

Resistencias a los antibióticos, el gran reto sanitario del siglo XXI

‘Escuadrón’ coruñés contra las superbacterias

Tres investigadores en primera línea de ‘batalla’ contra las bacterias multirresistentes desvelan en LA OPINIÓN sus ‘estrategias’ para combatir una de las grandes amenazas para la salud pública**María de la Huerta**
A CORUÑA

El aumento de las resistencias a los antibióticos es una amenaza global, que se registra en todos los países del mundo —aunque un informe reciente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica sitúa a España a la cabeza de esta problemática— y que puede afectar a cualquier ciudadano, con independencia de su edad, tal y como viene alertando la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2014, cuando presentó su primer informe global sobre esta cuestión, en el que avanzaba que “podría poner en jaque los avances en salud”. Como muestra, un dato revelador: solo en 2018, los médicos del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Chuac) atendieron a un total de 650 pacientes que presentaban algún tipo de resistencia a los antibióticos al tener infecciones que no remitían con los medicamentos habituales.

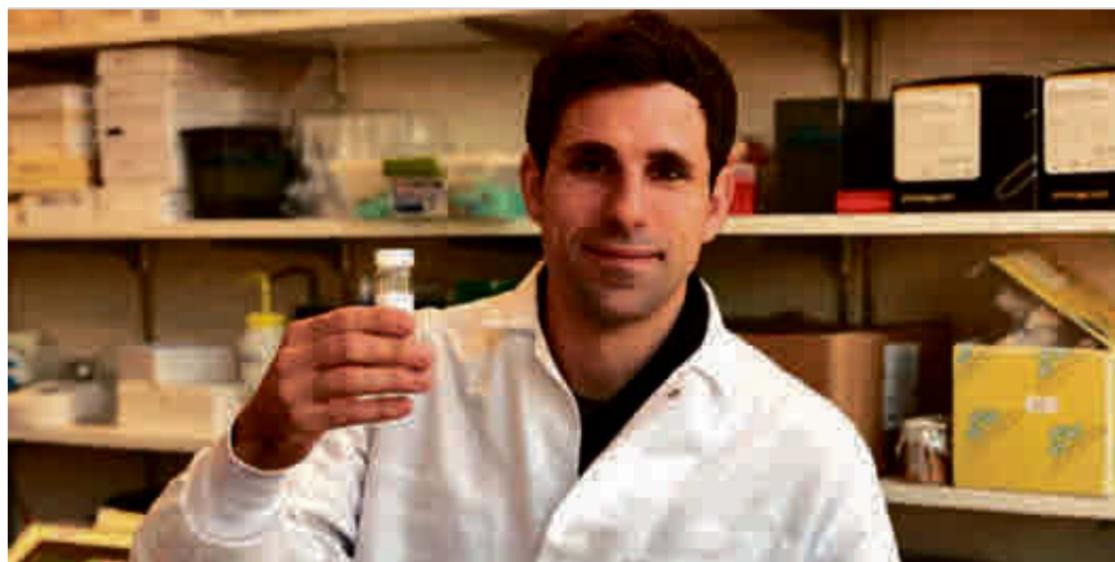
El problema no es nuevo. Cuando el científico escocés Alexander Fleming descubrió la penicilina, a finales de los años 20, los médicos pensaban que era la panacea, que las infecciones iban a desaparecer, pero no estaban en lo cierto. El propio Fleming lo advirtió en 1945, al recoger el premio Nobel de Medicina por ese hallazgo: “Llegará un día en que cualquiera podrá comprar penicilina. Entonces existirá el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente tomar una dosis insuficiente y que al exponer sus microbios a cantidades no letales del fármaco los haga resistentes”, vaticinó el laureado investigador.

Pocos años después, empezaron a surgir las primeras cepas resistentes. ¿Por qué? El jefe del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Chuac), Germán Bou, lo tiene claro: la resistencia a los antibióticos “es inherente a la propia vida”. “Hay una relación directa entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de multirresistencias”, apunta el doctor Bou, y especifica: “Las bacterias son seres vivos y, como tal, evolucionan, mutan. Esto es algo que no podemos evitar, pero sí podemos retardar esa selección de resistencias si los antibióticos se usan adecuadamente y en menor cantidad”.

Si un paciente sufre una infección causada por un virus y se le administran antibióticos “no servirá de nada, ya que este tipo de fármacos no matan a los virus ni frenan su crecimiento”, explicó el doctor Bou. De ahí la importancia de someter a los pacientes a diagnósticos microbiológicos para saber si las infecciones están producidas por



VICTOR ECHAVE

German Bou
Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital de A Coruña**“Avanzar en la creación de vacunas es fundamental para prevenir infecciones”**

LA OPINIÓN

César de la Fuente | Biotecnólogo, catedrático en la Universidad de Pensilvania**“Nuestro sueño es enseñarles a los ordenadores a desarrollar los antibióticos del futuro”**

un virus o una bacteria antes de iniciar los tratamientos. “Los ciudadanos, por su parte, han de tener en cuenta que los antibióticos solo se deben tomar bajo la prescripción del médico. Bajo ningún concepto hay que automedicarse. También es importante tomarlos en las dosis adecuadas y en los tiempos aconsejados. No hay que terminar los tratamientos ni antes, ni después, porque tan mala es una cosa como otra”, añade, y subraya: “Lo que no

podemos hacer es tener la caja de amoxicilina en casa y tomarla cuando nosotros consideremos que tenemos una infección, por ejemplo, ante la típica situación invernal de catarro o de gripe”.

El doctor Bou dirige el grupo de investigación de Microbiología del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (Inibic), que desde hace años trabaja en primera línea de *batalla* contra las superbacterias. Su estrategia se centra en



MIGUEL MIRAMONTES/ROLLER AGENCIA

Mar Tomás Carmona
Microbióloga; preside la Comisión de Investigación del Inibic**“Se están usando cócteles de fagos para sortear las defensas de los microbios”**

investigación —actualmente en fase preclínica—, cuentan con el respaldo financiero del Instituto de Salud Carlos III. “Vamos con cautela. Nuestro objetivo es llegar a la fase clínica, pero resulta muy costoso, tanto a nivel de recursos económicos, como de recursos humanos. No queremos caer en la fase 1 ante cualquier problema que pueda surgir. Por eso estamos perfilando muy bien el prototipo para que sea lo más seguro y eficaz posible”, apunta Bou.

La resistencia a los antibióticos es “un problema de dimensiones muy importantes”, advierte el doctor Bou. “Yo lo comparo como el calentamiento global del planeta”, destaca el jefe de Microbiología del Chuac, quien recuerda que, en 2014, la OMS publicó un informe que “fue muy positivo para visibilizar” esta cuestión. “Ese documento sirvió para que la población en general, y los políticos en particular, tomasen conciencia de que nos enfrentamos a un tema muy serio”, remarca. No obstante, hace un llamamiento a la calma. “Yo no sería tan catastrofista. Recientemente, la industria farmacéutica, que siempre ha sido reacia a invertir en antibióticos, anunció que va a comercializar una serie de moléculas frente a las bacterias gramnegativas, que son generalmente las más peligrosas y resistentes, y este es un motivo de alegría y de esperanza. Ya hay una serie de antibióticos en el mer-

“tratar de desarrollar vacunas frente a estos organismos. Vacunas con un “efecto preventivo,” más que terapéutico. “Nos estamos centrando en las bacterias pseudomonas, causantes de infecciones graves en pacientes, y que pueden ser de muchos tipos. Intentamos avanzar en la creación de vacunas que permitan prevenir las infecciones, evitar que se generen”, explica el jefe de Microbiología del Chuac, quien indica que, para llevar a cabo su in-

Pasa a la página siguiente >>

Resistencias a los antibióticos, el gran reto sanitario del siglo XXI

<< Viene de la página anterior

cado—y otros que están a punto de salir— que son realmente buenos frente a ese tipo de microorganismos. Por tanto, aunque las perspectivas no son muy halagüeñas, hay soluciones”, reitera.

Otro puntal coruñés en la lucha contra las superbacterias es la doctora Mar Tomás Carmona, presidenta, en la actualidad, del Comité de Investigación del Inibic y reconocida referente en la investigación de las resistencias a los antibióticos, hasta el punto de que, el año pasado, fue elegida representante de España dentro del área de Microbiología en el Comité Conjunto Multidisciplinario de Control de Infecciones, integrado en la Sociedad de la Unión Europea de Especialidades Médicas. Un órgano científico y asesor encargado de diseñar las estrategias sobre prevención, diagnóstico y tratamiento frente a las infecciones causadas por las bacterias multiresistentes. Sus recomendaciones se transmiten a las autoridades e instituciones de la UE y a las asociaciones médicas nacionales.

“Es un problema sanitario muy serio. Los antibióticos aún funcionan, pero ya hay unas poblaciones bacterianas para las que no sirven todas las herramientas terapéuticas que tenemos y es necesario hacer sinergias y combinaciones entre ellos, con lo que llegará un momento en el que tampoco funcionen”, advierte la doctora Tomás Carmona, quien subraya que una de las principales soluciones que su grupo de investigación está desarrollando pasa por la búsqueda de

“otras dianas moleculares que no sean los propios mecanismos de resistencia, sino otros mecanismos que tienen todas las bacterias a nivel global para poder actuar sobre ellos”. ¿Qué terapias podrían actuar sobre ese tipo de mecanismos? La responsable de la Comisión de Investigación del Inibic lo tiene claro: “Se están volviendo a utilizar terapias como la de fagos, virus que tienen capacidad para lisar las bacterias y que fueron utilizados antes del desarrollo de los antibióticos pero que, al llegar la penicilina, quedaron en un segundo plano”, destaca Tomás Carmona, quien indica que los fagos “son biológicos, están por todas partes”. “Hay fagos, por ejemplo, en aguas residuales, en el ambiente... que pueden ser utilizados frente a bacterias resistentes. Pero también se están empezando a analizar, mediante la secuenciación masiva, todos los genes que portan estos fagos, para hacer fagos modificados genéticamente y que tengan capacidad de lisar las bacterias. Incluso las proteínas que portan, que son las que lisar las bacterias—endolisinas o lisinas— se están utilizando ya en ensayos clínicos, en Estados Unidos, combinadas con antimicrobianos. Y también existen proteínas que derivan de los fagos que pueden actuar sobre el biofilm. El abanico de posibilidades es increíble y, cuanto más se estudien estos virus, más van a aparecer”, añade.

La *cruzada* coruñesa contra las superbacterias se libra también al otro lado del Atlántico, en el prestigioso MIT (Instituto de Tecnología de Massachusetts) y en la Universidad de Pensilvania. A caballo entre ambos centros, el joven biotecnólogo César de la Fuente desarrolla una de las investigaciones más prometedoras para vencer a las temidas superbacterias. El científico coruñés y su equipo trabajan en el desarrollo de algoritmos que siguen las leyes de la evolución de Darwin para crear antibióticos artificiales mucho más potentes que los actuales. También han creado un método para convertir proteínas tóxicas,

Objetivo: ‘desarmar’ a los microbios

El Servicio de Farmacia del Gregorio Marañón, que dirige la coruñesa María Sanjurjo, crea un sistema para vigilar las resistencias mediante el uso racional de antibióticos

M. H.

A CORUÑA

El Servicio de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón de Madrid es uno de los más reconocidos de España, un prestigio al que contribuye, sin duda, la labor que desde hace años desempeña al frente de ese área la coruñesa María Sanjurjo. Recientemente, acaban de sumar un nuevo premio a su nómina de galardones: el del *Reto innovando juntos en la lucha frente a las resistencias a los antimicrobianos*, que ha ido a parar a una herramienta digital desarrollada, de manera conjunta, con el Servicio de Microbiología del hospital madrileño, que capitanea Patricia Muñoz. Un *software* “capaz de integrar la información clínica del paciente procedente de los diferentes sistemas de información del hospital (historia clínica, datos de microbiología y laboratorio y programa de prescripción)” y de generar de manera automática “recomendaciones individualizadas de tratamiento para cada enfermo en función de un paquete de alertas derivadas de reglas clínicas previamente definidas e incorporadas al sistema”.

El hecho de que se trate de terapias “muy prometedoras” hace que la investigadora del Inibic se muestre cauta, pero también esperanzada, de cara al futuro. “No sabemos si el panorama va a ser tan crítico como lo dibujan o si, como ha habido un cambio de tendencia y se está invirtiendo más en innovación y en nuevas terapias en combinación con los antimicrobianos, la situación no llegará a ser tan dramática. Lo que si pienso es que habría que formar a los profesionales médicos ya con este tipo de terapias, para que las vayan conociendo y las vean de forma natural. Hay que lograr que la regulatoria sea más flexible para poder realizar ensayos clínicos con mayor número de terapias. La clave es llegar al paciente”, concluye.

La *cruzada* coruñesa contra las superbacterias se libra también al otro lado del Atlántico, en el prestigioso MIT (Instituto de Tecnología de Massachusetts) y en la Universidad de Pensilvania. A caballo entre ambos centros, el joven biotecnólogo César de la Fuente desarrolla una de las investigaciones más prometedoras para vencer a las temidas superbacterias. El científico coruñés y su equipo trabajan en el desarrollo de algoritmos que siguen las leyes de la evolución de Darwin para crear antibióticos artificiales mucho más potentes que los actuales. También han creado un método para convertir proteínas tóxicas,



María Sanjurjo (tercera por la izq.) y Patricia Muñoz (segunda por la dcha.) con miembros de sus equipos, representantes de MSD y el consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Enrique Ruiz.

El Servicio que dirige la doctora Sanjurjo en el Gregorio Marañón cuenta con una larga trayectoria en la incorporación de innovación para mejorar la seguridad y la eficiencia de los medicamentos. Ya en el

como las que se encuentran en el veneno de la avispa, en antimicrobianos, y han extraído enormes bases de datos de las proteínas existentes en el cuerpo humano para descubrir moléculas que pueden eliminar microbios dañinos.

“Nuestro sueño es enseñarles a los ordenadores a crear los antibióticos del futuro. Para ello debemos conseguir entender, controlar y computerizar las proteínas, que son las moléculas con las que trabajamos que tienen actividad antimicrobiana y que permiten que la vida exista (sin proteínas nada sería posible)”, apunta De la Fuente. “El primer paso—continúa— conlleva comprender desde un punto de vista de principios básicos la química y la física que explica cómo estas moléculas se comportan en el espacio y el tiempo. El segundo es un paso lógico al primero e incluye poder controlar o reprogramar estas moléculas de manera precisa. Para ello debemos elucidar las reglas que dictan cómo se comportan estas moléculas. El tercer objetivo consiste en digitalizar toda esa información para poder ejercer el control molecular usando máquinas”, agrega, y subraya: “Somos pioneros en este campo que llamo *‘machine biology’* y que opera en la intersección entre biología sintética, automatización e inteligencia artificial”.

Aunque pueda sonar a ciencia ficción, la estrategia del biotecnó-

año 2015, implantó la herramienta digital Higea, diseñada para prevenir, y detectar de forma precoz, eventos adversos relacionados con el uso de los medicamentos. Ahora, Higea-Resmic surge de la “necesidad” de incorporar a esta herramienta datos microbiológicos de los pacientes y datos poblacionales para “optimizar el uso de los antimicrobianos y contribuir, así, a la reducción de las resistencias”.

logo coruñés y su equipo consiste en enseñar a los ordenadores a diseñar moléculas basándose en la teoría de la evolución de Darwin para atacar de forma eficaz a las superbacterias resistentes a antibióticos. “Las proteínas tienen un espacio químico casi infinito de 20ⁿ, donde 20 son los 20 aminoácidos que existen de manera natural, y ‘n’ es el número de aminoácidos presentes en una proteína determinada. Los aminoácidos son los bloques que componen las proteínas, y que se unen en una cadena parecida a un collar de perlas. Para hacerse una idea de la complejidad de este espacio químico, destacar que una proteína minúscula compuesta por tan solo 25 aminoácidos tiene un espacio secuencial superior al número de estrellas en el universo. El proceso evolutivo tan solo ha explorado una fracción mínima de este espacio probabilístico, es decir, todas las proteínas que existen, que catalizan cada reacción en nuestro cuerpo y que permiten que la vida sea vida, tan solo son una parte minúscula del potencial completo de estas moléculas”, apunta, y añade: “Este potencial puede llevarnos a descubrir nuevas medicinas y moléculas útiles para tratar enfermedades y solventar problemas de nuestra sociedad. Sabíamos que necesitaríamos ordenadores para explorar este mundo conceptual de moléculas. La siguiente conclusión a la que llegamos, es que la me-

“jor manera de descubrir nuevas moléculas útiles era siguiendo el método que durante billones de años ha generado toda la diversidad que existe alrededor nuestra. Siguiendo las reglas de la evolución de Darwin”, especifica De la Fuente, quien avanza que, en el futuro, cuando los métodos y herramientas que están desarrollando estén consolidados, “se podrán extrapolar a otras áreas aparte de las enfermedades infecciosas”.

El biotecnólogo insiste en que esta línea de investigación “deriva de la necesidad de crear nuevos antibióticos”. “Los que tenemos ya no funcionan en muchos casos y vamos camino de contabilizar unos 10 millones de muertes al año (una cada tres segundos) causadas por infecciones resistentes a los antibióticos. El mundo biológico ha sido una gran fuente de inspiración, y nos ha dado casi todos los antibióticos que tenemos hoy en día, pero su inspiración se ha terminado. En las últimas décadas, hemos sido incapaces de descubrir nuevos antibióticos en la naturaleza, bien porque hemos saturado toda la diversidad química de la tierra, o porque no tenemos a nuestra disposición las tecnologías o herramientas necesarias para poder ver estas moléculas”, advierte, y dice: “Nos adentramos en una era postantibiótica en la que un simple rasguño puede derivar en una infección que puede ser mortal”.