

EL USO DE LA PLATA EN LOS ANTIBIÓTICOS DEL FUTURO

Dr. Rubén Morones Ramírez

*Postdoctorado Asociado a Howard Hughes Medical Institute y el Departamento de Ingeniería Biomédica de Boston University
morones@bu.edu*

El uso de la Plata en los antibióticos del futuro

Resumen

Las enfermedades infecciosas causadas por cepas bacterianas resistentes a tratamientos con múltiples antibióticos existentes, son uno de los grandes problemas que en la actualidad enfrenta el hombre. En este trabajo, se menciona brevemente la historia del combate a estas enfermedades, los diferentes antibióticos que se han desarrollado, y lo que se estima será la futura generación de antibióticos. Los compuestos de plata son considerados uno de los ingredientes básicos de los antibióticos del porvenir, por lo que serán el tema de enfoque de este artículo.

Palabras Clave

Antibióticos, plata, resistencia en bacterias, mecanismos bactericidas

Silver: From Precious Metal to a Potent Microbicide

Abstract

Infectious diseases caused by bacterial strains resistant to multiple antibiotic treatments are one of the biggest problems that mankind must face in modern times. Here we mention a brief history of the battle against infectious diseases, the different antibiotics that have been developed, and what is stipulated will be the next generation of antibiotics. Silver compounds are considered as the basic ingredients of future antibiotics; therefore, these compounds will be the focus of this article.

Key words

Silver, antibiotics, bacteria resistance, bactericidal mechanisms.

Introducción

En este trabajo, nos enfocaremos a describir las propiedades de la plata como microbicida de amplio espectro. De acuerdo con la comunidad científica, la plata puede llegar a ser uno de los ingredientes fundamentales de la futura generación de antibióticos.¹

A partir de los años 90 ha surgido una gran preocupación entre médicos y personal de hospitales, ya que cada vez se observan con más frecuencia casos de cepas bacterianas, que causan enfermedades infecciosas, y resisten terapias que usan antibióticos existentes en el mercado. El mayor problema comienza cuando la cepa se vuelve resistente a tratamientos con múltiples antibióticos, y la única opción que evita la muerte del paciente es proceder a amputar la parte infectada. Esto ha conducido a la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos más potentes y eficaces, antes de que los sistemas de salud se vean envueltos en una crisis mundial de antibióticos. Muchos han pronosticado que dicha crisis pondría al sistema de salud en condiciones similares a las que se vivían en la Edad Media. En esa época la recuperación de una infección estaba esperanzada a la reacción de nuestro sistema inmunológico. Por esta razón, enfermedades como la pulmonía, la tuberculosis, y hasta una simple herida infectada causaban la muerte.²

1 A. Gupta, K. Matsui, J.F. Lo, and S. Silver, Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella, *Nature Medicine*, 1999. 5, 183-188.

S. Silver, Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds, *Fems Microbiology Reviews*, 2003. 27, 341-353.

M. Rai, A. Yadav, and A. Gade, Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials, *Biotechnology Advances*, 2009. 27, 76-83.

2H.C. Neu, The Crisis in Antibiotic-Resistance, *Science*, 1992. 257, 106

Recientes estudios realizados con la plata, así como también su historial como agente microbicida de amplio espectro, lo sitúan como uno de los candidatos a ser el arma fundamental en la lucha contra cepas resistentes a los antibióticos de uso común. Para abordar este importante tema de nuestra sociedad y hacer este artículo autosuficiente, este se organizará de la siguiente manera: primeramente se describirán los cuatro grandes grupos de antibióticos y sus mecanismos bactericidas; posteriormente se analizarán los mecanismos mediante los cuales las bacterias han desarrollado resistencia a estos antibióticos; y finalmente se expondrán los mecanismos de acción de la plata y la razón por la cual se postula a éste metal como potencial candidato para resolver el problema de resistencia.

En el pasado, la tarea del ingeniero fue desarrollar aparatos y equipos basados en los conocimientos de la física. En la actualidad, la biología es un actor presente que no debe desdeñarse en los nuevos diseños de la ingeniería. Los procesos biológicos pueden demostrar al ingeniero delicados mecanismos que él debe utilizar para desarrollar la ingeniería del futuro. La lucha contra las bacterias está reclamando la participación de los ingenieros, la cual ya empezamos a presenciar con su contribución en áreas de la nanotecnología, biotecnología e ingeniería biomédica. Así se han podido desarrollar nuevos compuestos y se han logrado producir a gran escala. Por esta razón, la última parte de este artículo discutirá el papel actual de la ingeniería en el desarrollo de compuestos de plata, así como la participación de los ingenieros en la fabricación de futuras generaciones de antibióticos.

Puede parecer increíble que hace aproximadamente 70 años, lo que se considera ahora como una simple infección, tenía consecuencias catastróficas e inclusive letales en el ser humano. Es interesante entonces relatar dos descubrimientos que dieron un impulso notable a la medicina al convertir mortales enfermedades infecciosas en simples molestias que se curan con tratamientos simples y baratos. El primero en realizar estudios sistemáticos para determinar las causas de las infecciones fue Louis Pasteur (Figura 1 A). En el año de 1859 con los trabajos de Pasteur se logró identificar el origen de las enfermedades infecciosas. La causa fue asociada con el crecimiento no controlado de microorganismos patógenos, en alguna parte de nuestro cuerpo, debido al debilitamiento de nuestro sistema inmune por alguna enfermedad, herida o trauma. Pasaron entonces casi 70 años para que en el año de 1928, Alexander Fleming (Figura 1 B) observara algo asombroso en uno de sus experimentos con bacterias, específicamente con los estafilococos. Una de las muestras que estaba observando se contaminó con un hongo verdoso, el cual creaba notables zonas a su alrededor donde los estafilococos no crecían. Fleming aisló éste hongo, el cual fue identificado como perteneciente al género *Penicillium*. Este hongo segrega un compuesto químico que es capaz de inhibir el crecimiento de los estafilococos. Fue así como se descubrió la penicilina. Después, durante la segunda guerra mundial, en el año de 1942, la ingeniera química, Margaret Hutchington Rousseau (Figura 1 C), diseñó la primera planta de producción masiva de penicilina, mediante un proceso de fermentación, y fue así que empezó la era de los antibióticos. El nombre de antibiótico lo introdujo Louis Pasteur, ya que en sus trabajos llamó "antibiosis" al mecanismo de quitar vida con vida.³



Figura 1. A) Louis Pasteur, quien descubrió que las enfermedades infecciosas eran causadas por microorganismos. B) Alexander Fleming, quien descubrió el primer antibiótico, la penicilina. C) Margaret Hutchington Rousseau, ingeniera química que diseñó la primera planta de producción masiva de penicilina.

Posteriormente a la producción en masa de la penicilina, se descubrieron y desarrollaron sintéticamente

3 E. Chain, History of the Development of Penicillin, Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 197943-43.

distintas familias de antibióticos. Unas familias tenían especificidad a ciertas cepas, y otras eran de amplio espectro. La primera familia de antibióticos fue la de los β -lactámicos, familia a la cual pertenece la penicilina.⁴ Después, en el año de 1944, se encuentra una nueva familia de antibióticos: los amino glucósidos. El primero de éstos fue un antibiótico que es altamente tóxico para el ser humano, la estreptomina y en el año de 1963, se encontró la gentamicina, que es una versión benigna de este compuesto.⁵ La clorotetraciclina se descubrió a finales de los 40, fue el primer compuesto de la familia de las tetraciclinas, y el primer antibiótico de amplio espectro.⁶ Finalmente, el año de 1962 es de suma importancia, ya que se produce el primer antibiótico sintético, el ácido nalidixico, compuesto del cual se desarrolla la familia de antibióticos conocida como quinolonas.⁷ Estas 4 familias de antibióticos son las más importantes y la base de los tratamientos con los que el hombre ataca enfermedades infecciosas a las que se enfrenta diariamente. Cada una de estas familias se caracteriza por un mecanismo específico de interactuar con la bacteria, el cual eventualmente conlleva a la muerte del microorganismo. Estos métodos se discutirán a continuación.

Mecanismos bactericidas

Los antibióticos son compuestos químicos segregados por distintos microorganismos para cumplir con distintas funciones biológicas. A bajas concentraciones, son la base de la comunicación con microorganismos alrededor al servir como mensajeros y como reguladores de diferentes procesos bioquímicos en comunidades de bacterias. Al segregarse en altas concentraciones sirven como mecanismo de defensa al ser letales para otras cepas que intenten obtener nutrientes de su territorio.

4A. Tomasz, From Penicillin-Binding Proteins to the Lysis and Death of Bacteria - 1979 View, *Reviews of Infectious Diseases*, 1979. 1, 434-467.

5 B.D. Davis, Mechanism of Bactericidal Action of Aminoglycosides, *Microbiological Reviews*, 1987. 51, 341-350.

6I. Chopra and M. Roberts, Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001. 65, 232-+.

7D.J. Dwyer, M.A. Kohanski, B. Hayete, and J.J. Collins, Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli*, *Molecular Systems Biology*, 2007. 3.

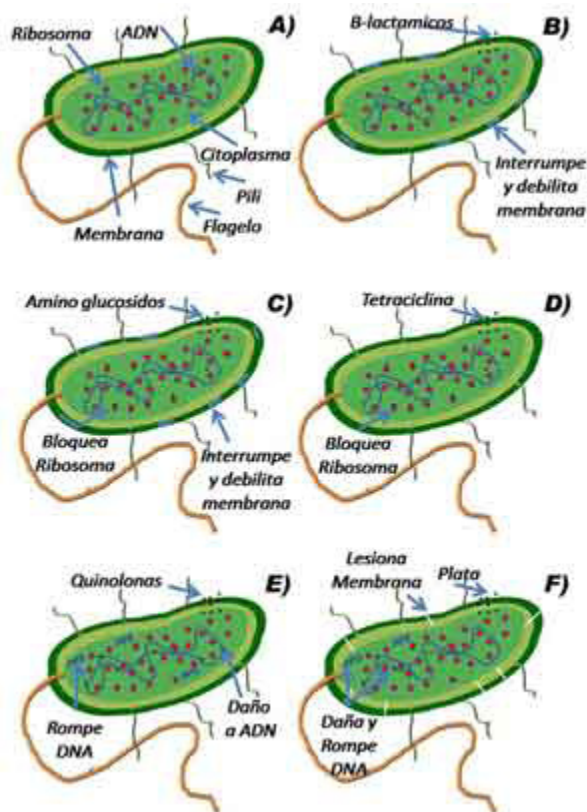


Figura 2. Una ilustración de los distintos mecanismos bactericidas de las familias de antibióticos. A) Ilustración de una *E. coli* en la cual se señalan y nombran sus distintas partes. B) La acción de los β -lactámicos se enfoca en inhibir la síntesis de la membrana por lo que se debilita. C) La acción de los amino glucósidos se basa en bloquear la subunidad 30S del ribosoma, lo cual conlleva a síntesis de proteínas con malformaciones y debilitan la membrana. D) La acción de las tetraciclinas inhibe síntesis de proteínas al bloquear los ribosomas. E) La acción de las quinolonas produce inhibición enzimática la cual conlleva a daño en ADN y su ruptura. F) La plata lesiona la membrana celular, interrumpiendo respiración, y permeabilidad por lo que eventualmente daña al ADN.

La familia de los β -lactámicos, como la penicilina, son compuestos que interactúan con proteínas involucradas en la formación de la membrana celular (Figura 2 B). Al ligarse la penicilina con estas proteínas, la membrana se vuelve frágil y con la presión osmótica del interior de la célula, causa que se deforme, rompiéndose en la mayoría de los casos.⁸ En el caso de los amino glucósidos, el mecanismo bactericida no está tan bien definido, pero se sabe que tienen la capacidad de bloquear los ribosomas de la bacteria, en la subunidad 30S, lo cual causa errores en la traducción del mRNA. Esto produce proteínas con anomalías, y con estructuras desdobladas, que al incrustarse en la membrana causan un aumento en su porosidad y la despolarización

8A. Tomasz, From Penicillin-Binding Proteins to the Lysis and Death of Bacteria - 1979 View, *Reviews of Infectious Diseases*, 1979. 1, 434-467.

B.D. Davis, Mechanism of Bactericidal Action of Aminoglycosides, *Microbiological Reviews*, 1987. 51, 341-350.

I. Chopra and M. Roberts, Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001. 65, 232-+.

D.J. Dwyer, M.A. Kohanski, B. Hayete, and J.J. Collins, Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli*, *Molecular Systems Biology*, 2007. 3.

A. Tomasz, Mechanism of the Irreversible Anti-Microbial Effects of Penicillins - How the Beta-Lactam Antibiotics Kill and Lyse Bacteria, *Annual Review of Microbiology*, 1979. 33, 113-137.

de ésta (Figura 2 C).^{9,7,11,12} El mecanismo de acción de las tetraciclinas está mucho mejor definido y es simple, tienen como blanco el tARN, al bloquearlo, la liga con los ribosomas no es posible y se inhibe la síntesis de proteínas (Figura 2 D).¹⁰ Finalmente, la familia de las quinolonas tiene la capacidad de inhibir las enzimas ADN girasa y la topoisomerasa IV. Estas enzimas son las encargadas de reducir estrés topológico en el ADN durante procesos como la replicación, transcripción y reparo, cuya inhibición causa rupturas en el ADN (Figura 2 E).¹¹ Todos estos mecanismos conducen al arresto en la división celular en la bacteria, y eventualmente a su muerte.

Una de las personas líderes mundiales en el estudio de mecanismos de resistencia en bacterias es el Prof. James Collins, físico de formación, del Departamento de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Boston. El Prof. Collins desarrolló uno de los trabajos más sobresalientes de los últimos años en el campo de los mecanismos de acción de antibióticos. En su laboratorio se encontró que todos estos antibióticos, aunque tienen blancos y mecanismos distintos de atacar a las bacterias, provocan la muerte de la bacteria con un último paso en común: la producción de especies reactivas como súper óxidos y radicales hidroxilos.¹²

Anteriormente, la ciencia de la microbiología se encargaba de comprender los mecanismos de acción, de distintas familias de antibióticos, contra distintas cepas. Sin embargo, en los últimos años se ha alcanzado una mayor comprensión de estos mecanismos con el surgimiento de áreas de la ingeniería como la ingeniería biomédica, ingeniería de sistemas biológicos, biotecnología y la biología sintética. Esto se debe a que dichas áreas de la ingeniería han desarrollado técnicas y sistemas sintéticos que facilitan la obtención de información con alta precisión y exactitud. El alcanzar una mayor comprensión de los mecanismos de acción de las distintas familias de antibióticos le proporciona al ingeniero una variedad de armas para el desarrollo de terapias más potentes. Ya sea que surja de una sinergia entre dos o más familias de antibióticos, o el desarrollo de compuestos químicos complementarios que al combinarse acentúen el efecto microbicida.

Cepas resistentes a antibióticos

En los años 40 y 50 del siglo XX se dio un incremento en el promedio de vida del ser humano, lo que ha sido de suma trascendencia. Este incremento se debió a que se lograron desarrollar una gran variedad de antibióticos, y a su vez se pudieron producir masivamente. Como factor adicional, la sanidad en los hospitales, métodos de esterilización e higiene personal tuvieron un gran mejoramiento. Era tal el optimismo, que se llegó a pensar que la batalla contra las enfermedades infecciosas había sido ganada y eventualmente estas enfermedades iban a ser erradicadas. Se hizo famoso el caso del el cirujano general de la armada de los Estados Unidos quien se presentó ante el Congreso de la Unión de ese país haciendo la siguiente declaración: “Es tiempo de cerrar los libros en materia de las enfermedades infecciosas”. Esta confianza hizo que la investigación, dedicada a la búsqueda y el desarrollo de nuevos antibióticos, se viera mermada.

9B.D. Davis, Mechanism of Bactericidal Action of Aminoglycosides, *Microbiological Reviews*, 1987. 51, 341-350.

J.L. Kadurugamuwa, A.J. Clarke, and T.J. Beveridge, Surface Action of Gentamicin on *Pseudomonas-Aeruginosa*, *Journal of Bacteriology*, 1993. 175, 5798-5805.

M.A. Kohanski, D.J. Dwyer, J. Wierzbowski, G. Cottarel, and J.J. Collins, Mistranslation of Membrane Proteins and Two-Component System Activation Trigger Antibiotic-Mediated Cell Death, *Cell*, 2008. 135, 679-690.

10I. Chopra and M. Roberts, Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001. 65, 232-+.

11D.J. Dwyer, M.A. Kohanski, B. Hayete, and J.J. Collins, Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli*, *Molecular Systems Biology*, 2007. 3.

K. Drlica and X.L. Zhao, DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1997. 61, 377-&.

12M.A. Kohanski, D.J. Dwyer, B. Hayete, C.A. Lawrence, and J.J. Collins, A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics, *Cell*, 2007. 130, 797-810

La poca investigación existente en el campo se enfocaba en introducir pequeñas modificaciones químicas a compuestos ya existentes.¹³

Los resultados observados en las últimas décadas muestran claramente que se ha subestimado al rival. El desarrollo de nuevos y más eficientes antibióticos no es comparable con los mecanismos de defensa que han desarrollado y activado distintas cepas bacterianas. Los microorganismos unicelulares, son un enemigo de cuidado, y para ver esto basta analizar sus siguientes credenciales: son la forma de vida más antigua en la tierra, han sido capaces de evolucionar por más de tres mil millones de años, y son tan numerosos y biológicamente diversos que han desarrollado técnicas de supervivencia a las condiciones más inhóspitas (como el cambio en la composición química terrestre de azufre como elemento principal a oxígeno).^{14,15} Como punto irónico y una comparación con una batalla entre David y Goliat, nosotros somos la especie más joven del planeta, y nos hemos conformado con combatir bacterias patógenas utilizando compuestos que ellos mismos fabricaron. Es por esto, que era simplemente cuestión de tiempo que éstos desarrollara un mecanismo de defensa, y cabe mencionar que dada la naturaleza de los antibióticos, muchos de los mecanismos de resistencia estaban latentes y previamente codificados en su ADN.

Mecanismos de resistencia

El desarrollo de resistencia a algún agente, ya sea físico o químico, temporal o permanente, es un mecanismo evolutivo de adaptación que pretende asegurar la supervivencia del organismo. La resistencia en particular a un agente químico nocivo, como el caso los antibióticos, se genera mediante uno o una combinación de los siguientes mecanismos: inactivación del antibiótico, modificación del lugar del blanco de acción del antibiótico, modificación de la permeabilidad de la membrana celular, o la sobreproducción del blanco de acción del antibiótico hasta sobrepasar la acción nociva de éste. Sin embargo, la parte que ha atraído a los ingenieros es descifrar los mecanismos por los que estos microorganismos aprenden a desarrollar estas técnicas de resistencia. Se cree que el combate a éste “aprendizaje” es una potente arma para controlar y ganar la batalla contra las enfermedades infecciosas.

Los métodos de “aprendizaje” por los cuales las bacterias desarrollan resistencia a antibióticos involucran lo siguiente: mutaciones en su propio ADN, la transferencia de ADN entre microorganismos aldeanos de las mismas o distintas cepas, la formación de biopelículas, y un mecanismo que se caracterizó recientemente que está basado en la formación de bacterias con un fenotipo de completo estado latente. A este fenotipo se le llama “persistente”.¹⁵ A continuación se describirá brevemente cada uno de estos métodos de “aprendizaje”.

Los microorganismos unicelulares han tomado ventaja de su rapidez para reproducirse y su abundante población para desarrollar elegantes estrategias de supervivencia. Durante varios de los procesos como la transducción, traducción, y replicación de la huella genética o ADN de la bacteria, a menudo surgen mutaciones o alteraciones aleatorias. Éstas se dan cambiando un gen que existe pero que no se usa, eliminando una parte del ADN, intercambiando las bases del ADN, o simplemente invirtiéndolo (Figura 3 A). Este tipo de mutaciones en la gran mayoría de los casos lleva a la muerte del organismo, sin embargo, es muy útil cuando se enfrentan ante un agente tóxico, ya que el abundante número de variaciones aumenta la posibilidad que alguno de los mutantes persista y se amplifique debido a su rápida capacidad de crecimiento.

13J. Davies, Resistance redux - Infectious diseases, antibiotic resistance and the future of mankind, *Embo Reports*, 2008. 9, S18-S21.

14J. Davies, Resistance redux - Infectious diseases, antibiotic resistance and the future of mankind, *Embo Reports*, 2008. 9, S18-S21.

15P.A. Smith and F.E. Romesberg, Combating bacteria and drug resistance by inhibiting mechanisms of persistence and adaptation, *Nature Chemical Biology*, 2007. 3, 549-556.

A. Coates, Y.M. Hu, R. Bax, and C. Page, The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002. 1, 895-910.

Esto es esencialmente la base de la teoría Darwiniana de la supervivencia del más fuerte.¹⁶

Las mutaciones en el propio ADN de microorganismos aleatorios no serían tan eficientes si no contaran con la virtud de compartir compulsivamente su material genético con otros microorganismos a sus alrededores. Inclusive, cuentan con distintos tipos de material genético (plásmidos, transposones, y casetes genéticos) especializados en el traspaso de información entre células en proximidad. El uso de plásmidos es el caso más común en el desarrollo de resistencia a antibióticos. Los plásmidos son pedazos de ADN extracromosómico independiente del ADN cromosómico de la bacteria, el cual contiene distintos tipos de información, en muchos casos “sabiduría” de resistencia a antibióticos específicos. Los plásmidos se pueden replicar y traspasar a las células hijas, pero también se puede transferir a otras células por conjugación, la cual solo requiere de contacto físico entre las bacterias (Figura 3 B). Los hospitales, en este caso, son las mejores escuelas para el desarrollo de plásmidos que causan resistencia, ya que las bacterias están constantemente siendo seleccionadas debido al repetido contacto con una variedad de antibióticos.¹⁷

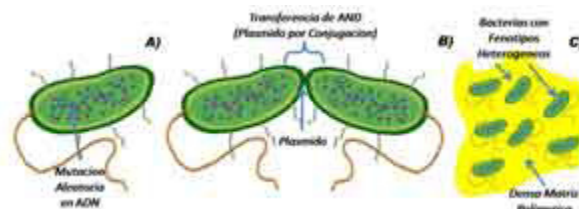


Figura 3. Una ilustración de los distintos mecanismos de resistencia. A) Mutaciones en ADN cromosómico, lo cual permite supervivencia y amplificación del mutante en caso de ser expuesto a una condición de estrés. B) Transferencia de ADN extracromosómico, plásmidos, por medio de conjugación la cual requiere de contacto físico. C) Formación de biopelículas, compuestas de una matriz polimérica y comunidad de bacterias con fenotipos heterogéneos, los cuales permiten sobrevivir a ataques con antibióticos.

Otros mecanismos de resistencia desarrollados involucran la formación de biopelículas (Figura 3 C) y la producción de bacterias con un fenotipo en estado latente. En los últimos años se ha desarrollado la hipótesis de que estos dos mecanismos se complementan y son parte de la estrategia más poderosa de supervivencia. Las biopelículas son capaces de adherirse a superficies y las conforman comunidades de bacterias, con fenotipos heterogéneos, dentro de una densa matriz polimérica. La alta densidad de la matriz obstaculiza la penetración de antibióticos por difusión. Esto se complementa con la heterogeneidad fenotípica de la comunidad (al contar con bacterias en crecimiento, bacterias que no están creciendo, bacterias en estado estacionario y bacterias en estado latente) debido a que la eficiencia bactericida de los antibióticos en bacterias en crecimiento es de varios órdenes de magnitud menor a la de los otros tres estados. Inclusive los “persistentes”, o bacterias en estado latente, son inmunes a los antibióticos actuales. La hipótesis es que los persistentes son eliminados por nuestro sistema inmune una vez que la infección es tratada con antibióticos, sin embargo, se cree que éstos son los principales causantes de las infecciones recurrentes.¹⁸

Las infecciones causadas por cepas resistentes e infecciones recurrentes no son solo un problema de salud, dado que más de 100,000 personas mueren anualmente (cifra solo en los Estados Unidos), sino que también

16J. Davies, Resistance redux - Infectious diseases, antibiotic resistance and the future of mankind, *Embo Reports*, 2008. 9, S18-S21.

17P.M. Bennett, Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria, *British Journal of Pharmacology*, 2008. 153, S347-S357.

18P.A. Smith and F.E. Romesberg, Combating bacteria and drug resistance by inhibiting mechanisms of persistence and adaptation, *Nature Chemical Biology*, 2007. 3, 549-556.

D. Shah, Z.G. Zhang, A. Khodursky, N. Kaldalu, K. Kurg, and K. Lewis, Persisters: a distinct physiological state of E-coli, *Bmc Microbiology*, 2006. 6.

K. Lewis, Persister cells, dormancy and infectious disease, *Nature Reviews Microbiology*, 2007. 5, 48-56.

es un problema económico que se traduce a un gasto de más de 10 mil millones de dólares adicionales en el sistema de salud.

Incremento en la resistencia: Uso de la plata como solución

Durante décadas, el uso de antibióticos para tratar enfermedades infecciosas ha sido en repetidas ocasiones inadecuado, en la forma de tratamientos interrumpidos, y en muchas ocasiones innecesarios, como la prescripción de antibióticos para tratar simples gripas. A esto se le añade que a partir de los años 50, los antibióticos se convirtieron en la panacea de las compañías farmacéuticas. El negocio de la síntesis de antibióticos era extremadamente rentable por lo que su producción masiva llevo a que se empezaran a usar sin regulación. Los antibióticos comenzaron a usarse en la agricultura, como fertilizantes, y en la ganadería, como aditivo al alimento de animales. Llegó un momento en que más del 50% de los antibióticos producidos eran usados en áreas que no estaban relacionadas con la salud. Como ya analizamos anteriormente, los microorganismos han desarrollado elegantes mecanismos de adaptación, por lo que estos niveles de exposición a antibióticos han acelerado el surgimiento de cepas resistentes.

Una de las soluciones propuestas al problema de la resistencia es el desarrollo de medicamentos sintéticos de base metálica.¹⁹ Un especial énfasis se le ha dado a la síntesis de una nueva familia de antibióticos basada en compuestos de plata, debido a la eficiencia mostrada en recientes estudios y la antigua trayectoria de este metal como agente microbicida. Desde la antigüedad se había observado que la plata prevenía enfermedades. Como un ejemplo, se sabe que el ejército de Alejandro Magno añadía monedas de plata a sus almacenes de agua para mantenerla pura, y la clase noble de épocas posteriores almacenaban agua en contenedores de plata y comía con utensilios fabricados de este metal. Posteriormente, durante el siglo XIX, se encontró que el nitrato de plata, una de las sales de este metal, ayudaba en la cicatrización y prevención de infecciones en quemaduras y heridas. Este uso del nitrato de plata sigue vigente en la actualidad. En la época moderna diversos compuestos de plata se venden en el mercado en forma de suplementos naturales para combatir infecciones. En los hospitales, uno de los compuestos que se usa con frecuencia es el nitrato de plata en soluciones diluidas, el cual se aplica en los ojos de recién nacidos para evitar posibles infecciones.²⁰ El avance de áreas de la ciencia como la nanotecnología, biotecnología, biología de sistemas y la biología sintética dibujan un futuro optimista para estos compuestos de plata. Varias compañías ya han empezado a desarrollar éstos compuestos. Esto será el tema final de este artículo.

Mecanismo bactericida de la plata

Hasta el día de hoy, poco se sabe sobre los mecanismos bactericidas de los compuestos de plata. Esto, como se mencionó anteriormente, es atribuido a la poca investigación que se ha efectuado en el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo, existen varios mecanismos que se han propuesto y se describirán a continuación.

La mayoría de los trabajos han basado sus hipótesis, acerca de los posibles mecanismos de acción bactericida de la plata, en cambios morfológicos y estructurales que se observan en la bacteria después de ser tratados con compuestos de plata. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión muestran daños a la membrana celular y algunos elementos del citoplasma. Aunque aún no se ha podido descifrar si

19S. Ray, R. Mohan, J.K. Singh, M.K. Samantaray, M.M. Shaikh, D. Panda, and P. Ghosh, Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes, *Journal of the American Chemical Society*, 2007. 129, 15042-15053.

20M. Rai, A. Yadav, and A. Gade, Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials, *Biotechnology Advances*, 2009. 27, 76-83.

Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, and J.O. Kim, A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000. 52, 662-668.

la plata tiene uno o varios blancos de ataque, se cree que su alta reactividad con compuestos de azufre la hace reaccionar con enzimas, las cuales contienen éste elemento, localizadas en la membrana. Dado que la membrana es la responsable de la respiración y del control de intercambio de materiales con el medio ambiente, esto conlleva a que la membrana pierda permeabilidad, la bacteria entonces no es capaz de efectuar procesos de respiración y eventualmente muere.²¹

Trabajos de investigación que se enfocaron en el estudio de la respiración de bacterias al ser expuestas a compuestos de plata muestran congruencia con los mecanismos previamente reportados. La plata al interactuar con la membrana interrumpe la cadena respiratoria, y colapsa la fuerza motriz de electrones a través de ésta, lo cual acaba con la producción de ATP y sus fuentes de energía. Aunque estos trabajos muestran avances, existen varias piezas del rompecabezas que requieren ser entendidas para poder llegar a describir con detalle el mecanismo de acción de compuestos de plata.²²

Agentes microbianos desarrollados a base de plata

A pesar de la limitada información acerca del mecanismo de acción bactericida de los compuestos de plata, como se destacó en la sección anterior, existen varias publicaciones científicas que han comprobado su eficiencia ante cepas resistentes. Adicionalmente, el único mecanismo de resistencia a la plata que se ha observado, es en bacterias que habitan minas donde se encuentra éste metal.²³ Es por esto que ante la creciente ineficiencia de los antibióticos actuales ante enfermedades infecciosas, cientos de publicaciones científicas se han enfocado al desarrollo de productos que utilizan plata como agente microbicida. Las sofisticadas técnicas y síntesis desarrolladas por la ciencias de la ingeniería han permitido introducir compuestos de plata a textiles, plásticos, pinturas, catéteres, implantes sintéticos y muchos otros productos, para darles características bactericidas (Figura 4 A-D).²⁴

21 Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, and J.O. Kim, A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000. 52, 662-668.

J.R. Morones, J.L. Elechiguerra, A. Camacho-Bragado, K. Holt, J.B. Kouri, J. Tapia Ramirez, and M. Jose Yacamán, The bactericidal effect of silver nanoparticles, *Nanotechnology*, 2005. 16, 2346-2353.

22 K.B. Holt and A.J. Bard, Interaction of silver(I) ions with the respiratory chain of *Escherichia coli*: An electrochemical and scanning electrochemical microscopy study of the antimicrobial mechanism of micromolar Ag, *Biochemistry*, 2005. 44, 13214-13223.

23 A. Gupta, K. Matsui, J.F. Lo, and S. Silver, Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*, *Nature Medicine*, 1999. 5, 183-188.

S. Silver, Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds, *Fems Microbiology Reviews*, 2003. 27, 341-353.

24 M. Rai, A. Yadav, and A. Gade, Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials, *Biotechnology Advances*, 2009. 27, 76-83. 22] Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, and J.O. Kim, A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000. 52, 662-668.



Figura 4. Diversos productos en el mercado que son antimicrobianos debido a que se añaden compuestos de plata. A) Filtros usados para purificación de agua. B) Ropa deportiva fabricada de textiles que contienen plata para evitar el mal olor, causado por el sudor. C) Contenedores

Hace apenas unos años, compañías pequeñas como la suiza Ciba Chemicals, y otras como Silver Solutions, Bioshield Technologies y Microban empezaron con investigación y desarrollo de productos antimicrobianos. En México, la compañía Mycrodine tiene varios años de producir y vender plata coloidal para consumo en la purificación del agua y lavado de frutas y verduras. Con el desarrollo de la nanotecnología, se han podido fabricar nanomateriales a base de este metal.²⁵ Nuevos productos, basados en el uso de nanopartículas, han salido al mercado, como la lavadora de platos y lavadora de ropa desarrollada por Samsung hace un par de años. Finalmente, ha surgido un boom en las compañías que se han subido al vagón para producir materiales antimicrobianos a base de plata. Entre ellos están las dos compañías químicas más grandes del mundo, Dow Chemical y BASF, que compró Ciba Chemicals, y la compañía más grande en producción de productos de consumo, Procter and Gamble.²⁶

Conclusiones

El ser humano se encuentra en una carrera contra el tiempo para superar el problema de la resistencia en bacterias patógenas. Aunque muchos miembros de la comunidad científica han emitido pronósticos poco halagadores de como esta batalla, entre el ser humano y las cepas resistentes, terminará, este artículo se finalizará mencionando factores que le podrían dar la victoria a la humanidad, o que por lo menos pospondrían por mucho tiempo pronósticos catastrofistas.

El Profesor James Collins, de la Universidad de Boston, acentúa la importancia de la ingeniería a la inversa, en donde se aprenden los detalles de un sistema existente para así construir copias independientes, utilizar partes del sistema analizado en sistemas nuevos, o simplemente entender la lógica y maneras en las que trabaja. La ingeniería en reversa es un método que se ha utilizado en las áreas de la biotecnología, biología de sistemas y la biología sintética. Así se ha aprendido la manera en que funcionan delicados procesos mecánicos, químicos, y físicos en seres vivos, ya que cuentan

25A. Kumar, P.K. Vemula, P.M. Ajayan, and G. John, Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil, *Nature Materials*, 2008. 7, 236-241.

26S. Silver, Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds, *Fems Microbiology Reviews*, 2003. 27, 341-353.

con una historia de evolución de miles de millones de años. La capacidad del hombre de aprender, copiar, y utilizar el aprendizaje para crear nuevos sistemas es un punto a nuestro favor en la batalla.²⁷

Finalmente, se ha encontrado que compuestos de plata tienen gran eficiencia contra cepas resistentes. El desarrollo de la ciencia y la tecnología ha permitido desarrollar un conjunto de artefactos bastante poderosos que ayudarán a crear terapias efectivas y duraderas. Entre los avances logrados en este campo se mencionan los siguientes conocimientos acerca de los mecanismos de resistencia en microorganismos; información sobre mecanismos biocidas y blancos específicos de ataque, de antibióticos que se encuentran actualmente en el mercado; la eficiencia de compuestos de plata contra cepas resistentes; y un grupo de diversos compuestos que están siendo probados. (Como antibióticos producidos por bacterias en el subsuelo, proteínas encontradas en mamíferos que inhiben crecimiento de bacterias, etc.)²⁸ Con estas herramientas el hombre podrá dar la batalla exitosa mente contra las infecciones.

Referencias

- A. Coates, Y.M. Hu, R. Bax, and C. Page, "The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002. 1, 895-910.
- A. Gupta, K. Matsui, J.F. Lo, and S. Silver, "Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella", *Nature Medicine*, 1999. 5, 183-188.
- A. Kumar, P.K. Vemula, P.M. Ajayan, and G. John, "Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil", *Nature Materials*, 2008. 7, 236-241.
- A. Tomasz, From Penicillin-Binding Proteins to the Lysis and Death of Bacteria - 1979 View, *Reviews of Infectious Diseases*, 1979. 1, 434-467.
- _____, "Mechanism of the Irreversible Anti-Microbial Effects of Penicillins - How the Beta-Lactam Antibiotics Kill and Lyse Bacteria", *Annual Review of Microbiology*, 1979. 33, 113-137.
- B.D. Davis, "Mechanism of Bactericidal Action of Aminoglycosides", *Microbiological Reviews*, 1987. 51, 341-350.
- D.J. Dwyer, M.A. Kohanski, B. Hayete, and J.J. Collins, "Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in Escherichia coli", *Molecular Systems Biology*, 2007. 3.
- D. Shah, Z.G. Zhang, A. Khodursky, N. Kaldalu, K. Kurg, and K. Lewis, "Persisters: a distinct physiological state of E-coli", *Bmc Microbiology*, 2006. 6.
- E. Chain, "History of the Development of Penicillin", *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 197943-43.
- H.C. Neu, "The Crisis in Antibiotic-Resistance", *Science*, 1992. 257, 1064-1073.
- I. Chopra and M. Roberts, "Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance", *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001. 65, 232-+.
- J. Davies, "Resistance redux - Infectious diseases, antibiotic resistance and the future of mankind", *Embo* 27J.J. Collins, X. Wang, and T. Ellis, Gene Regulation: Hacking the Network on a Sugar High, *Molecular Cell*, 2008. 30, 1-2.
- 28J. Travis, Reviving the Antibiotic Miracle, *Science*, 1994. 264, 360-362.

