

Historia de los antibióticos

Waldo H. Beloso

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son considerados habitualmente como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia de la medicina. En la actualidad es muy improbable que alguien pueda vivir su vida sin recibir algún tipo de agente antimicrobiano.

Durante gran parte de la historia se pensaba, siguiendo las enseñanzas de Hipócrates (siglo IV a.C.), que las enfermedades eran producto del desequilibrio de sustancias –o “humores”– corporales. Galeno, en el siglo II d.C. revolucionó la terapéutica al incorporar sustancias existentes en la naturaleza con el objeto de restaurar el balance perdido entre los “humores”. Los preparados galénicos no contaban con especificaciones acerca de las cantidades necesarias de cada componente. La ciencia farmacéutica, que estudia la producción y las acciones de las drogas, avanzó muy lentamente en sus inicios, librada al arbitrio de cada médico, y aun de cada paciente particular.¹

El camino hacia la terapéutica moderna se inició probablemente en el siglo XIII con la aparición del apotecario como una figura separada del médico, inicialmente en Inglaterra y Alemania.²

Seguramente uno de los investigadores que dio mayor impulso a esta nueva ciencia fue Paracelso, en el siglo XVI, quien, pretendiendo haber comprendido la esencia de la terapéutica médica, introdujo el concepto y los métodos para

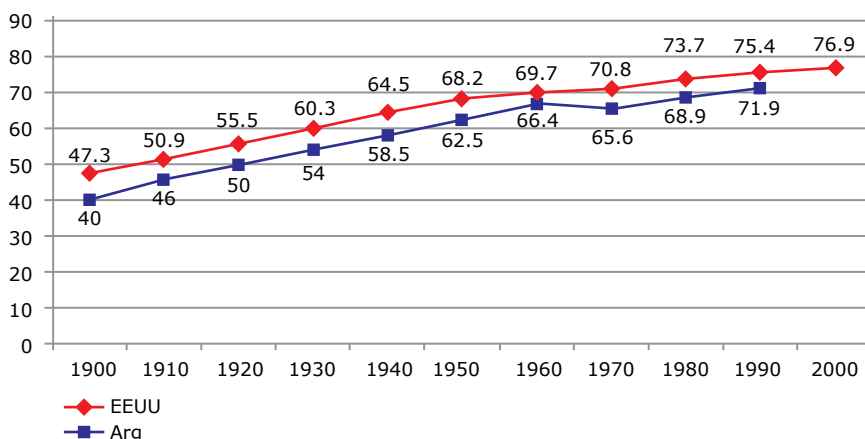
la extracción de los principios activos de las prescripciones. Paracelso pensaba que no era el conjunto de componentes de una prescripción lo que producía el efecto sino que dentro de la prescripción existían sustancias específicas con funciones específicas. Aun más, fue el primero en introducir el concepto de dosis, requisito necesario para comprender los efectos deseados y los tóxicos de la mayoría de las sustancias.¹ La rivalidad de las teorías de los galenistas y los seguidores de Paracelso dominó la escena por mucho tiempo y durante más de dos siglos los medicamentos combinaban preparaciones galénicas con detalles farmacéuticos más modernos como la dosificación y la forma de prescripción.

Muchos de estos preparados estaban destinados a combatir las enfermedades más difundidas de ese tiempo, que nadie había logrado agrupar en una categoría común: las infecciones. No fue sino entrado ya el siglo XIX cuando la Teoría Microbiana de la Enfermedad permitiría esclarecer la causa subyacente verdadera de estas patologías, abriendo el camino para la aparición de los agentes terapéuticos específicos y su revolución en la historia de la medicina.

A principios del siglo XX la expectativa de vida al nacer para el promedio de la población era de 47,3 años en los Estados Unidos de Norteamérica y de 40 años en la Argentina. Hacia fines del siglo XX esta cifra superaba los 75 años (Fig. 1).

Desde el punto de vista epidemiológico las razones funda-

Figura 1. Expectativa de vida al nacer.



Fuentes: CDC, National Center for Health Statistics, Estados Unidos e INDEC, Rep. Argentina, 2002.

mentales de esta virtual duplicación de la expectativa de sobrevida al nacer recaen en la disponibilidad de agua potable y la disponibilidad de tratamiento para las enfermedades infecciosas.

Aun hoy, el mapa de la expectativa de vida se asemeja mucho al mapa de la disponibilidad de agua y antibióticos (Fig. 2).

AIRE

LOS INICIOS. LA TEORÍA DE LA "GENERACIÓN ESPONTÁNEA"

Hacia fines del siglo XVII, el comerciante holandés Anton von Leeuwenhoek refinó el microscopio y describió la existencia de un mundo hasta ese entonces desconocido. Llamó animalículos a las formas móviles que observó en muestras orgánicas y presentó su descubrimiento a la Royal Society de Londres en 1676 abriendo las puertas de un nuevo tipo de materia viviente que no podía ser vista por el ojo humano. Este hallazgo permaneció durante dos siglos casi como una curiosidad, antes que el mundo científico pudiera aceptar el papel de los microorganismos en la patogénesis de distintas enfermedades.

Se consideraba, en general, que los animalículos que aparecían en el tejido o los cultivos en descomposición provenían de un proceso de generación espontánea (abiogénesis). La primera persona que realizó experimentos controlados con el objetivo de refutar esa teoría fue el biólogo y médico italiano Francesco Redi. Su obra *Experiencias sobre la generación de los insectos* de 1668, si bien desconocida por la corriente primaria del pensamiento de esos días, postuló tempranamente la diferenciación entre los fenómenos naturales y su percepción humana y sentó las bases para la "teoría microbiana de la enfermedad".¹

LA TEORÍA MICROBIANA DE LA ENFERMEDAD

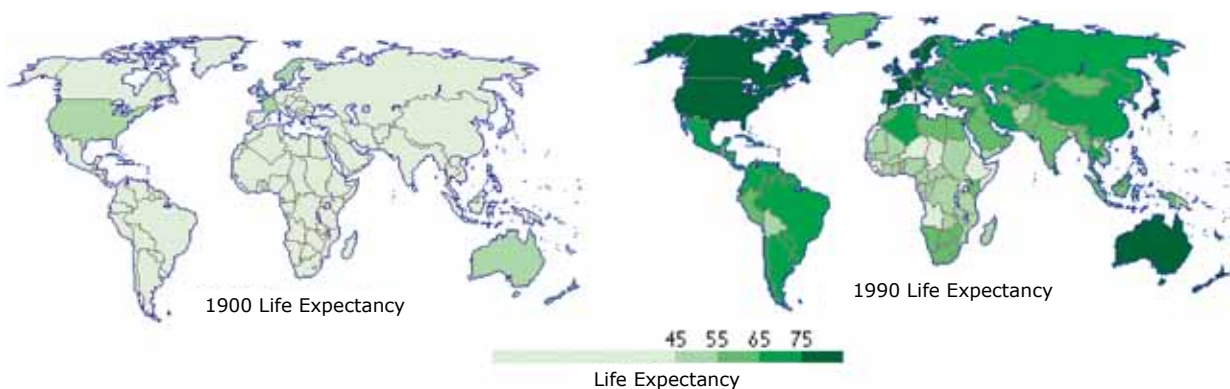
Hacia 1859, Louis Pasteur sentó las bases de la "teoría microbiana de la enfermedad", presupuesto fundamental para el desarrollo posterior de la terapéutica antibiótica.

Pasteur fue originalmente un químico aunque en realidad fue un científico completo. Con múltiples inquietudes y planteándose múltiples desafíos desarrolló su inagotable actividad en áreas muy diversas de la ciencia, como la química, la física, la veterinaria y la bacteriología. Mientras estudiaba los procesos de la degradación de los vegetales y animales a través de la putrefacción y la fermentación demostrando que se trataba de procesos biológicos protagonizados por hongos, levaduras y bacterias presentes en el aire del ambiente, en lugar de procesos meramente químicos, comenzó a pensar que los mismos gérmenes que actuaban en dichos procesos podrían tener un papel patogénico en los seres humanos.³ En su difusión acerca de las ideas "biogénicas" de los procesos de descomposición escribió: "Todo indica que las enfermedades contagiosas deben su existencia a causas semejantes", y aventuró: "Lo infinitamente pequeño puede tener un papel infinitamente grande".⁴

En 1864, luego de vencer gran hostilidad de parte de muchos intelectuales de la época, la Academia Francesa de Ciencias aceptó finalmente y avaló la teoría de Pasteur, contribuyendo así a modificar decisivamente la percepción de la patogénesis que se tenía hasta entonces. Las implicaciones de esta aceptación también repercutieron en industrias como la de la alimentación al explicar los procesos de fermentación que permiten por un lado leudar el pan o producir el vino o la cerveza, y por otro son los responsables de agriar la leche o enranciar la manteca, entre muchas y diversas capacidades.⁵ Pasteur, un observador atento, curioso incansable y un hombre eminentemente práctico, dedicó la mayor parte de sus esfuerzos a aplicar su conocimiento en la resolución de problemas concretos de la vida cotidiana y, si bien recibió críticas en relación con que algunos de sus hallazgos—como en muchas circunstancias de la historia de las ciencias—eran producto de la casualidad, solía decir que "las casualidades afortunadas solo llegan a las mentes predisuestas".⁶

En el campo de la medicina fue Joseph Lister uno de los primeros en llevar a la práctica la teoría de Pasteur, al desarrollar la antisepsia en la cirugía con el objeto de destruir los

Figura 2. Mapa de expectativa de vida en 1900 y en 1990.



microorganismos que suponía que eran responsables de los procesos de supuración. Lister fue uno de los primeros en reconocer el enorme legado de Pasteur.

La terapéutica migró paulatinamente de una intervención orientada al órgano afectado hacia una intervención dirigida al agente etiológico de la infección, el cual podía comprometer en su desarrollo diversos órganos y sistemas.

El siguiente salto cualitativo lo propuso el médico rural alemán Robert Koch, en 1881, al introducir un medio sólido en placas en el cual se podía sembrar y detectar el crecimiento de las bacterias. La forma, la textura y el color de las colonias (progenie a partir de un microorganismo viable) identificables en el medio permitieron contar con una manera objetiva de distinguir los distintos tipos de bacterias. Asimismo, Koch demostró que un solo tipo de bacteria, aislada y reinoculada en animales, producía la misma enfermedad que la que había dado origen al aislamiento. Pudo aislar el *Bacillus anthracis*, el vibrión colérico y el bacilo tuberculoso. En 1878 publicó su famoso tratado *Etiología de las enfermedades infecciosas de origen traumático*.⁷

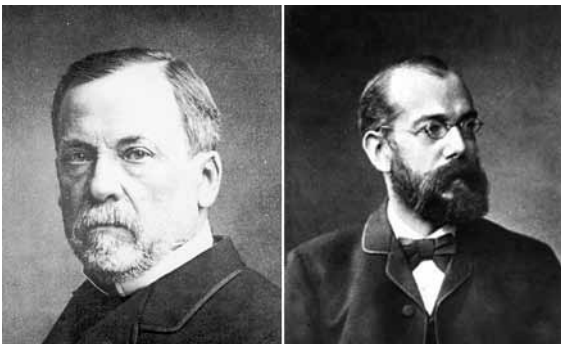
Hacia fines de la misma década el danés Hans Christian Gram desarrolló la técnica de la tinción bacteriana que permitió la identificación más eficaz de las bacterias y cuyo uso persiste hasta nuestros días.

Los agentes causales de la mayoría de las enfermedades bacterianas fueron descubiertos y descritos en las dos décadas siguientes a los estudios de Koch y Pasteur (Fig. 3).

Desde la faringitis bacteriana hasta la meningitis, desde la tuberculosis conocida en el antiguo Egipto hasta nuestros días, las bacterias constituyen un componente ineludible de nuestro ambiente que en general convive pacíficamente pero en ocasiones busca su supervivencia a expensas de sus huéspedes, los seres humanos.

La actividad de los leucocitos y la producción de anticuerpos son las bases de nuestra capacidad natural de resistir la invasión bacteriana, pero desde mediados del siglo pasado contamos además con sustancias de origen natural que contribuyen a la muerte bacteriana sin afectar al huésped humano. Estas sustancias son los antibióticos.

Figura 3. Louis Pasteur y Robert Koch.



INFLUENCIAS ANTIBIÓTICAS

La idea de que seres vivos fueran capaces de producir sustancias que inactivaran o directamente mataran a otros seres con los cuales convivían era un pensamiento absolutamente contraintuitivo. Paul Vuillemin, de la Universidad de Nancy, presentó en 1889 su descripción de este fenómeno al que denominó “influencias antibióticas”, y fue Selman Waksman, el microbiólogo estadounidense descubridor de la estreptomycin, quien propuso en 1941 la utilización del término “antibiótico” para referirse al grupo creciente de sustancias con propiedades antibacterianas.⁸

Muy probablemente los antibióticos fueron utilizados inadvertidamente mucho antes de su descubrimiento oficial. Existen evidencias de la presencia de tetraciclinas en materiales provenientes de la civilización egipcia, y, probablemente, la costumbre de utilizar tierra en la curación de enfermedades por parte de muchas tribus y civilizaciones antiguas guarda relación con el hecho de que el suelo es una de las principales fuentes de microorganismos productores de antibióticos.⁹

SUELO

LOS PRIMEROS ANTIBIÓTICOS Y LA “BALA MÁGICA”

El primer producto antibacteriano de origen natural fue descubierto por E. de Freudenreich al estudiar la piocianasa, el pigmento azul liberado por el “bacilo piocianico” (hoy conocido como *Pseudomonas aeruginosa*). La liberación de la piocianasa por la *Pseudomonas* en cultivo impedía el crecimiento de otras bacterias. Los primeros experimentos fueron realizados por Rudolf Emmerich y Oscar Loew en 1889, y demostraron que el pigmento no solamente inhibía el crecimiento de bacterias sino que verdaderamente podía destruir bacterias patógenas tales como las del carbunco, los abscesos cutáneos, la fiebre tifoidea y la peste. Sin embargo la piocianasa era demasiado inestable y tóxica como para permitir su uso en seres humanos. Como contrariando la creencia general sobre su seguridad, la historia de la primera sustancia antibiótica terminó debido a sus efectos tóxicos. Paul Ehrlich, un químico alemán, fascinado por la selectividad de algunos colorantes que se unían de manera específica a determinados tejidos o bacterias, razonó que tal selectividad podría ser la base para encontrar una “bala mágica”, es decir, una sustancia que permitiera la erradicación de un determinado microorganismo sin dañar los tejidos del huésped.¹⁰ Este pensamiento ha teñido toda la primera parte de la historia de los antimicrobianos. La búsqueda de la “bala mágica”, o mejor la idea de que pudiera existir, contribuyó a la vez a maximizar los logros terapéuticos de los antibióticos y a fortalecer sus principales mitos. Ehrlich dio el puntapié inicial en esta carrera con el Salvarsán, un compuesto derivado del arsénico que mostró utilidad en el tratamiento de la sífilis, aunque su toxicidad lo colocaba lejos de ser el candidato ideal de la droga con especificidad absoluta.¹¹

Otras sustancias probadas en las primeras décadas del siglo XX fueron también discontinuadas debido a sus inaceptables efectos secundarios. Y el entusiasmo inicial sobre el hallazgo de compuestos eficaces y sin toxicidad se empezó a desvanecer.

FLEMING

Sin embargo, la búsqueda continuó en algunos laboratorios. Alrededor de 1920 Alexander Fleming, un escocés que trabajaba en el Hospital St. Mary de Londres informó el descubrimiento de una sustancia presente en las lágrimas humanas que determinaba que algunas bacterias se destruyeran (Fig. 4). La llamó “lisozima”. La lisozima despertó cierto interés, aunque las bacterias susceptibles eran primariamente bacterias no patógenas y la sustancia nunca llegó a tener un lugar en la terapéutica.

Hacia 1928, Fleming logró su principal descubrimiento, que cambiaría la historia de la terapéutica. Se encontraba estudiando las variantes cromógenas del *Staphylococcus aureus*, el principal germen colonizante de la piel y, a la vez, un microorganismo invasor capaz de producir infecciones graves. Al regresar a su laboratorio luego de un descanso de fin de semana encontró que una de las placas de agar que había descartado no se había sumergido por completo en la solución detergente. En un costado de esa placa observó que se había producido la lisis del germen, aparentemente en relación con el crecimiento de un hongo en la adyacencia. Mostró con asombro este hecho a su colaborador D. M. Pryce, y con profesionalismo de bacteriólogo aisló el hongo y lo mantuvo en cultivo permitiendo así la realización de nuevos experimentos de lisis bacteriana.¹² Otro hallazgo “casual” al que Fleming se refería diciendo que “uno a veces encuentra algo que no buscaba”.¹³ Fleming siempre admitió que la interferencia del crecimiento bacteriano determinada por hongos había sido reconocida por muchos otros antes que él. Sin embargo, nadie había prestado aten-

ción particular a este fenómeno. Fleming, fascinado por su descubrimiento, rápidamente pudo demostrar que el hongo (*Penicillium*) producía una sustancia capaz de difundir a través del agar y de lisar la bacteria. Llamó a esta sustancia “penicilina”.¹⁴

El camino de la penicilina como agente terapéutico en seres humanos, sin embargo, no se iniciaría hasta casi dos décadas después. Tal vez por falta de desarrollo tecnológico de la bioquímica de los fármacos en ese momento o tal vez influido por las experiencias de la pirocianasa y la lisozima, Fleming –al igual que la mayoría de los hombres de ciencia contemporáneos a él– no creía que fuera posible la utilización sistémica de sustancias antibióticas para combatir las principales enfermedades infecciosas.^{15,16}

Otros eventos debieron suceder y otras personas debieron intervenir para establecer el inicio de la carrera terapéutica de los antibióticos.

En 1930, Gerhard Domagk trabajaba con colorantes químicos en la I. G. Farbenindustrie de Alemania cuando notó que una de las sustancias –el Prontosil– presentaba efectos antibacterianos sobre los estreptococos cuando era administrada en animales enfermos. Luego se descubrió que era el residuo de sulfonamida asociado al colorante el que presentaba las propiedades antibióticas. De esta forma las sulfas se convertían en el primer agente estable y sin toxicidad limitante que podía ser administrado internamente para combatir las infecciones.¹⁷ Este hallazgo reavivaba el interés por los antibióticos y la idea de la “bala mágica”. Distintos científicos retomaron sus tareas al encuentro de nuevas sustancias antibacterianas.

Desde Koch, y tal vez desde mucho antes, se conocían algunas propiedades “antibióticas” del suelo sobre distintas bacterias patógenas. La relativa escasez de este tipo de gérmenes en el suelo era la prueba más tangible.

La tierra parecía, entonces, el lugar más indicado para continuar la búsqueda.

Figura 4. Fleming y la penicilina.



WAKSMAN Y LOS MICROBIÓLOGOS DEL SUELO

Hacia 1940, el microbiólogo Selman Waksman, de la Universidad de Rutgers, Nueva Jersey, y su discípulo René Dubós, entre otros, iniciaron el estudio metódico del suelo con el fin de encontrar cuáles eran las sustancias que antagonizaban el desarrollo de bacterias patógenas. Dubós fue el primero en aislar un microorganismo habitante del suelo productor de un antibiótico. Se trataba del *Bacillus brevis* que producía una sustancia capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias grampositivas. Dubós la llamó “gramicidina” en honor a la tinción desarrollada por Gram; y, si bien era demasiado tóxica para readministrarla por vía sistémica, la gramicidina consiguió un lugar en la terapéutica como agente de uso tópico.

A su vez, Waksman aisló 10 microorganismos potencialmente productores de efectos antibióticos a partir de una revisión sistemática de más de diez mil muestras de suelo. Entre ellos se encontraba el *Streptomyces griseus*, un exponente de la familia de los actinomicetales. El *Streptomyces* producía una sustancia antibiótica que Waksman llamó “estreptomycinina” (Fig. 5).^{18,19} Esta droga demostró ser eficaz en enfermedades que la penicilina no podía tratar, como las infecciones urinarias, la tularemia y aun la tuberculosis. Se

encontraba así una nueva familia de antibióticos, los aminoglucósidos, que, si bien presentaban un perfil de toxicidad distinto y más relevante que el de la penicilina, se mantienen dentro del arsenal terapéutico aun en nuestros días.

Una muestra de suelo venezolano –tomada por el microbiólogo de la Universidad de Yale Paul Burkholder– demostró contener una sustancia novedosa que inhibía el crecimiento tanto de bacterias grampositivas como gramnegativas, la cloromicetina o cloranfenicol.

Esta sustancia resultaba útil también en el tratamiento de enfermedades producidas por *Rickettsias* dando lugar a la aparición de los antibióticos de “amplio espectro”. Sin embargo la toxicidad del cloranfenicol se reconoció asimismo muy precozmente y limitó enormemente su uso y difusión. Al mismo tiempo que Burkholder identificaba el cloranfenicol, Benjamín Duggar estudiaba un microorganismo productor de una sustancia antibiótica de coloración dorada que llamó aureomicina y hoy conocemos como clortetraciclina. La droga –un nuevo antibiótico de “amplio espectro”– aparecida en 1948 demostró tener un espectro de acción similar y significativamente menor toxicidad que el cloranfenicol. El análisis del suelo también fue el origen del descubrimiento de la eritromicina a partir del *Streptomyces erythreus* proveniente de Filipinas, y de la vancomicina a partir del *Streptococcus orientalis* existente en la India e Indonesia.

La investigación en diferentes laboratorios alrededor del mundo dio sus frutos en los años subsiguientes con la introducción de la mayor parte de los antibióticos conocidos (Tabla 1).

Luego de muchos años de purificación y análisis, en 1964 el laboratorio de Howard Florey en Oxford logró aislar el compuesto antibiótico activo a partir de unas muestras de desagüe cercano a las costas de Cerdeña que el italiano Giuseppe Brotsu había comenzado a estudiar en 1945. Estas muestras contenían *Cephalosporium acremonium*. Comenzaba así la era de las cefalosporinas con la introducción de la cefalotina y la cefaloridina a las que siguieron pocos años después las primeras cefalosporinas activas por vía oral, entre ellas la cefalexina.

ANTIBIÓTICOS DE SÍNTESIS

En paralelo con el descubrimiento de antibióticos naturales, la carrera de los antibióticos obtenidos por síntesis química continuó a través del camino iniciado por las sulfonamidas y sus derivados. Poco tiempo después de la introducción de la penicilina en la terapéutica se comenzó a trabajar sobre la idea de lograr productos semisintéticos con nuevas propiedades a partir de la modificación química de la cadena lateral de la penicilina G original. La posibilidad de aislar el núcleo químico 6-aminopenicilánico (6-APA) permitió, mediante la incorporación de distintas cadenas laterales, iniciar el largo camino de las penicilinas semisintéticas que comenzaron la metilicina en 1960 y la ampicilina en 1961 (Fig. 6).²⁰

Tabla 1. Cronología del descubrimiento e introducción en la terapéutica de los principales antimicrobianos

Año	Evento
1929	Descubrimiento de la penicilina
1932	Descubrimiento del prontosil. Identificación de las sulfonamidas
1939	Descubrimiento de la gramicidina
1942	Introducción de la penicilina
1943	Descubrimiento de la estreptomycinina (aminoglucósidos)
1943	Descubrimiento de la bacitracina
1945	Descubrimiento de las cefalosporinas
1947	Descubrimiento del cloranfenicol
1948	Descubrimiento de la clortetraciclina
1952	Descubrimiento de la eritromicina
1956	Descubrimiento de la vancomicina
1957	Descubrimiento de la rifampicina
1959	Introducción de los nitromimidazoles
1960	Síntesis e introducción de la metilicina
1961	Introducción de la ampicilina
1962	Introducción del ácido nalidixico
1963	Descubrimiento de la gentamicina
1964	Introducción de las cefalosporinas
1970	Introducción de la trimetoprima
1972	Introducción de la minociclina
1980	Introducción de la norfloxacinina (fluoroquinolonas)
1993	Azitromicina y claritromicina
2000	Introducción del linezolid (oxazolidinonas)
2003	Introducción de la daptomicina (lipopéptidos)

Un desarrollo similar tuvieron las cefalosporinas a partir del núcleo químico 7-ACA.

El siguiente tipo de antibiótico sintético que llegó al mercado fue la trimetoprima, en 1970. Su combinación con el sulfametoxazol o con otras sulfonamidas significó un avance terapéutico indudable porque su mecanismo de acción involucraba la inhibición secuencial de una vía metabólica vital para las bacterias y su estructura química le permitía penetrar en la profundidad de los tejidos para el tratamiento eficaz de infecciones profundas.

Posteriormente se desarrollaron las fluoroquinolonas a partir del ácido nalidíxico, otro agente sintético. Las fluoroquinolonas resultaron una familia de drogas muy difundida debido a sus cualidades farmacocinéticas, su acción bactericida sobre un gran número de agentes patógenos y su baja toxicidad. Múltiples derivados de las fluoroquinolonas aparecieron desde entonces y aún siguen llegando a ser comercializados con mínimas diferencias respecto de sus antecesores.²¹

La exploración de nuevos compuestos continuó a un ritmo mucho más lento en los años subsiguientes. En los últimos 30 años solo han aparecido dos nuevas familias de drogas. Muchos de los nuevos agentes naturales descubiertos luego de los primeros años de gran intensidad eran en realidad derivados de familias ya conocidas, y la síntesis química muchas veces produce también sustancias de características similares a las ya existentes.

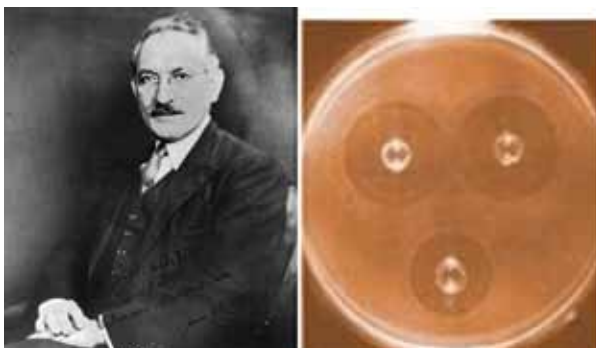
La Food and Drug Administration (FDA), el ente regulador de los medicamentos en los Estados Unidos de Norteamérica, aprobó un promedio de 2.9 nuevas drogas antibacterianas anuales durante los años 60, 2.2 drogas por año en los 90 y 1.6 drogas por año a partir del año 2000.²²

FUEGO

COCOANUT GROVE

En la década de 1940 el renovado interés por los antibióticos liderado por los microbiólogos del suelo estadounidenses también tuvo eco del otro lado del Atlántico, donde el patólogo Howard Florey y el bioquímico Ernst Chain continuaron los trabajos de Fleming en relación con la penicilina.²³

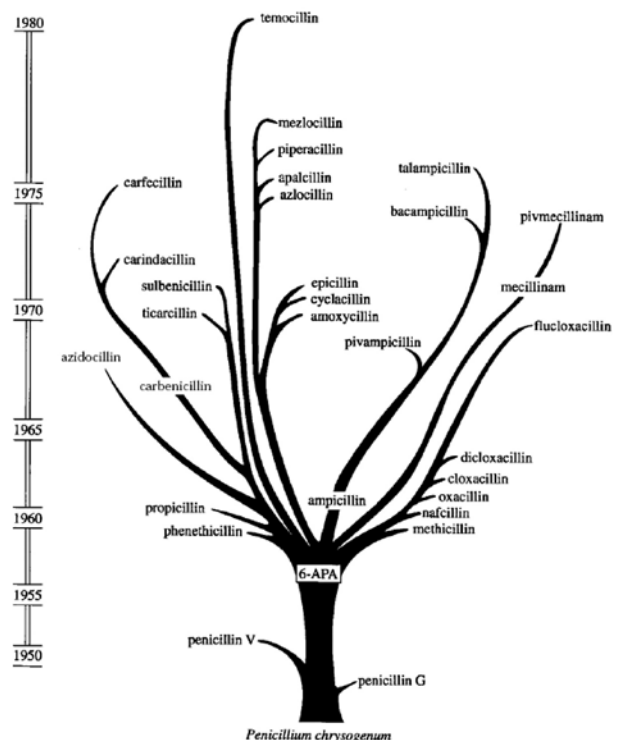
Figura 5. Selman Waksman y la estreptomicina.



En su laboratorio de la Universidad de Oxford lograron extraer la sustancia, mantenerla estable y descubrir cómo producirla en cantidad suficiente como para poder evaluarla en animales, y aun en algunos seres humanos con infecciones devastadoras. Los resultados de estas experiencias fueron sencillamente espectaculares y entusiasmaron a los científicos, que comenzaron a utilizarla en cuentagotas de acuerdo con la medida de sus posibilidades pero soñando con la posibilidad de una producción en masa del producto para que pudiera estar disponible para quien lo necesitara. Sin embargo, esta demanda requería la toma de decisiones políticas. Frente al silencio de las autoridades británicas, la respuesta llegaría finalmente desde los Estados Unidos.

El 28 de noviembre de 1942 el club nocturno Cocoanut Grove ubicado en el South End de la ciudad de Boston se encontraba colmado en su capacidad cercana a mil personas. Entre los asistentes al club de mayor predicamento en esos días estaban soldados que disfrutaban de algunos días de licencia en medio de la Segunda Guerra Mundial. De repente un fósforo encendido accidentalmente desencadenó la tragedia. En pocos minutos todo el local se encontraba ardiendo y la mayoría de los asistentes llegó a tiempo a escapar por la única puerta giratoria de la entrada de Piedmont Street. Con más de 450 muertos, el incendio de Cocoanut Grove se convertía así en una de las principales tragedias de la historia norteamericana.

Figura 6. Desarrollo de las penicilinas semisintéticas (adaptado de Rollinson G.N.).²⁰



na. Gran parte de las víctimas rescatadas del incendio fueron trasladadas a los dos hospitales más importantes de la ciudad. Y allí tuvo lugar otro hecho singular en ese episodio. Más de dos tercios de las víctimas que sobrevivieron las primeras 24 horas luego del siniestro tuvieron una evolución favorable, estableciendo una tasa de éxito nunca antes alcanzada en casos de incendios. Esto se debió a la combinación de varios factores: el uso de sulfadiazina que permitió controlar infecciones precoces producidas por estreptococos, el uso masivo por primera vez de plasma humano como expansor plasmático que permitió la reposición de líquidos tan importante en los pacientes quemados, y la disponibilidad de una nueva droga cuya producción se intensificó en los laboratorios de la compañía Merck en Nueva Jersey y que por decisión gubernamental fue enviada con escolta policial hasta el Massachusetts General Hospital de Boston, permitiendo el tratamiento de las severas infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* que sufrían las víctimas del incendio: el sueño de la disponibilidad de la penicilina comenzaba a hacerse realidad. Posteriormente al incendio de Coconut Grove, el Gobierno de los Estados Unidos y algunas compañías farmacéuticas tomaron la decisión de cooperar con Florey y sus colegas para la producción de penicilina en grandes cantidades. En 1944 la penicilina estuvo disponible para el público general y su aparición fue acompañada por una publicidad arrolladora (Fig. 7). Se la presentaba como la “bala mágica” de Ehrlich o directamente como un verdadero milagro. Se trataba de una droga nueva, que actuaba contra gérmenes hasta ese momento invulnerables, presentaba una toxicidad prácticamente irrelevante en relación con la de las sulfas y su uso no se encontraba limitado más que por la capacidad de fabricarla, dado que no fue sino hasta una década después cuando se

requirió una prescripción médica para su comercialización. En medio de la destrucción de la guerra, la gente, ávida de una esperanza, confiaba en la penicilina para lograr la curación de prácticamente cualquier enfermedad. El descubrimiento científico comenzaba a desandar su destino de mito. Sin embargo, los antibióticos, al establecer la lucha contra organismos vivientes con capacidad de adaptación al medio, son herramientas cuyo uso determina su propia destrucción. El uso –apropiado o no– de los antibióticos determina la aparición o la selección de gérmenes resistentes. Ya el propio Fleming había alzado una voz de precaución, conocedor de que las dosis insuficientes o los tratamientos interrumpidos de la penicilina favorecían el desarrollo de variantes de gérmenes sobre los que la penicilina no podía actuar. Fleming creía que el fenómeno de la autoprescripción de los antibióticos iría en detrimento de su eficacia. Ya en una entrevista para el *New York Times* del 26 de junio de 1945 dijo que “...la mayor posibilidad de daño con la automedicación es el uso de dosis tan pequeñas que, en lugar de eliminar la infección, eduquen a los microbios a resistir a la penicilina. A su vez estos gérmenes pueden ser transmitidos a otros individuos y por estos a otros hasta encontrar un huésped que desarrolle una septicemia o una neumonía que la penicilina no podrá tratar”. Hacia finales de la década de 1940 más de la mitad de los aislamientos hospitalarios de *Staphylococcus* eran resistentes.

RESISTENCIA

Desde muy temprano en la era antibiótica, la penicilina se utilizó indiscriminadamente en distintos productos de venta libre, desde pastillas para la garganta hasta ungüentos nasales y hasta cremas cosméticas; todo en respuesta al “clamor

Figura 7. Publicidad de la penicilina en los años 40.



de la gente por su droga milagrosa”. Este uso descontrolado favoreció el desarrollo de resistencia creciente contra la penicilina. Durante los años iniciales de utilización terapéutica de los antibióticos se creía que, al conocer los mecanismos por los cuales las bacterias generaban su resistencia, existiría siempre la posibilidad de sobrepasar este efecto mediante la síntesis de nuevos compuestos. Los laboratorios farmacéuticos rápidamente comenzaron a trabajar en el desarrollo de fármacos que no fueran susceptibles a las enzimas bacterianas que degradaban la penicilina. Y esta búsqueda dio por resultado la metilicina, que fue introducida en el mercado hacia 1960. La respuesta del lado de las bacterias no se hizo esperar: en 1961 se informaba desde Gran Bretaña la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina. Y en pocos años más estas cepas ya se habían diseminado en la mayor parte del mundo.^{24,25} La era de las penicilinas “resistentes a penicilinasas” había sido mucho más breve que lo que se esperaba (Tabla 2).²⁰ De hecho, los mecanismos bacterianos de resistencia no solo se restringen a las mutaciones identificadas por los pioneros de la antibioticoterapia, sino en realidad son muy variados y su selección secundaria al uso de antimicrobianos puede producirse con extrema rapidez.²⁶ En poco tiempo se pudo reconocer que la resistencia bacteriana incluso frente a las nuevas drogas semisintéticas se manifiesta de una forma mucho más acelerada que los tiempos que demandan la síntesis, el desarrollo y la experimentación de nuevos fármacos, en una competencia en la cual el desarrollo farmacéutico siempre está condenado de antemano.

AGUA

USO APROPIADO Y USO INAPROPIADO DE LOS ANTIBIÓTICOS

La difusión del mito de los antibióticos, en su eficacia y su seguridad, ha contribuido decisivamente a la sobreutilización que hoy existe, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio.

La migración progresiva del uso de estos fármacos a partir

de las infecciones graves que atestiguaron sus primeros “milagros” hacia infecciones más banales en busca de las mismas respuestas no tuvo en cuenta la propiedad de autolimitación de muchas de estas –en particular las infecciones del tracto respiratorio superior– ni, aun más, que en la realidad la mayoría ni siquiera responde a etiologías bacterianas. En 2002 el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos calculó que, si se restringiera la prescripción de antibióticos para las infecciones del tracto respiratorio superior, el consumo de antibióticos se reduciría en alrededor de un 40%.²⁷

Surge entonces el concepto del uso apropiado de los antibióticos, que implica no solamente la selección del mejor fármaco disponible según su espectro de acción sino su empleo solamente cuando sea necesario, en la dosis adecuada y por el tiempo correcto. En contraposición, se entiende el uso inapropiado de antibióticos como la situación en que demasiados pacientes reciben innecesariamente antibióticos –habitualmente de amplio espectro– por la vía equivocada, en la dosis incorrecta o por demasiado tiempo.²⁸

Por esto, la emergencia de resistencia es producto de la cantidad de antibióticos que se consumen en un área geográfica determinada en el mismo tiempo, y también de cuántas personas se encuentran involucradas en este consumo, dado que mientras mayor sea el número de los destinatarios, mayor será el riesgo de la utilización de concentraciones subterapéuticas. Basándose en los parámetros antedichos, Stuart Levy propuso el concepto de “densidad de selección” de bacterias resistentes, que brinda un marco referencial para el análisis del problema.²⁹

El uso apropiado de los antibióticos constituye un área de suma importancia en la terapéutica. Si bien este uso puede inducir el desarrollo de resistencia, su mantenimiento no solo es inevitable sino que es algo realmente deseable en el presente y para el futuro. Es en el uso inapropiado de los antimicrobianos donde hay que centralizar las tareas de control, restricción y –fundamentalmente– educación, tanto del

Tabla 2. Descripción de la resistencia a las principales familias de antimicrobianos en relación con el año de su aparición

Agente	Aprobación FDA	Informe de resistencia	Mecanismo
Penicilina G	1943	1940	Producción de penicilinasas
Estreptomicina	1947	1947	Mutación de proteína ribosomal S12
Tetraciclina	1952	1952	Eflujo
Penicilina + tetraciclina (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> y enterobacterias)	1943 y 1952	1976 y 1980	β -lactamasas de amplio espectro y bombas de eflujo de tetraciclinas
Metilicina	1960	1961	MecA (Mutación de PBP2a)
Ácido nalidixico	1964	1966	Mutación de topoisomerasa
Gentamicina	1967	1969	Enzimas inactivadoras
Cefotaxima	1981	1981 1983	β -lactamasa AmpC β -lactamasa de espectro ampliado (ESBL)
Linezolid	2000	1999	Mutación de ARN 23S

personal de la salud como del público usuario en general. En este sentido muchos expertos han expresado su llamado de atención y existen diversas iniciativas tanto gubernamentales como independientes que promueven la educación para el uso apropiado de los antibióticos.³⁰⁻³² Una de las más relevantes es la Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA) formada como una organización sin fines de lucro en 1981 y que cuenta con capítulos locales en la mayoría de los países del mundo (<http://www.tufts.edu/med/apua/>).

OTROS USOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

La explosión del uso de los antibióticos en la segunda mitad del siglo pasado tuvo repercusiones ajenas a la terapéutica humana muy diversas, y algunas de ellas hasta verdaderamente insólitas.

La mayoría de los animales criados para consumo reciben o están expuestos a algún tipo de antibiótico durante el curso de su vida. En muchos casos los animales reciben antibióticos, como en el caso de los seres humanos, para el tratamiento de infecciones. Pero también estos fármacos son utilizados para el tratamiento de los ambientes de desarrollo de distintos animales y, durante mucho tiempo, también se emplearon como factor de promoción del crecimiento. Estos usos generan principalmente la difusión de concentraciones subterapéuticas, hecho que, en asociación con los tiempos prolongados de exposición, determina un incremento consecuente del riesgo de inducir el desarrollo de cepas resistentes. Los antibióticos administrados en animales tienen asimismo más posibilidades de recircular en el medio ambiente a través de las deposiciones, en conjunto con los gérmenes resistentes que hubieran sobrevivido al antibiótico en el tracto intestinal. La selección de resistencia constituye un problema reconocido globalmente por el uso de concentraciones subóptimas de antibióticos con fines no terapéuticos, y en varios países su uso para algunos de estos fines se encuentra hoy prohibido.³³ Algunos de los antibióticos empleados con fines agropecuarios inicialmente no terapéuticos eran idénticos a los utilizados en seres humanos (p. ej., clortetraciclina para el crecimiento de aves de corral), y en estos casos la

relación entre la administración del antibiótico y el desarrollo de cepas bacterianas resistentes es más fácil de evidenciar, aunque en los últimos años se ha podido confirmar la vinculación entre antibióticos de uso animal exclusivo y el impacto ecológico sobre las bacterias que afectan a los seres humanos a partir de la similitud estructural con antibióticos de uso médico (p. ej., el riesgo de desarrollo de enterococo resistente a vancomicina por el uso de su análogo estructural avoparcina, la similitud entre la virginiamicina y el Synercid, o entre la tilosina y los antibióticos macrólidos).^{34,35} La mayor parte de los antibióticos empleados en uso animal se focaliza en corderos, caballos, perros y gatos. Aunque también otro tipo de animales se expone en alguna medida a los antimicrobianos: por ejemplo, el uso de oxitetraciclina se encuentra muy difundido en la apicultura, así como otros antibióticos se emplean en la cría de algunos tipos de peces. La oxitetraciclina, la sulfamerazina (derivado sulfonamídico) y la ormetoprima (análogo de trimetoprima) se utilizan en el tratamiento de la infección por *Aeromonas* y *Edwardsiella* en el bagre, y en otras enfermedades infecciosas del salmón y la trucha.

Y la lista de usos parece ampliarse indefinidamente.

PENSAMIENTOS FINALES

Vivimos en la era terapéutica de los antibióticos. Ellos han modificado no solamente nuestra respuesta ante las infecciones sino muchos otros aspectos de la vida cotidiana. En su historia han intervenido muchas de las mentes más brillantes de la ciencia a lo largo de la historia. Y constituyen un instrumento insustituible que ha prolongado nuestra expectativa de vida pero a la vez ha condicionado su eficacia al uso que les sepamos dar.

Probablemente no hay en la terapéutica agentes como los antimicrobianos que, de una manera tan específica, logren muchas veces la cura de enfermedades. Su eficacia y seguridad han sustentado el mito sobre su uso en áreas tan diferentes como el tratamiento médico de pacientes en estado crítico y la automedicación para procesos patológicos banales. En gran medida el uso inapropiado de los antibióticos se basa en la creencia y persistencia de algunas de las "falacias" más difundidas a través de las décadas (Tabla 3). La sucesión de estas falsas presunciones en conjunto con la falta de diagnóstico etiológico de muchas infecciones y la desidia con la que se han utilizado estas drogas generan muchas veces "espirales empíricas" que solo conducen a la ineficiencia del gasto y a la resistencia de los gérmenes, alejándonos cada vez más del objetivo inicial.³⁶ Sabemos que representan un tesoro pero nunca los hemos tratado de esa forma.

Los antibióticos son agentes altamente eficaces, que generan un profundo impacto sobre el individuo que los recibe de manera apropiada. Pero son también drogas que generan un impacto sobre la comunidad, al modificar las floras bacterianas naturales.

Tabla 3. Principales "falacias" sobre el uso de los antimicrobianos (modificado de Kim J.H., Gallis H.A.)³⁶

Espectros más amplios determinan mejores resultados
La falta de respuesta inmediata implica falla en la cobertura antibiótica
Frente a la duda, cambiar el esquema antibiótico
A más enfermedades, mayor número de antibióticos
Las infecciones requieren tratamiento inmediato
Respuesta al tratamiento implica confirmación del diagnóstico
Los antibióticos no son tóxicos
A enfermedades más graves, antibióticos más amplios
A enfermedades más graves, antibióticos más nuevos

En este sentido, cada situación de uso de antibióticos condiciona la próxima. Además, el uso de un antibiótico puede generar o seleccionar resistencia no solamente frente a sí mismo sino también para otros agentes estructuralmente relacionados. Por eso el tratamiento antibiótico tiene un impacto individual –como cualquier otro agente terapéutico– pero también tiene un impacto “ecológico” que

no debe soslayarse. En muchos casos estos impactos pueden tener sentidos diferentes y hasta opuestos.³⁷⁻³⁹ Limitar el uso de los antibióticos a aquellas situaciones en las que son estrictamente necesarios es la llave para comenzar a transitar por un camino diferente que permita vislumbrar para el mayor descubrimiento terapéutico del siglo XX un futuro sustentable.

REFERENCIAS

- 1- Huxtable RJ. A brief history of pharmacology, therapeutics and scientific thought. *Proc West Pharmacol Soc.* 1999;42:181-223.
- 2- Hunting P. The worshipful Society of Apothecaries of London. *Postgrad Med J.* 2004;80(939):41-4.
- 3- Bordenave G. Louis Pasteur (1822-1895). *Microbes Infect.* 2003;5(6):553-60.
- 4- Hayward JA. Historia de la medicina. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 1989.
- 5- Dubós R Pasteur. Barcelona: Salvat; 1985.
- 6- Schwartz M. The life and works of Louis Pasteur. *J Appl Microbiol.* 2001;91(4):597-601.
- 7- Zetterström R. Robert Koch (1843-1910): investigations and discoveries in relation to tuberculosis. *Acta Paediatr.* 2006;95(5):514-6.
- 8- Waksman SA. Definition of antibiotics. *Antibiotic Med Clin Ther.* 1956;2(2):82-6.
- 9- Levy S. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. New York: Premium; 1992.
- 10- Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1079-80.
- 11- Gensini GF, Conti AA, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J Infect.* 2007;54(3):221-4.
- 12- Bentley R. The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspect Biol Med.* 2005;48(3):444-52.
- 13- 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.
- 14- Flemming A. The discovery of penicillin. *Br Med Bull.* 1944;2(1):4-5.
- 15- Fielding J. History of penicillin. *Lancet.* 1980;1(8158):43-4.
- 16- Sykes R. Penicillin: from discovery to product. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):778-9.
- 17- Edwards DI. History of antimicrobial chemotherapy. En: Edwards DI, editor. *Antimicrobial drug action.* London: Macmillan; 1980. p. 3-7.
- 18- Waksman SA. Selman Abraham Waksman, Ph.D. 22 July 1888-16 August 1973. Who “discovered” streptomycin? *Ann Intern Med.* 1973;79(5):646.
- 19- Zetterström R. Selman A. Waksman (1888-1973) Nobel Prize in 1952 for the discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):317-9.
- 20- Rolinson GN. Forty years of beta-lactam research. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(6):589-603.
- 21- Norris S, Mandell GL. The quinolones: history and overview. En: Andriole VT, editor. *The quinolones.* San Diego: Academic Press; 1988. p.1-22.
- 22- Powers JH. Antimicrobial drug development—the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 4:23-31.
- 23- Ligon BL. Sir Howard Walter Florey—the force behind the development of penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(2):109-14.
- 24- Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J.* 1961;1(5219):124-5
- 25- Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, et al. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(17):9865-70.
- 26- Bush K. Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 4:10-7.
- 27- Emmer CJ. Rapid diagnostic testing for URIs in children: impact on physician decision making and costs. *Infect Med.* 2002;19:160.
- 28- Gould IM. Antibiotic policies and control of resistance. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(4):395-400.
- 29- Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am.* 1998;278(3):46-53.
- 30- Cohen R. Approaches to reduce antibiotic resistance in the community. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(10):977-80.
- 31- Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26 Suppl 3:S170-5.
- 32- Doern GV. Optimizing the management of community-acquired respiratory tract infections in the age of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4(5):821-35.
- 33- Phillips I. Withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(2):101-7.
- 34- Smith DL, Dushoff J, Morris JG. Agricultural antibiotics and human health. *PLoS Med.* 2005;2(8):e232.
- 35- Smith DL, Johnson JA, Harris AD, et al. Assessing risks for a pre-emergent pathogen: virginiamycin use and the emergence of streptogramin resistance in *Enterococcus faecium*. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(4):241-9.
- 36- Kim JH, Gallis HA. Observations on spiraling empiricism: its causes, allure, and perils, with particular reference to antibiotic therapy. *Am J Med.* 1989;87(2):201-6.
- 37- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(4):347-54. Errata en: *Emerg Infect Dis* 2002;8(5):540.
- 38- Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1925-32.
- 39- Nord CE. Studies on the ecological impact of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9(7):517-8.