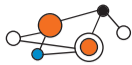


INVESTIGAMOS

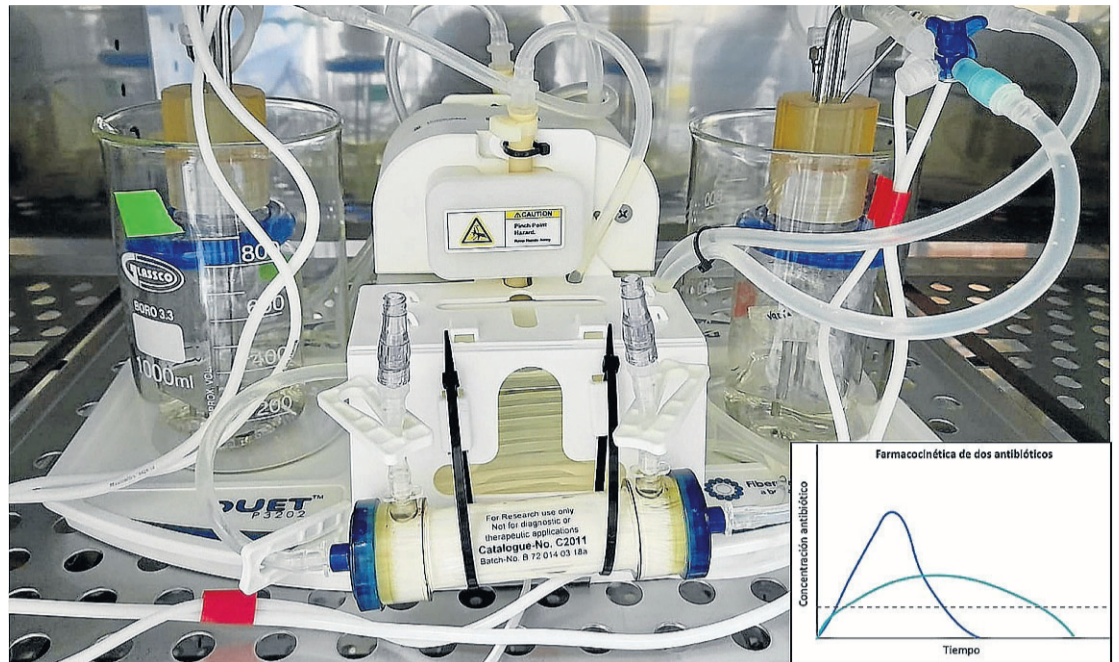


Con la colaboración de la Unidad de Cultura Científica de la Universidad de Zaragoza

# FARMACOCINÉTICA

## >BIORREACTORES PARA DESARROLLAR NUEVOS ANTIBIÓTICOS

El consorcio ERA4TB es el mayor de la historia de la Unión Europea para el desarrollo preclínico de nuevos tratamientos contra la tuberculosis. En la Universidad de Zaragoza se está implementando una tecnología clave para conseguir este objetivo. Se trata del sistema de fibra hueca (HFS), ya aprobado por la Agencia Europea del Medicamento. La alta capacidad de análisis que se está generando sitúa a la Universidad de Zaragoza a la vanguardia del desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas a nivel mundial



En el centro, cartucho de fibras huecas del biorreactor HFS. En la gráfica, comparativa del cambio de concentración de dos antibióticos con el paso del tiempo. DIANA A. AGUILAR AYALA

**PIONEROS** Cuando un antibiótico entra en nuestro organismo (por ejemplo, al tomar una pastilla), es absorbido a una cierta velocidad. Dependiendo del antibiótico, se distribuye de una determinada manera en diferentes partes del cuerpo para, finalmente, ser eliminado, bien por la orina, bien por las heces o degradado por el hígado (nuestro sistema de detoxificación). Todo esto se conoce como farmacocinética, o PK, y viene a ser lo que el cuerpo le hace al medicamento. Estos procesos son específicos de cada molécula y hacen que la concentración efectiva de un fármaco no sea constante, sino que varíe con el tiempo y dependiendo de las diferentes partes del cuerpo donde se encuentre. Para ejercer su acción terapéutica los antibióticos tienen que entrar en contacto directo con las bacterias que están causando la infección; la cantidad de compuesto y la duración de esta interacción y, por tanto, la eficacia de un tratamiento, dependerá de la PK (farmacocinética) de cada antibiótico. En el desarrollo de antibióticos, la mayoría de los experimentos que se realizan en el laboratorio no tienen en cuenta estas variaciones de PK, sino que usan siempre la misma concentración durante todo el experimento, lo que hace que no sea un reflejo de lo que ocurre en los pacientes cuando son tratados con antibióticos.

El sistema HFS (Hollow Fiber System o Sistema de Fibra Hueca) nos permite imitar estas variaciones en la PK de un fármaco en el cuerpo humano, y así poder estudiar el efecto que tiene en unas condiciones mucho más similares a lo que ocurre en la realidad al tratar a un paciente. Gracias a estos biorreactores, al poder probar en el laboratorio muchas condiciones a la vez, se pueden diseñar tratamientos mejores y más optimizados. De manera pionera en Europa, la Universidad de Zaragoza está poniendo en marcha esta tecnología en laboratorios de nivel de bioseguridad 2 y 3.

### EL PROYECTO

- **Objetivos** Desarrollar nuevas terapias de antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias.
- **Participantes** El Consorcio ERA4TB está formado por más de 30 instituciones internacionales público-privadas que incluyen universidades, organismos públicos de investigación, pequeñas y medianas empresas, ONGs y compañías farmacéuticas.
- **Financiación** El proyecto está financiado por la Unión Europea a través del programa Innovative Medicines Initiatives 2 Joint Undertaking.
- **Periodo de ejecución** 2020-2026.
- **Web** [era4tb.org/](http://era4tb.org/).

### ¿NO EXISTEN YA SUFICIENTES ANTIBIÓTICOS?

Los antibióticos son clave en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Sin embargo, su uso excesivo e indebido a nivel mundial ha llevado al desarrollo de cepas resistentes. Alrededor de 700.000 personas mueren cada año en todo el mundo a causa de infecciones bacterianas comunes pero que son resistentes a dichos antibióticos. España tiene uno de los índices más altos de resistencia a los antibióticos dentro de la UE, con unas 3.000 muertes al año por esta causa, según el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos. Si no se implementan terapias antimicrobianas alternativas se estima que en 2050, alrededor de 10 millones de personas morirán en el mundo cada año como resultado de infecciones resistentes a los antibióticos; esto es mucho más que todas las muertes causadas por la covid-19. Se necesitan por tanto urgentemente nuevas estrategias para desarrollar terapias eficaces contra estas infecciones.

### ¿CÓMO FUNCIONA EL HFS?

Los biorreactores HFS son cartuchos que contienen miles de fibras huecas de unas 200 micras de diámetro. El resto del espacio del cartucho, que no engloba las fibras, es el espacio extracapilar (ECS). El líquido que entra por los extremos del cartucho pasa a través del interior de las fibras y permite la difusión de los nutrientes y antibióticos al ECS, mientras que los microorganismos permanecen en el ECS sin poder acceder al interior de las fibras. Así mismo, otras moléculas pequeñas, como productos de desecho metabólicos generados por los microorganismos, pueden atravesar libremente las fibras y son eliminados del sistema, de manera que hay una regeneración continua del medio de cultivo. En el HFS los compuestos a estudiar se inyectan y se eliminan a través de unas bombas controladas de manera automática. La velocidad de infusión y eliminación está diseñada para imitar la farmacocinética (PK) de los compuestos en los pacientes. Además, el sistema puede imitar la PK de varios compuestos a la vez, lo que permite ensayar varios antibióticos en combinación. Esto es importante, puesto que la terapia combinada con varios antibióticos es una estrategia clave para evitar la aparición de resistencias. Luego, los datos que se obtienen del HFS se analizan con modelos matemáticos para predecir las dosis y pautas de administración óptimas del antibiótico en la población de estudio, tanto para aumentar la eficacia de los tratamientos como para reducir la probabilidad de aparición de resistencias.

### ¿POR QUÉ EL HFS DISMINUYE EL USO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN?

Para poder diseñar ensayos clínicos de nuevos fármacos con una alta probabilidad de éxito, a menudo es necesario probar muchas condiciones en animales de experimentación que nos permitan determinar la eficacia de un compuesto a diferentes dosis y en diferentes combinaciones de tratamiento. La tecnología de biorreactores HFS, ligada al análisis de los datos a través de modelos matemáticos, permite simular estos experimentos de manera que sean necesarios muchos menos estudios 'in vivo'. Esto supone una reducción importante (que no eliminación) en el uso de animales de experimentación.

SANTIAGO RAMÓN GARCÍA  
INVESTIGADOR ARAID EN UNIZAR  
AINHOA LUCÍA QUINTANA  
INVESTIGADORA SENIOR DE UNIZAR