

EL DISEÑO DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS

Caridad Fresno Chávez¹

DeCs: ANTIBIÓTICOS/uso terapéutico; RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS; VIRULENCIA/efectos de drogas; TECNOLOGIA FARMACEUTICA/economía; DISEÑO DE DROGAS

La introducción de un nuevo fármaco en el mercado, en lo que a investigación y desarrollo se refiere, alcanza un costo aproximado de 1,2 billones de dólares por cada droga.¹ Resulta necesario incurrir en esos gastos tan elevados para la creación de nuevos antibióticos porque a pesar del gran arsenal terapéutico con que contamos actualmente, se ha observado un fenómeno creciente de resistencia microbiana ante algunos de ellos, que limita su eficiencia.

Desarrollo

¿Por qué se produce el fenómeno de resistencia microbiana?

La teoría más difundida postula que esto es debido al uso, o más bien abuso en la utilización de ciertos fármacos,² tanto en el área médica, como en el caso de la agricultura. Se plantea que la utilización de antibióticos elimina los microorganismos más sensibles, y deja despejado el camino para otros menos frecuentes y no suscepti-

bles a la droga en cuestión, y son estos entonces los que comienzan a proliferar y diseminarse en el ambiente donde fueron eliminados los drogossusceptibles.³

Diversos estudios demuestran que este fenómeno aparece con mayor frecuencia en países desarrollados,⁴ y sobre todo en estos países resultan alarmantes los estudios efectuados en poblaciones infantiles, que demuestran que más del 70 % de los niños han utilizado algún antibiótico antes de los 200 días de nacido,⁵ o bien que se haya indicado algún antibiótico al 40 % de una población infantil por un simple catarro, una infección del tracto respiratorio superior, o una bronquitis.⁶

Medidas que pueden y deben tomarse ante el fenómeno de resistencia microbiana:

- a) Estrategias hospitalarias de control en el uso de antibióticos, no solo en la utilización de algún tipo de antibiótico, sino de forma general, pues ha sido demostrado que puede disminuir la resistencia hacia un tipo de antibiótico, y elevarse la de otros.⁷

¹ Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

- b) Modificar los hábitos prescriptivos de todos los médicos, y de ese modo, se extiende el beneficio a toda la comunidad.⁸
- c) Establecer campañas de educación pública contra el uso indiscriminado de antibióticos.⁹
- d) Integrar un sistema computadorizado que sea capaz de ayudar en la selección de la antibioticoterapia, teniendo en cuenta la ecología bacteriológica del hospital en cuestión, recomendando y monitoreando a su vez la dosificación y duración del tratamiento. También debe ofrecer orientaciones, a modo de actualizaciones, sobre el uso de los antibióticos, además de ser capaz de identificar y corregir errores en su prescripción.¹⁰

Lamentablemente estas medidas no son suficientes para contrarrestar la resistencia microbiana.

En general los antibióticos producen un efecto de frenado en la reproducción de los gérmenes patógenos. Cuando los antibióticos se ligan a moléculas receptoras específicas y secuencias de nucleótidos de las proteínas que regulan la expresión genética a semejanza de como lo hacen las hormonas en el organismo, pueden ejecutar varias acciones, ya sea provocando cambios en la fisiología o en la expresión genética de estos agentes patógenos.¹¹

Nuestro conocimiento sobre el fenómeno de resistencia es aún limitado, y basado, en muchas ocasiones, en modelos matemáticos que requieren validación, pero se cree esté relacionado con modificaciones fenotípicas y genotípicas.

Tratemos de ejemplificar estos 2 fenómenos. En el caso de la resistencia fenotípica, ejemplo clásico el de la *Pseudomonas aeruginosa* y la gentamicina, se puede observar que por breves períodos se induce resistencia al antibiótico entre los po-

cos gérmenes que sobreviven a la exposición inicial.¹² Las células que se hacen resistentes, también pueden desarrollar resistencia a otros agentes tóxicos. El hecho es que, mimetizando señales que inducen estados fisiológicos alternos, algunas drogas pueden inducir resistencia fenotípica a ellas mismas, y lo que es peor, a otras drogas también.

Si se incrementa el tiempo de la infección, las células fenotípicamente resistentes, están más dispuestas a adquirir la resistencia genotípica, debido a transferencia de genes entre microorganismos.

Estudios *in vitro* han demostrado que genes de resistencia y virulencia se transfieren inter o intraespecies, tanto en el hombre como en los animales,¹³ lo cual provoca diferentes cursos en los fenómenos de resistencia y en el de virulencia como tal. Se han postulado hasta 7 mecanismos, por los cuales los antibióticos pueden ocasionar los fenómenos de resistencia y virulencia,¹¹ pero se considera que no se expresan puros, por lo que destacaremos solo algunos aspectos.

La frecuencia en la transferencia de genes puede estar relacionada con la reducción de la efectividad de la superficie celular como barrera, a la liberación y toma del material genético, o bien por el hecho de que sea favorecida la fusión entre microorganismos y vesículas, lo que provoca que el protoplasma del microorganismo se exponga a la lisis y liberación del ADN durante este estrés osmótico.

Resulta un dato interesante que algunos medicamentos de uso frecuente, como sicotropos, anestésicos, antihipertensivos, diuréticos y antihistamínicos pueden obstaculizar la acción de la penicilina, la estreptomycinina, el cloranfenicol, tetraciclina y vancomicina, y el mecanismo propuesto ha sido la modificación de la permeabilidad celular.¹⁴

Las permeasas que intervienen en el transporte a través de la membrana celular pueden ser modificadas, como sucede en el caso de la *Escherichia coli*, ante la presencia de la aspirina, lo que induce resistencia a la tetraciclina.¹¹

El fenómeno de transferencia de genes es muy importante ya que estos genes resistentes son móviles, transportándose de organismos a organismos a través de plásmidos conjugados, virus, integrones y transposones, o por un proceso de transformación natural,³ y esto puede observarse, aun si las células genotípicamente resistentes mueren.

Debemos recordar que existen mecanismos bioquímicos, como la restricción enzimática, que aseguran normalmente la estabilidad del ADN;¹⁵ sin embargo, existen evidencias de que los agentes antimicrobianos, directa o indirectamente disminuyen la especificidad de este proceso de reconocimiento, y esto da lugar a una elevación de la tasa de recombinación del ADN, o la de mutación. Este es uno de los mecanismos más interesantes de entre los propuestos, y parece encontrar su ejemplo en el caso del cloranfenicol que aumenta el efecto del estrés en la transferencia genética, probablemente desnaturalizando la enzima que degrada el ADN extraño, y por ello prolonga la permisividad observada en las bacterias hacia ese ADN.¹⁶

¿Cuáles son las posibilidades que pueden o deben explorarse en el futuro diseño de nuevos antibióticos?

Se trabaja en la producción de drogas que no sufran el efecto de la resistencia microbiana, teniendo en cuenta que los

estudios efectuados hasta el momento no pueden explicar totalmente la resistencia por una acción selectiva de los microorganismos, ya que en ella también intervienen los efectos colaterales de la evolución de las entidades subcelulares (plásmidos, virus, transposones e integrones) que infectan a los microorganismos y favorecen la resistencia genética.¹⁵

También se busca inhibir la expresión de los fenómenos de virulencia, bien por la vía de la producción de enterotoxinas inhibidoras y la producción de vacunas contra los determinantes de la virulencia y sus mecanismos de acción, implicando la neutralización o el asedio del agente patógeno más que su propia muerte.^{17,18}

Conclusiones

A pesar del gran arsenal terapéutico con que contamos actualmente resulta necesario seguir invirtiendo tiempo y dinero en el diseño y elaboración de nuevos antibióticos, pues se ha observado un fenómeno de resistencia microbiana ante algunos de ellos que limita su eficacia.

Existen varias teorías que intentan explicar el por qué de la aparición de este fenómeno que cada vez adquiere mayor dimensión. Se han implementado algunas estrategias para contrarrestarlo, teniendo en cuenta el conocimiento que sobre él se tiene.

Estos estudios también han posibilitado el diseño de nuevos antibióticos en los cuales no aparezca este fenómeno.

Referencias bibliográficas

1. High Tech Business Decision 1999 High-throughput screening: trends in assay development; 1.5-3.8.
2. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am* 1998;278:32-9.
3. Stobberingh E, Bogaard A van den, London N, Driessen C, Top J, Williams R. Enterococci with glycopeptide resistance in turkeys, turkey farmers, turkey slaughterers and suburban residents in the south of the Netherlands: evidence for transmission of vancomycin/resistance from animals to

- human? *Antimicrob Agents Chemoter* 1999;43:2215-21.
4. Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkan B, Vauzelle-Kervoedan F, Sermet C, et al. Trends in antimicrobial drug use in the community-France 1981-1992. *J Infect Dis* 1998;177:492-7.
 5. Bergus G, Levy B, Levy S, Slager S, Kiritsy M. Antibiotic use during the first 200 days of life. *Arch Fam Med* 1996;5:523-6.
 6. Nyquist A, González R, Steiner J, Sande M. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875-7.
 7. Rahal J, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. 1999 Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporine resistance in nosocomial klebsiella. *JAMA* 1999;280:1233-7.
 8. Yates R. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999;115:243-75.
 9. Schwartz B. Preventing the spread of antimicrobial resistance among bacterial respiratory pathogen in industrialized countries: the case for judicious antimicrobial use. *Clin Infect Dis* 1999;25:211-3.
 10. Guillemot D. Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin Microb* 1999;2:494-8.
 11. Heinemann J. How antibiotics cause antibiotic resistance. *D.D.T.* 1999;4(22):72-4.
 12. Karlowsky J, Zelentisky S, Zhanel G. Aminoglycoside adaptive resistance. *Pharmacotherapy* 1997;17:549-55.
 13. Davis J, Wright G. Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. *Trends Microbiol* 1997;5:234-40.
 14. Kristiansen J, Vergman B. The antimicrobial effect of selected phenothiazines and thioxantines on slow-growing mycobacteria. *Acta Patholog Microbiol Immunol Scand (B)* 1986;94:393-8.
 15. Heinemann J. Genetic evidence of protein transfer during bacterial conjugate. *Plasmid* 1999;41:240-7.
 16. Schäfer A, Kalinovski J, Pühler A. Increased fertility of corynebacterium gentamicin recipients in intergenic matings with *Escherichia coli* after stress exposure. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:756-9.
 17. Balaban N, Goldkorn T, Nhan R, Dang L, Scott S, Ridgley R, et al. Autoinducer of virulence as a target for vaccine and therapy against staphylococcus aureus. *Science* 1998;280:438-40.
 18. Li J, Kasper D, Ausubel F, Rosner B, Michel J. Inactivation of the a C protein antigen gene, bca, by a novel shuttle/suicide vector results in attenuation of virulence and immunity in group β streptococcus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13251-6.

Recibido: 4 de septiembre del 2000. Aprobado: 6 de noviembre del 2000

Dra. Caridad Fresno Chávez. Calle 208 No.1928 e/ 19 y 21 A, reparto Atabey, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.