

Resistencia a los antibióticos

Agente dispersor de biopelículas rejuvenece antiguos antibióticos

Se calcula que en 75% de las infecciones bacterianas intervinen biopelículas, colonias de bacterias adheridas a las superficies, protegidas por una matriz extracelular.¹ Las bacterias protegidas en las biopelículas son hasta 1 000 veces más resistentes a los antibióticos que si flotaran libremente (es decir, que si fueran planctónicas),² lo cual complica gravemente las opciones de tratamiento. En lugar de buscar mejores antibióticos, los investigadores han descubierto que las moléculas pequeñas³ conocidas como 2-amino-imidazoles destruyen las biopelículas, haciendo que las cepas de bacterias resistentes a los antibióticos sean más vulnerables a los fármacos convencionales.⁴ Es más, los antibióticos incrementan la capacidad de los 2-amino-imidazoles de destruir las biopelículas. “Tal vez los antibióticos nuevos no sean la única manera de combatir las infecciones por biopelículas si logramos reactivar los antiguos antibióticos que son ahora ineficaces”, dice el investigador principal Christian Melander, profesor adjunto de química bioorgánica en la Universidad Estatal de Carolina del Norte.

Melander y sus colegas comenzaron por utilizar 2-amino-imidazoles naturales (aislados de esponjas),

entre éstos la oroidina y la agelifarina, que se sabe bloquean la formación de biopelículas. Sintetizaron una versión mejorada de la oroidina –el 2-aminoimidazol/triazol (2-AIT)– que presentó una actividad antibiopelícula más poderosa y una menor toxicidad a las células y órganos humanos que la rodeaban.⁵ Si bien el 2-AIT por sí solo no mata las bacterias, sí dispersa las biopelículas, liberando aquellas células planctónicas que son más susceptibles a los antibióticos que las células bacterianas revestidas por biopelículas pegajosas.

Los investigadores probaron el 2-AIT contra una variedad de infecciones por biopelícula clínicamente relevantes junto con antibióticos que se utilizan actualmente o que han sido utilizados en el pasado para tratarlas. Las cepas resistentes a múltiples fármacos de *Acinetobacter baumannii* afligen a los soldados heridos en el Medio Oriente, y la colistina, un antiguo antibiótico con efectos colaterales tóxicos, sigue siendo un último recurso para el tratamiento debido a sus numerosos efectos colaterales.⁶ Las infecciones por el

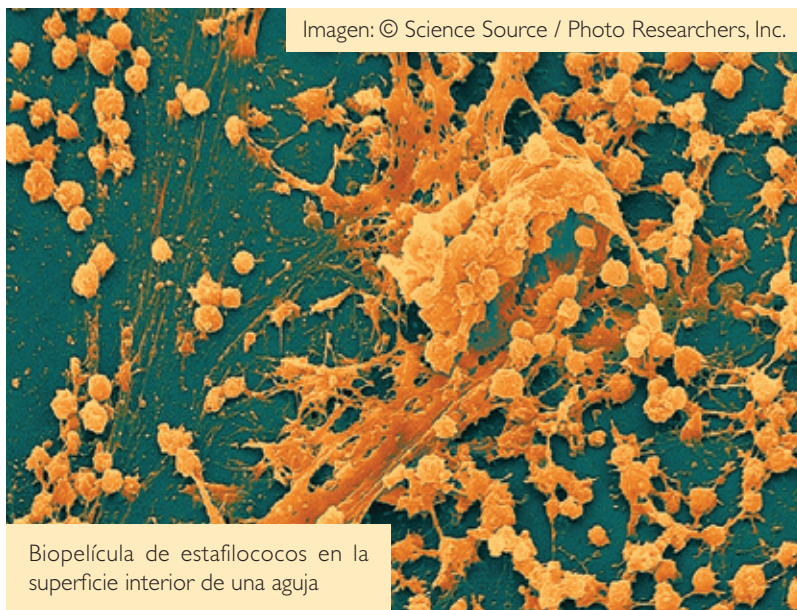


Imagen: © Science Source / Photo Researchers, Inc.

Biopelícula de estafilococos en la superficie interior de una aguja

*Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 118, número 7, julio 2010, página A288.

Staphylococcus aureus que colonizan los catéteres y otros dispositivos médicos permanentes eran tratadas con el antibiótico novobiocina hasta que surgieron cepas de *S. aureus* resistentes a los fármacos.⁷ La tobramicina es un antibiótico inhalado que se utiliza en la actualidad para tratar las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales obstruyen los pulmones de los pacientes con fibrosis císticas.⁸ “Elegimos tres antibióticos que se sabe actúan en contra de ciertas bacterias que circulan en los ambientes hospitalarios y que se han vuelto resistentes a los fármacos”, señala Melander.

Se hizo un cultivo de las biopelículas, y después se las trató con su correspondiente antibiótico, todo lo cual produjo poca dispersión. Sin embargo, la adición de 2-AIT a los antibióticos produjo una dispersión drástica multiplicada hasta por 1 000. Al igual que los adyuvantes que incrementan el poder de las vacunas, el 2-AIT es “nuestra versión de un adyuvante de moléculas pequeñas que permite que funcionen nuevamente varios tipos de antibióticos antiguos”, dice Melander. Sospecha que en cierto modo el 2-AIT provoca un corto circuito en las vías de señalización bacteriana que regulan la formación de la biopelícula; se están llevando a cabo experimentos para esclarecer los detalles.

También se demostró que el 2-AIT restituye la sensibilidad de las bacterias resistentes a los fármacos a la muerte por antibióticos. Cuando se trató exclusivamente con 2-AIT una cepa clínica de *S. aureus* resistente a la meticilina (en inglés MRSA), su crecimiento fue normal. Sin embargo,

al añadirse la meticilina dicho crecimiento se redujo en 99%. Además, el 2-AIT disminuyó la cantidad de antibióticos requeridos para inhibir el crecimiento bacteriano.⁴

La combinación de 2-AIT y antibióticos podría servir como un tratamiento paralelo para las infecciones resistentes a los antibióticos. El resultado sugiere que este enfoque cooperativo podría habilitar a los “antibióticos obsoletos para vencer infecciones que de otra manera persistirían si se trataran con cualquiera de estos dos agentes por sí solo”, dice Melander. Un adyuvante de moléculas pequeñas como el 2-AIT podría llegar a ser administrado oralmente en forma de pastillas, dice.

“Lo más notable es que de hecho [el 2-AIT] puede dispersar las biopelículas que se han formado previamente, algo mucho más difícil de lograr que simplemente inhibir su formación”, dice Neville Kallenbach, profesor de química de la Universidad de Nueva York, en la ciudad de Nueva York. Debido a que las biopelículas son mucho más difíciles de matar que las bacterias planctónicas, la terapia de combinación abre una nueva vía para remediar las infecciones persistentes por biopelículas. “La capacidad de dispersar las biopelículas formadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos añade una importante arma nueva al limitado arsenal de terapias de que disponemos hoy en día”, dice Kallenbach, y su impacto en la salud humana podría ser enorme.

Los agentes como el 2-AIT también se prestan para resolver problemas ambientales por biopelículas, incluyendo la biocontaminación de

los cascos de los barcos y el tapo-namiento de las líneas de agua por microbios como la *Escherichia coli* y las especies *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Proteobacter* y *Actinobacteria*. Las pinturas anticontaminantes actuales contienen cobre, el cual se filtra en el agua del mar, donde inhibe la actividad enzimática en las larvas del camarón marino⁹ y afecta negativamente la calidad del esperma y el desarrollo de las larvas de los erizos de mar,¹⁰ entre otros efectos. Melander está trabajando en un aerosol de polímero con una base de 2-AIT libre de cobre a fin de evitar la biocontaminación.

Carol Potera, radicada en Montana, ha escrito para *EHP* desde 1996. También escribe para *Microbe*, *Genetic Engineering News* y *American Journal of Nursing*.

Referencias y notas

1. Musk DJ, Hergenrother PJ. *Curr Med Chem* 13(18):2163-2177 (2006).
2. Rasmussen TB, Givskov M. *Int J Med Microbiol* 296(2-3):149-161 (2006).
3. “Molécula pequeña” es el término que se usa para los compuestos orgánicos no poliméricos de bajo peso molecular. Las moléculas pequeñas enlazan con gran afinidad con los biopolímeros (proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos) y alteran la actividad del biopolímero.
4. Rogers SA, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 54(5):2112-2118 (2010).
5. Rogers SA, Melander C. *Angew Chem Int Ed Engl* 47(28):5229-5231 (2008).
6. Hawley JS, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 51(1):376-378 (2007).
7. Loeb MB, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003340.
8. Langton Hewer SC, Smyth AR. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD004197.
9. Katranitsas A, et al. *Mar Pollut Bull* 46(11):1491-1494 (2003).
10. Warnau M, et al. *Environ Toxicol Chem* 15(11):1931-1936 (1996).