

Pasado, presente y futuro de la antibioticoterapia

Desde los orígenes de la humanidad, el hombre, si bien desconocía el origen y naturaleza de las infecciones, las padeció y las consideró como responsables frecuentes de enfermedad y muerte, ensayando en su tratamiento toda opción posible. Las heridas ocasionadas por diferentes motivos, guerras, reyertas, accidentes o agresiones de animales salvajes figuran como origen y puerta de entrada más conocida de ellas. Entonces se recurría a la aplicación sobre las heridas de sustancias de diverso origen, las más frecuentes procedentes de plantas y hongos, con el propósito de cauterizarlas y de ese modo cortar la infección, evitando así su diseminación y la muerte. Aún cuando no tenían conocimiento sobre la existencia de microorganismos patógenos, la evidencia histórica nos muestra que a través del tiempo fue tomando cuerpo la concepción de que ellas, como otras enfermedades, tenían un probable origen externo, llegándose a admitir en su génesis, e incluso definir, que podrían deberse a alguna de 2 posibilidades: (a) al contacto con humores o sustancias producto de desechos putrefactos de personas o animales o (b) el contacto con personas enfermas, configurándose de esta manera las 2 teorías que por largo tiempo estuvieron en boga como causa de enfermedades, la teoría del Miasma y la del Contagio, respectivamente.

Fue Louis Pasteur (1822-1895) quien en 1,864, demostró al mundo que las enfermedades infecciosas eran ocasionadas por microorganismos capaces de ser transmitidos de una persona a otra, sea directamente o a través de sus humores, inaugurando así la llamada era microbiana y dando inicio a la que ha sido una de las etapas más productivas en el conocimiento de la etiología de las infecciones y como parte de ésta al desarrollo de una serie de medidas capaces de prevenirlas, como las vacunas, las prácticas de higiene, la esterilización en los procedimientos quirúrgicos y la búsqueda de sustancias capaces de combatir a tales microorganismos. Pasteur mismo, luego de demostrar la génesis bacteriana de las infecciones, pretendió producir una de ellas, en base a un caldo de cultivo de Bacilo piocianico elaborando la que él llamó piocianasa, la que además de carecer de efecto positivo resultó más bien dañina. Este fracaso inicial desmotivó un tanto que se continuara con la búsqueda de tales sustancias,

pero el mundo científico continuó investigando en el campo de la microbiología logrando identificar nuevos patógenos y las enfermedades que ellos producían. Sin embargo la idea de encontrar en algún momento una sustancia capaz de neutralizarlos o destruirlos, no dejó de estar presente en la mente de los investigadores, quienes mantenían la expectativa de descubrir en algún momento una bala mágica que introducida al organismo enfermo fuera capaz de buscar y destruir, cuál misil moderno, al patógeno responsable.

Correspondió a Paul Ehrlich (1854-1915), estudiando el tratamiento de la sífilis con diversas sustancias químicas, en particular con los arsenobenzoles, demostrar, en 1901, que uno de ellos, la Arsfenamina conocida después como el Compuesto 606 o Salvarsán tenía los atributos de esa bala mágica contra el *T. pallidum*, haciendo posible desde entonces el tratamiento etiológico de esta enfermedad. El sueño de Pasteur y de quienes en su momento habían aspirado a este hallazgo empezaba así a cumplirse.

Posteriormente fue Gerhard Domagk (1895-1964), quien, en 1934, investigando en ratones la dosis letal 50 de un inóculo de estreptococos, encontró que el grupo de animales a los que por descuido el ayudante había pintado con una mayor cantidad del colorante usado para discriminar las diferentes concentraciones de inóculo, mostró una tasa menor de mortalidad. Sospechando que el efecto protector podría deberse al colorante procedió a investigar tal posibilidad, encontrándose que efectivamente este tinte producido por la Fábrica Bayer de Alemania, derivado del ácido para-amino benceno sulfonamida, contenía la sulfanilamida, una sustancia bacteriostática, es decir que era capaz de inhibir el crecimiento del referido patógeno, el cuál, con el nombre de Prontosil, comenzó desde entonces a comercializarse, dando magníficos resultados también frente a otras bacterias, iniciando así la era de los sulfamidados, quimioterápicos que permitieron y aún permiten combatir muchas infecciones. Se sabe que, quien la empleó por primera vez y con éxito, fue el propio Domagk en su hija, cuando ésta enfermó de Septicemia.

Durante la segunda guerra mundial en 1941, el gobierno de los Estados Unidos, tratando de encontrar formas más eficaces de combatir las heridas de guerra y

proteger mejor la salud de sus tropas encargó a 2 investigadores Howard Walter Florey y Ernst Boris Chain, buscar alternativas al uso de sulfamidados que hasta entonces venían siendo usados. Los comisionados se impusieron la tarea de revisar las investigaciones de los últimos años en esta materia y en esa búsqueda encontraron que el escocés Alexander Fleming (1881-1955) había reportado en 1929 que, un año antes, buscando mejores medios de cultivo para el *Estafilococo aureus*, encontró que en algunas placas, dejadas por descuido fuera de la estufa, no se había producido crecimiento bacteriano, habiendo más bien ocurrido el crecimiento de un hongo del ambiente que resultó ser el *Penicilium notatum*. Suponiendo que este hongo producía una sustancia inhibidora del crecimiento bacteriano, repitió la experiencia, comprobando su sospecha. El reporte de Fleming pasó inadvertido hasta que lo encontraran Florey y Chain. El hallazgo condujo al aislamiento de tal sustancia, la que empezó a comercializarse con el nombre de Penicilina, siendo la forma inyectable Penicilina G, la primera de una serie de sustancias conocidas como betalactámicos. Al principio este antibiótico se producía en poca cantidad por lo que tenía un alto costo, pero esto fue superado cuando el gobierno de los Estados Unidos logró como un compromiso patriótico de sus ciudadanos que permitieran sembrar el hongo en sus piscinas privadas incrementando masivamente la producción y reduciendo el costo a precios ínfimos. Se había iniciado ahora si la era antibiótica. La penicilina fue posteriormente sintetizada y la molécula sometida a una serie de modificaciones buscando disponer de diferentes formas con características farmacocinéticas y espectro antibacteriano diverso. Luego se descubrieron la estreptomycin, el cloranfenicol, las tetraciclinas y muchos más.

De entonces acá el número de antibióticos se ha incrementado a tal punto que actualmente superan fácilmente la centena; prácticamente no hay patógeno conocido contra el que no se haya desarrollado alguno y que varios de ellos, conforme han venido empleándose han perdido su eficacia inicial. Derivados en un principio de otros seres vivos, principalmente bacterias y hongos, son actualmente, en su gran mayoría producidos por síntesis. De acuerdo a su composición química y al mecanismo de acción se les ha clasificado en varios grupos - betalactámicos, macrólidos, aminoglucósidos, glucopeptidos y quinolonas y otros- cada uno de los cuáles afecta el crecimiento del

patógeno de diversa manera. Los hay los que interfieren con la síntesis de la pared, los que afectan el funcionamiento de la membrana, los que alteran la síntesis de proteínas y los que tienen capacidad de actuar sobre los ácidos nucleicos, ARN y ADN. Varios de ellos tienen acción no solo contra bacterias sino también contra algunos virus y algunos de ellos, vienen también siendo útiles no solo con fines terapéuticos sino también como profilácticos, incluso en cirugía.

Como quiera que los antibióticos no son sustancias inocuas, su prescripción requiere el máximo celo y responsabilidad a fin de ser empleados cuando sean estrictamente necesarios, esto es (a) cuando se tenga la seguridad de estar frente a una infección susceptible y (b) cuando exista el convencimiento de que su uso va a modificar significativa y favorablemente la evolución del paciente; por otro lado debe indicárseles en dosis suficientes y por períodos apropiados. No hacerlo así expone al paciente a sufrir algunos de sus múltiples efectos adversos, que van desde daño orgánico diverso -oído, riñones, hígado, médula ósea y otros- hasta superinfecciones por disbacteriosis- o a generar resistencia.

La complejidad que el médico confronta en el uso de los antibióticos es pues muy grande y explica y justifica la necesidad de revisar periódicamente los criterios de su uso racional, tema que en gran medida aborda este simposio.

Un comentario final sobre el futuro en esta materia: Los antibióticos hasta hoy conocidos, actúan afectando diversas fases del equilibrio osmótico y del metabolismo bacteriano y a través de tales mecanismos, interfiriendo el crecimiento del patógeno y su multiplicación -acción bacteriostática- u ocasionando su destrucción -acción bactericida. Frente a este tipo de agresiones el patógeno reacciona desarrollando rutas fisiológicas alternativas para sobrevivir, lo que precisamente explica la resistencia tan frecuente. Frente a ello existe actualmente la posibilidad de desarrollar sustancias capaces de actuar por mecanismos más eficaces, como el de destruir el gen de la infectividad y/o el de su acción patógena, lo cual convertiría al microorganismo en simple comensal o saprofito, incapaz de producir enfermedad.

Melitón Arce Rodríguez

Miembro del Comité Editorial Revista "Diagnóstico"

Referencias bibliográficas

1. Arce M. Quimioantibióticoterapia. Texto para el pregrado, Imprenta de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1964.
2. Arce M. Antibióticos en Pediatría I, Revista Peruana de Pediatría, 1970.
3. Arce M. Antibióticos en Pediatría II, Revista Peruana de Pediatría, 1970.
4. Classen DC, et al. New Engl J Med. 1992;326(5):281-286.
5. Thomas K. Waddell et al. (Committee on Antimicrobial Agents. Canadian Infectious Diseases Society). Canadian Medical Association Journal, 1994;195: 925-931.
6. Editorials. Control of antimicrobial resistance. Time for action. BMJ, 1998;317:613-614.
7. Cole KJ, et al. New Classes of antiviral and Antibiotics. Just in Time. 39th Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, Day 2, September 28. Bauchner, H, et al. Parents, Physicians and Antibiotic Use. Pediatrics, 1999; 103(2):395-441.
8. Tong DC, et al. Antibiotic Prophylaxis in Dentistry. A Review and Practice Recommendations. JADentAss. 2000;131(3):366-374
9. Chávez CF. El Diseño de Nuevos Antibióticos. Revista Cubana de Medicina General Integral, 2001;17(2):196-199.
10. Arce M. Quimioterápicos y Antibióticos en Cirugía Pediátrica, en Jaramillo A. y Kuon R. "Tratado de Cirugía Pediátrica", 2005:59-65.