



Combinación de fármacos para el tratamiento de infecciones bacterianas

Descripción

La lucha frente a las infecciones bacterianas, especialmente las causadas por cepas multirresistentes, es una de las mayores amenazas para la salud global. Debido a esta emergencia sanitaria, hay una creciente necesidad de buscar nuevas terapias para tratar enfermedades respiratorias. Con el fin de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, se ha ensayado la combinación de dos compuestos con actividad antimicrobiana: un antibiótico de último recurso (la polimixina B, PMB) y un lípido antimicrobiano que se encuentra en las vías respiratorias (la esfingosina, Sph).

Tras la combinación de ambos componentes, en cantidades que se considerarían subóptimas, se consigue un efecto sinérgico, que promete ser eficaz en el tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias, especialmente neumonía y bronquitis aguda causadas por bacterias Gram negativas. La combinación de fármacos y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas se han protegido mediante patente ([ES3030207A1](#)).

¿Cómo funciona?

El mecanismo de acción se basa en el efecto sinérgico de ambos compuestos, permitiendo utilizar concentraciones subóptimas. La cantidad de PMB que se incluye en esta combinación es mucho menor que la que se utiliza para el tratar enfermedades respiratorias con PMB sola. Por otro lado, la cantidad de Sph utilizada en dicha combinación también se considera subóptima en comparación con la cantidad que sería necesaria para observar un efecto si se utilizara sola.

La PMB es un antibiótico de último recurso debido a sus efectos adversos. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de alterar la permeabilidad de las membranas externa e interna de las bacterias Gram negativas, generando la fuga del material intracelular y la muerte bacteriana.

La Sph es un lípido antimicrobiano presente en las vías respiratorias, capaz de interactuar con los fosfolípidos cargados negativamente en las membranas bacterianas. Es un agente antibacteriano de amplio espectro, que puede actuar directamente sobre la membrana celular bacteriana y lisarla, eliminando eficientemente bacterias Gram positivas y Gram negativas.

El tratamiento conjunto de PMB y Sph es efectivo disminuyendo tanto el crecimiento bacteriano como su actividad metabólica. Probablemente, la PMB, al favorecer el contacto entre las membranas externa e interna de bacterias Gram negativas y el intercambio de fosfolípidos entre ambas membranas, facilita la unión de la Sph a determinados lípidos de membrana bacteriana potenciando su efecto antimicrobiano.

Esta combinación está especialmente indicada para el tratamiento de infecciones respiratorias como pueden ser: bronquitis aguda o neumonía, preferentemente causadas por bacterias Gram negativas y más aún las causadas por Gram negativas multirresistentes a antimicrobianos, como pueden ser las pertenecientes a los géneros *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* o *Haemophilus*. Por otro lado, la composición se puede administrar de forma simultánea o secuencial por vía inhalatoria o intranasal.

In vivo, hemos demostrado la eficacia del tratamiento con la combinación PMB/Sph en un modelo murino de infección respiratoria. La coinstilación del patógeno junto con la combinación PMB/Sph ha demostrado una reducción significativa de la carga bacteriana pulmonar a las 24 h en comparación con ratones infectados no tratados o ratones infectados tratados con PMB o Sph por separado. Por otra parte, su efecto terapéutico también ha sido demostrado en un modelo murino de ratones con una infección respiratoria previamente establecida, donde el tratamiento con la combinación PMB/Sph redujo de manera significativa la carga bacteriana.

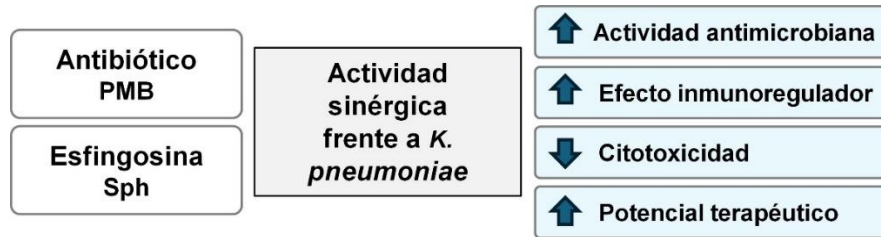


Figura 1. Ventajas de la combinación de PMB y Sph para el tratamiento de infecciones bacterianas

¿Qué problema resuelve ?

Las infecciones bacterianas, y especialmente las causadas por bacterias multirresistentes, constituyen uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, por lo que se demandan nuevas terapias que puedan hacer frente a las enfermedades infecciosas. Con la combinación terapéutica que presentamos, utilizando niveles subóptimos de dos fármacos, se obtiene un efecto sinérgico muy prometedor para el tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias.

Ventajas competitivas frente a otras investigaciones

- **Mayor eficacia:** La combinación de PMB y Sph tiene un claro efecto sinérgico frente a las bacterias Gram negativas, lo que reduce significativamente la carga bacteriana en las infecciones respiratorias.
- **Reducción de efectos adversos:** Al ser una terapia sinérgica, la cantidad de PMB necesaria es menor a la que se utilizaría individualmente. Esto es crucial ya que la PMB es un antibiótico de último recurso con efectos secundarios.
- **Mejora de la respuesta inmune:** El tratamiento con de PMB y Sph promueve el reclutamiento de neutrófilos, lo que aumenta la defensa del huésped.
- **Valor terapéutico probado:** El tratamiento ha demostrado su eficacia incluso en infecciones ya establecidas.

¿Dónde se ha desarrollado?

El trabajo lo ha desarrollado el Grupo de Investigación UCM “Respira”, que cuenta con una amplia experiencia en las áreas de enfermedades respiratorias, interacción patógeno-huésped y biología molecular y celular del alvéolo. El trabajo actual del grupo se centra en la inmunidad innata pulmonar con dos objetivos clave:

- La identificación de los factores antiinfecciosos pulmonares y las sinergias entre ellos y los fármacos antimicrobianos.
- El estudio de los factores inmunomoduladores del fluido alveolar como las [colectinas pulmonares](#) (SP-A y SP-D) y los fosfolípidos alveolares, que activan los mecanismos moleculares y celulares necesarios para limitar la inflamación, reparar el tejido dañado y volver a la homeostasis.

Y además

Se buscan empresas del sector interesadas en continuar el desarrollo de estos trabajos de investigación y en explotar la patente.

Responsable de la investigación

Cristina Casals Carro, ccasalsc@ucm.es

Departamento: **Bioquímica y Biología Molecular**

Facultad: **Ciencias Químicas**

Web: <https://www.ucm.es/respira>