

Artículo original

Los antibióticos, las balas mágicas.

The antibiotics, the magic bullets

Morales Méndez Antonio

Grupo Biomoléculas Orgánicas. Instituto de Investigaciones Alfredo Usubillaga del Hierro. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida CP 5101, Venezuela

Recibido: 09 de septiembre de 2024 –Aceptado: 25 de enero de 2025

RESUMEN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por seres vivos que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos. Son utilizados en el tratamiento de infecciones por bacterias. Por su efectividad son denominadas balas mágicas. Fue Alexander Fleming quien accidentalmente en un cultivo de una bacteria observó su destrucción en los alrededores de un hongo que lo contaminaba, en 1928. Se lo atribuyó a una sustancia que se formaba en la fermentación del hongo, que no pudo aislar puro, la cual llamó penicilina. Años después aislada en grandes cantidades y utilizada en la II Guerra Mundial, evitó la muerte de cientos de miles de heridos. El descubrimiento de los antibióticos, la anestesia y la asepsia, revolucionó la sanidad. Para evitar la resistencia de las bacterias a la penicilina se han generado un gran número de antibióticos. Se recomienda evitar el uso indiscriminado de los antibióticos y se insiste que debe ser por prescripción médica. Los antibióticos, por interés comercial, son considerados productos.

PALABRAS CLAVE

Antibióticos, balas mágicas, resistencia, producto.

ABSTRACT

Antibiotics are chemical substances produced by living beings that inhibit the growth of pathogenic microorganisms. They are used in the treatment of bacterial infections. Due to their effectiveness, they are called magic bullets. It was Alexander Fleming who accidentally observed its destruction in a culture of a bacteria in the surroundings of a fungus that contaminated it, in 1928. He attributed it to a substance that was formed in the fermentation of the fungus, that he could not isolate pure, so he called penicillin. Years later, isolated

in large quantities and used in World War II, it prevented the death of hundreds of thousands of wounded. The discovery of antibiotics, anesthesia and asepsis revolutionized healthcare. To prevent bacterial resistance to penicillin, a large number of antibiotics have been generated. It is recommended to avoid the indiscriminate use of antibiotics and it is insisted that it must be by medical prescription. The antibiotics, by commercial interest, are considered commodity.

KEY WORDS

Antibiotics, magic bullets, resistance, commodity.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por seres vivos o derivados sintéticos, que matan o impiden el crecimiento de microorganismos patógenos [1]. Son utilizados en el tratamiento de infecciones por bacterias, por lo que también se les conoce como antibacterianos.

Se utilizan en medicina para combatir infecciones provocadas por gérmenes. Por lo general presentan toxicidad selectiva, superior a la que tienen los invasores del huésped en el que se hospedan; a veces se resisten a la acción medicamentosa y pueden afectar la microbiota normal del organismo, además, los antibióticos colaboran con las defensas del individuo para controlar las infecciones. Un antibiótico se considera bacteriostático si impide el crecimiento de los gérmenes y bactericida si los destruye, aunque también pueden producir ambos efectos.

En sí, un antibiótico es una sustancia secretada por un microorganismo que pueden afectar a otros microorganismos. El término fue utilizado por primera vez en 1942 [2], para describir las formulaciones antagonistas al

crecimiento de microorganismos derivadas de otros organismos vivos. Ello excluye a aquellas sustancias naturales, como el jugo gástrico y el peróxido de hidrógeno, que pueden matar a un microorganismo intruso y ajeno al organismo donde se encuentran. En la actualidad el término antibiótico se usa para incluir a los antimicrobianos sintéticos o quimioterapéuticos tales como las quinolonas [3], sulfamidas y otros productos naturales con propiedades antibióticas descubiertas empíricamente.

El objetivo del tratamiento con antibióticos es acabar con el microorganismo patógeno. Ello exige seguir una posología que apunte al foco de la infección con suficiente concentración para inhibir el crecimiento del agente maligno durante un lapsus de tiempo razonable. La automedicación con antibióticos supone un problema para la salud pública, pues la inadecuada selección e incorrecta dosificación, puede generar poblaciones de bacterias resistentes al mismo. Por otro lado, los antibióticos y los antimicrobianos, son inofensivos a las enfermedades virales, por lo que no debe usarse para estos fines.

A pesar de la importancia de los antibióticos para el tratamiento de las enfermedades de los humanos causadas por bacterias, tales como la tuberculosis o la lepra, su aislamiento e identificación no se hizo hasta escasamente un poco más de un siglo. No obstante, se conoce que, en la China de hace más de dos milenios y medio, el uso posológico de la cuajada mohosa de soja producía beneficios curativos sobre ciertas infecciones. Asimismo, en otras civilizaciones antiguas, entre ellas la egipcia y la griega, usaban mohos y ciertas plantas para el tratamiento de infecciones por el contenido de antibióticos. Este fenómeno recibe el nombre de antibiosis, principio que fue descrito por L. Pasteur y R. Koch en 1877 [4], cuando observaron que un bacilo en el aire podía inhibir la bacteria *Bacillus anthracis*.

A la penicilina descubierta en 1897 por el francés E. Duchesne en los hongos del género *Penicillium*, no se le dio importancia por la comunidad científica de la época. Puede decirse que la terapéutica moderna con los antibióticos comenzó en Alemania con el desarrollo del Salvarsan® por P. Ehrlich en 1909, para combatir a la sífilis, un grave látigo para la salud desde hacía tiempo, que luego se utilizó también para otras infecciones motivadas por espiroquetas.

Más adelante, en 1928, cuando A. Fleming, en Londres, Inglaterra, cultivaba una bacteria en un disco de agar agar contaminado accidentalmente por un hongo observó que los alrededores del mismo se liberaron de la bacteria. Este detalle le llamó la atención, y lo dio a conocer a través de una publicación científica, ya que el fenómeno solo se explicaba si el hongo secretaba una sustancia que inhibía el crecimiento de la bacteria. Aunque por los métodos de la

época no pudo aislar la sustancia en estado puro, la denominó penicilina por encontrarse en una especie de hongo del género *Penicillium* (*P. notatum*). Diez años después en Oxford, los trabajos de E. Chain y H. W. Florey, lograron purificarla y comprobar la eficiencia contra las infecciones bacterianas. Los múltiples heridos provocados con el estallido de la II Guerra Mundial, hizo que se invirtiesen recursos en la investigación y purificación de la penicilina, lo que se logró exitosamente con un equipo liderado por H. Florey, en 1940 [5, 6]. Fue por ello que el uso de los antibióticos se generalizó a partir de 1943, al trasladarse Florey y su equipo a los Estados Unidos al conseguir mejores condiciones para el desarrollo del proyecto y aislarla en cantidades masivas.

El descubrimiento de los antibióticos, de la anestesia y la asepsia, aunado a la adopción de medidas higiénicas (lavado de manos y uso de materiales estériles), revolucionó la sanidad. Por ello a los antibióticos se les conoce con el nombre popular de "balas mágicas" [7], término usado por Ehrlich, por hacer blanco en los microorganismos sin dañar al huésped.

Mecanismo de acción

Los antibióticos actúan sobre las bacterias, mediante mecanismos que debilitan ciertas cualidades de cada organismo con el fin de desarticular la invasión, como son:

Pared celular

Algunos antibióticos ejercen su función en las estructuras intracelulares, por lo que serían ineficaces si no rompen la pared celular, ya que es en el interior de la célula donde se biosintetiza la estructura exterior de los mismos. Muchos antibióticos van dirigidos a evitar la síntesis o construcción de la pared celular, conformada por capas de peptidoglicano, que no interfiere con los componentes intracelulares. Ello permite alterar la composición intracelular del microorganismo por medio de la presión osmótica. La maquinaria intracelular permanece intacta, por lo que aumenta la presión interna sobre la membrana hasta que cede para liberar el contenido celular al exterior, muriendo la bacteria [8, 9].

Membrana celular

Ciertos antibióticos pueden lesionar directa o indirectamente la membrana celular de las bacterias y algunos hongos. Los antibióticos del tipo polimixinas, que actúan como surfactantes o detergentes, reaccionan con los lípidos de las membranas celulares de las bacterias, destruyendo su permeabilidad. Los elementos hidrosolubles y tóxicos para el germen entran de esa forma en el interior de la célula, matándolo [8, 9].

Acción sobre los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y proteínas

Algunos antibióticos bloquean la síntesis de ADN, ARN, ribosomas, ácidos nucleicos o de las enzimas que participan en la síntesis de las proteínas, dando lugar a proteínas defectuosas, que afectan a la sobrevivencia de las bacterias [8, 9].

Criterios para el uso de los antibióticos

Los antibióticos solo deben ser usados bajo prescripción médica. Durante su tratamiento se recomienda no consumir bebidas alcohólicas [10, 11] que, aunque en su mayoría no inhiben la acción antibiótica, producen efectos secundarios que pueden promover reacciones indeseables. Asimismo, el alcohol compite con enzimas del hígado, variando la concentración de la droga en la sangre y por tanto la efectividad, como sucede en el caso del metronidazol, algunas cefalosporinas, eritromicinas, y otros.

Consideraciones a tener en cuenta para el tratamiento con los antibióticos:

- 1-Conocimiento de la historia del paciente, básico para indicar el tratamiento
- 2-Cultivo y antibiograma
- 3-Biodisponibilidad
- 4-Edad y peso del paciente
- 5-Embarazo y lactancia
- 6-Alergias
- 7-Vía de administración
- 8-Condiciones generales del paciente
- 9-Dosificación
- 10-Duración del tratamiento
- 11-Gravedad del caso
- 12-Estado inmunológico del paciente
- 13-Disponibilidad del medicamento

Efectos adversos

Los efectos secundarios pueden ser numerosos y dependen tanto del antibiótico como del paciente. Entre ellos se incluyen fiebre, náuseas y ciertas reacciones alérgicas. Uno de los más comunes es la diarrea [12, 13], ya que el antibiótico afecta el desarrollo normal de la microbiota intestinal provocando la proliferación de otros gérmenes malignos. Estos desajustes no atañen solo al sistema digestivo, sino también, en el caso de las mujeres alteran la microbiota vaginal, por la infección con el hongo *Candida* ocasionando la candidiasis [14]. La interacción medicamentosa con otros fármacos puede provocar también efectos secundarios, como es el riesgo de dañar un tendón cuando se combinan antibióticos del grupo de las quinolonas y corticosteroides.

Existe la hipótesis de que algunos antibióticos interfieren la función de las píldoras anticonceptivas [4], aunque no

existen trabajos determinantes sobre este particular; más bien la mayoría de las investigaciones sostienen que los antibióticos no afectan a los anticonceptivos orales.

Abuso de los antibióticos

El tratamiento con antibiótico es impropio para combatir enfermedades no bacterianas con fiebre, como puede ser una infección viral, un catarro o una gripe.

Tampoco se recomienda interrumpir el tratamiento cuando se aprecia mejoría y la infección comienza a ceder. Ello podría llevar a la aparición de poblaciones bacterianas que desarrollen resistencia antibiótica.

1- En el caso de los animales

Se debate sobre la conveniencia o no de incluir los antibióticos en la dieta normal de los animales de granja [15]. Los opositores de esta práctica aducen a que podría ocasionar resistencia a los mismos, incluyendo a bacterias que afectan a los humanos, tales como especies de los géneros *Salmonella*, *Escherichia coli* y *Enterococcus*. Por otra parte, la emisión de gases del ganado tratado con tetraciclinas aumenta con respecto a los gases emitidos en los excrementos de ganado no tratados con antibióticos [16]. No obstante, se siguen utilizando porque el suministro hace que disminuya el grosor de los intestinos, mejorando la absorción de los alimentos e incrementado el peso de los animales, por tanto, se transforma en ganancia económica para los ganaderos. Por eso no extraña, que cientos de miles de toneladas de antibióticos sean utilizadas en las granjas de ganado, cerdos y gallinas para acelerar el engorde y prevenir enfermedades [17].

2- En el caso de los humanos

Se considera que los médicos prescriben en demasía tratamientos con antibióticos a enfermos del tracto respiratorio, ya que solo uno de cuatro lo requiere. El uso excesivo de antibióticos sin consulta médica se considera inadecuado. Es una política sanitaria errada hacer profilaxis general con antibióticos para evitar la proliferación de cualquier tipo de microorganismo [18].

Uso prudente de antibióticos

Para evitar los efectos adversos para la salud por el uso inadecuado de los antibióticos se recomiendan ciertas medidas a tomar por las autoridades sanitarias, que deben cumplir las entidades y profesionales para promover un uso racional de los mismos. Estas acciones incluyen:

1-Formación de los profesionales, tanto de los que ejercen la medicina como de los que expenden las sustancias medicamentosas.

2-Información a la población general, en especial a la que hace uso frecuente del consumo de antibióticos, por ejemplo, a las que abusan en las infecciones respiratorias de la población infantil.

3-Control de la dispensación de los medicamentos con antibióticos por parte de las farmacias.

Resistencia a los antibióticos

Uno de los efectos adversos del mal uso de los antibióticos es que las bacterias se vuelvan resistentes a los mismos. Por ello se requiere que todos los organismos infectantes sean eliminados para evitar la aparición de una resistencia microbiana. Si una reducida subpoblación lograra sobrevivir al tratamiento, se volverían a multiplicar, y se prepararían para defenderse del mismo depredador, por lo que procedería cambiar de tratamiento, ya que la supervivencia proviene de la resistencia de las bacterias que sobrevivieron y fue transmitida a los descendientes [19].

La multiplicación de la tuberculosis, una enfermedad supuestamente controlada, se debe a que el estafilococo que la provocaba se volvió resistente a la penicilina, y solo es susceptible de eliminar si se le ataca con antibióticos más potentes [20].

Los pacientes que se infecten con bacterias resistentes y con pocas defensas tienen una convalecencia más larga, y como resultado tienen como riesgo de que la infección se pueda convertir en letal.

El uso de antibióticos de bajo costo se ve limitado por el conocimiento de la bacteria a atacar. El uso de antibióticos menos comunes, por tanto, más caros, conlleva también a que los gérmenes patógenos se vuelvan resistentes.

La resistencia a los antibióticos puede darse por los siguientes motivos:

- 1-La inactivación o modificación del medicamento
- 2-Alteración del sitio diana del antibiótico
- 3-Alteración de la ruta metabólica inhibida por el antibiótico
- 4-Producción de mecanismos que disminuyan la acción del antibiótico

La resistencia adquirida por un germen patógeno es transmitida por sus genes a los descendientes. La resistencia también puede ser transmitida de una bacteria a otra por la fragmentación de los cromosomas, por los llamados plásmidos. Los plásmidos permiten a las bacterias transmitir las resistencias a otras bacterias, aun siendo de especies diferentes.

Alternativa a los antibióticos

Actualmente, están surgiendo alternativas a los antibióticos, mediante los llamados bacteriófagos [21], que emplean un grupo de virus para invadir a las bacterias y afectar la programación genética que promueve la resistencia a los antibióticos. Esto todavía está en estudio, por lo tanto, se administra en forma limitada.

Por su parte, las bacterioxinas son toxinas producidas por bacterias para inhibir el crecimiento de las bacterias, por lo

que se han estudiado algunas de estas sustancias para utilizarlas como antibióticos [22].

Producción comercial

Como ya se mencionó, no fue hasta 1938, que Florey y Chain, tomaron la idea de Fleming para producir la penicilina comercialmente en Oxford (Inglaterra). Sin embargo, se trasladaron a los Estados Unidos, país que le proporcionaba mejores facilidades industriales, y podían desarrollar proyectos para la producción masiva de la penicilina. Poco antes de finalizar la II Guerra Mundial, la penicilina estaba disponible para todo el mundo.

Los antibióticos más comunes son producidos por el cultivo extensivo de hongos, que se someten luego a fermentación de los que se extrae el principio activo por métodos de purificación. La biotecnología se ha esmerado en incrementar la productividad de las cepas empleadas [23]. Las cepas empleadas en la actualidad producen miles de veces más que las originales de la época de Fleming.

El abanico de antibióticos conocidos ha aumentado desde cerca de 500 en 1960 hasta más de 10 mil en 1994 [24], obtenidas de varias especies y géneros de hongos. Más de la mitad son producidos por especies del género *Streptomyces* [25].

En 1980, el antibiótico más producido era la cefalosporina, seguido de la ampicilina y la tetraciclina. Se considera que la producción mundial de antibióticos superó las 100 mil toneladas, con ventas en los Estados Unidos cercanas a los mil millones de dólares. En la actualidad las ventas globales en el mercado superan los 20 mil millones. El costo de introducir un nuevo antibiótico en el mercado, desde su investigación y desarrollo es de 1.200 millones de dólares. Las industrias de antibióticos entran en el mercado de valores, porque son considerados productos químicos [23], y por lo tanto participan en las principales bolsas de valores del mundo.

Los procesos de producción industrial de los antibióticos se originan por el cultivo de hongos específicos, en grandes tanques de acero inoxidable, entre 100-150 mil litros de volumen, en medio de líquido. La concentración de oxígeno, la temperatura, el pH y los nutrientes son debidamente controlados para cada microorganismo. Pasado un tiempo, cuando la producción por fermentación en el cultivo se considera óptima en el metabolito secundario, el antibiótico, se paraliza. Luego es extraído y purificado, por la técnica que se considere conveniente, para obtenerlo como sustancia cristalina.

Dentro de los hongos, las especies del género *Streptomyces* son las más requeridas para la búsqueda de nuevos antibióticos, manipulando genéticamente la producción de los ribosomas para producir nuevos y mejores

antibióticos [26].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. 19ª edición. Madrid (España): 1970.
- [2] Strohl WR. Biotechnology of Antibiotics. En: *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 2da Edición. CRC Press, USA. 1997.
- [3] Goodman LS, Gilman AG. Fármacos antimicrobianos, Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de las vías urinaria. En: 9 Edición. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Nueva York (Estados Unidos): Pergamon Press; 1996.
- [4] Landsberg H. Prelude to the discovery of penicillin. *Isis*. 1949; 40 (3): 225-227.
- [5] Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacol*. 2008; 82 (3): 171-179.
- [6] Macfarlane, G. Fleming (I y II). Barcelona (España): Salvat; 1985.
- [7] Levin JO. Conceito de "bala mágica". *Recanto das Letras*. 2007. [Acceso: 30 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.recantodasletras.com.br/ensaios/379763>
- [8] Kasper D, Harrison T. Fundamentos de la terapéutica de las enfermedades bacterianas. En: 16ª Edición. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Ciudad de México (México): McGraw-Hill. 2006.
- [9] Dewick P. *Medicinal Natural Products, A Biosynthetic Approach*. 3ª Edición. Inglaterra (Reino Unido): Wiley. 1998.
- [10] Flórez J. *Farmacología humana*. 6ª edición. Barcelona (España): Elsevier Masson. 2014
- [11] Steckelberg J. Antibiotics and alcohol: Should I avoid mixing them? [Mayo Foundation for Medical Education and Research] [Acceso: 30 de Enero de 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/expert-answers/antibiotics-and-alcohol/faq-20057946>
- [12] Schroder O, Gerhard R, Stein J. Antibiotic-Associated Diarrhea. *Z Gastroenterol*. 2006; 44 (2): 193-204.
- [13] Pirotta MV, Garland SM. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2006; 44 (9): 3213-3217.
- [14] Cuppett M, Walsh KM. *Medicina general aplicada al deporte*. 1ª Edición. Madrid (España): Elsevier. 2007.
- [15] Antimicrobial (Drug) Resistance. [National Institute of Allergy and Infectious Diseases] [Acceso: 29 de Enero 2025]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/research/antimicrobial-resistance>.
- [16] Hammer TJ, Fierer N, Hardwick B, Simojoki A, Slade E, Taponen J, Viljanen H, Roslin T. Treating cattle with antibiotics affects greenhouse gas emissions, and microbiota in dung and dung beetles. *Proc R Soc*. 2016; 25(283): 1831-1838.
- [17] Nisha AR. Antibiotic Residues - A Global Health Hazard. *Vet World*. 2008; 1 (12): 375-377.
- [18] Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA. Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction. *Ann Emerg Med*. 2007; 50 (3): 213-220.
- [19] Fresno C. El diseño de nuevos antibióticos. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2001; 17 (2): 196-199.
- [20] Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez S, Romeo et al. Portadores nasofaríngeos de neumococo antibiótico-resistente en niños asistentes a guardería. *Salud Pública Méx*. 2002; 44 (1): 26-32.
- [21] Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *PNAS USA*. 2007; 104 (27): 11197-11202.
- [22] Farkas-Himsley H. Bacteriocins--are they broad-spectrum antibiotics? *J .Antimicrob Chemother*. 1980; 6 (4): 424-426.
- [23] Laskin AI, Bennett JW, Gadd GM. *Advances in Applied Microbiology*. 1ª Edición. San Diego (Estados Unidos). Elsevier 2008.
- [24] Shu-Jen Chiang. Strain improvement for fermentation and biocatalysis processes by genetic engineering technology. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2004; 31 (3): 99-108.
- [25] Bhattacharyya BK, Pal SC, Sen SK. Antibiotic production by *Streptomyces hygroscopicus* D1.5: Cultural effect. *Rev Microbiol*. 1998; 29 (3): 167-169.
- [26] Wang G, Hosakam T, Ochi K. Dramatic Activation of Antibiotic Production in *Streptomyces coelicolor* by Cumulative Drug-Resistance Mutations. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74 (9): 2834-2840.

Antonio Morales Méndez: Licenciado en Ciencias Químicas, Universidad de La Laguna, Sobresaliente Cum Laude, 1963. Profesor Ayudante Clases Prácticas Química

Orgánica 1964, Universidad de La Laguna. Doctor en Ciencias Químicas, ULL, Sobresaliente Cum Laude, mayo 1966. Profesor Asistente, contratado, Centro de Ciencias, ULA 1967. Profesor del Postgrado de Tecnología de la Madera, Facultad de Ciencias Forestales, ULA 1968. Profesor fundador Facultad de Ciencias ULA 1970. Profesor Universidad Metropolitana, Caracas, 1971. Profesor Facultad de Farmacia, ULA, desde julio 1971. Doctor of Philosophy (D. Phil), Oxford University, Julio 1977. Representante Principal Facultad de Farmacia, CDCHTA 1978-1984. Promotor y Coordinador de la Comisión Científica, Facultad

de Farmacia 1980. Profesor Titular desde marzo 1981. Profesor fundador del Postgrado en Química de Medicamentos, abril 1982. Coordinador del Postgrado en Química de Medicamentos 1990. Asesor de la OEA (Organización Estados Americanos) en El Salvador, abril-mayo 1992. Jubilado desde el 15 de enero de 1994. Autor de la portada que, ganó por concurso, de la Revista de La Facultad de Farmacia en 2008. Honrado con la Distinción Bicentenario, 2008 y Poggioli Chuecos, 2016. lostopes@yahoo.es.

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-881X>.