

# LOS ANTIBIÓTICOS Y SU SITUACIÓN ACTUAL

## THE ANTIBIOTICS AND THEIR ACTUAL STATUS

Katalina MUÑOZ D.,<sup>1</sup> Gabriel J. ARANGO A.,<sup>1\*</sup> María C. JARAMILLO F.<sup>2</sup>

### RESUMEN

Desde el descubrimiento de la penicilina, hace ya casi tres cuartos de siglo, se han venido produciendo numerosos antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Esto ha dado como resultado una importante disminución de este tipo de enfermedades y, en consecuencia, del número de muertes, sin embargo esta nueva generación de fármacos trajo como resultado un uso generalizado e indiscriminado que promovió el desarrollo de la resistencia bacteriana. Actualmente muchas investigaciones en el mundo buscan nuevas y efectivas propuestas para el manejo de las infecciones bacterianas y desarrollan interesantes alternativas de solución. El secuenciamiento del genoma bacteriano para conocer blancos moleculares, el uso de bacteriófagos y la búsqueda de productos de origen natural y sintético que representan una fuente rica en compuestos con actividad biológica, son sólo una pequeña muestra de los diversos campos que se pueden explorar para encontrar una solución al problema de la resistencia bacteriana.

**Palabras clave:** *resistencia, antibióticos, síntesis, estructura-actividad, productos naturales.*

### ABSTRACT

Since the discovery of penicillin, almost three quarters of century ago, it has been produced a lot of antibiotics for the treatment of infectious illnesses. This has provoked an important decrease of this kind of illnesses and therefore of the number of deaths. However this new generation of medicaments brought as a result a generalized and indiscriminated use, which promoted the development of bacterial resistance. Nowadays a lot of researches in the world are looking for new and effective proposals for the treatment of bacterial infections and develop interesting solvable alternatives.

The bacterial genome sequencing in order to know molecular targets, the use of bacteriophages and the search of natural and synthetic products, which represent a rich source of compounds with biological activities, are just some examples of the different fields that can be explored to find a solution to the problem of bacterial resistance.

**Keywords:** *bacterial resistance, antibiotics, synthesis, structure-activity, natural products.*

---

1 Grupo de Investigación en Sustancias Bioactivas -GISB Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. A.A. 1226, Medellín-Colombia.

2 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Antioquia. A.A. 1226, Medellín-Colombia.

\* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: gjarango@quimbaya.udea.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El uso indiscriminado de los antibióticos y el mal manejo de éstos por parte de los trabajadores de la salud y de los pacientes, entre otros factores, han hecho que los microorganismos generen resistencia con el fin de evitar el efecto del medicamento. Los mecanismos de resistencia que han desarrollado algunos microorganismos son muy variados y van desde bombas de flujo que disminuyen la concentración del antibiótico en el interior de la bacteria, hasta modificaciones y cambios en la molécula blanco sitio al cual se une el antibiótico, también se presentan en algunos mecanismos de resistencia variaciones de la membrana plasmática, que no permiten el paso del antibiótico y la creación de enzimas que hidrolizan el antibiótico volviéndolo inactivo. Estos mecanismos de resistencia han originado, que infecciones que ya se creían erradicadas, resurjan en un momento donde no hay antibióticos para combatirlos.

La química orgánica presenta alternativas de solución a esta problemática. Los químicos sintéticos buscan soluciones en la naturaleza como fuente rica en productos naturales activos, se basan en métodos sintéticos ya conocidos o crean nuevos y diseñan diferentes agentes quimioterapéuticos. Actualmente se diseñan moléculas utilizando como herramientas programas computacionales, donde, basándose en núcleos activos se obtienen moléculas derivadas. Estas moléculas derivadas son obtenidas en la práctica por hemisíntesis o síntesis total para ser evaluadas biológicamente.

En este artículo se hace una revisión bibliográfica de la situación de los antimicrobianos desde 1997 hasta 2003 y recopila algunos compuestos obtenidos a través del programa que relaciona la estructura y la actividad y algunos compuestos de origen natural que se han sintetizado por primera vez.

## SOBRE LOS ANTIBIÓTICOS Y SU SITUACIÓN ACTUAL

Los antibióticos son sustancias químicas que inhiben el crecimiento de bacterias (bacteriostáticos) o matan bacterias (bactericidas). Estas sustancias son producidas por una variedad de organismos tales como bacterias y hongos (1). La utilización de agen-

tes antimicrobianos data de 2500 años de antigüedad, cuando la civilización china utilizó la planta de soja para el tratamiento del carbunco (2); en la época pre-antibiótica, el control de las enfermedades se realizaba mediante medidas de asepsia, uso de desinfectantes antisépticos y vacunas; pero ya en esa época se tenían reportes de resistencia de las bacterias a los agentes desinfectantes, tal es el caso que describe M.G Kossiakoff en el año de 1887 sobre la adquisición de resistencia del *Bacillus subtilis* al cloruro de mercurio y al ácido Bórico, lo cual se explicaba como fenómeno de adaptación al medio, debido a que la supervivencia del microorganismo iba a depender de la habilidad que tuviera para adaptarse a las condiciones hostiles del medio externo. (3, 4)

Desde el descubrimiento de la penicilina, hace ya casi tres cuartos de siglo, se han venido produciendo numerosos antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Esto ha dado como resultado una importante disminución de este tipo de enfermedades y, en consecuencia, del número de muertes por esta causa. En los años 80 se creía que las naciones industrializadas habían desarrollado ya todas las herramientas necesarias para el control de los microorganismos patógenos, no obstante, no fue así: el uso generalizado e indiscriminado de los antibióticos aceleró el desarrollo de mutaciones en los microorganismos, lo que llevó a que éstos se volvieran cada vez más resistentes a tales compuestos. Dicha resistencia se fue propagando a través de las diferentes poblaciones bacterianas y con ello se vio comprometida seriamente la habilidad de los antibióticos para tratar muchas infecciones. Al comienzo, cuando la penicilina fue introducida por primera vez en la práctica médica, la mayoría de *Staphylococcus aureus* aislados fueron susceptibles. Pero para 1990, aproximadamente el 90% de *S. aureus* aislado era ya resistente a la penicilina. (5).

En estos momentos, el *S. aureus* así como otros Gram-positivos y Gram-negativos patógenos vienen mostrando gran resistencia a los antibióticos que se utilizan actualmente. En 1999, un estudio en el Centros for Disease Control and Prevention Atlanta (CDC), GA, USA (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades), reveló que el 49% de *Salmonella typhimurium*, el 91% de especies de *Shigella*, el 53% de especies de *Campylobacter* y el 10% de *Echerichia coli* aislados clínicamente, eran resistentes a uno o más de los

antibióticos utilizados más comúnmente. Del *S. typhimurium* aislado, por ejemplo, el 28% fue resistente a cinco o más antibióticos (6).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 60% por ciento de las infecciones adquiridas en los hospitales son causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos. Las bacterias realizan muchas "trucos" que les permiten desarrollar resistencia frente a estos compuestos. Éstas producen frecuentemente enzimas que convierten la molécula activa en otra completamente inactiva e inefectiva (7). Tal es el caso de las bacterias productoras de una enzima llamada  $\beta$ -lactamasa como la *Klebsiella* spp., la *Escherichia coli*, la *Pseudomona aeruginosa* y las *Enterobacteriaceae*. En contra de este tipo de bacterias se ha desarrollado una serie de medicamentos inhibidores de esta enzima llamados inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. Entre ellos están el clavulanato, el sulbactam o el tazobactam(6).

### RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN COLOMBIA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

La resistencia a los antibióticos tiene un impacto negativo en la lucha contra la tuberculosis, el cólera, la neumonía, enfermedades que juntas constituyen la causa de muerte de millones de personas anualmente en el mundo. Con el objetivo de conocer cual es la información disponible en los países de América Latina y revisar los patrones de resistencia a los antibióticos de otros microorganismos, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) solicitó a los países miembros de América del Sur y el Caribe su colaboración para recolectar la información nacional disponible en años pasados. En el caso de Colombia existen datos importantes suministrados por diversas fuentes<sup>3 4 5</sup> a la Organización Panamericana de la Salud que datan de los años 1997 y 1998 y que son publicadas en el año 2000. La resistencia en Colombia por año de *Salmonella typhimurium* a la ampicilina en 1997 era del 88% y al Trimetoprima/

Sulfametoxazol del 88%. La *Shigella* spp. En 1997 presentó una resistencia del 56% a la Ampicilina y del 80% al Trimetoprima/Sulfametoxazol y en 1998 un 62% al cloranfenicol y un 89% al Trimetoprima/Sulfametoxazol. La *Shigella dysenteriae* en 1997 presentó un 50% de resistencia al Trimetoprim/Sulfametoxazol. Estos son unos cuantos ejemplos de una importante base de datos de la OPS (8).

### LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

El descubrimiento de los antibióticos y su impacto sobre las infecciones bacterianas representó un capítulo muy importante dentro de la historia de la ciencia del siglo XX. Sin embargo, es sólo hasta ahora cuando comienza a desarrollarse verdaderamente una fuerte lucha contra el aumento de la resistencia a los antibióticos. Para comprender los mecanismos de resistencia hay que conocer los mecanismos de acción de los antibióticos, éstos tienen varias maneras de prevenir el crecimiento o interrumpir el ciclo de vida de una bacteria, así:

1. *Inhiben la formación de la pared celular:* La pared celular de la bacteria es necesaria para mantener la integridad de la célula y para permitir el flujo de agua o de electrolitos a través de la membrana según sean las condiciones internas o externas de la célula.
2. *Estimulan la liberación de autolisinas:* Algunos antibióticos betalactámicos estimulan la liberación de autolisinas que provocan la lisis de la célula, lo que conlleva a muerte celular.
3. *Inhiben la síntesis de proteínas.* La elaboración de proteínas, involucradas en reacciones químicas (como las enzimas) tienen que ser sintetizadas continuamente o la célula bacteriana moriría. Las proteínas están relacionadas directamente con la formación de estructuras y son básicas para el proceso de división celular y el crecimiento.
4. *Interfieren con la síntesis de DNA.* El material genético de la célula tiene que ser replicado continuamente para que la división celular tenga lugar. Si este proceso es interrumpido, la

3 Casellas JM, Pinto ME, Guzmán Blanco M. Infectious Diseases Clinic of North America (1994;8:2945)

4 Datos aportados por diversos laboratorios al Dr. Guzmán Blanco M. Comisión de Resistencia. Asociación Panamericana de Infectología

5 Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Epidemiología y Laboratorio Nacional de Referencia. Ministerio de Salud.

célula no solo no podría dividirse, sino que moriría puesto que un proceso fundamental ha sido puesto en peligro.

5. *Interrumpen la función de la membrana plasmática externa:* La membrana plasmática de la célula, esta constituida por una bicapa lipídica y diferentes proteínas que rodean el contenido bacterial. A excepción del agua y los gases, todos los otros nutrientes requeridos por la célula tienen que ingresar a ésta por medio de proteínas de transporte específico. (1, 9-12).

La resistencia a antibióticos es la capacidad de una célula bacteriana de resistir al daño que desencadena el efecto del fármaco. Los principales mecanismos de resistencia bacteriana son:

1. *Inactivación del antibiótico por medio de enzimas:* Las bacterias pueden producir enzimas que inactivan el fármaco, en las bacterias Gram.-positivas suelen ser plasmídicas, inducidas y extracelulares y en las Gram.-negativas son de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. Las más importantes son las b-lactamasas.
2. *Fracaso de la llegada del antibiótico al punto diana:* Cambios en la pared celular impiden la entrada de ciertos antibióticos ( $\beta$ -lactámicos), alteran los sistemas de transporte (aminoglicosidos en los anaerobios) o la salida del antibiótico por expulsión activa, bomba de flujo, impidiendo que se acumule la cantidad suficiente para que sea eficaz.
3. *Alteración en la unión con el receptor bacteriano:* Alteración en el ADN girasa (resistencia a quinolonas) del 23SrADN (resistencia a macrolidos), de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina, necesarias para la formación de la pared: resistencia a los b-lactámicos: *S. pneumoniae* p. e) (4)

Para que una bacteria adquiriera resistencia a un antibiótico dado tiene que haber una mutación natural en un gen dentro del cromosoma bacteriano (menos común) o el sistema que conduce a la resistencia tiene que ser adquirida. La adquisición de la resistencia a un antibiótico ocurre cuando el material genético es tomado por la bacteria e incorporado dentro del cromosoma o cuando es tomado por la célula pero no es necesariamente incorporado ya que es capaz de replicarse de manera estable e independiente del cromosoma. Tales elementos genéticos son conocidos como plásmidos.

Otra situación que promueve la resistencia a antibióticos es el uso indiscriminado de éstos. Si un antibiótico no es necesario para tratar una enfermedad, tal como las infecciones causadas por virus, el uso del antibiótico en esta situación, incrementa la oportunidad para que se de la selección natural de una cepa bacteriana resistente a ese antibiótico.

## POR QUÉ DESARROLLAR NUEVAS TERAPIAS ANTIMICROBIANAS

La capacidad de los antibióticos para ejercer su acción y curar infecciones depende del aprovechamiento de las diferencias bioquímicas entre las células bacterianas y humanas (16). Los blancos moleculares de los antimicrobianos pueden ser escogidos racionalmente. Un avance importante ha sido el secuenciamiento del genoma microbiano pues ha revelado nuevos blancos moleculares, útiles para el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo poco es lo que se conoce sobre la actividad de estos blancos, lo cual hace muy difícil desarrollar ensayos para estos estudios.

Los patógenos oportunistas, algunos de los cuales son multiresistentes, representan otro reto para el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas. Algunos de estos microorganismos son frecuentemente difíciles de tratar con los antibióticos existentes porque en muchas ocasiones el estado inmunológico del hospedero está deteriorado o su organismo se encuentra en condiciones desfavorables. La población inmunocomprometida por transplantes, pacientes sometidos a inmunoterapia y pacientes con SIDA. Los pacientes inmunocomprometidos por causa del VIH son muy susceptibles a ser infectados por patógenos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*, virus, hongos, y protozoos. Otro caso de enfermedades que se complican por causa de patógenos oportunistas es la fibrosis quística, en la cual los pulmones son colonizados progresivamente por éstos patógenos y dependiendo de la edad del paciente se presenta susceptibilidad a diferentes microorganismos, en la niñez temprana la colonización comúnmente se da por parte de *S. Aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, y en la niñez tardía y la adultez comúnmente la colonización por patógenos oportunistas se da por *Pseudomonas aeruginosa*.(6)

Los patógenos oportunistas antibiótico-multiresistentes representan complicaciones graves en muchas enfermedades, generalmente son muy difíciles de erradicar y como consecuencia de su colonización, el organismo se deteriora por enfermedades concomitantes. En los años 80 diferentes centros clínicos de Estados Unidos reportaron un brote de *Burkholderia cepacia*, un microorganismo patógeno oportunista multiresistente, en pacientes con fibrosis quística, el deterioro orgánico consecuente incluía, bronquitis, atelectasis, hemotisis, neumotórax, fibrosis y finalmente falla respiratoria (6). Los blancos de los antimicrobianos pueden ser escogidos de manera racional con base en las diferencias mencionadas anteriormente y aunque hay un gran número de antibióticos usados en la clínica, no se puede desconocer que la importante variedad de blancos existente, es poco explorada con el fin de diseñar de nuevas moléculas.

## ALTERNATIVAS DE SOLUCIÓN

Actualmente en todo el mundo se vienen desarrollando alternativas nuevas e interesantes para darle solución a la problemática de la resistencia a los antibióticos y a la imperiosa necesidad de nuevos fármacos dada la escasez de medicamentos eficaces y efectivos.

### Genoma bacteriano y blancos de identificación:

El secuenciamiento del genoma bacteriano ha dado como resultado el conocimiento de un importante número de blancos moleculares. Hace un par de años ya se había llevado a cabo el secuenciamiento del genoma de más de 30 bacterias y se estaba realizando el secuenciamiento de 100 microorganismos más. El criterio básico para la selección de un gen como blanco, es que sea esencial para la supervivencia del patógeno en el organismo (18, 19). Diferentes métodos han sido utilizados para el secuenciamiento del genoma bacteriano y para estimar el grupo de genes necesarios para la viabilidad del microorganismo. El análisis comparativo del genoma de *H. influenzae* y *M. genitalium* dio como resultado que como mí-

nimo existen 256 genes necesarios para la existencia de la célula bacteriana (20). Hutchinson y colaboradores utilizaron el método de transposición mutagénica para la determinación de los genes no esenciales de *M. genitalium* y estimaron que hay entre 265 y 350 genes que codifican para proteínas esenciales (21)

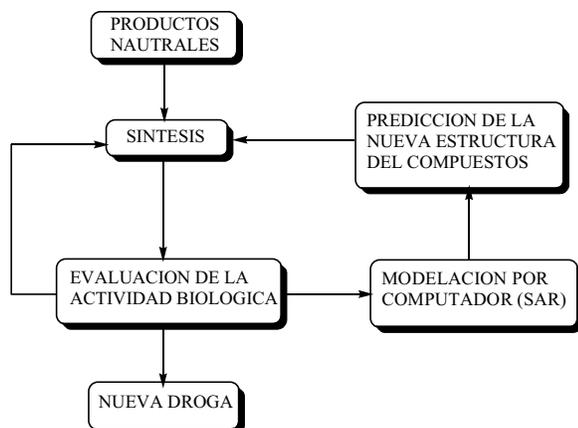
### Bacteriófagos, interesante alternativa de solución:

El conocimiento y aprovechamiento del mecanismo de acción de pequeños bacteriófagos que lisan la pared bacteriana, abre una novedosa línea de investigación para el desarrollo de nuevos antibióticos. Un ejemplo de ello es el trabajo realizado por Thomas Bernhardt y colaboradores (Texas A&M University, Collage Station) que ha mostrado en pasadas investigaciones, que el virion fago-QB produce una proteína que interfiere con la síntesis de la pared celular bacteriana, dando como resultado una “explosión” de la célula, en forma de pequeñas burbujas.

### Productos de origen natural y sintético.

Los productos naturales son el tesoro de la medicina, existe una fuente inmensa de compuestos con actividad biológica que pueden ser encontrados en diferentes familias de plantas. En la familia de *Annonaceae*, encontramos por ejemplo un interesante número de alcaloides y acetogeninas ( $\gamma$ -metilbutenolidos o  $\gamma$ -metilbutenolactonas, con una cadena lateral no ramificada de C30 o C32 unido al C $\alpha$ , esta cadena lateral es usualmente oxidada, exhibiendo 1, 2 ó 3 anillos tetrahidrofuranos y/o grupos hidroxilos, acetoxilos, epoxidos o carbonilos) con un amplio rango de actividad biológica: citotóxica, antitumoral, pesticida, antiviral, antibiótica, etc. Su nuevo y selectivo modo de acción como inhibidores de la fosforilación oxidativa ofrece una potente actividad anticancerígena. Por otra parte el mecanismo basado en la inhibición de enzimas cruciales en las vías metabólicas involucradas en la división celular, convierte a las acetogeninas en moléculas atractivas para el diseño de nuevos agentes quimioterapéuticos (22-30).

La metodología utilizada para obtener nuevas moléculas activas se muestra en la figura 1.



**Figura 1.** Esquema de obtención de compuestos activos. (30)

Al ser capaces de sintetizar moléculas con actividad biológica en el laboratorio, se proveerá a la química médica de material nuevo para trabajar sobre blancos bacterianos con base en la relación estructura actividad. Una vez se tenga un manejo y una comprensión de la relación estructura-actividad y se utilice para sintetizar moléculas de una manera racional la síntesis total ayudará al diseño de análogos para desarrollar compuestos variados que puedan ser evaluados biológicamente.

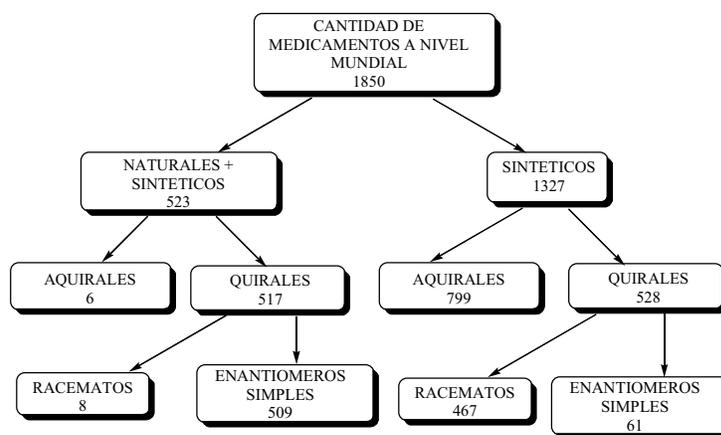
Una de las áreas más importantes de la química orgánica, es el diseño y la síntesis de nuevos fármacos. Estos deben tener además de la estructura que se desea, una correcta solubilidad, el efecto terapéutico que se busca, la resistencia necesaria para superar el metabolismo de

premier paso (si llegara a sufrirlo) o cualquier tipo de degradación, pero esencialmente, no deberá interferir con procesos esenciales del cuerpo. Aproximadamente unos 2.000 compuestos sintetizados son vendidos mundialmente como medicamentos. A continuación se muestra en la figura 2 que la mayoría de éstos son creados en el laboratorio (compuestos sintéticos), el resto son naturales o son producto de modificaciones hechas a los compuestos de la extraídos de la naturaleza (hemisintéticos/naturales).

De la Fig. 2 se puede observar que todos los compuestos naturales y hemisintéticos son quirales y la mayoría de éstos son vendidos como simples enantiómeros. La mayoría de los compuestos sintéticos son aquirales o vendidos como racematos. Esto es porque en muchas mezclas racémicas solo un enantiómero tendrá el efecto deseado, mientras que el otro podrá tener propiedades indeseadas.

## MOLÉCULAS ESTUDIADAS ANTES Y AHORA

Entre los siglos 19 y 20, el científico Paul Ehrlich investigó el efecto del cambio en la estructura química de compuestos peligrosos para observar si había variaciones en la toxicidad. Sus estudios condujeron al descubrimiento del Atoxyl, preparado por calentamiento del arsénico con anilina en presencia de aire.



**Figura 2.** Cantidad de medicamentos estereoespecíficos en el mercado.

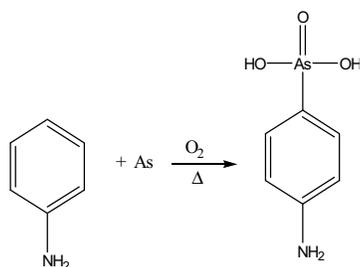


Figura 3. Atoxyl

El Atoxyl fue usado por largo tiempo para el tratamiento de la sífilis, pero con el tiempo la naturaleza toxica del compuesto se volvió notable.

El arsephamine (*Salvarsan*<sup>®</sup>) fue desarrollado en 1912 fue el primer tratamiento efectivo contra la sífilis. Fue toxico para humanos, pero el efecto sobre la espiroqueta que causa la sífilis fue más mortal.

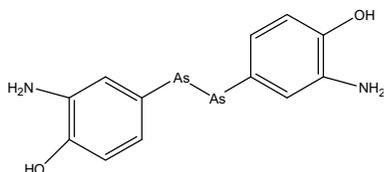


Figura 4. Arsephamine *Salvarsan*<sup>®</sup>

Más tarde el prontosil se convirtió en el primer agente antibacteriano desarrollado. Pero esta vez los avances en la evaluación estructural significaron que cada parte de la estructura del prontosil fuera identificada y evaluada individualmente para determinar la relación estructura - toxicidad. Pronto se descubrió que la parte derecha de la molécula de prontosil (sulfanilamida) poseía actividad antibacterial, dando nacimiento a una clase de compuestos conocidos como las sulfas.

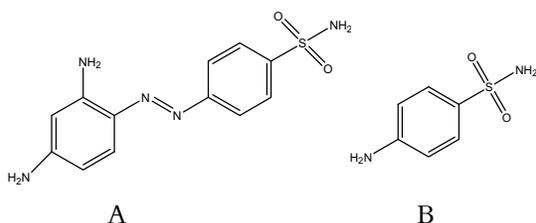


Figura 5. Prontosil indicado como A y Sulfanilamida indicado como B.

**La penicilina** ha tenido muchas variaciones en su estructura (ver fig. 6). Todas las modificaciones de los grupos de las cadenas laterales están

unidas al nitrógeno. Si el grupo de la cadena lateral es removido, el compuesto resultante no tiene actividad biológica, pero al aumentarle el tamaño al grupo R con una carboxamida se incrementa la resistencia a la penicilinas(31). El grupo carboxílico es crítico para su actividad.

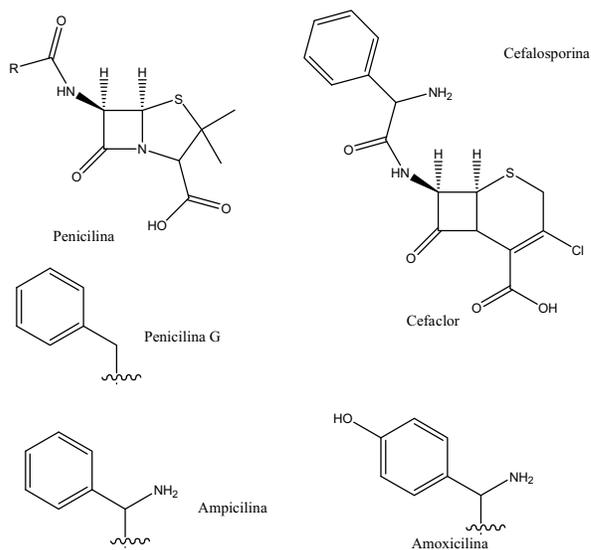
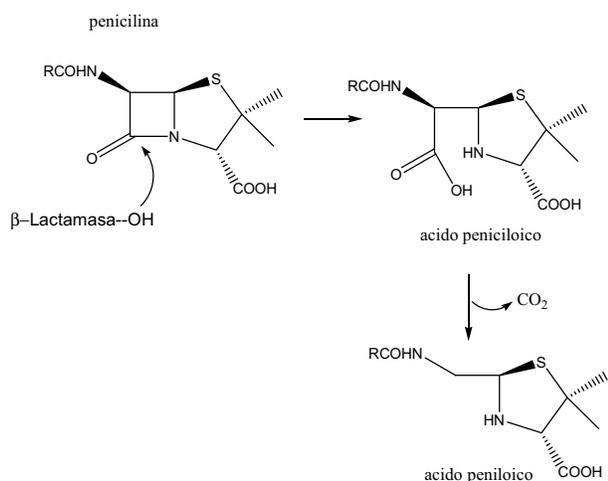


Figura 6. Penicilina y cefaclor y las cadenas laterales para obtener la penicilina G, la ampicilina y amoxicilina.

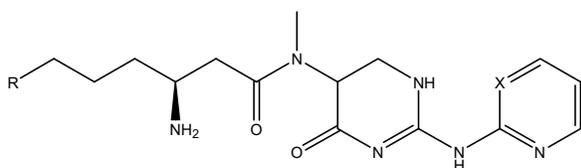
Estos antibióticos **inhiben** la maduración del peptidoglicano (maduración de la pared es la formación de enlaces cruzados pentaglicina entre cadenas del peptidoglicano) que es catalizada por una proteína ligadora de penicilina (PBP) con actividad doble de **carboxipeptidasa** y **transpeptidasa**. (Como carboxipeptidasa la PBP hidroliza la unión entre las dos D-alanina terminales de las unidades péptido-N Acetil Múramico recién incorporadas al peptidoglicano y como transpeptidasa transfiere la D-alanina remanente de la glicina terminal formando una nueva unión peptídica). Estos antibióticos compiten con el sustrato endógeno de la PBP y se unen covalentemente a la enzima por su grupo carbonilo del anillo beta-lactámico, formándose así el complejo inactivo: beta-lactamil-PBP. Las penicilinas son **bactericidas**. Sin embargo son susceptibles de ser destruidos por la acción de enzimas producidas por las bacterias, las b-lactamasas (32) (33). Estas tiene un modo de acción directo sobre el anillo b-lactámico, ver figura 7.



**Figura 7.** Modo de acción de la enzima  $\beta$ -lactamasa (31).

A continuación se presenta una lista de nuevos compuestos sintetizados que han tenido evaluación antimicrobiana:

TAN 1057 A,B dipéptido (Figura 8) activo sobre bacterias Gram-positivas, R =  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  o guanidina, X = CH o N (34).

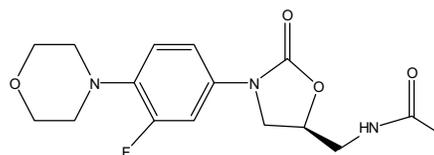


**Figura 8.** Tan 1057

Es un dipéptido al cual se le han sintetizado derivados que contienen heterociclos cuyas cadenas laterales son b-aminoácidos o grupos análogos a la urea. Estos derivados han mostrado amplio espectro de actividad sobre bacterias Gram-positivas (34).

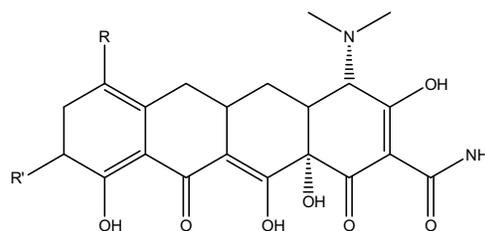
Recientemente la administración de medicamentos y alimentos de Estados Unidos aprobó un medicamento el **linezolid** (ver fig. 9) para el tratamiento de pacientes con infecciones por *Staphylococcus* resistente a Metacilina e infecciones por enterococos resistentes a Vancomicina. Esta oxazolidinona representa el primer antibiótico aprobado de una nueva clase estructural en 35 años. Linezolid, (S)-N-[[3-[3-Fluor-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]-acetamida, es un compuesto sintético que actúa

por inhibición de la iniciación de la síntesis de proteína bacteriana, un mecanismo de acción distinto de los otros antibióticos comercialmente disponibles. Así, la resistencia cruzada entre linezolid y otros agentes antimicrobianos corrientes no ha sido demostrada hasta la fecha. Algunos anaerobios como *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. *Prevotella* spp. son susceptibles a Linezolid. Además, Linezolid ha mostrado buena eficacia en modelos de animales experimentales de otitis aguda media, endocarditis y meningitis debido a muchas bacterias Gram-positivas aeróbicas (35).



**Figura 9.** Linezolid

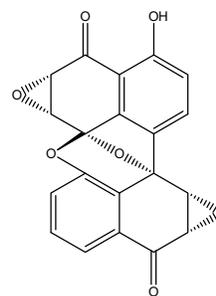
Por otro lado, de las tetraciclinas se han sintetizado una variedad de derivados que siguen la siguiente estructura (ver fig. 10)



**Figura 10.** Derivado tetraciclina (36)

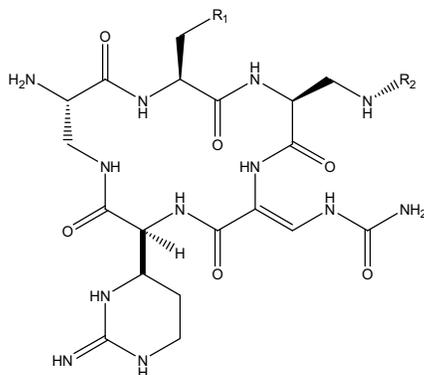
A través de reacciones acopladas con paladio se puede crear una diversa gama de compuestos (36).

Otro potente compuesto de origen natural ha sido sintetizado, se trata de ( $\pm$ )-Spiroxin C (ver fig. 11), para el cual se utilizaron reacciones ya conocidas como base para su síntesis (37).



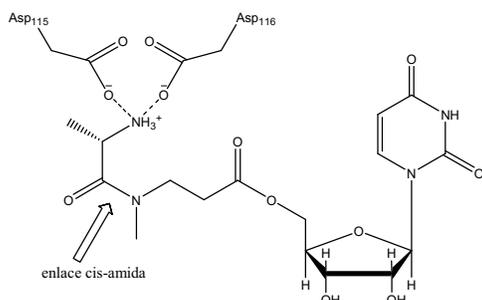
**Figura 11.** Antibiótico natural ( $\pm$ )- Spiroxin C (37).

**Capreomycin IB** es un macrocíclico peptídico (ver fig. 12) con actividad antimicrobiana, fue sintetizado en 27 pasos, con actividad como tuberculostático (38) (39).



**Figura 12.** Capreomycin IB (38)

Una de las estrategias de diseño de un compuesto es la imitación de cadenas peptídicas en nucleósidos, tal es el caso del antibiótico Mureidomicina A (ver fig. 13) (40)

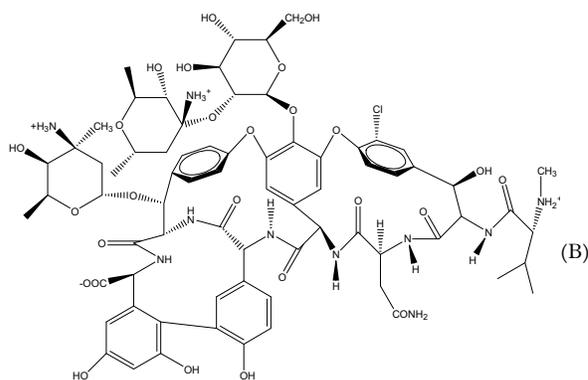
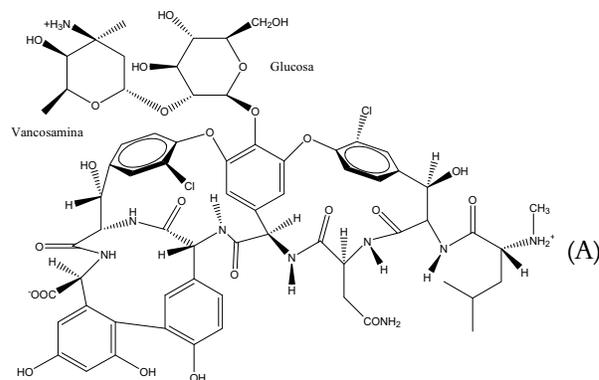


**Figura 13.** Mureidomicina A (41).

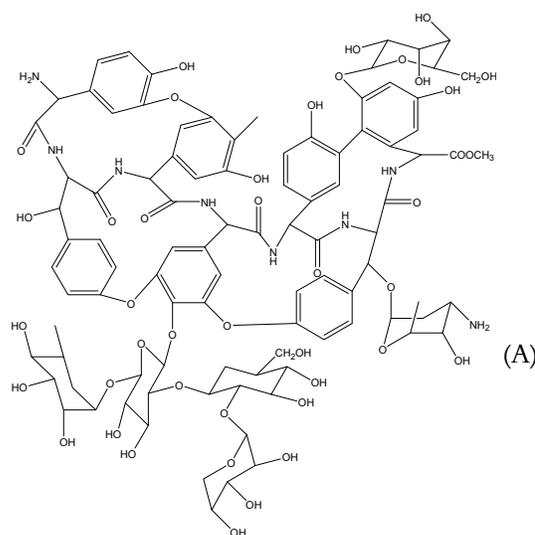
Se han presentado análogos más activos sobre la enzima translocasa de *E. coli*, con porcentaje de 97% de inhibición enzimática y actividad antimicrobiana sobre *Pseudomonas putida*. El derivado tiene un grupo cis-N-metilamida unido a la posición 5' de la uridina, este enlace es el que se requiere para tener la más alta actividad biológica (41) (42) (43).

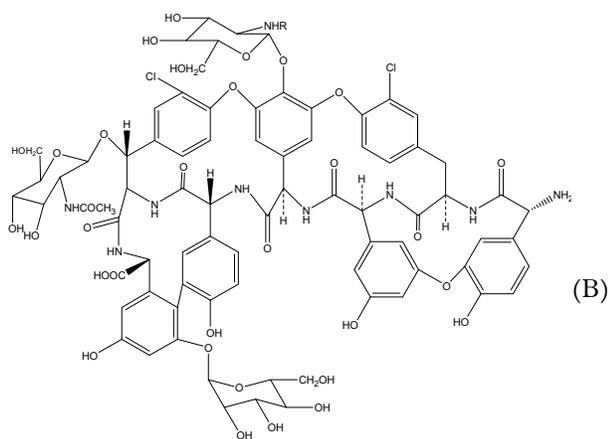
Una variedad de derivados de antibióticos glicopéptidos antibacterianos naturales tales como vancomicina, eremomicina, ristocetin A, teicoplanin A(2)-2 (ver fig. 14 y 15), DA-40926, sus agliconas y también los productos de su degradación parcial con un centro peptídico destruido o modificado, muestran marcada actividad antiretrovi-

ral en cultivos celulares. En particular, los derivados antibióticos de agliconas (ver fig. 16) (44, 45). Es pues este un amplio campo de estudio.

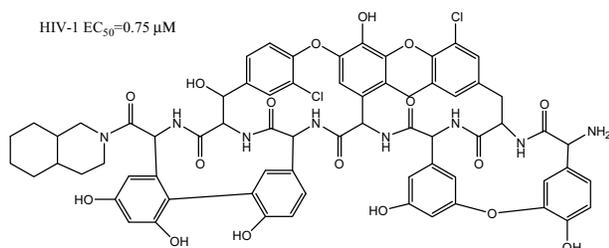


**Figura 14.** Vancomycin (A) y eremomycin (B) (44, 45)



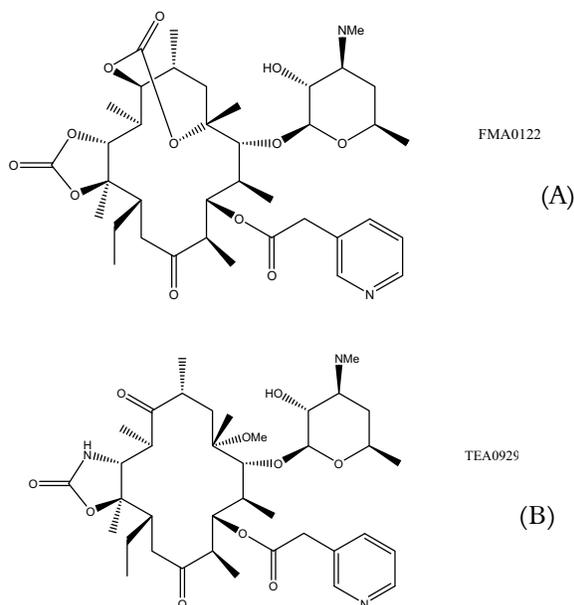


**Figura 15.** Ristocetin A (A) y teicoplanin A(2)-2, R = CH<sub>3</sub>, Ácido decanoico (B). (44, 45)

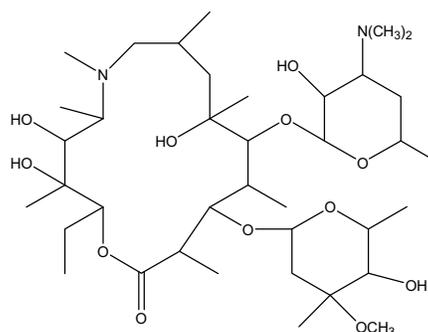


**Figura 16.** Derivados antibióticos de aglicona (44, 45)

Una nueva serie de derivados de aciluros, 3-O-(aril)acetileritromicina A (ver fig. 17), fueron sintetizados y evaluados. Estos compuestos tienen potente actividad antibacteriana no solo sobre patógenos Gram-positivos, incluyendo cepas resistentes a macrólidos-lincosamida-estreptograminas B (MLS(B)) y cepas resistentes que poseen la bomba de flujo, sino también a patógenos Gram-negativos, tales como *H. influenzae*. El compuesto 6,9:11,12-bicarbonato aciluro (FMA0122) fue 2 veces más activo sobre *H. influenzae* que la azitromicina (ver fig. 18) mientras que mostró solo moderada eficacia in vivo en ratas. Sin embargo, el aciluro 11,12-carbamato (TEA0929), mostró potente actividad antibacteriana sobre la mayoría de los patógenos causantes de neumonía adquirida en la comunidad y exhibió excelente eficacia in vivo comparado con los macrólidos de segunda generación. (46).

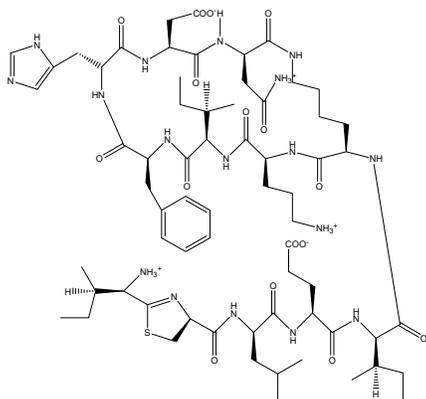


**Figura 17.** 3-O-(aril)acetileritromicina A derivados de Azithromycin, (FMA0122) (A) y TEA0929 (B) (46)



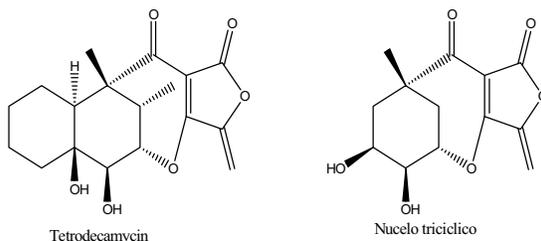
**Figura 18.** Azithromycin (46)

**Bacitracin** (ver fig. 19) es una mezcla de antibióticos inicialmente aislado de *Bacillus subtilis*, una bacteria común de aguas y suelo. Este medicamento se prescribe para tratar infecciones oculares por *Staphylococcus* e infecciones por *Streptococcus*. El enantiomero del antibiótico bacitracin A fue preparado por síntesis total en fase sólida. El ent-Bacitracin A fue igualmente potente que el enantiomero natural in vitro en ensayo de susceptibilidad. (47).



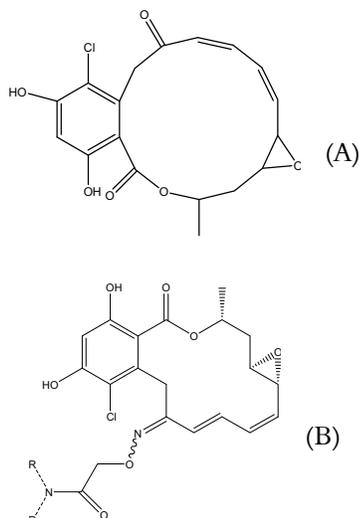
**Figura 19.** Bacitracin A (47)

Del antibiótico policétido tetrodecamicina (ver fig. 20) se ha sintetizado el núcleo tricíclico del a través de eficientes estrategias sintéticas. Se evaluó la actividad antibacteriana del núcleo sobre *Staphylococcus aureus* y sobre *Enterococcus faecalis* y su actividad citotóxica sobre la línea celular de leucemia humana (HL-60), (Jurkat T-células). El núcleo no exhibió crecimiento de patógenos Gram-positivos a MICs >128  $\mu\text{g/ml}$ . La cadena exo-metileno en el ciclo tetronato mostró ser crucial, pero no suficiente para la actividad citotóxica y antibacteriana (48).



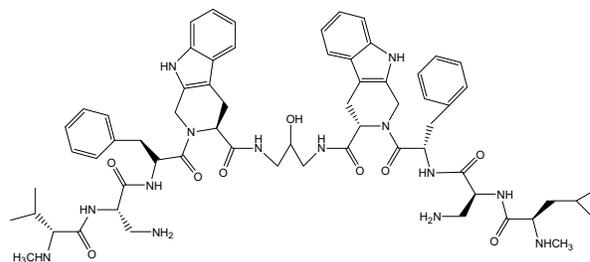
**Figura 20.** Tetrodecamycin y el núcleo derivado de Tetrodecamycin (48)

**Radicolol** (ver fig. 21), es un antibiótico antifúngico macro cíclico que actúa como un inhibidor específico de la proteína Hsp90 que resulta de la inhibición o degradación de la proteína asociada a Hsp90, v-src y la enzima Raf-1 quinasa. Se sintetizó un derivado de Radicolol, el nuevo O-carbamoilmetiloxima (ver fig. 21) y se evaluó la actividad antiproliferativa *in vitro* sobre v-src y células K-ras-transformadas y su actividad inhibitoria sobre la enzima v-src tirosina quinasa. (49).



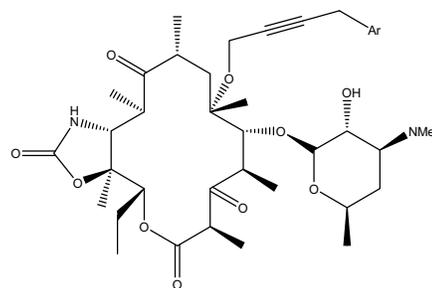
**Figura 21.** Radicolol (A) y O-carbamoilmetiloxima derivado de Radicolol (B) (49).

Se han sintetizados compuestos diméricos análogos de Vancomicina (ver fig. 22) que tienen una actividad 60 veces mayor que vancomicina contra *Enterococcus faecium* (VRE, VanA fenotipo) resistente a vancomicina, basándose en programas de relación estructura-actividad, y presentan además un amplio espectro de actividad antibiótica. (50).



**Figura 22.** Dímero de Vancomycin (50).

Compuestos que contengan la estructura homopropargilcetólida (ver fig. 23) mostraron actividad antibacteriana *in vitro* sobre patógenos resistentes a eritromicina. (51).



**Figura 23.** Estructura homopropargilcetólida (51)

Se ha presentado pues, un problema que mundialmente compromete la salud y la vida de miles de personas, a esta situación hay que hacerle frente, desde la química, la medicina, la biología y desde todas las áreas del conocimiento que sirvan para generar soluciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vester, Birte and Stephen Douthwaite. (2001). Minireview. Macrolide resistance Conferred by Base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(1):1-12.
- López-Brea M. Domingo. (1998). Ventajas e inconvenientes de la política de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 16: 353-355
- Muñoz Sáez M. Soult Rubio J. A, Fernando López M. (1998) Resistencias Bacterianas en la Infección Pediátrica. V Jornadas de Actualizaciones de Infecciones Pediátricas. Sevilla, marzo 1998.
- S. Lapeña. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias. 1999
- Panlilio, A.L. et al. (1992). "Methicilin-resistance *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991". *Infect. Control Hospital Epidemiology.* Vol. 13, pp. 582-86
- Christensen, Dale. et al. (2001). "Phage display for target-based antibacterial drug discovery". *Drug Discovery Today.* Vol. 6, N° 14, julio, pp. 721-27.
- Habeck, Martina. (2001). "Trojan Antibiotics". *Drug Discovery Today.* Vol. 6, N° 7, abril, pp. 330-31.
- Organización Panamericana de la Salud/OMS Colombia: Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. Publicaciones en Texto Completo Sobre Uso Racional de Medicamentos: 2000.
- Theilgaard, Hanne Aae et al. (2001). Quantitative Analysis of *Penicillium chrysogenum* Wis54-1255 Transformants Overexpressing the penicillin Biosynthetic Genes. *Biothechnol. Bioeng.* 72(4):379-388.
- Nash, Kevin A. (2001). Effect of drug concentration on emergence of Macrolide Resistance in *Mycobacterium avium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(6):1607-1614.
- De Kievit, Teresa R. Et al. (2001). Multidrug Efflux Pumps: Expression Patterns and Contribution to Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(6):1761-1770.
- Hoiby, Niels et al. (2000). Excretion of  $\beta$ -lactam Antibiotics in Sweat-a Neglected mechanism for Development of Antibiotic Resistance? *Antimicrob. Agents Chemother.* 44(10):2855-2857.
- David, R. MD FACP. 40th Annual Meeting of the Infection Disease Society of America: Antibiotic Resistance. Archivo. URL: [http://medscape.com/viewprogram/2050#medscape\\_disclaimer](http://medscape.com/viewprogram/2050#medscape_disclaimer). Oct 24-27, 2002; Chicago, Illinois. Acceso noviembre de 2003.
- Martin L. Gilpin and Peter H. Milner. Over the past 40 years the glycopeptide antibiotics have played a crucial role in treating bacterial infections, but how long can it continue? HTML. URL: <http://www.chemsoc.org/chembytes/ezinc/1997/resist.htm>.
- S.B. Levy. (1998) the Challenge of Antibiotic resistance. *Scientific American*, March, pp. 46-53.
- Ahern, Jhon. (2002). Effectiveness of a Criteria-based Educational Program of appropriate Use of Antibiotics. *Infections in Medicine.*
- Walsh, C. (2000). Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*, 406(6797): 775-781.
- Yuan, Zhengyu., et al. (2001). "Deformylase as a novel antibacterial target". En: *Drug Discovery Today.* Vol. 6, N° 18, septiembre, pp. 954-60.
- Chu, D. T. W. et al. (1996). New direction in antibacterial research. *J. Med. Chem.* 39, 3853-3874.
- Mushegian, A. R. and Koonin, E. V. (1996). A minimal gene set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10268-10273
- Hutchinson, C.S. et al. (1999). Global Transposon Mutagenesis and a minimal micoplasm genome. *Science.* 286, 2165-2169.
- F. Effenberger and J. Syed. (1998). Stereoselective Synthesis of biologically Active Tetrone acids. *Tetrahedron: Asymmetry* 817-825.
- Venugopal, J. R. V. Mukku. et al. (2000). New Butenolides from Two marine Streptomycetes. *J. Nat. Prod.* 63, 1570-1572.
- De la Torre, M. C., García, I., Sierra, A. (2002). An Approach to Furolabdanes and Their Photooxidation Derivates from R-(+)-Sclareolide. *J. Nat. Prod.* 65, 661-668.
- Marshall, A and Devender, E. (2001). Synthesis of (-)-Deoxyepikalide, the Enantiomer of Degradation Product of the Furanocembranolid Pukalide. *J. Org. Chem.* 66, 8037-8041.
- Brückner, Reinhard. (2001). The  $\beta$ - elimination route to stereodefined  $\beta$ -alkylidenebutenolides. *Chem. Commun.* pp 141-152.
- Marshall, A and Jiang, H. (1999). Total Synthesis of the cytotoxic *Threo, Trans, Threo, Trans, Threo* Annonaceous Acetogenin Asimin and Its C-10 Epimer: Unambiguous Confirmation of Absolute Stereochemistry. *J. Nat. Prod.* 62, pp 1123-1127.
- Niccolai, D. Tarsi, L. and Russell J. Thomas. (1997). The renewed challenge of antibacterial chemotherapy. *Chem Comm.* pp. 2333
- Harcken, Christian and Reinhard Brueckner. (2001). Elucidation of the Stereostructure of the Annonaceous acetogenin (+)-montecristin through, Total Synthesis. *New J. Chem.* 25, 40-54.
- Hakimelahi, Gholam H. et al. (2001). Synthesis and Biological evaluation of purine-containing Butenolides. *J. Med. Chem.* 44, 1749-1757.
- Penicillinase-Resistance Penicillin. A Family Medicine Resource. HTML. URL: <http://www.fpnotebook.com/ID152.htm>. Consultado noviembre de 2003.
- Penicillin-Mechanism. Chemical Society. HTML (Online) URL: [http://www.Chemsoc.org/exemplarchem/entries/2002/stanley/06\\_Mechanism/Mechanism.htm](http://www.Chemsoc.org/exemplarchem/entries/2002/stanley/06_Mechanism/Mechanism.htm) Consultado noviembre de 2003.
- Wright AJ. *Mayo Clin Proc.* (1999) Division of infections diseases and internal Medicine, Review. *Mayo Clinical Rochester.* Minnesota 55905. USA. Mar; 74(3) 290-307
- Brands, Michael, et al. (2003). Pyrimidinone antibiotics-heterocyclic analogues with improved antibacterial spectrum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 16, 2641-2645.
- YQ, Xion., Yeaman MR and Bayer SA. (2000). Linezolid: A new Antibiotic. *Drugs Today (Barc. Sep)*; 36(9):631-9.
- Nelson, Mark L, et al. (2003). Versatile and facile synthesis of diverse semisynthetic tetracycline derivatives via Pd-catalyzed reactions. *J. Org. Chem.* 68(15):5838-5851.
- Miyashita, Kazuyuki et al. (2003). Total Synthesis of ( $\pm$ )-Spiroxin C. *Org. Lett.* 5(15):2683-2686.
- DeMong, Duane E. and Robert M. Williams. (2003). Asymmetric Synthesis of (2S, 3R)-Capreomycin and the Total Synthesis of Capreomycin IB. *J. Am. Chem. Soc.* 125(28):8561-8565.
- Miyashita, Kazuyuki et al. (2003). Total Synthesis of an Antitumor Antibiotic, Fostriecin (CI-920). *J. Am. Chem. Soc.* 125(27):8238-8243.
- Al-awar, Rima S. et al. (2003). A Convergent Approach to cryptophycin 52 Analogues: Synthesis and Biological Evaluation of a Novel series of Fragment A Epoxides and Chlorohydrins. *J. Med. Chem.* 46(14):2985-3007.

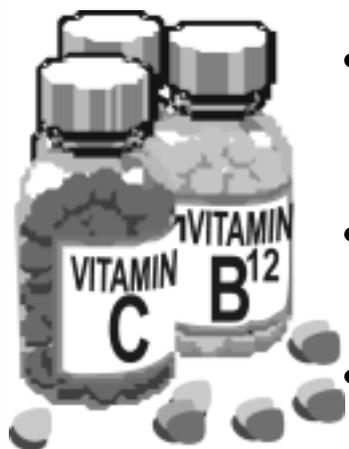
41. Howard, Nigel I and Timothy D. H. Bugg. (2003). Synthesis and activity of 5'-Uridinyl dipeptide analogues mimicking the amino terminal peptide chain of nucleoside antibiotic mureidomycin A. *Bioorg. Med. Chem.* 11(14):3083-3099.
42. Olsufyeva, Eugenia N, et al. (2003). Synthesis and antitumor activity of new D-galactose- containing derivatives of doxorubicin. *Carbohydrate Research.* 338(13):1359-1367.
43. Farquhar D, Cherif A, Bakina E, Nelson JA. (1998). Intensely potent doxorubicin analogues: structure-activity relationship. *J Med Chem.* 12;41(6):965-72.
44. Balzarini, Jan et al. (2003). Antiretroviral Activity of Semisynthetic Derivatives of Glycopeptide Antibiotics. *J. Med. Chem.* 46(13):2755-2764.
45. Borger, Dale L. (2001). Vancomycin, teicoplanin, and ramoplanin: Synthetic and mechanistic studies. *Medicinal Research Reviews.* 21 (5): 356 – 381.
46. Tanikawa, Tetsuya et al. (2003). Synthesis and Antibacterial Activity of a Novel Series of Acylides: 3-O-(3-Pyridyl)acetylerythromycin A Derivatives. *J. Med. Chem.* 46(13):2706-2715.
47. MacDougal, Patrick G. and John H. Griffin. (2003). Enantiotracin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 13(13):2239-2240.
48. Paintner, Franz F. et al. (2003). Synthesis and antimicrobial activity of tetrodecamycin partial structures. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 11(13):2823-2833.
49. Ikuina, Yoji et al. (2003). Synthesis and Antitumor Activity of Novel O-Carbamoylmethyloxime Derivatives of Radicol. *J. Med. Chem.* 46(12):2534-2541.
50. Ahrendt, Kateri A. et al. (2003). Identification of potent and broad-Spectrum antibiotics from SAR studies of a Synthetic Vancomycin Analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13(10):1683-1686.
51. Keyes, Robert F. et al. (2003). Synthesis and Antibacterial Activity of 6-O-Arylbutyryl Ketolides with Improved Activity against Some Key Erythromycin-Resistant Pathogens. *J. Med. Chem.* 46(10): 1795 – 1798.

Fecha de Recibo: Diciembre 3 de 2003

Fecha de Aceptación: Mayo 11 de 2004

## Centro de Información y Documentación de Medicamentos, Alimentos y Productos Naturales de la Universidad de Antioquia

# CIDUA



- Si usted tiene alguna duda sobre aspectos relacionados con los medicamentos, alimentos y los productos naturales, consulte al teléfono: 2 10 54 55 o solicite personalmente su consulta en la Universidad de Antioquia Facultad de Química Farmacéutica bloque 02- 123, de lunes a viernes en el horario de 8 a.m a 6 p.m.
- El CIDUA cuenta con textos y revistas especializadas en el área de los medicamentos, alimentos y productos naturales, con bases de datos sobre medicamentos MICROMEDEX, IDIS y acceso a base de datos sobre productos naturales NAPRALERT.
- Entre la población beneficiada se encuentran estudiantes de pre y posgrado del área de la salud, instituciones de salud, empresas fabricantes y distribuidoras de medicamentos, alimentos y productos naturales, empresas prestadoras de servicios y la comunidad en general.

Teléfono: 2 10 54 55    Telefax: 2 10 54 56  
Dirección electrónica: [cidua@farmacia.udea.edu.co](mailto:cidua@farmacia.udea.edu.co)