos ⁵.

En nuestros días, 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. El problema es que son bacterias no cultivables, es decir, que no pueden crecer en condiciones de laboratorio, sino que únicamente pueden hacerlo en su medio ².

En dicho compartimento ambiental, habitan infinidad de organismos microscópicos, los cuales producen antibióticos estratégicamente para competir por su supervivencia y perpetuidad en el hábitat. Tales perspectivas han impulsado a químicos y microbiólogos a centrar sus esfuerzos en el estudio de estos microorganismos y en su capacidad para producir antibióticos.

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 antibióticos con los que tratar las enfermedades infecciosas causadas por agentes etiológicos resistentes.

OBJETIVOS.

El presente Trabajo se dirige a revisar, a partir de diferentes fuentes de información, el efecto de los antibióticos en el suelo, concretamente sobre la microbiota que éste alberga, y su impacto en la Salud Pública.

Se explorará 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.

Por otro lado, se expondrá otro punto de vista, razones por las que se debe entender la biodiversidad microbiana del suelo no solo como parte del problema, sino también como parte de la solución, concretamente en lo concerniente a la búsqueda de nuevos antimicrobianos.

Puesto que no se partieron de las investigaciones originales propiamente dichas, sino que los artículos principales de los que se ha extraído la información son artículos de revisión basados en tales estudios primarios, el actual Trabajo se ha generado a partir de todos ellos. Dicho compendio ha pretendido aunar los conocimientos para integrar los conceptos globales, aportando un enfoque lo más fiel posible a los estudios realizados.

METODOLOGÍA.

La constitución de este Trabajo se ha basado en la búsqueda y estudio de, principalmente, 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 PlosOne y Google Scholar, utilizando palabras clave como «soil/suelo», «antibiotics/antibióticos», etc. Se han buscado artículos de revistas en Internet, publicados como documentos de texto y online.

En la medida en que su acceso lo ha hecho posible, se han recuperado algunos de los estudios documentados iniciales. No obstante, no constan como parte de la bibliografía, pues no se han empleado para la constitución propiamente dicha de este texto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los antibióticos administrados a los animales representan la mayor parte del total de antibióticos utilizados. En los últimos 15 años, se ha detectado una gran variedad de antibióticos en una amplia gama de agroecosistemas distribuidos por todo el mundo, y en cualquiera de los medios, incluyendo suelos y aguas superficiales ³.

A pesar de la cantidad de datos generados a partir de la aparición de los antibióticos de uso veterinario en los ecosistemas agrícolas, la comprensión de su distribución espacial y temporal es todavía bastante limitada. Respecto a los antibióticos de uso humano que entran en contacto con el medioambiente, vehiculizados por los biosólidos que se aplican como fertilizantes en los suelos agrícolas, la información es mucho menor ³.

Para su estudio, se valoran las tasas de metabolización y las variaciones en el tiempo de los niveles de antibióticos en el ambiente, así como la movilización y persistencia de los compuestos y de sus metabolitos. Se suelen emplear diferentes algoritmos para calcular las concentraciones de antibióticos en el suelo, considerando las dosis de tratamiento y la disponibilidad de los productos generados a partir de los antibióticos, las características del fertilizante, etc. Debido a la falta de conocimientos acerca de las vidas medias de los antibióticos en los lodos utilizados en agricultura y de la actividad de sus productos de transformación, la posibilidad de que se dé cualquier tipo de degradación del compuesto original no se contempla. Por lo tanto, es probable que las concentraciones estimadas sean inferiores a las reales ³.

Efecto del uso de antibióticos sobre el desarrollo de resistencias.

El uso de antibióticos en ganadería y la posterior aplicación de estiércol como abono es una práctica común en los países desarrollados y proporciona una vía directa para la introducción de los antibióticos, de ARB y de ARG en los agroecosistemas. Se ha verificado que, en los suelos fertilizados con estiércol, existe un aumento transitorio en las ARB. A raíz de unas investigaciones llevadas a cabo en un río en Colorado, se vio que áreas cercanas a las granjas lecheras tenían mayores concentraciones en ARG, como tetraciclina y sulfonamidas. De forma general, es evidente que las actividades de producción animal, en particular las que implican el uso de antibióticos, puede aumentar las ARB y los ARG en los agroecosistemas ³.

Una posible causa de las ARB y los ARG en el ambiente que no se suele considerar es la aplicación de los antibióticos en cultivos arbóreos. La estreptomina y, en menor medida, la oxitetraciclina son antibióticos habitualmente utilizados en cultivos y plantaciones de árboles tanto en Europa como en Estados Unidos. Aun así, diferentes estudios desmienten el hecho de que la pulverización de estreptomina en los cultivos incrementa la población de bacterias resistentes a estreptomina y los genes de resistencia a dicho antibiótico en las plantas y en el suelo circundante. Por otro lado, se han documentado cepas de *Erwinia amylovora* (patógeno de plantas) resistentes a estreptomina y oxitetraciclina, lo que sugiere que la eficacia de estos antibióticos para el control de enfermedades de las plantas podría verse limitada en un futuro ³.

La aplicación de lodos de depuradora o biosólidos como fertilizantes es otra vía por la que las ARB y los ARG acceden a los agroecosistemas. Se ha demostrado que los biosólidos contienen antibióticos, ARB y ARG, pero los estudios que analizan el impacto de la aplicación de los biosólidos sobre las resistencias a los antibióticos en el suelo son pocos y no proporcionan resultados consistentes. Algunos ensayos sugieren que los ARG presentes en los biosólidos tienen vidas medias que van de 2 semanas a 3 meses en el suelo, por lo que es importante plantear la viabilidad de los mismos a largo plazo para evaluar los efectos. No hay evidencias concluyentes que constaten que la aplicación de los biosólidos al suelo conlleve un aumento persistente en la prevalencia de ARB o ARG ³.

La utilización de aguas residuales como agua de riego plantea otra vía potencial para la introducción de antibióticos, ARB y ARG en el medio. De cualquier modo, no hay evidencia de que esta práctica aumente la prevalencia de ARB o ARG en el medioambiente. El uso de aguas residuales no tratadas se asocia con un aumento en la biomasa microbiana y en ARG, pero no se ha detectado un aumento concomitante de ARB en algunos estudios ³.

Se han utilizado modelos matemáticos para evaluar la influencia combinada de las fuentes antropogénicas sobre los niveles observados de ARG que se encuentran en los sistemas fluviales. Los avances en los modelos de predicción de la resistencia biológica ayudarán a dilucidar cómo se distribuyen las ARB y los ARG, contribuyendo a la evaluación de riesgos ³.

Efectos potenciales de los antibióticos del medio...

Sobre la salud humana.

No hay información explícita acerca de las consecuencias que pueden tener para la salud la exposición a los residuos de antibióticos en el medioambiente. La exposición humana a los antibióticos del entorno se hace posible a través de varias vías, incluyendo la ingestión de alimentos y agua contaminados, y la inhalación de partículas de polvo contaminadas. Se han comparado los niveles de antibióticos en varios tipos de plantas (zanahoria, pepino, lechuga, arroz) con respecto a los del medio de cultivo. Igualmente, se han detectado antibióticos de uso agrícola en el agua potable, incluyendo macrólidos, quinolonas y sulfamidas. La exposición directa a los antibióticos por los alimentos de origen animal se ha estudiado en carne de vaca, huevos, miel, leche, carne de cerdo y aves de corral; los niveles máximos de estos compuestos se encuentran regulados en los países desarrollados. Se han detectado antibióticos, entre ellos sulfonamidas y tetraciclinas, en el polvo procedente de instalaciones ganaderas; se postula que este material podría ser transportado a largas distancias ³.

En los países desarrollados, las concentraciones de antibióticos en las partículas de polvo, tierra o agua generalmente son bajas. Es probable que estos niveles sean de una magnitud inferior a los valores de Ingesta Diaria Admisible (IDA), lo que sugiere que los efectos tóxicos directos sobre los seres humanos son despreciables en relación al grado de exposición por estas vías. En los países en vías de desarrollo, donde los controles sobre el uso de antibióticos son menos rigurosos, las concentraciones en el ambiente pueden ser mayores ³.

A pesar de la adopción de regulaciones por parte de los países desarrollados, la posibilidad de exposición a antibióticos a través del medioambiente puede llegar a ser de interés clínico. Incluso a niveles bajos, la exposición ambiental podría incurrir en efectos sobre la salud humana directos, sobre todo si existen otras vías de ingesta de antibióticos (por ejemplo, por la carne) en niveles cercanos a la IDA -que, para un antibiótico, es muy baja-, y en caso de sensibilidad o alergia a estos fármacos. Por otro lado, no se cuenta con datos contundentes acerca de los efectos que pueden tener las dosis bajas crónicas sobre el ser humano. Aun así, se cree que podrían favorecer la proliferación de ARB y/o ARG en el microbioma humano. La presencia de niveles subterapéuticos (es decir, dosis inferiores a los niveles recomendados) ha demostrado

alterar la composición de la microbiota de los mamíferos, como se observa en el estudio de muestras coprológicas; en algunos casos, seleccionan ARG específicos. Particularmente en lo que se refiere a fuentes ambientales de exposición a antibióticos, la aparición de estos efectos depende de la cronicidad de la exposición ³.

Sobre la función de los ecosistemas.

Debido a que los microorganismos son el blanco de acción de los antibióticos, la mayor preocupación se centra en el efecto de los antibióticos del ambiente sobre las comunidades microbianas del suelo. Antibióticos con concentraciones relevantes o próximas al límite admisible, tales como β -lactámicos, fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas, tienen múltiples efectos sobre los microorganismos del suelo ³.

Diferentes estudios del microcosmos de los suelos indican que la exposición a los antibióticos puede inducir cambios en la biomasa microbiana, en la estructura de la comunidad (caracterización mediante análisis de los fosfolípidos, secuenciación, o PCR y posterior electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización) y en los parámetros funcionales (como la respiración inducida por sustrato, reducción de hierro, nitrificación y potencial de degradación de sustancias antropogénicas) ³.

Los antibióticos también pueden tener efectos sobre otras especies y entornos. Algunas especies de algas y cianobacterias acuáticas son extremadamente sensibles a muchos antibióticos. Los antibióticos pueden afectar igualmente a invertebrados y peces, aunque los efectos suelen aparecer a concentraciones mayores a las que se registran en el entorno. Se sabe que animales silvestres, como aves y murciélagos, pueden acumular compuestos farmacéuticos no antibióticos adquiridos a través de la cadena alimentaria y acabar afectados, aunque aún se desconoce el grado de acumulación de los antibióticos en los tejidos ³.

Estos compuestos rara vez se presentan como compuestos individuales en el medioambiente, por lo que se debería realizar el estudio de la toxicidad de la mezcla. Dependiendo de los compuestos, éstos presentan efectos sinérgicos, antagonistas o aditivos. Ello puede suponer mayor riesgo en los ecosistemas. No solo se conforman mezclas de múltiples antibióticos, sino también con otras sustancias tóxicas, como metales y diversos metabolitos. Los estudios sugieren que estas interacciones afectan a la toxicidad de la mezcla global ³.

Sobre los sistemas agrícolas.

Además del impacto potencial de los antibióticos en la salud del hombre y en los ecosistemas naturales, se deben considerar los efectos sobre los sistemas agrícolas. Los beneficios que suponen los antibióticos en los agroecosistemas, tales como la promoción del crecimiento y la prevención/tratamiento de la enfermedad, son bien conocidos y deben ser tenidos en cuenta en la evaluación general de la práctica agrícola. Sin embargo, los residuos que estos compuestos dejan en el suelo pueden tener consecuencias no deseadas en la productividad de los agroecosistemas ³.

Muchas funciones microbianas son esenciales para el crecimiento eficiente de los cultivos. Por ejemplo, la tasa de descomposición de la materia orgánica del suelo está regulada por los microorganismos, y con ello el suministro de compuestos orgánicos (como aminoácidos) y formas inorgánicas de nitrógeno (nitratos e iones amonio), imprescindibles para la viabilidad de las especies vegetales. La inhibición de estos procesos de degradación puede dificultar el acceso al nitrógeno por parte de las plantas de cultivo, el cual es un elemento esencial para su eficiente crecimiento. Los antibióticos también pueden afectar a las simbiosis entre plantas y bacterias fijadoras de nitrógeno (*Rhizobium*), que suministran hasta el 80% del nitrógeno total en las leguminosas ³.

Varios estudios de laboratorio indican que la adición de antibióticos a las plantas cultivadas (entre otros, metronidazol, oxitetraciclina, quinolonas y sulfonamidas) puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo de las raíces de algunas especies de cultivo, como alfalfa, cebada, soja y espinaca. Sin embargo, las concentraciones utilizadas en estos experimentos fueron sustancialmente más altas que las concentraciones esperadas en el suelo y en el agua de riego agrícolas. Los estudios de campo a plantear como apoyo para confirmar estos efectos e investigar la influencia de los parámetros ambientales, como la temperatura y las precipitaciones, todavía no existen. 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 ³.

Es usual que el agua disponible para el ganado provenga de aguas superficiales o subterráneas sin tratar, pudiendo encontrarse dichas fuentes contaminadas con concentraciones de antibióticos superiores a las observadas en el agua doméstica

tratada. Los pastos y forrajes pueden contener residuos de antibióticos, constituyéndose como una vía no deseada de exposición³.

Efectos potenciales de la resistencia a antibióticos...

Sobre la salud humana.

La preocupación por el desarrollo de resistencias a los antibióticos por parte de los microorganismos se ha incrementado en los últimos años debido a las repercusiones obvias que tienen sobre la salud humana, pues están íntimamente relacionadas con el fracaso terapéutico en los tratamientos antimicrobianos. Se ha planteado la hipótesis de que la presencia de ARB ambientales podría fomentar la ineffectividad de los tratamientos antibióticos, ya sea a través de la infección por parte de ARB patógenas o por la adquisición de ARB no patógenas pero cuyos genes de resistencia sean susceptibles de ser transferidos a bacterias patógenas presentes en el organismo. Por desgracia, no existen estudios epidemiológicos sólidos que permitan establecer la relación existente entre ARB o ARG del medio y la morbimortalidad debida a infecciones, en parte por la dificultad de detectar la contribución del medioambiente³.

No obstante, existen modelos matemáticos que permiten predecir el aumento esperado de la morbilidad y la mortalidad asociada a la resistencia de las bacterias del medioambiente. Se deben conocer la cantidad de ARB en el medio, la tasa de contacto humano eficaz con dichas ARB, y el efecto esperado tras tal contacto (es decir, dosis-respuesta). La evidencia indica que las infecciones con patógenos resistentes se asocian con mayores gastos, estancias hospitalarias más prolongadas y un mayor riesgo de muerte con respecto a versiones susceptibles de los mismos patógenos, principalmente debido a tratamientos fallidos³.

Aunque hay datos documentados sobre la existencia clínicamente relevante de ARB en los diferentes compartimentos ambientales, ningún estudio proporciona evidencias directas sobre la transmisión de estos patógenos desde el medioambiente a los seres humanos. Apenas se empiezan a producir estimaciones cuantitativas acerca de la exposición humana a las ARB ambientales. La falta de datos constituye un freno a la estimación del riesgo por la imposibilidad de estimar los efectos que tienen las ARB que se adquieren desde el medio en la salud humana³.

En subpoblaciones humanas que tengan un contacto constante con el entorno, como son los trabajadores agrícolas y ganaderos, se puede esperar un mayor riesgo de exposición a ARB. Diferentes estudios han hallado cepas de *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. resistentes a los antibióticos en animales, muestras ambientales, muestras agrícolas y trabajadores agrícolas. Tales resultados sugieren como factible la transmisión de bacterias entre estos grupos, aunque aun no esté establecida la direccionalidad de la misma. La exposición ocupacional crónica a los antibióticos en los agroecosistemas, junto con la selección de la microbiota residente, podría contribuir a un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad ³.

Sobre la función de los ecosistemas.

Usualmente, se considera el papel que desempeñan los ecosistemas naturales como reservorios de ARB, pero rara vez se tiene en cuenta el posible impacto asociado a los niveles de ARB o ARG en el propio ecosistema. La microbiota resistente podría causar alteraciones en la estructura, evolución y función de las comunidades microbianas de los ecosistemas. Así, cambios en la composición de las comunidades microbianas podrían resultar en desequilibrios importantes en, por ejemplo, los ciclos de nutrientes. Para determinar de manera concluyente cómo afectan las ARB a los ecosistemas en ausencia de antibióticos ambientales, se requieren ensayos experimentales y estudios observacionales longitudinales ³.

Hipotéticamente, se ha propuesto que la ingestión de ARB por parte de la fauna silvestre podría afectar su microbioma intestinal, lo que conllevaría cambios en la microbiota y consecuencias para la salud del animal ³.

Sobre los sistemas agrícolas.

La presencia de bacterias patógenas y ARB en los agroecosistemas podría suponer un impacto en el rendimiento de producción de los sistemas agrícolas. Hay pruebas que corroboran que los agroecosistemas son una fuente importante de transmisión bacteriana a animales y cultivos. Existe una asociación entre la fauna, especialmente aves silvestres, y los patógenos transmitidos por los productos agrícolas, incluyendo ARB ³.

Aunque los estudios que demuestran tal asociación no constituyen una evidencia de la transferencia direccional de ARB desde las fuentes ambientales a los sistemas agrícolas, sí plantean tal posibilidad pues los animales y cultivos establecen una íntima relación con su entorno, independientemente de si son criados o cultivados al aire libre o en condiciones de confinamiento. Por ejemplo, gran parte del ganado consume agua, superficial o subterránea, con un tratamiento mínimo. Del mismo modo, se cultiva en tierra no tratada, y se riega con aguas superficiales o residuales regeneradas. Por tanto, es común la exposición de los sistemas agrícolas a ARB y ARG. Los métodos de análisis, la secuenciación genómica y el análisis filogenético son útiles para inferir la dirección de la transmisión bacteriana ³.

La otra cara de la moneda.

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. No obstante, para Epstein la clave reside en la fuente que propició su hallazgo: una muestra de suelo recogida de un campo de Maine. La teixobactina podría marcar un hito en la búsqueda de antibióticos ⁵.

Entre los estudios que lleva a cabo Epstein como miembro del Northeastern's Antimicrobial Discovery Center, varios se centran en contestar a la pregunta de por qué son tan pocos los microorganismos del suelo susceptibles de ser cultivados en condiciones de laboratorio. Tan pronto como los biólogos dirigieron sus esfuerzos a tratar de posibilitar el crecimiento de colonias bacterianas, se percataron de que solo un pequeño porcentaje de microorganismos era capaz de prosperar en las placas de Petri o jarras de anaerobiosis. Se estima que tan solo se puede cultivar, empleando métodos estándar, un 1% de las bacterias presentes en las muestras ambientales ⁵.

A partir de una muestra de un suelo de Maine, se logró cultivar la especie *Eleftheria terrae*, lo que coadyuvó al aislamiento de la teixobactina. Este compuesto ha demostrado un gran potencial para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos resistentes a los fármacos en ratones ⁵. La teixobactina inhibe la síntesis de la pared celular. Su actividad se dirige contra las bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* y *Mycobacterium tuberculosis*, sin que se hayan detectado mutantes resistentes a dicho antibiótico ⁶.

Epstein augura que los nuevos métodos permitirán el crecimiento de cerca del 50% de las bacterias, lo que facilitará ostensiblemente el descubrimiento de antibióticos, hasta tasas similares a las registradas en la década de 1950. Se cree que se podrían encontrar 100 moléculas con potencial antimicrobiano, de las cuales solo una de ellas logrará ser aprobada por la FDA (Food and Drug Administration). NovoBiotic, la compañía que Slava Epstein ayudó a fundar, ya ha hallado 25 moléculas ⁵.

La teixobactina supone un gran avance en la terapia antimicrobiana. Los microorganismos causantes de enfermedades están desarrollando resistencias rápidamente; los antibióticos empleados hasta el momento empiezan a perder eficacia y las bacterias vuelven a adquirir letalidad. Por otro lado, es difícil justificar la inversión que supone sintetizar un nuevo fármaco si no existe la certeza de su actividad, precisamente por la posibilidad de ser inefectivo ante las bacterias resistentes ⁵.

En palabras del ecólogo microbiano Daniel Buckley, de la Cornell University, “los microorganismos interactúan y se defienden unos de otros”, para lo cual producen sustancias químicas. El descubrimiento de especies nuevas supone un hallazgo potencial de compuestos, y son del orden de miles las especies que se concentran en un gramo de suelo. De hecho, la diversidad es mucho más amplia, pues incluso dentro de las especies hay variaciones ⁵.

Los avances en metagenómica han animado a científicos como Epstein a seguir buscando nuevas formas de cultivo de microorganismos. Epstein declara que “no existe el concepto de «no cultivable»”. Buckley afirma que “si un organismo es difícil de cultivar, lo es por una razón”. Por ejemplo, puede que exijan la presencia de un determinado aminoácido, vitamina, pH, o incluso la presencia de otra especie microbiana ⁵.

El equipo de Epstein salva este punto empleando una cámara de incubación especialmente diseñada: el iChip (véase **Imagen 1**). Consiste en un dispositivo de plástico con 384 orificios diminutos. Estas cámaras de aislamiento se cargan con la muestra ambiental diluida, y luego se sumerge el chip en la solución. Una vez inoculado el chip, se aseguran unas membranas a ambos lados, y todo el conjunto se devuelve al medio del que se ha extraído la muestra original, dejándola por dos o más semanas. Las bacterias no pueden atravesar la membrana pero los productos químicos que necesitan sí. De este modo, no hay que tratar de averiguar cuáles son los requerimientos de cada

microorganismo, pues el iChip actúa como una cámara de difusión, permitiendo incubar los microorganismos en su medio primordial ⁵.



Imagen 1. El iChip es un dispositivo en miniatura, desarrollado por el equipo de Slava Epstein, el cual permite aislar y crecer células individuales en su entorno natural y, por lo tanto, proporcionar a los investigadores un mejor acceso a las bacterias de difícil cultivo. El iChip se utilizó para encontrar la teixobactina. Foto cortesía de Slava Epstein, Northeastern University, Boston, MA ⁵.

La utilización del sistema desarrollado por el equipo investigador, y la inclusión de una porción de suelo para el cultivo de los microorganismos, permitió “engañar” a las bacterias, para que pudieran aislarse y crecer. Mientras que utilizando un medio de cultivo idóneo (con todos los nutrientes requeridos) en una placa de Petri se consigue un 1% de supervivencia, con este método se consiguió un 50% para un crecimiento microbiano normal. Como resultado, se analizaron 10.000 compuestos de origen bacteriano. Al probar una pequeña cantidad de uno de estos compuestos (el que posteriormente se bautizaría como teixobactina) en una placa donde había crecido previamente *Staphylococcus aureus*, se observaban halos de inhibición, poniendo de manifiesto la actividad antibiótica del compuesto testado ² (véase **Imagen 2**).

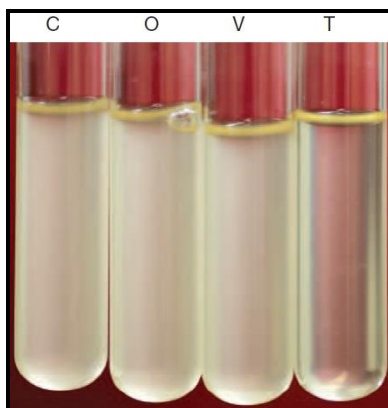


Imagen 2. Resultado de la teixobactina y otros antibióticos frente a *S. aureus*. La transparencia del último tubo indica la efectividad del compuesto. C: control, O: oxacilina, V: vancomicina, T: teixobactina ².

Los ecologistas microbianos son conscientes de lo poco que saben acerca de los sistemas que estudian. ¿Qué es lo que hace que estos sistemas sean tan diversos y tan numerosos en todo tipo de suelos? Por un lado, el suelo existe prácticamente en todas las áreas geográficas, formando una parte constitutiva de los procesos vitales a escala continental. Por otro, inmersos en él, se encuentra todo un universo de organismos microscópicos ⁵.

Buckley considera que los científicos que estudian el suelo tienen como reto desenredar la maraña de procesos que tiene lugar entre el suelo y los microorganismos. Una muestra de suelo en una placa de Petri está muy lejos de emular el panorama real del medio natural, caracterizado por gradientes de fluidos (agua y aire), así como las interacciones que tienen lugar en la superficie de los agregados del suelo y en el interior de los mismos ⁵ (microagregados).

De igual modo, el desarrollo de medios y sistemas que permitan cultivar los microorganismos supondrá un impulso en el empeño por desentrañar la complejidad de los sistemas del suelo. Los experimentos que involucran al suelo implican un gran número de variables. Un mayor conocimiento acerca de las variaciones en los suelos permitirá predecir qué tipo de microorganismos se prevé encontrar en cada ambiente ⁵.

CONCLUSIONES.

En la actualidad, existe un creciente interés por conocer el efecto de los denominados contaminantes emergentes, los cuales no habían sido objeto de investigación en épocas anteriores debido al desconocimiento de su existencia y a su baja concentración en los compartimentos medioambientales (aire, agua y suelo) ¹.

La contaminación del medio natural por residuos farmacéuticos constituye un problema para los ecosistemas. En la Unión Europea, el consumo anual de medicamentos de uso humano oscila entre 50 y 150 gramos per cápita. En la mayoría de los estados miembros, aproximadamente la mitad de los medicamentos humanos no utilizados (del 3 al 8% del total vendido) no se recogen ⁷ ni gestionan adecuadamente.

La problemática radica en la falta de una visión global de lo que ocurre cuando estos medicamentos se vierten al medioambiente. Es necesario caracterizar con mayor precisión las posibles vías de exposición para los seres humanos. En todos los medios se

han detectado residuos de medicamentos de diversa índole ⁷, dentro de los cuales se incluyen los antimicrobianos.

El uso y abuso de los antibióticos hacen que se encuentren de manera muy frecuente en los efluentes líquidos de los hospitales y centros urbanos. A pesar de que una parte de los antibióticos son degradados en las plantas depuradoras, otros no, y éstos se reincorporan al entorno. Los antibióticos perturban la comunidad bacteriana natural y contribuyen a aumentar el número de bacterias resistentes ⁸.

La resistencia a los antibióticos se está extendiendo más rápidamente que la introducción de nuevos compuestos en la práctica clínica, provocando una crisis de Salud Pública. La mayoría de los antibióticos fueron producidos por selección de los microorganismos del suelo, pero este recurso prácticamente se agotó hacia la década de 1960. Las estrategias de síntesis de antibióticos han sido incapaces de avanzar en el descubrimiento de nuevos antibióticos activos ⁶.

Las bacterias que no se pueden cultivar por los medios habituales de Microbiología constituyen aproximadamente el 99% de todas las especies en ambientes externos, y son una fuente sin explotar de nuevos antibióticos. Distintos profesionales han desarrollado métodos para hacer crecer estos organismos por cultivo in situ, con factores de crecimiento específicos en cámaras que posibilitan la difusión mediante el uso de chips electrónicos y el aislamiento de los compuestos químicos con poder antibiótico. A raíz de este tipo de experimentos se descubrió la teixobactina, antibiótico procedente de la bacteria gramnegativa *Eleftheria terrae* ⁶.

Aunque dicho compuesto todavía no ha sido probado en humanos -solo en un modelo murino de infección-, las propiedades que posee sugieren un camino hacia el desarrollo de antibióticos que se mantengan activos ante las resistencias bacterianas ⁶. Es más, las expectativas de futuro auguran el descubrimiento de, al menos, un nuevo antibiótico por año a cinco años vista desde el momento actual ⁵.

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). 2012 [citado 06/11/2016]; 7(2):52-73. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>
2. Naukas.com [Internet]. Amazings Divulgación, S.L.; 2004 [actualizado 09/01/2015; citado 03/12/2016]. Disponible en: <http://naukas.com/2015/01/09/teixobactina-el-superantibiotico/>
3. 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 [citado 07/11/2016]; 45:394-406. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/42621573.pdf>
4. Hipertextual.com [Internet]. Hipertextual; 2005 [actualizado 05/02/2014; citado 07/11/2016]. Disponible en: <https://hipertextual.com/2014/02/medicamentos-microorganismos-suelo>
5. Ness E. The hunt for antibiotics in soil. CSA News. 2015 [citado 06/11/2016]; 60(7):4-9. Disponible en: <http://www.northeastern.edu/epsteinlab/wp-content/uploads/2013/07/CSA-News.pdf>
6. Microbiologiaysalud.org [Internet]. País Vasco: AMYS, Asociación de Microbiología y Salud; 2004 [actualizado 24/10/2016; citado 06/11/2016]. Disponible en: <http://www.microbiologiaysalud.org/noticias/teixobactina-nuevo-antibiotico-de-bacteria-gramnegativa-no-cultivable/>
7. GreenFacts.org [Internet]. GreenFacts Scientific Board; 2001 [actualizado 19/09/2016; citado 06/11/2016]. Disponible en: <http://www.greenfacts.org/es/medio-ambiente-productos-farmaceuticos/index.htm>
8. Docplayer.es [Internet]. DocPlayer, Inc.; 2015 [actualizado 2016; citado 06/11/2016]. Disponible en: <http://docplayer.es/23193667-Los-medicamentos-y-su-influencia-en-el-medio-ambiente.html>