

# Antimicrobianos:

la permanente búsqueda del hombre  
para mitigar a las enfermedades infecciosas

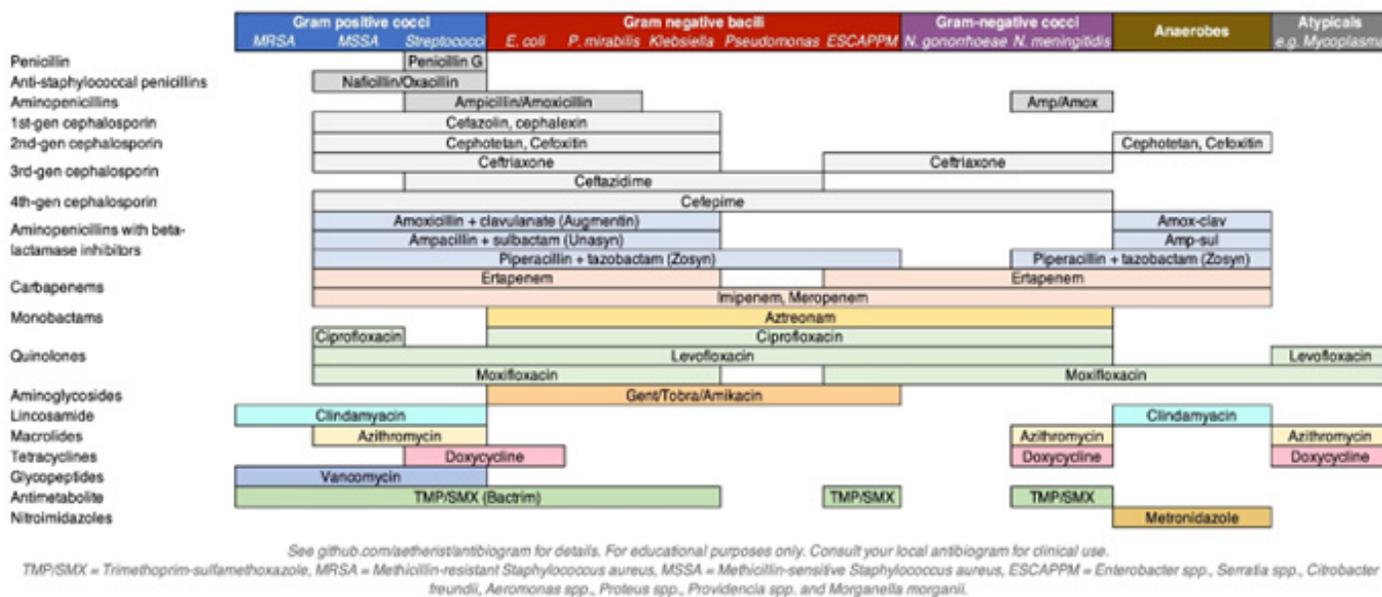


Por Dr. David Trujillo Ceballos

En la actualidad, numerosos son los especialistas y profanos quienes reconocen la importancia que los primeros antibióticos tuvieron en la evitación de muertes asociadas a agentes infecciosos alrededor del mundo. Aunque desde entonces hasta nuestros días, el acopio de agentes antimicrobianos a la botica médica aumentó de forma significativa, el uso abusivo, indiscriminado e incorrecto de los mismos ha traído como consecuencia una caída de su efectividad terapéutica al incrementarse las resistencias microbianas a ellos. Ahora, infecciones que hasta hace unos años eran tratables, se empiezan a tornar de difícil tratamiento, conduciendo a aquellos que las padecen al umbral de la muerte. Es por ello, que las autoridades sanitarias de nuestro país han instaurado medidas regulatorias (e.g., la presentación de una receta en la que se inscriben las indicaciones médicas precisas, y

la identidad y autorización del médico que la expide) que restringe el uso de los distintos agentes antimicrobianos.

Los antimicrobianos pueden ser clasificados como desinfectantes, esterilizantes y sanitizantes. Estos tienen en común el procurar la disminución de los agentes microbianos sean estos considerados como patógenos, saprófitos (i.e., aquellos que nunca producirán una enfermedad en un ser vivo), u oportunistas (i.e., aquellos que provocan enfermedad cuando el huésped se encuentra inmunodeprimido), al interferir con la síntesis de la pared celular, de proteínas, y de ácidos nucleicos, o con el progreso de diversas rutas metabólicas involucradas en el control del proceso de crecimiento y multiplicación de virus, bacterias, hongos y parásitos <sup>1</sup>.



**Cuadro de sensibilidad microbiana.**

Archivo de imagen disponible bajo la licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International. Este cuadro representa la sensibilidad de 5 diferentes microorganismos al ser expuestos 19 antibióticos en referencia cruzada, es decir por ejemplo el streptoco es susceptible a la penicilina g.

Dada la importancia de los antimicrobianos para la salud pública, consideramos importante proveer al lector de información histórica general sobre cómo y cuándo fueron identificados y sobre algunas de sus características químicas y modos de acción. Como ha sido el caso para otros logros de la biomedicina moderna, el de los antimicrobianos cuenta con anécdotas que tocan la suerte de los investigadores, rebasan los muros de los laboratorios, e involucra rencillas extra-científicas.

### **La investigación biomédica y la identificación y desarrollo de antimicrobianos.**

El conocimiento sobre la existencia de sustancias capaces de limitar el crecimiento de microorganismos se extiende en pasado a cientos de años en la historia. No obstante, también se reconocía que estas sustancias con frecuencia eran muy tóxicas para el uso en humano, circunstancia que retrasó su uso en la medicina. Como ejemplo de este tipo de compuestos se puede mencionar a la piodianina que es una toxina producida por la *Pseudomonas aeruginosa*, y que al desconocer que fármaco puede inhibir esta toxicidad en el paciente, se administraba a éste, una buena cantidad de antimicrobianos, sin resultados favorables, cuando lo importante era encontrar alguna sustancia que inhibirá la producción de la toxina por parte de la *Pseudomonas aeruginosa*.

Una costumbre comúnmente adoptada por los pioneros de este campo del conocimiento fue la de inferir el uso de compuestos como antimicrobianos al observar su capacidad bacteriostática o bactericida. Un caso de

ilustra esa afirmación es el salvarsán, colorante arsenical propuesto por Paul Ehrlich para tratar la sífilis, la tripanosomiasis y algunas otras enfermedades producidas por protozoos.

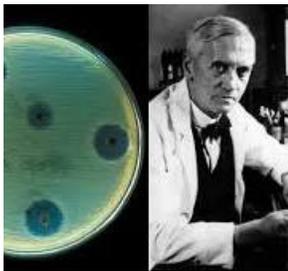


### **Descubrimiento de la Penicilina.**

En 1928, el científico escocés Alexander Fleming observó en una caja cultivada con

bacterias el efecto bactericida del hongo *Penicillium spp* que lo había contaminado. En particular, Fleming notó que el crecimiento del hongo afectaba la proliferación de las colonias bacterianas. Aunque es común comentar que este descubrimiento resultó de un descuido ocurrido al momento de cultivar a las bacterias, la observación aguda de Fleming nos devela que en realidad fue producto de un programa de investigación metódica llevada a cabo por este bacteriólogo. En palabras de Fleming: "Uno a veces encuentra lo que no estaba buscando"<sup>2</sup>. En verdad, Fleming fue médico participante en la Primera Guerra Mundial y conocía las consecuencias devastadoras de las infecciones bacterianas que adquirirían los soldados heridos en los campos de batalla. Por otro lado, sabía que la ubicación cercana de su laboratorio a aquellos interesados en estudiar a los hongos ponía en riesgo al suyo de contaminarse de esporas generadas por agentes micóticos. No obstante, independientemente de las vicisitudes que rodearon al descubrimiento de Fleming, su trabajo fue un parteaguas en el área de la farmacología de los agentes antimicrobianos. La penicilina, como nombró a este antibacteriano Alexander Fleming, se tornó en una molécula modelo que más tarde

permitió el desarrollo de diversos compuestos antibacterianos<sup>3,4</sup>. Finalmente, hay que destacar que la incapacidad tecnológica del laboratorio de Fleming para aislar a la penicilina le llevó a enviar muestras de sus medios de cultivo a Howard Florey (farmacólogo australiano) y Ernst Chain (bioquímico alemán), dichos trabajos realizados en Oxford, quienes finalmente la purificaron permitiéndonos de este modo conocer su estructura química.



En conjunto, estos descubrimientos llevaron a Fleming, Florey y Chain a ser galardonados con el Premio Nobel de Medicina en el año de 1945.

### **El primer antibiótico sintético**

A fines de los 1920's, una compañía química alemana llamada *Farbenindustrie*, financió una iniciativa dedicada al estudio de los colorantes sintéticos como agentes antimicrobianos. Así, en 1932, uno de sus científicos, Gerhard Domagk mostró que el *Prontosil Rubrum* (un colorante rojo) protegía a conejos y ratones infectados por estafilococos y estreptococos. El análisis subsecuente de la estructura química del *Prontosil Rubrum* evidenció que compartía características con las denominadas sulfonamidas, abriendo la posibilidad de utilizar a estos compuestos sintéticos como antimicrobianos en humanos. De hecho, la hija del propio Domagk fue tratada exitosamente con la aplicación de una sepsis, y la sulfadiazina y acompañada del uso de plasma fue una medida primordial en la atención de pacientes quemados en el incendio en el centro nocturno Cocoanut en Boston . Con ello, la

empresa *Farbenindustrie* patentó el uso de estos compuestos como antimicrobianos, y Domagk fue galardonado con el premio Nobel en Medicina en 1939<sup>6</sup>.

### **El descubrimiento de la estreptomycin.**

Cerca de 1940, el microbiólogo Selman Waksman, de la Universidad de Rutgers, Nueva Jersey, y René Dubós de Rutgers University of New Jersey, iniciaron estudios enfocados al aislamiento de agentes antibióticos a partir de muestras de suelos. De esta forma, el grupo de Waksman (ver abajo) demostró, que el *Streptomyces griseus* aislado del suelo generaba una sustancia con efectos antibióticos. Siguiendo la tradición de Fleming de nombrar al compuesto con base en la denominación científica del organismo que lo produce, Waksman nombró a este compuesto estreptomycin, antibiótico que actualmente se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis<sup>7,8</sup>. Actualmente, la estreptomycin se agrupa en la familia de antibióticos conocidos como aminoglucósidos. Esta familia está formada por otros miembros nombrados como la amikacina, la gentamicina, la kanamicina, la neomicina y la tobramicina. La neomicina se aisló en 1949 a partir de cultivos del *Streptomyces fradiae*, y la kanamicina cultivos del *Streptomyces kanamyceticus* en 1957. Por su parte la gentamicina descubierta en 1963 fue aislada de cultivos de *Micromonospora purpurea*, y tobramicina aislada en 1976 a partir de cultivos de *Streptomyces tenebrarius*. Finalmente, en el año 1971, se introduce a la amikacina como un agente antimicrobiano semisintético derivado de la kanamicina<sup>9</sup>. En la actualidad, los aminoglucósidos son utilizados para el tratamiento de infecciones por gérmenes

Gram negativos. Debido a su ototoxicidad y nefrotoxicidad, los aminoglucósidos deben ser utilizados bajo estricta supervisión médica.

Antes de concluir esta sección, es ineludible mencionar que la estreptomina no fue, en la vida de los hechos, descubierta por Waksman. Como es costumbre en el modo de operar de la investigación biomédica básica, el crédito del descubrimiento generalmente se le otorga al investigador que encabeza al grupo, y poco o nada de reconocimiento obtienen los pupilos encargados de llevar a cabo el “trabajo sobre mesa”. Infortunadamente, este fue el caso vivido por Albert Schatz, el pupilo y asistente de Waksman quien fue el responsable de llevar a cabo el trabajo de laboratorio<sup>10</sup>. El conflicto terminó en la corte, y aunque esta falló a favor de Schatz para que fuera reconocido como codescubridor y tuviese derecho a recibir ganancias por el descubrimiento, el statu quo obligándolo mudarse a Chile desde los Estados Unidos, donde laboró como docente. En contraste, Waksman recibió el premio Nobel en Fisiología en 1952 y suele ser reconocido como el descubridor de la estreptomina.

### ***El descubrimiento del cloranfenicol, la tetraciclina y los macrólidos.***

Otro antimicrobiano aislado a partir de cultivos de organismos que habitan el suelo es la cloromicetina ahora conocida como cloranfenicol. Este agente, aislado de muestra de suelo venezolano por Paul Burkholder de la Universidad de Yale, posee un espectro antimicrobiano amplio que incluye a las bacterias Gram positivas y negativas, aunque su uso es limitado debido a su toxicidad a nivel de médula ósea. En 1948, Benjamín Duggar

aisló a la clortetraciclina cuyo espectro es similar al comentado para el cloranfenicol, pero es menos tóxica.<sup>11</sup>

El análisis de muestras de suelo también permitió el descubrimiento de la eritromicina, un macrólido derivado de cultivos del *Streptomyces erythreus*. La utilidad de este antimicrobiano radica principalmente en su capacidad para sustituir la penicilina en casos de que el paciente sea alérgico a esta, puesto que su espectro antimicrobiano es similar al de la penicilina.

Otro antibiótico sintético se obtuvo producto de la modificación química del núcleo de la penicilina y así nacieron la metilicina y la ampicilina, este descubrimiento es de especial interés, pues permitió contar con un antibiótico contra los estafilococos.<sup>12</sup>

En 1970, se sintetizó la trimetoprima que se usa combinada con sulfametoxazol y mezcla mecanismos de acción diferentes permitiendo la inhibición secuencial de vías metabólicas esenciales para las bacterias. Su uso actual es de importancia para el tratamiento de la neumocistosis en pacientes inmunosuprimidos.

### ***La Vancomicina.***

En 1952, un misionero radicado en Borneo envió a E. C. Kornfield quien trabajaba en los Laboratorios Eli Lilly, una muestra de suelo de la que se aisló al *Streptomyces orientalis*. Estudios subsecuentes mostraron que este organismo produce de una sustancia que fue denominada inicialmente como “compuesto 05865” que posee propiedades antibióticas contra gérmenes Gram-positivos, especialmente para

los estafilococos resistente a la penicilina. La purificación subsecuente de la sustancia llevó a la identificación del compuesto químico que fue nombrado vancomicina, un anglicismo acuñado en referencia a la palabra inglesa vanquish que significa “vencer”.<sup>13</sup>

### **Las cefalosporinas.**

En Oxford, Inglaterra, Howard Florey demostró que el hongo *Penicillium notatum* producía diferentes tipos de sustancias con efectos antimicrobianos.

### **Agentes antituberculosos.**

Aunque uno de los primeros agentes reconocido contra la tuberculosis fue la estreptomina, es importante reconocer el aporte de Jorgen Lehmann y Frederick Bernheim en el desarrollo de otro anti-tuberculoso, el ácido paraminosalicílico. En 1940, Frederick Bernheim, quien entonces trabajaba en la Universidad de Duke, ubicada en Carolina del Norte, Estados Unidos, descubrió que el ácido acetil salicílico ejercía ciertos efectos metabólicos del sobre el *Mycobacterium tuberculosis*, el agente bacteriano causante de la enfermedad. Por su parte, Jorgen Lehmann, al conocer sobre este hallazgo, dedujo que otro ácido de similar constitución química podría ser utilizado para aniquilar a la microbacteria tuberculosa. En consonancia con ello, Lehmann solicitó a la empresa Ferrosan la producción de derivados del ácido salicílico y resultó que el ácido para-aminosalicílico (PAS) inhibía a esta micobacteria, estas investigaciones por separado demuestran, que es posible obtener resultados similares, ante una misma

problemática usando químicos ligeramente diferentes.

Para 1951, el trabajo conjunto de científicos laborando en las compañías Bayer, Squibb y Hoffmann-LaRoche, desarrollaron a la hidrazida de ácido isonicotínico, ahora conocida isoniazida. Este compuesto, eficaz contra la tuberculosis, posee una baja toxicidad al ser usada en seres humanos.

La rifampicina, compuesto perteneciente a las llamadas rifamicinas, fue descubierta en 1957 en Italia. En ese tiempo, investigadores trabajando para el laboratorio *Lepetit Pharmaceuticals* ubicado en la ciudad de Milán, lograron aislarlo de muestra del suelo de un bosque de pinos de la Riviera Francesa. Este antibiótico fue usado por vez primera como antituberculoso en 1966, y su nombre se inspiró en el título de la película francesa “Rififi entre los hombres” (1955; Dir. Jules Dassin), filme que desarrolla una trama que narra la vida de Tony le Stéphanois, quien reincide en la vida delincencial motivado por la pobreza y la negativa de su “amada” a corresponder su “amor”. Quizás, no fue esta esta la historia que inspiró el nombre de la rifampicina, sino el hecho de que el tema principal desarrollado muestra el proceso de planeación del robo a una joyería, que en un principio parece inaccesible (i.e., la tuberculosis), pero que lo delincuentes (i.e., los investigadores) logran realizar alzándose con el botín (i.e., vencer a la tuberculosis).

### **Otros agentes.**

Las denominadas polimixinas, de las que son más comunes la polimixina B y la colistina,

fueron derivadas en los años 40 del *Bacillus polymyxa* encontrado en muestras de suelo.

Aunque su uso radicó principalmente a nivel ótico y oftálmico, la aparición de gérmenes resistentes ha obligado a su uso en infecciones sistémicas sobre el origen de los carbapenémicos, como el imipenem y el meropenem, se debe reconocer que nacieron de la necesidad de tratar la proliferación de bacterias resistentes, originalmente **derivadas**, del *Streptomyces catleya*, un agente denominado tienamicina, que es la base de todos los carbapenémicos y muestra efectos antibacterianos contra un amplio espectro de gérmenes, lo cual fue reconocido desde 1976.

En los años 60, apareció la primera quinolona, un subproducto de la cloroquina<sup>14</sup>. Probablemente por razones asociadas a la asignación de la patente industrial, la historia del descubrimiento de la quinolona es ambigua y no es posible determinar quién la descubrió, el agente original derivó del ácido nalidixico con efectos particularmente satisfactorios en infecciones urinarias, este producto tenía muy poca absorción oral, posteriormente, **y a partir de la quinolona**, se desarrollaron la ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina y otras, una de sus versiones, la temofloxacina fue retirada por causar una reacción sistémica severa.

Un caso curioso que merece mención es el metronidazole. Este fármaco fue desarrollado por laboratorios *Rhone-Poulenc* en Francia a partir de extractos de *Streptomyces spp.* para el tratamiento de la *Trichomonas vaginalis*. Posteriormente, mostró ser eficaz en el manejo de la *Entamoeba histolytica*.<sup>15</sup> Por accidente, en los años 70's se demostró la curación simultánea de tricomoniasis y de una infección

a nivel gingival, probando la utilidad del agente en el manejo de infecciones por bacterias anaerobias entre las que destaca el *Clostridium difficile*.

### **Conclusiones.**

El estudio del proceso histórico de identificación y desarrollo de los agentes antimicrobianos evidencia que los esfuerzos colectivos de la comunidad científica, trabajado en centros de investigación públicos y privados, alrededor del mundo, dan frutos que indiscutiblemente mejoran la salud de la población, sin importar credos, razas o fronteras, como se muestra arriba en el Cuadro de sensibilidad microbiana. Como resultado de estos esfuerzos, ahora reconocemos que los antibióticos pueden aislarse a partir de fuentes naturales, tales como aquellos obtenidos de bacterias y hongos, pero que también podemos, a través del trabajo de ingenieros químicos calificados, modificar su estructura química o sintetizarlos de *Novo*, ampliando así sus espectros antimicrobianos. La posibilidad técnica que ahora tenemos identificar, modificar, diseñar o sintetizar antibióticos es fundamental, pues nos permite contrarrestar la aparición de gérmenes resistentes a los antimicrobianos ya existentes de una forma relativamente más eficiente. No obstante, se torna fundamental mejorar la educación del personal que labora en el sector salud y del público en general sobre el tema, con el objetivo de promover el uso racional de estos valiosos medicamentos, y evitar el abuso de los antimicrobianos que comúnmente conllevan al desarrollo de resistencias microbianas a ellos. No debemos olvidar que los microbios son elementos vivos, que procuran subsistir, por lo que, ante la agresión antimicrobiana, desarrollan defensas a través

de mutaciones que dificultan el control de estos patógenos en las poblaciones humanas. Además, no menos importante es el hecho de que los antimicrobianos, infortunadamente, pueden también causar lesiones secundarias en nuestros órganos que muchas veces son irreversibles y pueden ser fatales.

- Antimicrob Chemother. 1998; 41(6):589-603.
13. Levine D. Vancomycin: A History Clinical Infectious Diseases 2006; 42:S5-12
  14. Bisacchi G. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story" J. Med. Chem. 2015, 58, 4874-4882
  15. Samuelson J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jul; 43(7):1533-41.

---

## Referencias

1. Github.com/aetherist/antibiogram.
2. Alexander Fleming (1881-1955), medio de cultivo con halo de inhibición de penicilina.
3. Fleming A. 1929. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol 10: 226-236.
4. Bentley R. the development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. Perspect Biol Med. 2005; 48(3):444-52.
5. Fleming A. The discovery of penicillin. Br Med Bull. 1944; 2(1):4-5.
6. Wennergren G, Lagercrantz h. "One sometimes finds what one is not looking for" (sir alexander Fleming): the most important medical discovery of the 20th century. Acta Paediatr. 2007; 96(1):141-4.
7. Fielding J. History of Penicillin. Lancet. 1980; 1(8158):43-4.
8. Aver G, Mottin V, Kreuz O, Suyenaga E. Genesis of pharmaceuticals: from prontosil rubrum to antipsychotics - a history of sulfa drugs from the perspective of medicinal chemistry. IJRPC 2017, 7(3), 306-319.
9. Stewart CL. The fire at Coconut Grove. J Burn Care Res. 2015; 36(1):232-5.
10. Pringle P. Experiment Eleven: Dark Secrets Behind the Discovery of a Wonder Drug 2013, Bloomsbury USA
11. Rolinson GN. Forty years of betalactam research. J Antimicrob Chemother. 1998; 41(6):589-603.
12. Rolinson GN. Forty years of betalactam research. J

---

## Semblanza del autor:

- Profesor de microbiología en la Unidad de Posgrado en la FES-Cuautitlan (30 años)
- Profesor de Biología general en nivel medio superior del EdoMéx (32 años).
- Práctica profesional actualmente en Hospital Médico Veterinario con vinculación con FES-C/UNAMT