

Preguntas y respuestas: Resistencia a los antibióticos, ¿de dónde surge y qué podemos hacer con ella?

Traducción de Nicole O'Dwyer e Ileana Aranzamendi, de la entrevista a Gerard D Wright* «O&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it?». BMC Biology, 2010, 8:123.

*Instituto Michael G DeGroot de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas y el Departamento de Ciencias Biomédicas y Bioquímicas, Universidad McMaster, 1200 Main St W., Hamilton, Canada.

¿Es inevitable la resistencia a los antibióticos?

Sí. En la historia, el descubrimiento de las sulfamidas en la década de 1930 y el desarrollo subsecuente de la penicilina durante la Segunda Guerra Mundial marcó el comienzo de una nueva era en el tratamiento de enfermedades infecciosas (Tabla 1). Las infecciones que comúnmente causaban la muerte o provocaban enfermedades en la época anterior a los antibióticos (la fiebre reumática, la sífilis y la neumonía bacteriana) pudieron tratarse y en los siguientes veinte años se descubrieron la mayoría de las clases de antibióticos que tienen uso clínico hoy en día, lo cual provocó un profundo cambio en la medicina. La disponibilidad de los antibióticos permitió intervenciones médicas revolucionarias como la quimioterapia contra el cáncer, los trasplantes de órganos y, fundamentalmente, todas las principales cirugías invasivas, desde el reemplazo de articulaciones hasta el *bypass* coronario. Sin embargo, los antibióticos son una droga única porque cuando se usan se vuelven obsoletos. Paradójicamente, las curas seleccionan organismos que pueden evadirlas, lo cual impulsa una carrera entre microbios, médicos clínicos y aquellos que descubren drogas.

¿Cómo funcionan los antibióticos eficaces y en qué se basa la resistencia a ellos?

Los antibióticos atacan la parte bioquímica y fisiológica esencial de la bacteria, y causan la muerte de la célula microbiana o suspenden el crecimiento.

Los antibióticos se dividen en **bactericidas** y **bacteriostáticos**. Los bactericidas matan a las bacterias, mientras que los bacteriostáticos impiden el normal crecimiento y reproducción de las mismas.

Tienen cinco objetivos principales: la pared celular de la bacteria, la membrana celular, la síntesis de proteína, la síntesis de ADN y ARN y el metabolismo del ácido fólico (Vitamina B9) (Figura 1). Estos objetivos en las bacterias son distintos o inexistentes en las células eucariotas (incluso en las de los humanos), lo cual significa que los antibióticos son drogas relativamente no tóxicas. Por ejemplo, los antibióticos beta-lactámicos, como las penicilinas y las cefalosporinas, bloquean la síntesis de la pared celular bacteriana. Esta estructura no está presente en organismos superiores, pero es fundamental para la supervivencia de la bacteria. El ribosoma bacteriano es el objetivo de las tetraciclinas, los aminoglucósidos, los macrólidos y otros antibióticos, y difiere lo suficiente del ribosoma eucariota para que no ocurra una inhibición cruzada.

La resistencia a los antibióticos se da mediante cuatro mecanismos generales: modificación del objetivo; eflujo; inmunidad y *by pass* (desvío); y destrucción catalizada por enzimas (Figura 1). La modificación del objetivo puede suceder a través de la mutación de los mismos objetivos (por ejemplo, las topoisomerasas que son el objetivo de los antibióticos fluoroquinolonas) o mediante la producción de enzimas que modifican los objetivos de los antibióticos (como por ejemplo en la metilación ribosómica). La resistencia a la vancomicina es una versión de la modificación de objetivos en la cual se emplea maquinaria biosintética nueva para alterar la estructura de la pared celular. El eflujo se produce a través de una gran familia de proteínas bomba que expulsan a los antibióticos. En la inmunidad, las proteínas se unen a los antibióticos o a sus objetivos para evitar que estos se unan entre sí. Podría decirse que los mecanismos más específicos y evolucionados de resistencia son las enzimas que reconocen a los antibióticos y los modifican para eliminar las características funcionales que les permiten interactuar con sus objetivos. Por ejemplo, las beta-lactamasas clivan el núcleo del anillo beta-lactámico y que es esencial para la acción del antibiótico.

Año de introducción	Tipo de droga
1935	sulfonamidas
1941	penicilinas
1945	cefalosporinas
1944	aminoglucósidos
1949	cloramfenicol
1950	tetraciclinas
1952	macrólidos / lincosámidos
1956	glicopéptidos
1957	rifamicinas
1959	nitroimidazoles
1962	quinolonas
1968	trimetoprim
2000	oxazolidinonas
2003	lipopéptidos

Tabla 1: Año de introducción de los diferentes tipos de antibióticos. Fuente: Sánchez de Rivas, 2006).

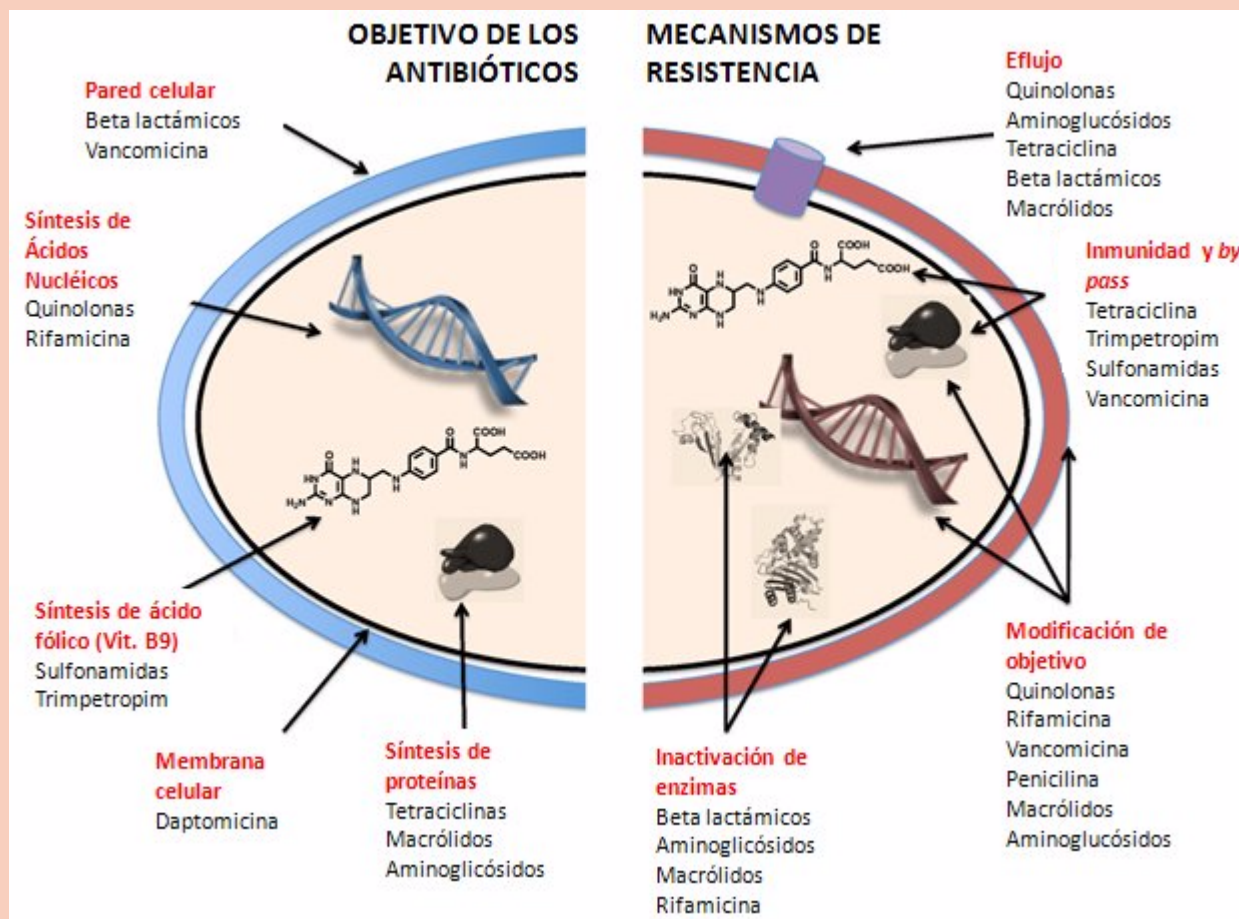


Figura 1: Diferentes objetivos (targets) de los antibióticos y los distintos mecanismos de resistencia existentes en bacterias. Fuente: Modificado a partir de la figura original del trabajo traducido.

¿Ha empeorado con el tiempo el problema de la resistencia a los antibióticos?

La resistencia a los antibióticos se pudo registrar incluso antes del primer uso clínico de la penicilina a principios de 1940. Con el transcurso de los años, aparecieron resistencias a toda clase de antibióticos; no hay antibióticos para los que no haya resistencia. Existen dos estrategias generales para la resistencia. Una abarca mecanismos que transfieren la resistencia de manera vertical, desde una bacteria hacia su progenie. Algunos ejemplos incluyen las mutaciones en los genes cromosómicos que dan lugar a productos insensibles a las drogas, tales como las mutaciones puntuales en los genes que codifican el ADN girasa o topoisomerasa IV que causan resistencia a fluoroquinolonas como la ciprofloxacina. La segunda estrategia abarca las acciones de genes que se pueden transmitir de manera vertical hacia la progenie u horizontal hacia otras bacterias, incluso a aquellas de otro género. Los genes se encuentran en elementos genéticos móviles como los plásmidos, que pueden contar con un gen de resistencia o más. Muchos de los genes beta-lactamasas que brindan resistencia a los antibióticos monobactámicos, a las cefalosporinas y a la penicilina están situados en tales elementos, al igual que el grupo de genes *vanHAX* que confiere resistencia a la vancomicina. Hoy en día, el predominio y la movilidad de los genes de resistencia que están presentes en las bacterias patógenas previamente sensibles ha llegado a niveles críticos en muchos casos porque la velocidad con la cual se desarrollan los antibióticos nuevos es menor a la evolución de los microbios.

En las últimas dos décadas hemos sido testigos de lo siguiente:

- el aumento de las llamadas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), que son mutantes de enzimas que antes sólo podían inactivar penicilinas, pero ahora aumentaron la actividad contra muchas cefalosporinas que inactivan a todos los antibióticos beta-lactámicos.
- la resistencia a antibióticos fluoroquinolonas por medio de plásmidos (y por lo tanto diseminados de manera horizontal).
- la propagación de SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) virulento en la comunidad.
- el origen de la *Neisseria gonorrhoeae* resistente a múltiples drogas.
- la aparición y la diseminación global de la *Acinetobacter baumannii*, la *Pseudomonas aeruginosa*, la *Klebsiella pneumoniae* y las Enterobacteriaceae resistentes a múltiples drogas.
- la propagación de la *Mycobacterium tuberculosis* con una resistencia exhaustiva a drogas.
- el desarrollo de resistencia a los dos antibióticos más nuevos que serán aprobados para uso clínico: la daptomicina y el linezolid.

Mientras utilizemos antibióticos, la resistencia será implacable e inevitable.

¿De dónde proviene la resistencia?

La resistencia a los antibióticos es la respuesta evolutiva a la poderosa presión selectiva causada por la exposición a estos compuestos. Es posible que la diseminación horizontal de genes de resistencia hacia especies y géneros de bacterias que no son intrínsecamente resistentes y el mantenimiento de mutaciones de resistencia de manera vertical a través de poblaciones sean el resultado del uso contemporáneo de estas drogas en las clínicas y en las granjas.

Sin embargo, la resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural. Durante décadas, se ha reconocido que los mecanismos de resistencia que surgieron en las clínicas son comparables con aquellos intrínsecos a las bacterias que producen antibióticos. Estudios recientes de bacterias no patógenas del suelo han revelado que la mayoría son resistentes a múltiples drogas. Esto refleja que estos microbios viven y han evolucionado en un medio ambiente donde las pequeñas moléculas bioactivas (algunas tóxicas, otras benignas) son diversas y abundantes. Las bacterias simplemente han evolucionado para interactuar con ellas y controlar sus efectos biológicos. Por otro lado, los patógenos a menudo son formas más virulentas de nuestras bacterias comensales y sencillamente no han sido expuestas a la diversidad y a las clases de moléculas pequeñas que hay en el medio ambiente; por lo tanto, no han necesitado la gama de genes de resistencia presentes en algunas bacterias del ambiente.

Además, los genes y las proteínas que ofrecen resistencia y están presentes en las bacterias del medio ambiente son homólogos a aquellos que se encuentran circulando en los patógenos, lo cual sugiere ampliamente que existe una transferencia de genes horizontal y contemporánea. Los patógenos oportunistas con reservorios ambientales (por ejemplo, las *P. aeruginosa* y las *A. baumannii*) son sumamente resistentes a las drogas y adquieren genes nuevos de resistencia con una capacidad extraordinaria. Por lo tanto, el medioambiente es un gran reservorio de potenciales genes de resistencia: es el 'resistoma' ambiental.

Dada la vasta cantidad de bacterias que hay y la enorme presión selectiva de los antibióticos, es sólo cuestión de que pase el tiempo y existan oportunidades para que los elementos resistentes a los antibióticos pasen de microbios benignos, aunque resistentes, a patógenos previamente susceptibles.

¿Se puede hacer algo para desacelerar la aparición de la resistencia?

Los mismos antibióticos son la fuente de presión evolutiva que con el tiempo los convierte en obsoletos. Por eso, tiene sentido limitar la exposición de los microbios a los antibióticos para reducir la oportunidad de selección y de diseminación de la resistencia. El uso inapropiado de antibióticos que realizan los médicos clínicos y la comunidad agrícola debe restringirse. A lo largo de los últimos años, la comunidad de profesionales de la salud en particular ha concretado esfuerzos para controlar el uso inapropiado de antibióticos. La Unión Europea ha tomado la delantera en la limitación del uso no terapéutico de antibióticos en animales para consumo. Las redes resistentes de supervisión que se ocupan de las clínicas y de las granjas necesitan respaldo para monitorear el impacto de la resistencia y la aparición de nuevas amenazas en tiempo real. En los Estados Unidos, las iniciativas como la Ley de Estrategias para Abordar la Resistencia a los Antimicrobios, buscan disminuir el uso de antibióticos en la agricultura y mejorar la vigilancia. Además, hubo varias campañas exitosas para educar al público sobre la importancia de los antibióticos y del uso adecuado de estas drogas. Si bien ninguna de estas iniciativas es perfecta, hay mucho para festejar y fomentar.

«Los mismos antibióticos son la fuente de presión evolutiva que con el tiempo los convierte en obsoletos»

Las redes resistentes de supervisión que se ocupan de las clínicas y de las granjas necesitan respaldo para monitorear el impacto de la resistencia y la aparición de nuevas amenazas en tiempo real. En los Estados Unidos, las iniciativas como la Ley de Estrategias para Abordar la Resistencia a los Antimicrobios, buscan disminuir el uso de antibióticos en la agricultura y mejorar la vigilancia. Además, hubo varias campañas exitosas para educar al público sobre la importancia de los antibióticos y del uso adecuado de estas drogas. Si bien ninguna de estas iniciativas es perfecta, hay mucho para festejar y fomentar.

Todas estas medidas sirven para reducir el uso de antibióticos y, como resultado, retrasar la aparición de la resistencia. Además, al disminuir la presión selectiva, la oportunidad que tienen los organismos particularmente virulentos o clínicamente desafiantes de aumentar debería reducirse. Todas las estrategias que disminuyen el uso incorrecto de antibióticos son bienvenidas, pero al final siempre se necesitarán drogas nuevas debido a la inevitabilidad de la resistencia.

Desafortunadamente, en los países en desarrollo, el acceso a los antibióticos frecuentemente no se regula y el uso para la agricultura a menudo es desenfrenado. Estos hechos hacen que la administración de antibióticos sea especialmente desafiante. En esta era de viajes intercontinentales rápidos, los patógenos ya no se contienen de manera geográfica y pueden moverse de un país a otro con facilidad. Esto queda demostrado con los ejemplos recientes de propagación transcontinental del virus del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) desde la provincial de Guangdong en China hasta Hong Kong y luego hasta Canadá en 2003, y la NDM-1 carbapenemasa, que inactiva todos los antibióticos beta-lactámicos y parece haberse originado en el subcontinente indio, pero ahora se encuentra en los Estados Unidos, el Reino Unido y Europa.

¿Qué sucede con los antibióticos nuevos?

El problema cada vez mayor de resistencia promueve la necesidad de producir antibióticos nuevos. Las enterobacterias que producen carbapenemasa sólo son un ejemplo de enterobacterias resistentes a los antibióticos.

Otros patógenos Gram negativos resistentes a casi todos los antibióticos incluyen la *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, que resisten a múltiples drogas. El problema creciente del SARM, y el desafío mundial de la *M. tuberculosis* ampliamente resistente a las drogas, requiere terapias nuevas.

Hay algunos candidatos nuevos a la vista, en especial para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram positivos como el SARM y el enterococcus. Como se mencionó, en la última década se introdujeron dos drogas nuevas activas contra este espectro microbiano: daptomicina y linezolid. La tigeciclina, un antibiótico tetraciclina semisintético de tercera generación que fue aprobado en 2005, también actúa contra el SARM. El antibiótico telavancina, un glucopéptido semisintético, fue recientemente aprobado en los Estados Unidos y el ceftobiprole, una cefalosporina de quinta generación, está disponible en Canadá y en algunos países europeos. Sin embargo, hay pocos candidatos adecuados en las fases finales de ensayos clínicos que sirvan para el problema de patógenos Gram negativos. Aquí, con frecuencia la elección de último recurso es la colistina, un antibiótico descubierto hace más de 50 años cuyo uso era muy raro en el pasado debido a los efectos adversos, entre los que se encuentra la toxicidad renal; sin embargo, hoy en día se usa cada vez más.

¿Por qué hay tan pocas drogas nuevas?

Hay varias razones que justifican la falta de antibióticos nuevos, entre las cuales están las económicas. Incluyen procesos cambiantes y exigentes de aprobación normativa del gobierno que a su vez aumenta el riesgo de la industria farmacéutica. Además, los estudios sobre la rentabilidad favorecen a las drogas para enfermedades crónicas, aquellas que deben tomar los pacientes durante largos periodos de tiempo, a menudo décadas. En cambio, los antibióticos curan enfermedades y se toman durante periodos cortos de tiempo.

Otras razones para la decadencia del descubrimiento y del desarrollo de antibióticos son científicas. La primera oleada de antibióticos que se descubrieron hace cinco décadas recibieron el nombre de las "frutas al alcance de la mano". A pesar del descubrimiento de varios compuestos con propiedades antibióticas luego de esos años, pocos presentaron las propiedades necesarias para convertirse en drogas. La mayoría de los antibióticos son productos naturales o sus derivados que han sido aislados de las bacterias del suelo. Algunos investigadores han sugerido que ahora esta fuente podría estar agotada.

Además, la promesa de la era genómica y la realidad de cientos de genomas bacterianos disponibles no han cumplido para nada con los nuevos objetivos moleculares para antibióticos que se esperaban. Otras tecnologías nuevas, como la evaluación de alto rendimiento de bibliotecas de moléculas sintéticas, no han dado como resultado drogas nuevas; aunque esto podría reflejar una mala elección de clases de químicos en las evaluaciones, destacando las moléculas que son más activas en la biología humana que como antibióticos.

Entonces, ¿qué sustancia química sería apropiada como inicial?

Los químicos naturales tienen ventajas importantes. Aunque los primeros antibióticos que se introdujeron en la clínica fueron las sulfonamidas sintéticas, la mayoría de los antibióticos que actualmente tienen uso clínico son productos naturales producidos por medio de bacterias o sus derivados; sólo unos pocos son de origen totalmente sintético. Los motivos para ello reflejan en parte la historia del descubrimiento de los antibióticos después de la penicilina y la facilidad relativa del descubrimiento de las moléculas apropiadas mediante la evaluación de los productos de microbios del suelo comparados con las bibliotecas de compuestos sintéticos. Muchos de estos antibióticos 'naturales' tienen cualidades atractivas parecidas a las drogas, como una buena biodisponibilidad, la capacidad de atravesar la membrana de la célula (y la membrana exterior en el caso de compuestos con actividad Gram negativa) y la capacidad de evitar sistemas de evacuación, y estructuras químicas que favorecen la unión con objetivos celulares vitales, lo cual respalda la idea de que los productos naturales contienen estructuras privilegiadas para el descubrimiento de antibióticos. Sin embargo, la dificultad cada vez mayor que significa identificar compuestos

Alerta por una "superbacteria" muy resistente a los antibióticos

19/09/10

Apareció en la India y ya está en 14 países. Aseguran que pronto llegaría a la Argentina.

Figura 2: Titular del Diario Clarín (periódico argentino) que alertaba sobre la presencia de bacterias que poseen un nuevo mecanismo de resistencia. Fuente: http://www.clarin.com/sociedad/salud/Alerta-superbacteria-resistente-antibioticos_0_338366318.html

Una bacteria causó la muerte de tres bebés en el Piñero

28/12/10

Ya habían alertado sobre su peligrosidad. Eran prematuros. Aislaron a otros ocho que podrían haberse infectado. Hace dos meses, la Sociedad de Infectología Pediátrica había advertido sobre el aumento de casos de afectados por esta bacteria.

Figura 3: Reciente titular del Diario Clarín acerca de casos fatales por la infección con *Staphylococcus aureus*. http://www.clarin.com/sociedad/salud/titulo_0_398360264.html

químicos nuevos que tengan características parecidas a las drogas obtenidas de recursos naturales y que sean igual de apropiados ha provocado que los programas de análisis basados en productos naturales dejaran de ser favorecidos por muchas firmas farmacéuticas a lo largo de las últimas décadas.

En cambio, la capacidad que tienen los métodos análogos de síntesis para generar cientos de moléculas sintéticas adecuadas para la evaluación moderna de alto rendimiento ha cambiado el enfoque hacia las moléculas sintéticas en el descubrimiento de drogas antibacterianas comerciales. Las ventajas de los compuestos sintéticos son importantes: se pueden producir con facilidad moléculas iniciales puras de una calidad y cantidad adecuadas para los ensayos clínicos, y que son relativamente fáciles de modificar para mejorar su afinidad con el objetivo. Sin embargo, luego de dos o tres décadas de énfasis en tales moléculas y millones de dólares gastados en evaluaciones de células e in vitro de alto rendimiento, no ha surgido ningún antibiótico sintético nuevo. Linezolid, el único antibiótico sintético que salió al mercado en la década pasada, se descubrió con el uso de la química farmacéutica tradicional en un programa de investigación sobre enfermedades en las plantas a principios de 1980.

Entonces, ¿esto quiere decir que, después de todo, los productos naturales son mejores?

Es verdad que poseen grandes ventajas, aunque una comparación directa del éxito y el fracaso de las bibliotecas de productos naturales contra aquellas de productos sintéticos sería injusta. Los productos naturales microbianos han evolucionado a lo largo de los milenios para interactuar con las moléculas biológicas, mientras que las bibliotecas químicas sintéticas utilizadas en los análisis para descubrir antibióticos generalmente se desarrollaron con un enfoque en campañas de descubrimiento de drogas eucariotas, como se mencionó

antes. Los esfuerzos para desarrollar normas de propiedades físicas para antibióticos y aquellos para incorporar complejidades químicas similares a los productos naturales en bibliotecas de químicos sintéticos sin duda mejorarán el éxito en la identificación de nuevas moléculas iniciales en los antibióticos sintéticos.

«Los productos naturales microbianos han evolucionado a lo largo de los milenios para interactuar con las moléculas biológicas [...]»

Parece una ironía que en el momento en que la industria farmacéutica abandonaba las bibliotecas de productos naturales, los investigadores universitarios hacían avances extraordinarios en la comprensión de los detalles moleculares de la biosíntesis de productos naturales por bacterias. Muchas bacterias, en especial las del grupo actinomiceto de bacterias ambientales comunes, son productoras prodigiosas de productos naturales. Estos se denominan metabolitos secundarios para contrastarlos con las moléculas de metabolismos primarios, como los carbohidratos y los aminoácidos, entre otros. Los metabolitos secundarios varían en peso molecular desde alrededor de 100 Daltons (Da) hasta 5,000 Da y tienen distintas actividades biológicas, entre las que se incluye la inducción de la muerte celular (antibióticos como la tetraciclina, la vancomicina y la daptomicina y antineoplásicos como la adriamicina), la secuestro de hierro (por ejemplo, enterobactina), la facilitación de comunicación entre células (gamma-butirolactonas), la protección de agentes oxidantes (fenazinas) y ser huésped de otros.

Los productos naturales bacterianos que son más importantes como antibióticos incluyen los poliquétidos, como los macrolitos y las tetraciclinas, y péptidos no ribosómicos (es decir, péptidos que no están sintetizados en ribosomas) que incluyen beta-lactamasas y gliocopéptidos como la vancomicina. Estos se producen en la célula a manera de fabricación en cadena en grandes plataformas enzimáticas delicadas que se denominan respectivamente policétido sintetasas y péptidos sintetasas no ribosomales. Después del ensamblado, los compuestos se "decoran" con una serie de enzimas modificadoras, como las glicosiltransferasas. El resultado final es una molécula que a menudo tiene una estructura compleja, con múltiples centros quirales y grupos funcionales como los azúcares, los halógenos, los sulfatos, los grupos acilo y otros.

En general, los genes bacterianos que codifican la producción de productos naturales están agrupados juntos en el genoma, lo cual facilita en gran medida el análisis y la predicción de estructuras y de rutas biosintéticas. De hecho, varios paquetes de software (por ejemplo, el NP. searcher) se desarrollaron en base a conocimientos sobre las reglas de biosíntesis de los productos naturales. La disponibilidad de secuenciación rápida y barata del genoma significa que la construcción y el análisis lentos de bibliotecas de genes para grupos de productos naturales se pueden evitar. La secuenciación del genoma ha revelado también una riqueza que hasta ahora no se había percibido en cuanto a la cantidad y la variabilidad de los grupos biosintéticos de productos naturales. Los genomas secuenciados de las bacterias de la clase actinomicetas revelan de 20 a 30 grupos biosintéticos en cada organismo. Además, se están investigando las bacterias que producen productos naturales a partir de ambientes distintos al suelo y que ya han dado como resultado nuevas sustancias químicas, lo cual sugiere que existe una riqueza increíble de diversidad química sin explotar que espera ser descubierta. Tal vez parte de esta diversidad incluirá nuevas estructuras químicas para antibióticos.

Estamos en un periodo extraordinariamente productivo en cuanto a la investigación de productos naturales que sirve para infundir nuevo vigor al interés en el sector. Al mismo tiempo, las propuestas para la aplicación de biología sintética a este campo podrían servir para mejorar cuestiones de rendimiento y ampliar la diversidad química.

¿Existen alternativas para crear antibióticos nuevos?

Sí. En primer lugar, los antibióticos existentes que han sido descartados pueden reexaminarse. El desarrollo de daptomicina es instructivo. La daptomicina fue descubierta por el grupo de antibióticos de Eli Lilly en la década de 1980, pero no se desarrolló por completo debido a inquietudes sobre toxicidad. Los investigadores de Cubist obtuvieron el antibiótico en 1997 y al alterar la dosis, el grupo pudo presentar el antibiótico en el mercado en el 2003. A partir de allí se comprobó su gran éxito en el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram positivos. Sin duda, hay otros antibióticos "viejos", que han sido descubiertos por la industria farmacéutica y no fueron desarrollados en su momento, que podrían resucitarse como iniciales para drogas nuevas.

Una segunda opción es la combinación de antibióticos entre sí y con otras drogas para mejorar la eficacia. Los médicos de enfermedades infecciosas a menudo combinan antibióticos para lograr la sinergia, y esta práctica consolidada ha dado lugar a combinaciones de drogas formuladas, como el cotrimoxazol (trimetoprima y sulfametoxazol). La combinación de antibióticos con sustancias que no son antibióticos también merece investigación. El grupo de Satoshi Omura ha descubierto varios productos naturales que potencian por medio de mecanismos desconocidos las actividades de antibióticos como el imipenem en *S. aureus*.

Otros antibióticos adyuvantes inhiben los mecanismos de resistencia. El estupendo éxito clínico y comercial del Augmentin (ampicilina junto con ácido clavulánico inhibidor de beta-lactamasa) y otras combinaciones similares confirman el poder de tales combinaciones. Nuestra comprensión cada vez mayor sobre los mecanismos de resistencia debería estimular estos enfoques. Por ejemplo, se han descubierto inhibidores de bombas de eflujo y, si bien son difíciles de implementar en organismos con múltiples sistemas redundantes, vale la pena seguir investigándolos.

Por último, hay otras estrategias ortogonales a los antibióticos que deberían estar sobre el tapete. Nunca deberíamos olvidarnos de que las vacunas son agentes protectores destacados y comprobados que combaten enfermedades infecciosas. En la ex Unión Soviética se utilizaron virus bacterianos (bacteriófagos) en gran medida para tratar infecciones bacterianas y se encontró un nuevo uso ante brotes de bacterias resistentes a múltiples drogas, especialmente en situaciones como las infecciones hospitalarias. El uso de potenciadores de la inmunidad innata, como los péptidos catiónicos antimicrobianos, también es un enfoque que vale la pena investigar.

«La resistencia es un fenómeno evolutivo natural que no se puede detener»

¿Cuál es la perspectiva para las drogas nuevas y para lograr una mayor resistencia?

Necesitamos que los antibióticos mantengan el estándar actual de asistencia médica. Como se mencionó, la resistencia es un fenómeno evolutivo natural que no se puede detener. A través del uso prudente de las drogas actuales y del desarrollo de algunas nuevas, el ritmo con el cual se desarrolla la resistencia se puede controlar sin perjudicar nuestra capacidad para controlar las enfermedades. Sin embargo, la necesidad de obtener drogas nuevas es profunda. La administración de antimicrobios por sí sola no puede cumplir con la necesidad de obtener antibióticos nuevos.

Nos encontramos en una época extraordinariamente apasionante para la investigación básica de antibióticos. La rapidez de la secuenciación del genoma, la maduración de nuestro conocimiento sobre la biosíntesis de productos naturales, la comprensión en crecimiento de las propiedades físicas de los antibióticos ideales, el avance de nuevas estrategias para desarrollar compuestos sintéticos con propiedades antibióticas mejoradas y las posibilidades de la biología sintética se combinan para sugerir que estamos ingresando en un periodo altamente productivo en el descubrimiento de antibióticos. Los desafíos que surgen cuando se intenta trasladar estos avances a la clínica con la rapidez suficiente para avanzar al mismo ritmo que la resistencia son importantes, pero con un esfuerzo coordinado entre científicos, patrocinadores, la industria, reguladores y clínicos estoy seguro de que se pueden superar.

Química Viva

La revista *Química Viva* es una publicación cuatrimestral del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Está destinada a la difusión de trabajos científicos en el campo de la Química Biológica y ramas afines relacionadas con la medicina humana, veterinaria y la Biotecnología. Es de consulta libre y gratuita.



<http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/>

Recomendaciones Bibliográficas:

Sánchez de Rivas, Carmen. 2006. ¿Antibióticos, ayer, hoy y mañana...? *Química Viva*. Vol 5, N° 1, abril 2006. [disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/>]

Giudice, Aldo. 2009. Las bacterias y Gram: una propuesta para movilizar estructuras y mentalidades en la escuela secundaria. *Boletín Biológica*. N° 13, agosto - septiembre 2009. [disponible en: [http://www.boletinbiologica.com.ar/pdfs/N13/Giudice\(relatando13\).pdf](http://www.boletinbiologica.com.ar/pdfs/N13/Giudice(relatando13).pdf)]

Para consultar la bibliografía del artículo original: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/8/123>



VI JORNADAS NACIONALES SOBRE LA FORMACIÓN DEL PROFESORADO

"CURRÍCULO, INVESTIGACIÓN Y PRÁCTICAS EN CONTEXTO(S)"

Más información:

<http://jornadasformaciondelprofesoradomdq.blogspot.com/>