

Combatiendo la evolución: Química organometálica en la carrera contra la resistencia antimicrobiana

Combating evolution: Organometallic chemistry in the race against antimicrobial resistance

Señor Editor:

Es bien sabido que la Organización mundial de la salud (OMS) ha declarado que la resistencia o multiresistencia a los antibióticos es una de las grandes amenazas para la salud pública mundial. Algunas estimaciones plantean que para el año 2050 las enfermedades farmacorresistentes podrían causar 10 millones de defunciones anuales, situación particularmente preocupante para la población más susceptible a contraer infecciones como personas en tratamiento de cáncer, trasplante de órganos o inmunocomprometidas, con el concomitante aumento de los costos económicos¹. Esta resistencia es multifactorial debido a que puede ser natural, como parte normal de la evolución bacteriana a raíz de una mutación o por mecanismos de transferencia horizontal². En Chile, algunos ejemplos de resistencia a los antibióticos son *Streptococcus pyogenes* quien ha manifestado un aumento a la resistencia a eritromicina y clindamicina entre un 13 y 20% en el período de 2017-2020. *Streptococcus agalactiae* generó un aumento en la resistencia a clindamicina y eritromicina desde el 2011 al 2020 en alrededor de 16 a 18%. *Neisseria gonorrhoeae* en el año 2020 se alcanzó un 25% de resistencia a tetraciclina, además también aumentó la resistencia a la penicilina y ciprofloxacino³.

Chile es consciente de esta problemática por lo cual cuenta con el Plan Nacional Contra la Resistencia a la Antimicrobianos Chile 2021-2025⁴. Dentro de este plan se busca una concientiza-

ción a la población y regulación del uso de los antimicrobianos. Por otra parte, dentro de sus líneas estratégicas se busca mejorar el acceso a la información y fomentar la investigación relacionada con la resistencia a los antimicrobianos potenciando de esta manera la creación de soluciones alternativas a los fármacos que tenemos actualmente. En este contexto, la química ha contribuido enormemente al tremendo desarrollo de la medicina. Una mirada rápida a la tabla periódica revela que existen alrededor de 80 elementos no radiactivos, incluso muchos de ellos forman compuestos estables al aire y agua. Interesantemente, la vida ha evolucionado utilizando alrededor de 10 elementos (C, H, N, O, S, P, entre otros) en sus diferentes motivos estructurales recurrentes. Una de las estrategias menos explorada y divulgada es el uso de la química organometálica, por ejemplo, complejos basados en metales de transición y antibióticos (antibiotic-metal complexes, AMC)⁴. Este campo de la bioinorgánica y farmacología moderna se encuentra en crecimiento debido a que la unión entre un antibiótico y un ion metálico (como plata, cobre, hierro, etc) presenta mejoras considerables en la actividad biológica, la principal razón para esto es el cambio en las propiedades farmacológicas y toxicológicas que presentan los fármacos cuando se unen al metal. Además, la presencia del metal genera una diversidad estructural que no se encuentra en su contraparte orgánica. Poniendo en perspectiva, un átomo de carbono puede formar máximo 4 enlaces covalentes (geometría tetraédrica) mientras que un metal de transición puede formar 6 enlaces covalentes (geometría octaédrica) sumado a la presencia de estados de oxidación variables que permiten acceder a geometrías con enlaces covalentes que pueden llegar hasta a 15⁵, generando diversos motivos estructurales tridimensionales. Esto abre la posibilidad de un nuevo entorno químico inaccesible para moléculas basadas puramente en carbono, lo cual ha sido reconocido por algunos químicos medicinales como "un mayor arreglo tridimensional se correlaciona con un mayor éxito en pruebas clínicas"⁶.

La segunda característica que hace especial a

los AMC es su capacidad para generar múltiples o nuevos sitios de interacción con blancos biológicos. Comenzando por cambios en las propiedades redox y la posible generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) o la generación catalítica de otras especies con actividad biológica que puedan desactivar enzimas específicas o proteínas que componen la pared celular, membranas o rutas metabólicas conduciendo finalmente a la muerte celular. Estas características pueden marcar una diferencia significativa en el campo de la medicina y complementar el arsenal de moléculas orgánicas (antibióticos) que están disponibles actualmente.

La velocidad a la cual la multiresistencia a los antibióticos avanza hace imperativo el desarrollo de nuevas e innovadoras estrategias para su combate. La química organometálica ha demostrado ser un enfoque interesante y efectivo, aunque poco explorado. Para superar esta problemática no solo se necesita una mayor inversión en investigación, sino que también desarrollar o fomentar grupos interdisciplinarios entre médicos e investigadores formados en ciencias básicas y aplicadas para que de esta manera en conjunto explorar alternativas estratégicas que aseguren una mayor seguridad para la salud pública nacional y global.

Sofía Hernández Umaña^{1a}, Felipe Gamboa Moris^{1a},
Thais Nieto Sepúlveda^{1a}, Sebastián A. Correa^{2b*}.

¹Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile.

²Escuela de Química y Farmacia. Departamento de Ciencias Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile.

*Estudiante de Medicina.

^bQuímico. Ph.D.

*Correspondencia:

Sebastián A. Correa / sebastian.correa@ubo.cl
Escuela de Química y Farmacia. Departamento de
Ciencias Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias
de la Salud, Universidad Bernardo O'Higgins. Av. Viel
1497. Santiago, Chile.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Un nuevo informe insta a actuar con urgencia para prevenir una crisis causada por la resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>.
2. Oromí Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Med Integr.* 2000; 36(10): 367-370.
3. Boletín de resistencia antimicrobiana. Instituto de Salud Pública de Chile. 2022; 12(7): 1-29.
4. Frei A, Verderosa A, Elliott A, et al. Metals to combat antimicrobial resistance. *Nat Rev Chem.* 2023; 7: 202-224.
5. Regiel-Futyr A, Dąbrowski JM, Mazuryk O, Śpiewak K, Kyzioł A, Pucelik B, et al. Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. *Coordination Chemistry Reviews.* 2017; 351: 76-117.
6. Lovering F, Bikker J, Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J Med Chem.* 2009; 52(21): 6752-6756.