

EN BÚSQUEDA DE NUEVAS BALAS MÁGICAS: COMO VENCER LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

IN SEARCH OF NEW MAGIC BULLETS: HOW TO OVERCOME RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

Claudia Ixtepan Tejero¹, Miranda Herrera Urióstegui¹, María Shaamira Vega Escarrega², Maricela Vázquez Sánchez³, Claudia Fabiola Martínez de la Peña^{1,4} y Margarita María de la Paz Arenas Hernández^{1,4*}.

¹ Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ² Universidad Autónoma de Sinaloa. Facultad de Biología. Licenciatura en Biomedicina. ³ Licenciatura en Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Puebla. ⁴ Licenciatura en Biomedicina. Eje de Microbiología. Instituto de Ciencias. Posgrado en Microbiología. Centro de Investigación en Ciencias Microbiológicas.

*autor de correspondencia: Edificio 1C-11. Av. San Claudio, Ciudad Universitaria, Col. Jardines de San Manuel, Puebla.Mexico.C.P.72570. 222 229 55 00 ext 2524. maguie10@gmail.com

RESUMEN

Los antibióticos son sustancias naturales o sintéticas capaces de inhibir o detener el crecimiento de las bacterias responsables de infecciones tanto en humanos como en animales. A lo largo de la historia, los antibióticos han jugado un papel importante en el desarrollo de la medicina y en el avance del conocimiento científico. Desafortunadamente, el mal uso y el abuso de los agentes antimicrobianos han provocado un incremento de la resistencia de muchas bacterias patógenas, especialmente en los países en vías de desarrollo que sufren de condiciones de sanidad inadecuadas. Con la aparición de las primeras bacterias resistentes, la efectividad de los tratamientos antibióticos actuales ha ido decayendo con el paso del tiempo volviéndose un problema de salud pública a nivel mundial. En este trabajo se aborda el problema de la resistencia antibiótica con la finalidad de hacer un uso prudente de los antibióticos en la población general. Además se revisan las estrategias alternativas para el diseño de nuevas moléculas con actividad antibiótica con el fin de combatir la resistencia bacteriana.

Palabras clave: Antibióticos, Resistencia bacteriana, Diseño de nuevos antibióticos.

ABSTRACT

Antibiotics are natural or synthetic molecules capable of inhibiting or stopping the growth of bacteria responsible for infections in humans and animals. Throughout history, antibiotics have played an important role in the development of medicine and the advancement of the scientific knowledge. Unfortunately, the misuse and abuse of antimicrobials have yielded an increase in the resistance of many pathogenic bacteria, especially in developing countries with poor health conditions. The emergence of resistant bacteria has dramatically decreased the effectiveness of traditional antibiotic treatments, making bacterial resistance a critical worldwide public health problem. In this work we discuss the importance of antibiotic resistance as well as the sensible use of antibiotics in the general population. We also discuss alternative strategies for designing new molecules with antimicrobial activity to overcome the antibiotic resistance.

Keywords: Antibiotics, Bacterial resistance, Design of new antibiotics

Un breve repaso sobre los antibióticos

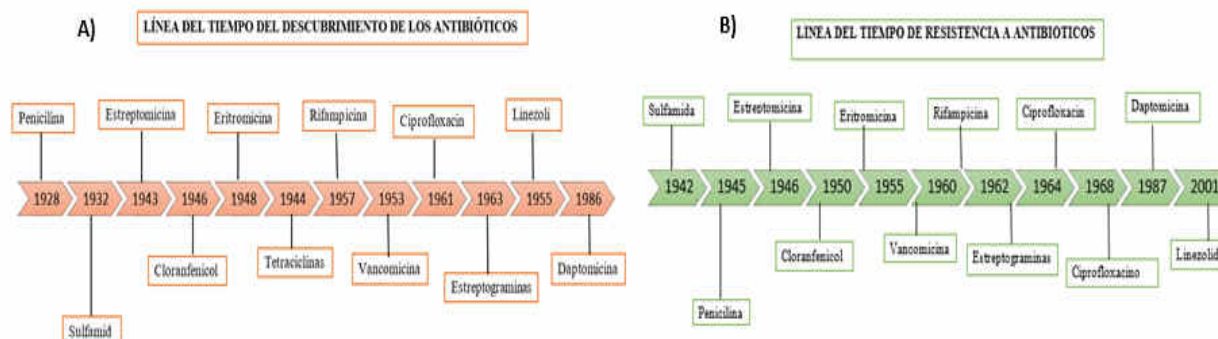


Figura 1. Línea del tiempo: Descubrimiento de los antibióticos (A) y la aparición de resistencia a estos (B).

Uno de los pioneros en el conocimiento sobre los antibióticos fue el científico alemán Paul Ehrlich, quien adoptó el término de “balas mágicas” para definir a estos compuestos químicos, los cuales observó que tenían una acción específica contra los microorganismos causantes de enfermedades. Ehrlich pensaba que la acción que tenían estas sustancias era similar a la acción que ejercen las balas de verdad provocando la destrucción del objeto blanco sin afectar al humano (Chuaire y Cediell, 2008). Posteriormente, en el año de 1928, el científico británico Alexander Fleming hizo uno de los más grandes aportes a la ciencia con el descubrimiento de la penicilina, dando lugar a la nueva era de antibióticos. A partir de ese momento comienza el auge en el descubrimiento de nuevos antibióticos (Figura 1, Panel A) (Gootz T.D 1990; Silver, 2011; Lewis, 2013; Lee, 2015;).

Los antibióticos, también llamados antibacterianos, son sustancias que se producen de forma natural por algunos microorganismos, como bacterias, hongos y actinomicetos o bien, de forma sintética o semisintética a través de reacciones químicas llevadas a cabo en el laboratorio. Estas sustancias son capaces de inhibir o detener el crecimiento de las bacterias responsables de las infecciones en los seres vivos. Su uso es exclusivo para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias.

Una de las clasificaciones de los antibióticos se basa en el mecanismo fisiológico o bioquímico vital que afecta a las bacterias. Existen antibióticos que provocan la lisis bacteriana al actuar alterando la permeabilidad de la membrana o inhibiendo la síntesis de la pared celular, otros más ejercen su actividad antibacteriana inhibiendo la síntesis de proteínas necesarias para la duplicación de las células, mientras que algunos otros interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos o en las vías metabólicas (Sengupta *et.al.*, 2013). Otra clasificación se basa en el efecto que el antibiótico causa en las bacterias, es decir, si el agente causa la muerte de la bacteria es un antibiótico *bactericida* o si únicamente causa la inhibición del crecimiento bacteriano es un antibiótico *bacteriostático* (Kohanski *et.al.*, 2010). Los antibióticos bactericidas son los de mayor demanda debido a

que lo que se busca lograr, en la terapia de las infecciones, es la muerte total de estos microorganismos patógenos.

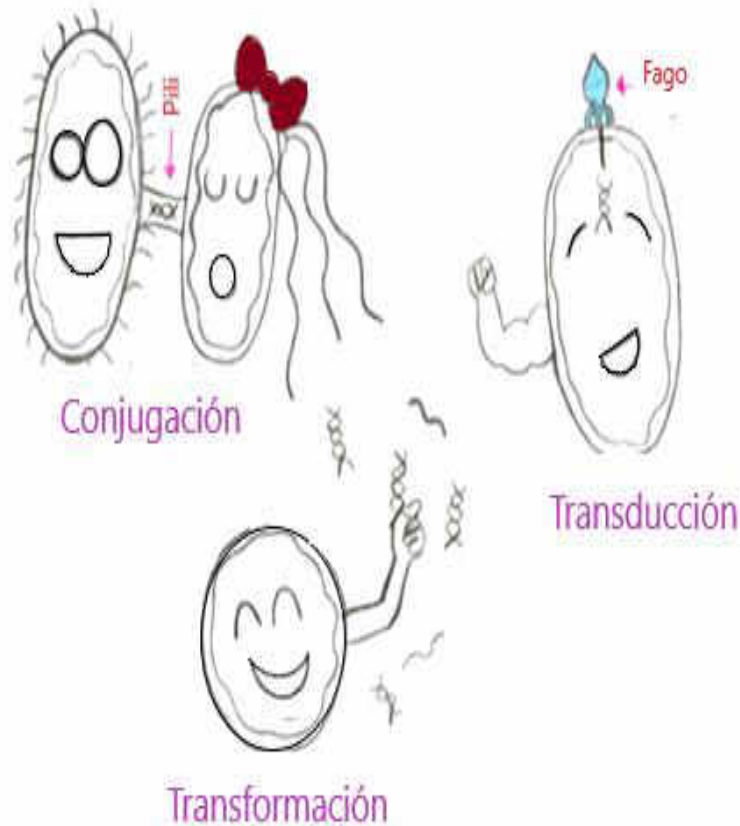


Figura 2. Mecanismos bacterianos de transferencia genética horizontal de genes de resistencia

A lo largo de la historia de la humanidad los antibióticos han jugado un papel sumamente importante, ya que no sólo han salvado la vida de muchos pacientes, sino que han contribuido en el avance de la medicina y el conocimiento científico. A nivel mundial han ayudado a prolongar la esperanza de vida cambiando el resultado final de las infecciones bacterianas más importantes como la tuberculosis, la gonorrea, sepsis, infecciones de

tracto urinario y la neumonía, por mencionar solo algunas que son provocadas por patógenos bacterianos más

Problemática actual: uso, mal uso y abuso de los antibióticos

El ímpetu en el uso de las balas mágicas para el tratamiento de enfermedades no duró mucho tiempo debido a la aparición de las primeras bacterias resistentes. El primer caso detectado de resistencia a antibióticos fue en la década de 1930 cuando se reportó una cepa de *Streptococcus pyogenes* resistente a sulfonamidas (Figura 1. Panel B) (Gootz, 1990; Levy y Marshall, 2004; Sengupta et.al., 2013; Lewis, 2013).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la resistencia a los antibióticos como una forma de mutación que sufren las bacterias para sobrevivir ante el uso de estos fármacos (www.who.int/topics/patient_safety/es/). La transferencia horizontal de genes o THG, es el fenómeno por el cual las bacterias adquieren la información de resistencia a antibióticos y también la forma de diseminar la información genética de resistencia fácilmente a otros patógenos. La THG puede ocurrir entre bacterias de diferente o de la misma especie e incluso entre diferentes géneros bacterianos. Esta transferencia involucra tres mecanismos diferentes por los cuales la información de resistencia es adquirida: la conjugación, la transformación y la transducción.

- El proceso de conjugación requiere el contacto físico entre la bacteria donante y la bacteria receptora por medio de una estructura que permite esta unión, denominado “pili de conjugación”, a través del cual se transfiere el material genético.
- La transformación sucede cuando las bacterias toman el ADN que se encuentra de forma libre en el medio ambiente y que posee la información de resistencia y lo incorporan a su propio material genético.
- La transducción implica la acción de una partícula viral, denominada “fago”,

la cual es capaz de inyectarle a la bacteria el ADN que lleva información de resistencia a antibióticos (Figura 2) (Khardori et.al., 2006; Soucy et.al., 2015; Lee, 2015).

El mal uso y el abuso de los antibióticos han impulsado el aumento de la resistencia en muchas bacterias patógenas, especialmente en los países en vías de desarrollo que cuentan con condiciones de sanidad insuficientes. Algunas de las causas del problema de resistencia a antibióticos, son:

- Prescripción inapropiada. Diversos estudios revelan que entre un 30% y un 50% de los casos de uso de antibióticos en pacientes con prescripción, las indicaciones terapéuticas, la duración en el uso y la elección del antibiótico son incorrectas.
- Uso excesivo en la agricultura y ganadería. A nivel mundial los antibióticos son usados para el crecimiento sano de las plantas y la prevención de infecciones en los animales; sin embargo, este uso no está bien controlado y promueve la aparición de bacterias resistentes, las cuales son diseminadas rápidamente hasta llegar a los humanos.
- Escasas alternativas de nuevos antibióticos. A pesar de la aparición de bacterias multirresistentes (bacterias resistentes a la acción de dos o más antibióticos de diferentes familias), las industrias farmacéuticas han perdido el interés en la creación de nuevos fármacos, ya que esto supone una gran inversión de tiempo y dinero (Levy y Marshall, 2004; Lee, 2015).

Efectos deseados e indeseados de los antibióticos: microbiota humana

La flora microbiana intestinal o microbiota se ha estudiado profundamente en los últimos años, sin embargo aún existen un gran número especies que no han sido identificadas. La microbiota a nivel intestinal se divide en: *Firmicutes* (Gram positivos) y *Bacteroidetes* (Gram

negativos), los cuales conforman el 90% de la flora intestinal (Ariza-Andraca y García, 2016), así como otras varias especies que constituyen el 10% restante. Durante el tratamiento con antibióticos en patologías humanas y animales, se pueden presentar efectos indeseados en la microbiota intestinal como los que se presentan a continuación:

1) El uso de antibióticos de “amplio espectro”, es decir que actúan contra un rango muy amplio de grupos bacterianos, inhibe bacterias sensibles, con el consecuente incremento sustancial de otros géneros y especies que de manera natural son resistentes al antibiótico. Este uso indiscriminado de bactericidas ocasiona un desequilibrio en la composición de la flora intestinal. Se ha observado por ejemplo, que el número de las bacterias ácido-lácticas como *Lactobacillus*, que son sensibles a antibióticos, disminuye con el consecuente aumento de la proporción de levaduras resistentes al antibiótico, las cuales resultan perjudiciales para el humano.

2) Algunas de las bacterias resistentes que se seleccionan de manera natural en el intestino tras el uso de antibióticos, tienen la capacidad de llevar a cabo eventos de transferencia genética horizontal de genes de resistencia y/o virulencia a otras bacterias del intestino. De este modo, las bacterias resistentes que son desechadas al medio ambiente a través de las heces, contaminan el agua, el suelo, los alimentos etc., provocando un problema de diseminación de genes de resistencia y virulencia mayor.

Es importante señalar que como resultado de esta selección natural de resistencia en la flora intestinal por el uso de antibióticos, las infecciones pueden ser causadas por las propias bacterias del microbioma humano, resultando en las llamadas “*infecciones oportunistas*”. Igualmente, su diseminación al medio ambiente generará alteraciones en la ecología. Además, cuanto más alto sea el nivel de resistencia a los antibióticos en una bacteria, mayor será el problema para el tratamiento de dichas infecciones, quedando así limitadas opciones terapéuticas (Torres, 2012).

Lineamientos de seguridad para el control del uso de antibióticos



Según la Organización Mundial de la Salud, la seguridad es un principio fundamental en la atención sanitaria. Por tanto, es de suma importancia durante la administración de antibióticos ser cuidadoso con la dosis. Cada persona necesita

un ajuste de la dosis antibiótica dependiendo de su talla y peso. Además, se deben tomar en cuenta los antecedentes personales como por ejemplo las alérgias a los antibióticos, enfermedad preexistente, consumo de otros medicamentos, así como la vía de administración mas adecuada.

Por lo tanto, se deben seguir cuidadosamente las indicaciones del profesional de la salud sobre la administración correcta de los antibióticos, ya que un mal uso de los mismos, una sobredosificación o el uso de ellos cuando no son necesarios, produce resistencia bacteriana a estos fármacos. La disminución de la capacidad antibiótica para eliminar bacterias patógenas facilita la propagación de las mismas con efectos terribles para la salud humana produciendo enfermedades con complicaciones graves y con una duración prolongada (OMS, 2017; FDA, 2017).

En años anteriores se tenía la libertad de comprar los antibióticos sin un documento médico, sin embargo, esto trajo consigo grandes problemas de abuso de antibióticos con graves consecuencias para las personas con infecciones bacterianas. La secretaria de salud en México, implementó hace 8 años como medida de seguridad la presentación obligatoria de la receta médica para la compra de antibióticos, la cual debe ser emitida por un profesional de la salud con cédula profesional registrada (Salud S, 2010).

Además, las nuevas regulaciones enfatizan a los profesionales de la salud la necesidad de elaborar la prescripción de antibióticos únicamente cuando sea clínicamente necesario y que soliciten a los pacientes usar los antibióticos de la forma descrita en la receta, respetando los horarios y la dosis recomendada (Maqueda y Pérez, 2016).

Algunas de las principales recomendaciones de la FDA en la prescripción de antibióticos son las siguientes:

- Completar en su totalidad el régimen antibiótico indicado por el profesional de la salud.
- Tomar el antibiótico en los horarios indicados por el médico, sin saltar las dosis.
- No reutilizar antibióticos.
- No tomar antibióticos prescritos para otra persona.
- Ante cualquier duda hablar con el profesional de la salud (Lee, 2015; FDA, 2017).

Como medida preventiva los pacientes nunca deben automedicarse, los antibióticos no deben usarse para tratar infecciones causadas por virus; el tomar antibióticos no curará la infección ya que “los antibióticos no eliminan virus” y su administración no ayudará a sentir mejoría. En cambio, la administración innecesaria de antibióticos promoverá la selección de resistencia bacteriana, provocará la pérdida de bacterias de flora normal benéficas con la consecuente aparición de enfermedades oportunistas como el algodoncillo (enfermedad producida por la levadura *C. albicans*) o infección por la bacteria anaerobia *Clostridium difficile* e incluso se expondrán a efectos adversos de los medicamentos, como las alergias, que conducen en muchos casos a una situación de peligro de muerte (Vazquez y Arenas, 2008; Meyer *et.al.*, 2014; OMSb, 2017).

Regulación del uso de antibióticos en México

El uso de los antibióticos en nuestro país se encuentra regulado por diversos factores, entre los que se encuentran la educación respecto al uso adecuado de los medicamentos, la organización de los servicios de los sistemas de salud, la legislación de políticas farmacéuticas y la regulación del uso de medicamentos. Además, los factores sociodemográficos, culturales, económicos, políticos y regulatorios que conforman el

contexto donde ocurre la oferta y la demanda de medicamentos juegan papeles importantes en el uso de los antibióticos (Dreser *et.al.*, 2008).

En la actualidad, en todo el mundo más del 50% de todos los medicamentos se recetan y se venden de forma inadecuada lo cual genera problemas relacionados con su consumo, como son su uso irracional (cuando no está indicado su uso), la adquisición y uso de varios antibióticos al mismo tiempo, la automedicación, así como la coadministración con otros medicamentos. Todo esto provoca un desperdicio de recursos y un considerable perjuicio en la salud del paciente (Dreser *et.al.*, 2008; Arriola-Peñalosa, 2015).

En México, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y consumen. Representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias privadas en el país. Esto representa una gran proporción cuando se compara con otros países desarrollados o en transición y que cuentan con mercados farmacéuticos grandes (Leal, 2002; Dreser *et.al.*, 2008). Tras la epidemia de influenza (H1N1), en nuestro país se resaltó la gravedad de las consecuencias de la automedicación con antibióticos, ya que muchos de estos casos se complicaron debido a un diagnóstico tardío debido a esta mala práctica (Frías-Salcedo, 2010; De la Torre *et al.*, 2010). Como consecuencia, la autoridad sanitaria de nuestro país publicó el 27 de mayo de 2010 el acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. En dicho acuerdo que entro en vigor el 25 de agosto del mismo año, se establece que las farmacias sólo podrán vender antibióticos cuando el cliente presente una receta médica (ley General de salud, artículo 226 fracción IV) (Dresser *et.al.*, 2008; COFEPRIS, 2010).

De este modo se pretende:

- Que exista un diagnóstico médico certero de las enfermedades de los pacientes para recetar antibióticos u otros medicamentos como los antivirales.
- Evitar la automedicación con antibióticos.
- Reducir el riesgo de aparición resistencia bacteriana a través de una medicación adecuada.

- Disminuir la desviación de antibióticos al mercado informal.

A partir de la entrada en vigor de la ley del uso racional de antibióticos, las ventas de antibióticos en México disminuyeron en un 20%, de 61.1 millones de unidades vendidas en 2010 a 49 millones de unidades vendidas en 2011. De igual modo, entre 2011 y 2012, la venta de antibióticos disminuyó en un 8.4%. En promedio, la reducción en ventas del mercado de antibióticos durante el periodo 2010-2012 fue de 16.2% (Arriola-Peñalosa, 2015).

Recientemente se ha propuesto llevar a cabo estudios de utilización de antibióticos usando la metodología del Centro Colaborador de la OMS para la Metodología Estadística de Medicamentos. Esto ayudará a conocer intra e interinstitucionalmente como se consumen los antibióticos e informar de manera expedita sobre problemas potenciales en el uso de estos fármacos y la necesidad de manejar medidas específicas de control (Rodríguez y Asbun, 2012). Además, en la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, se establece que la unidad de vigilancia epidemiológica apoye al subcomité de control de antimicrobianos en la evaluación y regulación del uso de estos fármacos y de la resistencia generada. Con esta estrategia se podrán obtener registros confiables del aumento o disminución del fenómeno de resistencia antimicrobiana después de la aplicación de medidas de prevención (NOM-045-SSA2, 2015). Junto con las tácticas previamente mencionadas, se sugiere conocer sobre la farmacología y farmacocinética de los antibióticos, en que tipo de infecciones están indicados, cuales son los antibióticos de primera y segunda elección para una infección específica y los efectos adversos y contraindicaciones. En ese contexto, los tres aspectos claves para el uso racional son la educación, la información, la actualización disciplinaria y el control (Maguiña et.al., 2006).

Retos de la ciencia: creación de nuevos antibióticos

Como se ha mencionado anteriormente, la eliminación de bacterias resistentes a todos o a la mayoría de los antibióticos existentes es uno de los principales retos que tiene la comunidad científica y médica hoy en día. Esto aunado a que las alternativas de desarrollo de nuevos antibióticos son escasas. Las principales compañías farmacéuticas han abandonado en gran medida el campo de descubrimiento de antibióticos debido a que esto

implica grandes limitaciones. Ejemplo de estas limitaciones son: la selección adecuada de un blanco farmacológico, debido a que es necesario buscar objetivos moleculares que no sean propensos al desarrollo de resistencia antimicrobiana de manera rápida y el desarrollo de moléculas antibióticas capaces de superar las barreras de entrada a la bacteria (Levy & Marshall, 2004; Silver, 2011). Por otro lado, las empresas interesadas en el descubrimiento de nuevas moléculas antimicrobianas se enfrentan a diversos obstáculos para obtener permisos y aprobaciones, esto debido a que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha realizado cambios en los estándares durante las últimas dos décadas, haciendo que los ensayos clínicos con antibióticos sean particularmente desafiantes (Coates, 2011; Lee, 2015).

La búsqueda de nuevas moléculas con actividad antibacteriana debe tener como objetivo principal minimizar el impacto de la respuesta evolutiva que los patógenos han ido adquiriendo. La identificación de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, tanto a nivel intrahospitalario como en la comunidad, es una de las prioridades del área terapéutica (Vale *et.al.*, 2016).

Alternativas para la creación de nuevos antibióticos:

1. Buscar fuentes naturales de sustratos químicos con efectos antibacterianos que puedan ser modificados experimentalmente para incrementar su eficacia.
2. Buscar nuevos blancos bacterianos de acción antibiótica. De manera específica, diseñar moléculas que actúen sobre alguno de los factores de virulencia bacterianos.
3. Que el nuevo antibiótico potencie la respuesta inmunológica del huésped para eliminar más rápidamente al microorganismo.
4. El uso de bacterias naturales o modificadas genéticamente con la ayuda de la genómica y proteómica, que permita bloquear la virulencia del agente patógeno (Vale *et.al.*, 2016; Garza, *et.al.*, 2009).

La crisis de antibióticos es un hecho y se necesitan urgentemente nuevos agentes antibacterianos para uso humano, sin embargo, su desarrollo es lento, siendo un proceso que puede llevarse aproximadamente 10 años. Para lograr su avance es necesario

considerar todos los enfoques, tanto el microbiológico, fisicoquímico, inmunológico, genético y biológico, además de hacer un seguimiento de las moléculas más prometedoras. Desafortunadamente, existen nuevas regulaciones para su desarrollo y desde el punto de vista económico, su impulso es poco atractivo para la industria farmacéutica ya que su desarrollo no garantiza un beneficio económico debido a que son medicamentos que se aplican por poco tiempo (Gootz 1990; Stanton, 2013; Rendo, 2015).

Estudio de nuevos microorganismos productores de antibióticos

Existen diferentes microorganismos como las bacterias, los hongos y los actinomicetos que producen antibióticos naturales, estos últimos han sido de los microorganismos más estudiados ya que fueron los primeros en ser descubiertos como productores de antibióticos (Quiñones-Aguilar, 2016; Sierra *et.al*, 2012). Anteriormente se creía que los actinomicetos solamente habitaban el suelo, sin embargo, estudios recientes muestran que existen diferentes especies de actinomicetos en ecosistemas marinos los cuales poseen la capacidad de producir nuevos compuestos bioactivos. Estos actinomicetos se han encontrado en lo más profundo de los océanos, como por ejemplo en las esponjas. *Streptomyces spp.* es una de las especies derivadas del lodo marino que se ha vuelto muy importante ya que es un potencial productor de antibióticos de tipo alcaloide. Entre las especies estudiadas están *S. antibioticus*, *S. erythrogriseus* M10-77, *S. coelicolor* y *S. avermitilis*. También se ha identificado la xingaiamina a partir de *S. xinghaiensis*, la cual posee actividad bactericida de amplio espectro con un componente sulfóxido único. Este componente tiene la acción bactericida e incluso se ha reportado que puede tener actividad anticancerígena (Aponte, *et.al*, 2015; Jiao *et.al*, 2013; Jensen *et.al.*; 2005; Dalisay, 2013).

Otras fuentes de antibióticos son seres vivos diferentes a las bacterias, hongos o actinomicetos, la síntesis química basada en el núcleo estructural de moléculas antibióticas existentes (semisintéticos) o modificando la vía genética o metabólica existente y la síntesis de nuevas moléculas incluyendo los antibióticos híbridos y las prodrogas, es decir compuestos que dentro del humano son convertidos por enzimas bacterianas en compuestos activos. Las nuevas moléculas con actividad antibiótica incluyen compuestos

inhibidores de los mecanismos de resistencia antibiótica, anti-factores de virulencia como los que inhiben el proceso de quorum sensing, moléculas antisentido o bien las nanopartículas. Existen acercamientos incluso multidisciplinarios que consideran que deben aplicarse varias estrategias para lograr vencer la resistencia a los antibióticos (Kardori, 2006; Kohanski *et.al.*, 2010; Silver, 2011; Sengupta *et.al.*, 2013; Lewis, 2013; Roca *et.al.*, 2015; Jamil *et.al.*, 2016)

Futuro de los antibióticos

La falta de nuevos antibióticos, la aparición de bacterias multirresistentes, es decir resistentes a múltiples antibióticos y los desafíos económicos y regulatorios de la investigación con antibióticos son tópicos que se han discutido en profundidad en varios ámbitos a nivel mundial y que forman parte de una realidad que pone en crisis el manejo de enfermedades infecciosas. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (IDSA) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades resumen bien el potencial de una gran crisis de atención médica con antibióticos, y ambos informan que solo hay unos pocos medicamentos potenciales en desarrollo clínico que ofrecen beneficios significativos sobre los medicamentos existentes y que se dirigen a las infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas (Butler y Cooper, 2011).

El mundo produjo más de 20 nuevas clases de antibióticos entre 1930 y 1962, período que constituyó la edad de oro del descubrimiento de antibacterianos. Desde entonces, solo dos nuevas clases de antibióticos se han comercializado: linezolid, la cual es una oxazolidinona y lipopéptidos cíclicos como la daptomicina (Kardori, 2006; Coates, 2011; Silver, 2011; Lewis, 2013). En la actualidad la industria farmacéutica se encuentra en una situación compleja, pues si bien el desarrollo de un antibiótico requiere de alta tecnología y años de investigación, cuando está listo para el mercado, el precio de este deberá ser accesible y su utilización restringida. Analizando lo anterior pareciera que invertir en el desarrollo de un nuevo fármaco (innovación antibacteriana) no es rentable, por lo cual es necesario encontrar un nuevo modelo médico-económico que permita recuperar la inversión en drogas nuevas y mecanismos que las protejan (Molina-Salazar, 2008). El proceso de

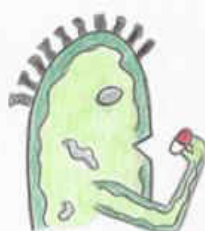
descubrimiento de un medicamento requiere de cuatro etapas: la búsqueda de la molécula activa, las etapas preclínica, clínica y de registro la etapa de lanzamiento al mercado y la comercialización. Este proceso es largo (puede llevar de 9 a 13 años) y no asegura el éxito, ya que se ha reportado que de aproximadamente 10,000 moléculas con potencial

ANTIBIÓTICOS: CRISIS SIN CONCIENCIA

¿QUÉ SON LOS ANTIBIÓTICOS?

Sustancias capaces de matar o inhibir el crecimiento de bacterias que producen infecciones en los seres vivos.

EL MAL USO Y ABUSO DE LOS ANTIBIÓTICOS HA CONTRIBUIDO A LA APARICIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES A SU EFECTO TERAPÉUTICO LO CUAL SUPONE UN RIESGO DE SALUD PARA TODOS.



La información que genera la resistencia a antibióticos se pasa rápidamente entre las bacterias y a su vez estas se propagan entre los humanos y animales.

¿QUÉ PUEDE HACER?



- Adopte mejores hábitos higiénicos.
- Evite el uso de antibióticos en ganadería y agricultura.
- Consulte un médico antes de tomar algún antibiótico.
- Evite la prescripción inadecuada de los antibióticos.
- No comparta antibióticos con otras personas.
- Siempre siga el tratamiento completo, aún cuando note mejoría.



antibiótico, sólo uno de ellos se aprobará para su uso comercial. Por ello a industria farmacéutica trabaja en disminuir los tiempos de desarrollo sin afectar la eficacia y la seguridad del medicamento (Gootz, 1990; Rendo, 2015).

Recientemente se ha reportado que el costo del medicamento representa el 5% de la tasa de crecimiento anual compuesto¹, mientras que el de su falla representa 4 veces más (20%), por lo tanto, es importante identificar oportunamente las variables adecuadas para

predecir la eficacia del medicamento de tal forma que si esta no se alcanza detener el proceso de desarrollo para disminuir el costo de la “falla” (Rendo, 2015).

La investigación y desarrollo de nuevos antibióticos en los últimos 20 años, en un esfuerzo por transformar el desarrollo de estos, ha ido implementando nuevas tecnologías, basadas en la genómica, bioinformática, biología estructural, química combinatorial así como

¹¹ término específico de negocios e inversión para referirse a la ganancia anualizada de una inversión sobre un período de tiempo, mayor a 1 año.

variando métodos de producción química de alto rendimiento, (Silver 2011; Lewis, 2013). Como parte de la solución a la problemática actual la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) en colaboración con la Comisión Europea, así como las principales empresas farmacéuticas por parte de la EFPIA (Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica), han desarrollado el proyecto “Nuevos medicamentos para bichos malos” cuyo objetivo es abordar puntos claves en el desarrollo y consumo adecuado de antibióticos. En este proyecto se prioriza el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad antibiótica a partir de microorganismos no cultivables, respondiendo de este modo a necesidades en el ámbito clínico para la resolución de enfermedades. Además los candidatos deben atraer la atención de colaboradores de la industria y de las instituciones académicas (Lewis, 2013; Genilloud, 2014).

Betalactámicos en desarrollo

La investigación y desarrollo de nuevos antibióticos de esta familia abarca aquellos cuya actividad este dirigida contra bacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas, como los sulfactamicos que pertenecen a la familia de los monobactams. Entre este grupo se encuentra el monosulfactam BAL3072 y la cefalosporina-sideróforo denominada como S-649266.

El monosulfactam “BAL30072” se conoce por ser un complejo sideróforo² que se encuentra en desarrollo clínico, se trata de un nuevo antibiótico que presenta actividad contra bacterias Gram-negativas multirresistentes. Este fármaco emplea sistemas naturales de captación de hierro para obtener acceso a su objetivo y además la cadena lateral del sideróforo participa en forma directa en la actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas multirresistentes y de importancia clínica. Entre las bacterias blanco se encuentran *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *S. maltophilia*, *Burkholderia. spp.* y *Acinetobacter baumannii*. Además se conoce que esta molécula, así como otros betalactámicos, inhibe la síntesis del peptidoglicano ya que tiene afinidad por las proteínas

² compuestos organicos producidos por microorganismos que capturan hierro

de unión a penicilina: PBP 1a, PBP 1b y PBP 3 (García-Sánchez et. al., 2012, Fernandes y Martens, 2017)

S-649266 es una nueva cefalosporina-sideróforo en fase 3 de desarrollo, que no se emplea en combinación con algún inhibidor de betalactamasas³; sin embargo, tiene actividad contra patógenos productores de beta-lactamasas y carbapenemasas. Su actividad va dirigida contra patógenos Gram-negativos, incluyendo a los multirresistentes. Estas cepas multiresistentes se sabe causan infecciones en el torrente sanguíneo, neumonía nosocomial, neumonía asociada a ventilación mediante un respirador e infección de tracto urinario complicada (ITUc). Esta cefalosporina tuvo eficacia durante el ensayo de fase 2 realizado desde 2014 en el manejo de ITUc (No. de acceso NCT02321800, Biblioteca Nacional de Medicina del Instituto Nacional de salud de Estados Unidos) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02321800>) (National Library of Medicine, 2017a). Otro estudio revela su uso en el tratamiento de infecciones graves causadas por patógenos Gram negativos resistentes a carbapenemes realizado en 2016 (No. de acceso NCT02714595) (Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos), 2017b).

Pleuromutilinas

Existen otros casos en los que la atención se centra en la obtención de productos de origen natural, como las denominadas pleuromutilinas, que forman parte del metabolismo de hongos como *Pleurotus mutilus*. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica en bacterias por la unión al sitio peptidil transferasa en el RNA ribosomal 23S. Otros compuestos de este tipo se han desarrollados con anterioridad como son la retapamulina, usada en el tratamiento de impétigo, y la tiamulina de uso animal en Europa y Canadá. Por otro lado, la lefamulina (BC-3781) es un compuesto semisintético, descubierto por Roche y desarrollado por Nabriva Therapeutics AG, que tiene un espectro contra bacterias Gram positivas multirresistentes incluyendo a *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Este compuesto ha sido empleado en estudios clínicos en fase 3 de prueba del 2015 al 2017.

³ enzimas que destruyen en anillo beta-lactámico provocando pérdida de actividad antibiótica

También se encuentra en fase 3 de prueba con inicio en 2016 para comparar el efecto de lefamulina contra el efecto de la quinolona de cuarta generación moxifloxacina, en el tratamiento de adultos con infecciones de tracto respiratorio (ITR), incluyendo neumonía producida por los principales patógenos humanos de ITR (No. de acceso NCT02559310 y NCT02813694). La obtención de un buen resultado durante las fases de prueba, mostrará que la lefamulina puede ser el primero de la familia de las pleuromutilinas disponible para el tratamiento de infecciones sistémicas en humanos (García Sánchez & et al, 2012; Fernandes and Martens, 2017).

Aminoglucósidos

El aminoglucósido Plazomicin es desarrollado por la compañía biofarmacéutica Achaogen y se encuentra en evaluación en dos pruebas en fase 3. En ambas se prueba el efecto sobre enterobacterias multirresistentes, especialmente las resistentes a carbapenémicos. La primera lo evalúa para el tratamiento de infecciones de tracto urinario complicadas (ITUc) incluyendo pielonefritis y la segunda para tratamiento de otras infecciones serias causadas por el mismo grupo de microorganismos (Fernandes and Martens, 2017). En octubre de 2017 se presentó una Nueva Aplicación de Drogas (NDA) para plazomicina ante la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) donde se busca la aprobación de su uso para combatir a las enterobacterias resistentes a los antibióticos en infecciones complicadas del tracto urinario e infecciones del torrente sanguíneo, en pacientes que tienen pocas o ninguna opción de tratamiento. También se pretende el registro en la Unión Europea (UE) en el 2018 para poder comercializar este antibacteriano (Achaogen, 2017).

Péptidos antimicrobianos en desarrollo

La expresión de péptidos antimicrobianos (PAM) en diferentes organismos es un mecanismo de autodefensa. Estos suelen ser péptidos policatiónicos que presentan actividad antibacteriana a través de la lisis membranal, interfiriendo de esta manera con la estabilidad de la membrana y pared celular bacterianas. Además algunos de estos péptidos tienen la capacidad de formar canales transmembranales por autoagregación o polimerización, actividad que es capaz de lograr la fuga del citoplasma y por consiguiente causar la muerte

celular bacteriana. Se ha mostrado evidencia de que estos péptidos además pueden ser inhibidores de ácidos nucleicos, lipopolisacáridos o tener actividad proteolítica.

PAM aislados de diferentes seres vivos. Las buforinas e indolicina son inhibidores de procesos celulares a través de la alteración del metabolismo de ácidos nucleicos. Las primeras se aislaron a partir de tejidos del estómago del sapo asiático y la indolicina a partir de neutrófilos bovinos. Tanto la buforina II como la indolicina son péptidos con capacidad de promover la permeabilidad de la membrana celular bacteriana pero ocupan esta habilidad para penetrar a la célula bacteriana e inhibir la síntesis de ADN y ARN en el caso de las buforinas y de DNA en el caso de la indolicina (Le et.al, 2017).

P-39 es otro PAM conformado químicamente por los aminoácidos prolina y arginina y fue aislado del intestino de cerdos. Su mecanismo de acción se atribuye a que posee actividad proteolítica que provoca la degradación de proteínas involucradas en el proceso de replicación de ADN. (Le et.al, 2017).

La Apidaecina es un polipéptido aislado de insectos conformado también por prolina y arginina, consta de dos regiones una conservada y otra variable. La primera región se relaciona con la actividad antimicrobiana y la segunda con el espectro antimicrobiano (dirigida principalmente contra bacterias Gram negativas). El interés por este péptido se deriva de que, a diferencia de la mayoría de péptidos antimicrobianos que muestran una acción lítica sobre la membrana, la Apidaecina parece tener un efecto bacteriostático al unirse con la membrana e ingresar al espacio periplásmico, donde se une irreversiblemente con algún receptor que la transloca al citoplasma inhibiendo ahí la síntesis proteica al afectar a los ribosomas (Le et.al, 2017; Li, W-F. et. al 2006).

Microcinas. Son péptidos con actividad antibacteriana provenientes de enterobacterias y que se encuentran clasificados en siete grupos en base a criterios de inmunidad cruzada. Entre éstos se encuentra la microcina conocida como MccJ25, que es un péptido antibacteriano aislado de una cepa intestinal de *Escherichia coli*. Su mecanismo de acción consiste en atravesar la membrana hasta llegar al citoplasma, en donde interrumpe la transcripción por su unión con la subunidad beta de la RNA polimerasa.

Específicamente su punto de unión es el centro catalítico de esta enzima. La actividad de este péptido antimicrobiano va dirigida principalmente contra bacterias Gram negativas (Le et.al, 2017).

Proteínas derivadas de bacteriófagos. El estudio de las endolisinas de los bacteriofagos ha llevado a comprender procesos moleculares relacionados con el ciclo de vida viral, tales como los mecanismos detallados de entrada y lisis celular. Estos estudios han permitido el uso de endolisinas como posibles agentes antibacterianos. Se conoce a las endolisinas por ser las responsables de la degradación del componente peptidoglicano de la pared celular bacteriana, proceso que se lleva a cabo en las últimas etapas de la replicación del fago lítico que hace que la célula explote y libere partículas virales recién formadas. Las endolisinas provenientes de fagos responsables de infectar a células Gram positivas comúnmente tienen una estructura modular conformada por el dominio amino terminal enzimáticamente activo (EAD) y un dominio carboxilo terminal de unión a la pared celular (CBD). Sin embargo, la proximidad y orientación de estos dominios no se conserva de manera general para todas las endolisinas. Por ejemplo, las endolisinas del fago Gram negativo tienen una organización diferente ya que son regularmente globulares y carecen del dominio de unión a la pared celular. Esta capacidad de modificación presente en las endolisinas, genera una gran oportunidad para el diseño de enzimas bacteriolíticas con mayor potencial antimicrobiano.

El primer reporte sobre la aplicación de endolisinas puras recombinantes fue en el año 1959, y con él se inició una caracterización detallada y específica de endolisinas que infectan a microorganismos Gram positivos. Sin embargo, en la actualidad, aún no se aprueba su uso terapéutico en humanos. Actualmente se conocen ensayos clínicos en fase I y II de uso tópico intranasal en voluntarios sanos y pacientes en tratamiento (diálisis) que padecen enfermedades crónicas renales (NCT01746654), también hay estudios en fase I de seguridad para controlar la tolerancia a dosis intravenosas en personas sanas (NCT02439359). Ambos estudios realizados con endolisinas (CF-301), están dirigidos contra el patógeno *Staphylococcus aureus* (Roach y Donovan, 2015; National Library of Medicine, 2016a y b).

En la tabla 1 se muestra una recopilación de proteínas derivadas de fagos que se han empleado como agentes antibacterianos (en modelos animales) para el tratamiento de infecciones en humanos y realizados en modelo animal.

Antibacteriano sintético similar a péptido. La brilacidina es conocida por ser una molécula que imita la acción de una defensina (defensina-mimética) no peptídica pero diseñada para imitar las propiedades anfifílicas de los péptidos antimicrobianos. Esta molécula está en desarrollo y se usará para tratar infecciones bacterianas agudas de la piel. La brilacidina tiene actividad bactericida y actúa frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas y resulta de gran importancia ya que actúa incluso contra bacterias no replicativas. Su mecanismo de acción va dirigido específicamente a la membrana celular bacteriana, por lo que no daña la membrana celular de mamíferos, teniendo en general una baja citotoxicidad para células eucariotas. Se han llevado a cabo con éxito estudios de fase 2 (NCT02052388) en sujetos con infecciones bacterianas agudas de la piel, encontrando que el tratamiento basado en brilacidina fue bien tolerado (Fernandes and Martens, 2017).

Tabla 1. Ejemplos de proteínas codificadas por fagos, empleadas como antibacterianos en modelos animales de enfermedad e infección humana

Enzima	Patógeno blanco	Nombre	Infección en modelo animal
Endolisinas	<i>Acinetobacter baumannii</i>	PlyF307	Bacteremia
	<i>Bacillus anthracis</i>	PlyG N	Sepsis
		PlyPH	Peritonitis
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	LoGT-008	Prevención de colonización intestinal
	<i>Staphylococcus aureus</i>	lSa2-E-lyso-SH3b	Mastitis
		LysK / CHAPk	Prevención de colonización nasal

		LysGH15	Bacteremia
		Ply187AN-KSH3b	Endoftalmitis
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cpl-1	Bacteremia, sepsis;
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	PlyC	Prevención de colonización oral
Depolimerasas de polisacáridos	<i>Escherichia coli</i>	endoE	Bacteremia

Modificado de Roach y Donovan, 2015

Anti-factor de virulencia: Vistatina

La Vistatina es una molécula pequeña anti-factor de virulencia que no interfiere en el crecimiento bacteriano pero ejerce su acción a través del bloqueo de la expresión de la toxina y el pili de *V. cholerae*, el agente etiológico del cólera en humanos. Se ha probado que ejerce su acción antibacteriana inhibiendo la adherencia de la bacteria en modelos murinos de colonización. Se propone el uso de estos agentes anti-factor de virulencia, en combinación con antibióticos tradicionales para potenciar el efecto de ambos en el combate de las enfermedades humanas debidas a bacterias multirresistentes (Khardoni, 2006; Waldor, 2006)

Teixobactina

La Teixobactina es una molécula con actividad antibiótica obtenida a partir de una beta-proteobacteria no cultivable del suelo. Se trata de una nueva molécula antibiótica que se considera un buen candidato en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes la cual fue descubierta después de muchos años de no obtener un nuevo antibiótico. El mecanismo de acción consiste en su unión con los precursores de pared celular disparando y contribuyendo, junto a las autolisinas liberadas, a la lisis bacteriana. Se ha comprobado su efectividad contra microorganismos resistentes a los antibióticos

como *S. aureus*, *M. tuberculosis* y *Streptococcus pneumoniae* en modelos animales murinos (Nichols et.al., 2010; Ling et.al., 2015; Piddock, 2015)

Bacteriófagos como agentes antimicrobianos

La terapia fágica se ha empleado desde 1920, pero actualmente representa un interés para la comunidad científica ya que podría ser una alternativa en el tratamiento de enfermedades causadas por agentes bacterianos resistentes o en el control de microorganismos en ciertos productos y alimentos procesados. Por ejemplo, la terapia fágica podría ser usada durante los brotes de salmonelosis, que son un problema común en la elaboración de productos cárnicos para consumo humano debido a la contaminación cruzada. Por otro lado, el incremento de la resistencia antibiótica por parte de *Salmonella* abre la oportunidad de encontrar alternativas al uso de nuevas terapias antibióticas. Se han obtenido y usado un gran número de fagos con potencial de virulencia para reducir la concentración de varias especies de *Salmonella*, entre ellas *S. enteritidis* y *S. typhimurium*. En el 2014 se logró el aislamiento de un fago de la familia *Podoviridae* que mostró disminuir de manera significativa la concentración de *Salmonella* (10^7 PFU/ml; donde PFU significa unidades formadoras de placa) ($P < 0.5$) dentro de un experimento *in vitro*. Además, en un experimento *in vivo* usando cerdos se obtuvo un resultado estadísticamente significativo en la eliminación de *Salmonella typhimurium* de diferentes tejidos usando como terapia un fago de amplio espectro. Por otro lado, la terapia fágica si ha sido exitosa en la eliminación de *E. coli* enterohemorrágica de serotipo O157:H7 (EHEC O157:H/) y *E. coli* enterotoxigénica ETEC, que son causantes de infecciones en cerdos y ganado vacuno (Zhang et. al, 2015).

CONCLUSIÓN:

En la actualidad nos enfrentamos a la gran problemática de la resistencia bacteriana a los antibióticos usados en el tratamiento de las principales enfermedades humanas debido al surgimiento de patógenos o superbacterias multidrogaresistentes o extremadamente resistentes a antibióticos comunes. Esta situación ha sido provocada en gran medida por un mal uso y abuso de los antibióticos. No hay que olvidar que uno de los grandes avances en nuestro país, que se encuentra entre las medidas que disminuyen el riesgo de aparición de

microorganismos patógenos resistentes, es el seguimiento y respeto a los lineamientos de seguridad, así como de la regulación sobre el uso de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas y su comercialización con receta médica. Todo esto evita la automedicación por parte de los pacientes y el uso inapropiado y excesivo en la agricultura y ganadería. Como alternativa inmediata tenemos también el establecimiento de nuevas estrategias que derivan en el descubrimiento, diseño y empleo de moléculas innovadoras que va más allá de la sola modificación de moléculas de antibióticos existentes. Estas nuevas estrategias incluyen mecanismos que impidan o dificulten la generación de resistencia bacteriana dirigidos incluso contra los propios factores de virulencia, creando con esto un futuro prometedor como agentes terapéuticos eficaces y duraderos capaces de funcionar sin causar efectos indeseables sobre la flora microbiana o el humano.

Las nuevas moléculas nombradas en siglas dentro del texto se encuentran en espera para demostrar su eficacia, seguridad y utilidad dentro de pruebas clínicas en diferentes fases de estudio para poder ser empleadas posteriormente en el tratamiento de alguna infección en humanos. Teniendo que enfrentarse también a la aprobación de todas las regulaciones que existen hoy en día.

En cualquier caso y a pesar de nuestros esfuerzos, las bacterias no dejarán de buscar mecanismos de resistencia frente al tratamiento antibiótico dado que esto conlleva a su sobrevivencia. Finalmente no se debe bajar la guardia en cuanto a la búsqueda de nuevos compuestos antibacterianos, pues hay que recordar que estos se enfrentan a un largo periodo de desarrollo para poder llevar a cabo su aprobación y comercialización por la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Achaogen. (2017). Obtenido de Achaogen. www.achaogen.com/plazomicin
- Ariza-Andraca, y García R. M. (2016). El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. *Cir. Cir.* 84 (1): 31–35.
- Aponte, U.J., León, Q.J., Rojas D.R., Montero T.S. and Loayza, L.S. (2015). Actividad antimicrobiana y sinérgica de metabolitos producidos por *Streptomyces erythrogriseus* M10-77 de origen marino. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 35: 13–19.

- Arriola-Peñalosa, M.A. (2015). El papel de la regulación sanitaria en el uso racional de medicamentos. *Gac Med Mex*, 151: 690-698
- Butler, M. and Cooper, M. (2011). Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. *J. Antibiot.* 64 (6): 413-425
- Chuaire, L. and Cediell, J. F. (2008). Paul Ehrlich: de las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb. Med.* 39 (3): 291-295.
- Coates, A. R., Halls, G. and Hu, Y. (2011). Novel classes of antibiotics or more of the same?. *Br. J. Pharmacol.* 163(1): 184-194. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01250.x>
- COFEPRIS. (2010). Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación. Obtenido de COFEPRIS: http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/guia_farmacias.pdf
- Dalisay, D. S., Williams, D. E., Wang, X. L., Centko, R., Chen, J. and Andersen, R. J. (2013). Marine Sediment-Derived Streptomyces Bacteria from British Columbia, Canada Are a Promising Microbiota Resource for the Discovery of Antimicrobial Natural Products. *PLoS one*, 8 (10): 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077078>
- De la Torre, A., Macias, A.E., López, G.H. and Alpuche, C.M. (2010). Centinelas de la influenza pandémica en México: perspectivas de la vigilancia epidemiológica y el control. *Rev Digital Universitaria.* 11(4): 1-13
- Dreser, A., Wirtz, V. J., Corbett, K. K. and Echániz, G. (2008). Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud. Públ. Mex.* 50(4): 480-487. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342008001000009>
- Fernandes, P. and Martens, E. (2017). Antibiotics in late clinical development. *Biochem. Pharmacol.* 133: 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.025>
- FDA. (2017). Combating Antibiotic Resistance. Obtenido de <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm092810.htm>
- Frías, S. J. (2010). La epidemia de la influenza A/ H1N1 en México ...2009-2010. Relatos de lo aprendido. *Rev. Sanid. Milit. Mex.* 64 (6): 280-286.
- García Sánchez, J. E., García M. E., Martín R. A. and García S. E. (2012). Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro? *Rev Esp Quimioter.* 25 (2): 100-121.
- Garza R. U., Silva, S. J. and Martínez R. E. (2009). Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. *Salud. Públ. Mex.* 51(3): 1-8.
- Genilloud O. Fundación Medina. Universidad de Granada. (2014). Proyecto europeo dirigido a la búsqueda de nuevos antibióticos. Universidad de Granada. Obtenido de Universidad de Granada: http://secretariageneral.ugr.es/pages/tablon/*noticias-canal-ugr/un-proyecto-europeo-dirigido-a-la-busqueda-de-nuevos-antibioticos-recibira-85-millones-de-euros#.WpDYSK7ibiU
- Gootz, D. (1990). Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 3(1): 13-31.
- Jamil, B. and Muhammad, A.S. (2016). Antibiotics: Past, Present and Future. *J. Biomol. Res. Ther.* 5(2): 7956. <https://doi.org/10.4172/2167-7956.1000e149>.

- Jensen, P. R., Mincer, T. J., Williams, P. G. and Fenical, W. (2005). Marine actinomycete diversity and natural product discovery. *Antonie Leeuwenhoek*. 87(1): 43–48. <https://doi.org/10.1007/s10482-004-6540-1>.
- Jiao, W., Zhang, F., Zhao, X., Hu, J. and Suh, J. W. (2013). A Novel Alkaloid from Marine-Derived Actinomycete *Streptomyces xinghaiensis* with Broad-Spectrum Antibacterial y Cytotoxic Activities. *PLoS One*. 8(10): 1-7 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075994>.
- Khardori, N. (2006). Antibiotics-past, present and future. *Med Clin Am*, 90, 1049–1076. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.06.007>
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J. and Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nat Rev Microbiol*, 8(6), 423–435. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>.
- Le, C-F., Fan, C-M., Sekaran S.D. (2017). Intracellular Targeting Mechanisms by Antimicrobial Peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 61 (4), 1-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.02340-16>
- Lee, V.C. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm. Ther*. 40(4): 277–283.
- Leal, A. J. L. (2002). Análisis de Mercado Farmacéutico en México. Obtenido de <http://eprints.uanl.mx/1905/1/1020148151>.
- Levy, S. y Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 10(12): 22-127. doi:10.1038/nm1145
- Levy, G. (2012). Estrategias para el Uso Racional de Antibióticos y Antimicrobianos. Obtenido de OPS/OMS: http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=860:dr-gabriel-levy-hara-estrategias-uso-razional-antibioticos-antimicrobianos-&Itemid=213
- Lewis, K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov* , 12(5): 371-387. doi: 10.1038/nrd3975.
- Li, W-F., Ma, G-X. and Zhou, X-X. (2006) Apidaecin-type peptides: Biodiversity, structure–function relationships and mode of action. *Peptides*, 27 (9): 2350-2359.
- Ling1 L. L. , Schneider, T., Peoples, A.J., Spoering, A. L., Engels, I., Conlon, B. P. and Mueller, A. Scha ¨berle, T. F., Hughes D. E., Epstein, S., Jones, M., Lazarides, L., Steadman, V. A., and Cohen, D. Felix, C. R., Fetterman, K. A., Millett, W. P., Nitti1, A. G., Zull1, A.M., Lewis, K. 2015. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 517:455-472.
- Maguiña, V.C., Ugarte, G.C. and Montiel M. (2006). Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Med Per*, 23(1): 15-20.
- Maqueda, P. M. y Pérez, J. E. (2017). Seguridad del paciente en la administración de antibióticos: evaluación del riesgo. *Sociedad española de calidad asistencial*, 32(3): 178-186. doi: 10.1016/j.cali.2016.10.004
- Meyer, L., Espinoza, R. and Quera, R. (2014). Infección por *clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas infection: epidemiology, diagnostic y therapeutic strategies. *Rev. Med. Clin. condes* ,25(3):473-484.
- Molina-Salazar, R. E., González M., E., y Carbajal N., C. (2008). Competencia y precios en el mercado farmacéutico mexicano. *Salud. Públ. Mex*. 50 Suppl 4(1). <https://doi.org/10.1590/S0036-36342008001000011>

- National Library of Medicine. (2016a). National Institute of Health. Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01746654>
- National Library of Medicine. National Institutes of Health. (2016b). Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439359>
- National Library of Medicine. (2017a). National Institute of Health. Clinical Trials.:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02321800>
- National Library of Medicine. (2017b). National Institute of Health. Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02714595>
- Nichols, D., Cahoon, N., Trakhtenberg, E. M., Pham, L., Mehta, A., Belanger, A. and Epstein, S. S. (2010). Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of "uncultivable microbial species. *App Envir Microbiol*, 76(8) : 2445–2450. <https://doi.org/10.1128/AEM.01754-09>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2015. Secretaria de Salud-Diario oficial. Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud.
- OMS. (2017a). Organización Mundial De la Salud . Obtenido de Seguridad del paciente: http://www.who.int/topics/patient_safety/es/
- OMS. (2017b). Organización Mundial De la Salud. Obtenido Resistencia a los antibióticos: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>
- Piddock, L. J. V. (2015). Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by ichip technology?. *J Antimicrob Chemother*, 70(10), 2679–2680. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv175>
- Quiñones-Aguilar, E., Evangelista M.E. and Rincón. (2016). Los actinomicetos y su aplicación biotecnológica. *Elementos*. 101: 59–64.
- Rendo, P. (2015). Development of the new drugs, from the clinical experience to the marketplace: A perspective from the industry. *Hematología*. 19(NE):177 – 182.
- Roach, D. R. and Donovan, D. M. (2015). Antimicrobial bacteriophage-derived proteins y therapeutic applications. *Bacteriophage*. 5(3): e1062590. <https://doi.org/10.1080/21597081.2015.1062590>
- Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., Cohen, J., Findlay, D., Gyssens, I., Heure, O. E., Kahlmeter, G., Krusel, H., Laxminarayan, R., Liébana, E., López-Cerero, L., MacGowan, A., Martins, M., Rodríguez-Baño, J., Rolain, J.M., Segovia, M., Sigauque, B., Taconelli, E., Wellington, E. and Vila1, J. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention *New. Microbes. New. Infect*. 6: 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
- Rodriguez, O. y Asbun ,J. (2012). Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. *Rev. Panam. Salud. Pública*. 32(5): 381–386.
- Secretaria de Salud. (2010). Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. Obtenido de http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010
- Sengupta,S., Chattopadhyay M., and Grossart H. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front. Microbiol*. 4(47): 1-12.

- Sierra, G.I., Romero, M. and Orduz, S. (2012). Determinación de la actividad antimicrobiana e insecticida de extractos producidos por bacterias aisladas de suelo. *Actual Biol.* 34 (96): 5-19.
- Silver, L.L. (2011). Challenges of antibacterial discovery. *Clin. Microbiol. Rev.* 24(1): 71-109 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05828.x>.
- Soucy, S. M., Huang, J., and Gogarten, J. P. (2015). Horizontal gene transfer: Building the web of life. *Nat Rev Gen.* 16(8): 472-482 <https://doi.org/10.1038/nrg3962>.
- Stanton, T. B. (2013). A call for antibiotic alternatives research. *Trends. Microbiol.* 21(3): 111-113. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.11.002>
- Torres M. C. (2012). La resistencia antibacteriana siete décadas después de Fleming. Academia de la farmacia: <http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento48.pdf>.
- Vale, P., McNally L., Doeschl, W. A., King, K.C., Popat, R., Domingo, S.M., Allen, J., Soares, M.P., Kümmerli, R. (2016). Beyond Killing Can we find new ways to manage infection? *Evol. Med. Public. Health.* 16 (1): 148-157. doi:10.1093/emph/eow012
- Vázquez E. y Arenas R. (2008). V. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. *Gac Méd Méx.* 144 (2): 131-133.
- Waldor, M. K. 2006. Disarming pathogens- A New Approach for Antibiotic Development. *New Engl. J. Med.* 354:296-297
- Zhang, J., Li, Z., Cao, Z., Wang, L., Li, X., Li, S. and Xu. Y. (2015). Bacteriophages as antimicrobial agents against major pathogens in swine: *J. Animal. Sci. Biotech.* 6(1): 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0039-7>